

La vacuna contra la tuberculosis: entre viejas y nuevas tecnologías

Las enfermedades infecciosas causan más de 17 millones de muertes por año en el mundo. Figuran entre estos "líderes de la muerte" las infecciones respiratorias agudas, con 3.9 millones, la tuberculosis (TB) con 3.0 millones, las diarreas con 2.7 millones, el paludismo con 1.5 millones, la hepatitis B con 1.0 millón y el HIV/SIDA con 1.1 millón de muertes¹.

Cada año, mueren con TB aproximadamente 170 000 niños en el mundo. El número de casos ha ido en aumento en las dos últimas décadas, aun en Estados Unidos de América (EUA), donde el número de menores de 15 años enfermos de TB aumentó en 35% entre 1985 y 1992².

La terapia actual de la TB es altamente efectiva. Sin embargo el mal uso de los medicamentos y el abandono del tratamiento han dado lugar a la emergencia de la resistencia y multiresistencia a los quimioterápicos, reduciendo su eficacia global. Por otra parte, el aumento del número de personas altamente susceptibles a enfermar de TB, por inmunodepresión debida a desnutrición, enfermedades o terapias inmunosupresoras, también contribuye a mantener o aumentar la incidencia.

El diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo y con alta cobertura son el instrumento fundamental para controlar la TB, sin embargo no es suficiente para su *eliminación*, que es ya el objetivo en algunos países industrializados de baja incidencia. Para ello parece necesario combinar tratamiento y terapia preventiva con la vacunación³.

La vacunación ha sido y es el factor determinante de la disminución de la morbilidad y mortalidad de diversas enfermedades infecciosas. La erradicación de la viruela, la desaparición de la poliomielitis en gran parte del mundo, así como la notable disminución en la incidencia del sarampión, son logros de los programas de vacunación¹. Las vacunas se ubican entre los productos medicinales más seguros, y de todas las intervenciones en salud pública, la vacunación es la que ha demostrado una mejor relación costo-eficacia.

La vacuna BCG (*Bacilo de Calmette y Guérin*) es la única vacuna antituberculosa empleada en salud pública. Fue incluida en el PAI (Programa Ampliado de Inmunizaciones, OPS/OMS) en 1974. El número de vacunaciones anuales aplicadas en el mundo ha aumentado de 50 millones en 1980 a cerca de 100 millones en 1996⁴.

La BCG es una de las 9 vacunas del Calendario Nacional de Vacunación, aplicadas en nuestro país a niños en el primer año de vida. Las otras vacunas son: Sabin (polio), DPTHib o cuádruple, (difteria-pertussi- tétanos y *Haemophilus influenzae b*) y triple viral, SRP (sarampión, rubéola y parotiditis urliana); esta última aplicada a los 12 meses.

A pesar de ello, se plantean en torno a la vacuna BCG algunos interrogantes, que trataremos de responder, apoyándonos en la bibliografía.

Confiere el BCG inmunidad antituberculosa?

La infección primaria –generalmente pulmonar– por el bacilo tuberculoso virulento (*Complejo Mycobacterium tuberculosis*) induce en el organismo la memoria inmunitaria, mediada por las células T CD4. El propósito de la vacunación es establecer un estado duradero de resistencia aumentada a la infección. Este estado es mantenido por una población clonal expandida de células T de memoria, que son sensibles a los antígenos bacilares clave y los detectan rápidamente en cualquier lugar del organismo, al producirse una infección por el bacilo virulento⁵.

El proceso citolítico y de producción de citocinas Th1, tales como IFN gama, TNF alfa, IL-2 e IL-12, es conocido como inmunidad mediada por células (IMC) y se manifiesta localmente por activación de la capacidad bactericida de los macrófagos y también por la lisis de esos macrófagos, producida por las células T citotóxicas y citolíticas (CD8).

Hasta ahora sólo ha podido obtenerse IMC específica y duradera, por medio de vacunas compuestas por gérmenes vivos de virulencia atenuada, los cuales pueden replicarse en el organismo del huésped, como el BCG. Otros ejemplos de vacunas con microorganismos vivos atenuados son la vacuna Sabin, la antitífica y los componentes sarampión, rubéola y parotiditis de la vacuna triple viral⁶.

El BCG, de baja virulencia, es antigénicamente muy semejante al virulento bacilo tuberculoso, y de allí la protección obtenida, pero también presenta semejanzas antigénicas con el *M. leprae*, lo que explicaría la sorprendente eficacia hallada en la vacunación BCG contra la lepra⁷.

La vacunación BCG es realmente efectiva contra la TB?

La eficacia de la vacunación BCG contra la TB, cuando es aplicada antes del contacto con el bacilo salvaje (en recién nacidos) ha sido bien comprobada. Con ella se previenen las formas primarias graves de la TB, debidas a la diseminación hematógena del bacilo: la TB miliar y especialmente la meníngea. Esto ha sido confirmado en un reciente meta- análisis, donde se seleccionaron los estudios más confiables publicados en la literatura internacional⁸. La reducción del riesgo de enfermar de TB en los vacunados fue 50%, y alcanzó a 83% cuando los casos de TB habían sido confirmados por bacteriología o histología, vale decir, cuando el diagnóstico y por ende la estimación de la protección, tenían mayor confiabilidad. La demostración de la eficacia del BCG no dependió de la cepa o tipo de vacuna, y –de acuerdo a estos trabajos– el efecto protector se extendería hasta alrededor de 10 años.

Uno de los 9 estudios de casos y controles considerados en este meta- análisis fue realizado en Argentina, en niños menores de 6 años. En él se halló un efecto protector global del BCG aplicado al recién nacido, del 73%, que se elevó a 88% para TB miliar y al 100% para meningitis, siendo menor (57 a 65%) para localizaciones pulmonares y pleurales. En este trabajo, se repite la observación de una mayor protección al considerar en el análisis por separado los casos confirmados por bacteriología (96%), con respecto a los casos diagnosticados por clínica y radiografía (51%)⁹.

No se ha demostrado protección de la vacuna BCG contra la TB secundaria (post- primaria) del adulto, ya sea ésta debida a reinfección exógena, o a reactivación endógena de una primoinfección "latente".

Los pacientes con TB pulmonar, localización habitual de la enfermedad secundaria, cuando tienen lesiones abiertas (cavidades) eliminan bacilos al toser y constituyen la fuente principal de infección tuberculosa en la comunidad. Por ello se afirma que la vacunación BCG tiene escaso efecto epidemiológico indirecto sobre la transmisión de la TB, lo cual es verdad¹¹. Esta es una vacuna de acción individual y su efecto es directo, disminuyendo la frecuencia de las formas primarias infantiles, que son usualmente cerradas, y por lo tanto muy poco infectantes. Pero se debe tener en cuenta que esos casos poseen alta letalidad, y en los sobrevivientes son causa de secuelas graves.

Si bien la demostración de la eficacia del BCG para una variada gama de poblaciones y de formas clínicas de la enfermedad, sugieren que la inmunidad se puede mantener durante 10 años o más, la relación entre protección y respuesta tuberculínica –que llegó a constituirse en dogma– no parece evidente¹².

Qué dicen las estadísticas en Argentina?

La disminución de la incidencia de meningitis TB en menores de 4 años, en nuestro país, es un indicador epidemiológico que coincide con coberturas de vacunación crecientes y mantenidas en el tiempo. Se puede observar en la Tabla 1 que entre 1980 y 1997 la incidencia total de TB disminuyó en un 42% (de 61.3 a 35.5/100 000) y la de TB pulmonar en cerca de 35% (de 46.5 a 30.1/100 000), mientras que en el mismo período la incidencia de meningitis TB en menores de 4 años bajó de 2.8 a 0.3/100 000, es decir en casi 90%!¹⁰.

TABLA 1.– Evolución de la incidencia de tuberculosis (TB), total y pulmonar, y de la TB meníngea en niños de 0 a 4 años, en Argentina, y cobertura de vacunación BCG en menores de un año, 1980-97

Años	Incidencia total TB/100.000	Incidencia casos TB pulmonar / 100.000	Cobertura vacunación BCG%	Incidencia meningitis TB en niños 0-4 años / 100.000
1980	61.3	46.5	62.4	2.8
1985	52.3	39.4	90.3	1.5
1990	38.1	29.3	105.8*	0.7
1995	38.7	29.9	122.8*	0.6
1997	35.5	30.1	116.5*	0.3

* Explicación en el texto

También se observa en la Tabla 1 que las coberturas de vacunación en menores de 1 año sobrepasan el 100% en el último período. Esta "incoherencia estadística" sería debida a que: (a) los niños menores de 1 año que no presentan cicatriz vacunal y/o certificado, son vacunados con BCG (o re-vacunados) al aplicárseles las vacunas Sabin oral y cuádruple, según el esquema vigente; (b) existe registro tardío de niños en algunas provincias, o deficiencias en los registros de nacimientos; (c) hay población indocumentada. Se debe tener en cuenta que consideramos aquí a los niños menores de 1 año –vacunados desde el nacimiento hasta los 11 meses y 29 días de vida– por lo que cabe la posibilidad de que se hubieran infectado antes de recibir la vacuna. La población de niños no cubierta por la vacunación, es altamente susceptible de desarrollar TB primarias graves, con alta mortalidad y secuelas. Por esa razón, en Argentina y en muchos otros países en que el riesgo anual de infección es relativamente alto (> 0.5%) se recomienda vacunar lo más rápidamente posible después del nacimiento, hasta alcanzar coberturas cercanas al 100%⁴.

Desde 1997 la vacunación con BCG es obligatoria antes del egreso de la maternidad (Normas Nacionales de Vacunación-Actualización 1997)⁴. Ello ha facilitado el aumento de la cobertura de vacunación en el recién nacido –niños con menos de 7 días de vida– que en 1998 fue mayor que el 65% (datos provisorios).

Por qué incluir en la vacunación BCG a los niños infectados con HIV?

La OMS ha recomendado que en poblaciones donde el riesgo de TB es alto, los niños infectados por HIV que no presenten síntomas y signos del SIDA, deben recibir la vacuna BCG tan pronto como sea posible, después del nacimiento. La vacuna BCG no debe ser aplicada a niños con infección HIV sintomática (SIDA). En las poblaciones donde el riesgo de TB es relativamente bajo, se recomienda evitar vacunar a las personas en las que se sospeche, o en que se haya confirmado, infección por HIV¹³.

La mayoría de los países de América Latina tienen alto riesgo de TB. En Argentina la media del riesgo anual de infección estaría cercana a 0.5%, con una dispersión alta, que incluye provincias y grupos de población en donde es mayor de 1% anual, vale decir, un riesgo considerado alto. En las grandes urbes los grupos de alto riesgo para HIV generalmente coinciden con un riesgo alto para TB; esto es una razón más para vacunar allí al recién nacido, a fin de evitar –como hemos señalado más arriba– la TB primaria de alta mortalidad y secuelas.

Por otra parte, sólo un 30% de niños hijos de madres HIV(+) se infectan con el HIV, y cuando la embarazada realiza un tratamiento específico controlado el porcentaje puede descender a un 8%. Por ello, al no vacunar al nacimiento se estaría dejando desprotegidos a los niños HIV (+) y a un número entre 2 a 12 veces mayor de niños HIV (-).

Los estudios realizados coinciden en que los efectos secundarios de la vacuna BCG no difieren significativamente entre niños HIV (+) y HIV (-)^{14, 15}. En el sentido contrario, investigando los casos de diseminación de BCG publicados, se halló que el 3% estaba relacionado con SIDA, y el 97% restante, con otras diversas inmunodeficiencias, o bien la causa había quedado sin identificar¹⁶. Algo semejante fue observado en las complicaciones locales post-vacunales¹⁷⁻¹⁸. No obstante, es necesario fortalecer la vigilancia epidemiológica de los efectos adversos de la vacuna BCG, al igual que de otras vacunas.

La vacunación BCG ejerce protección contra la TB en aquellos recién nacidos HIV (+), o hijos de madres HIV (+), que no evolucionen a SIDA. Se ha observado, además, que el riesgo de enfermedad por BCG diseminada (bacteriemia) es menor en los adultos con SIDA vacunados con BCG en su niñez, que en los no vacunados¹⁹.

Tiene algún papel la vacunación BCG cuando la incidencia de TB es muy baja?

Algunos países que alcanzaron incidencias muy bajas de TB, y que incluían la vacunación entre sus medidas de control, como Suecia y la República Checa, decidieron discontinuarla, y la reservan sólo para casos especiales. Otros, como EUA, nunca incluyeron la vacunación en su estrategia de control de la TB. Sin embargo, teniendo en cuenta que esa vacunación disminuye el riesgo de serias complicaciones de la TB primaria en los niños, la consideran para (a) los niños tuberculino negativos expuestos a contagio y que no puedan recibir quimioprofilaxis por isoniacida, o en que (b) la fuente de contagio sea un caso resistente a la isoniacida y a rifampicina (multirresistente), o (c) que pertenezcan a grupos de alto riesgo anual de infección (1% o mayor)²⁰. En esta situación también se hallan muchos trabajadores de salud, por lo que recientemente se ha renovado la discusión sobre las ventajas y desventajas de la vacunación en estos casos.

Podría ser reemplazado la BCG con ventajas por una nueva vacuna?

Como dijimos antes, hasta ahora sólo se ha alcanzado una IMC específica y duradera contra microorganismos –parásitos intracelulares, luego de la vacunación con gérmenes vivos de virulencia atenuada. Sin embargo, la búsqueda de nuevas vacunas se ha dirigido muy especialmente hacia las proteínas secretadas por los bacilos tuberculosos, que se obtienen en filtrados de cultivos jóvenes. Algunas de estas proteínas serían el blanco de las interleukinas, expresión de la inmunidad protectora. Con estas proteínas, y la adición del adyuvante de Freund incompleto o de bromuro de dimethyl-dioctadecil amonio (DDA), ambos capaces de inducir la respuesta Th1, se ha obtenido desarrollo de ICM específica contra la infección tuberculosa en ratones y en cobayos, comparable a la producida por el BCG. Sin embargo esa capacidad protectora se desvanece más rápidamente que la del BCG²¹.

Otra posibilidad consiste en vacunar con secuencias de ADN correspondientes a los antígenos más importantes del bacilo tuberculoso. En ratones inmunizados con plásmidos de ADN se observó buena respuesta celular. Los plásmidos parecen persistir en las células musculares, y el antígeno es producido allí por un tiempo⁵.

Hasta el momento, sin embargo, no se ha hallado una vacuna experimental que resulte más eficaz que el BCG en los modelos animales, el paso inicial para una prueba en el hombre. Tal vez el enfoque más atractivo consista en enriquecer el BCG con proteínas-epítopes clave del *M. tuberculosis*²¹.

En conclusión, mientras no se cuente con una nueva vacuna de eficacia superior –y al menos tan segura como el BCG, disponible en la cantidad necesaria y a un costo accesible– es necesario seguir vacunando con BCG al recién nacido en los países con un riesgo de infección tuberculosa relativamente alto, que es donde vive la mayor parte de la población mundial.

Isabel N.P. Miceli¹ e Isabel N. de Kantor²

¹ Departamento de Inmunizaciones, Dirección de Epidemiología,
Ministerio de Salud y Acción Social

² C.C. 74 (1429) Buenos Aires

1. World Health Organization. The World Health Report 1997, WHO, Geneva, 1997.
2. Organización Mundial de la Salud. Grupos en Riesgo, Informe de la OMS sobre la epidemia de tuberculosis 1996, Ginebra, 1997.
3. Brewer TF, Heymann SJ, Colditz GA et al. Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation *JAMA* 1996; 276: 1898-1903.
4. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Programas de Salud, Dirección de Epidemiología. Normas Nacionales de Vacunación: Calendario de Vacunación, Buenos Aires, 1997.
5. Orme IM. Progress in the development of new vaccines against tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 95-100.
6. Huygen K. DNA vaccines: application to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 971-8.
7. Fine PEM. Primary prevention of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64: (Suppl): S44-S49.
8. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
9. Miceli I, de Kantor IN, Colaiácovo D. et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-controls method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epid* 1988; 17: 629-34.
10. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni: Tuberculosis por jurisdicción, Argentina, 1980-1997, Ministerio de Salud y Acción Social. A.N.L.I.S. C. Malbrán, Buenos Aires, 1998.
11. Ten Dam HG, Pio A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle* 1982; 63: 225-33.
12. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 479-80.
13. WHO Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization- joint statement: consultations on HIV and routine childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987; 62: 297-9.
14. O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA et al. Bacillus Calmette Guerin complication in children born to HIV-1 infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995; 95: 414-8.
15. Lallemand- Le Coeur S, Lallemand M, Chynier D et al. Bacillus Calmette- Guerin immunization in infants born to HIV-1 seropositive mothers. *AIDS* 1991; 5: 195-9.
16. Casanova JL, Jouanguy E, LaMhamedi S et al. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *The Lancet* 1995; 346: 581.
17. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette Guerin, diphtheria-tetanus- pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993; 122: 697-702.
18. Colebunders RL, Izaley L, Musampu M et al. BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection. *JAMA* 1988; 259: 352.
19. Marsh BJ, von Reyn CF, Edwards J et al. The risk and benefits of childhood bacille Calmette Guerin immunization among adults with AIDS. *AIDS* 1997; 11: 669-72.
20. CDC. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a Joint Statement by the ACIP and the Advisory ACIP Committee for Elimination of Tuberculosis. *JAMA* 1988; 260: 2983-91.
21. Andersen P. Host responses and antigens involved in protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol* 1997; 45: 115-31.

América Latina no debe entenderse como una cosa determinada *ab initio* y con características definidas para siempre, sino mas bien como algo que ha ido haciéndose (o "investándose", según la feliz expresión de Edmundo O'Gorman) en la medida que ha adelantado en ese proceso.

Jorge Alberto Manrique

¿Existe una identidad cultural latinoamericana? En: *Identidad, Integración y Creación cultural en América Latina. El desafío del Mercosur*. Gregorio Recondo. Buenos Aires: Editorial de Belgrano/Unesco, 1997, p 229