



## Vacuna antituberculosa (BCG)

**Descripción de la enfermedad que se previene:** El bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, descubierto por Robert Koch en 1882, es causante de la mayoría de los casos de tuberculosis. Su transmisión es directa, de persona a persona, no tiene toxinas conocidas, lo que le permite mantenerse en bacteriostasis (detención del crecimiento y producción) por largos periodos en el interior de las células; es aerobio, de multiplicación lenta y con numerosos antígenos capaces de despertar una gran variedad de respuestas inmunológicas en el huésped<sup>1</sup>.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente a los pulmones. La infección suele ser asintomática en personas sanas, porque su sistema inmunitario actúa formando una barrera alrededor del bacilo. Los síntomas más frecuentes de la tuberculosis pulmonar activa son tos, a veces con esputo (expectoración) sanguinolento, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. La tuberculosis se puede tratar mediante la administración de un tratamiento por un periodo supervisado mayor o igual a 6 meses<sup>2</sup>.

Los niños y niñas con tuberculosis pulmonar generalmente no tienen síntomas ni hallazgos clínicos y son detectados durante el estudio de contactos de sus padres o convivientes enfermos<sup>3</sup>.

La tuberculosis también tiene una forma extrapulmonar, que sucede en el 15% de los adultos inmunocompetentes y en el 25% de los niños con tuberculosis. La enfermedad de los ganglios linfáticos superficiales es la manifestación más común (67%) de tuberculosis extrapulmonar en población infantil. Dos de estas formas amenazan rápidamente la vida: la miliar (diseminada) y la meningitis<sup>4</sup>.

El inicio clínico de la enfermedad miliar puede ser súbito, haciendo que el paciente se torne gravemente enfermo en pocos días; sin embargo, la detección es difícil porque sus signos y síntomas son muy inespecíficos. Si no es tratada, suele ser fatal<sup>5</sup>. Algo similar sucede con la meningitis, que tiene un cuadro prolongado de síntomas inespecíficos iniciales, que avanza a manifestaciones neurológicas como rigidez nuchal, letargo, convulsiones, hipertonía, coma o hemiplejía, que lleva, si no hay tratamiento, a la muerte<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Leal F. *et al.* Vacunas en pediatría. 2a ed. Editorial Medica Internacional 2004. Pp. 77.

<sup>2</sup> OMS. Tuberculosis. Consultado: 15 de enero de 2013. Disponible en: [www.who.int/topics/tuberculosis/es/](http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/).

<sup>3</sup> Perry S., Starke JR. Adherence to prescribed treatment and public health aspects of tuberculosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993; 4:291-298.

<sup>4</sup> Plotkin S. Orenstein W. Offit P. *Vaccines*. Elsevier Inc. Fifth edition. 2008. Pp. 858-9.

<sup>5</sup> Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., et al: Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:415-530.

<sup>6</sup> Doerr C.A., Starke Jr, Ong L.T.: Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127:27-33.



Las principales medidas para prevenir la transmisión de la tuberculosis pulmonar son la detección y el tratamiento completo y oportuno de los enfermos, situación que es difícil en infantes, por la inexistencia de una prueba lo suficientemente sensible para detectar los casos oportunamente<sup>7</sup>. La vacunación puede disminuir la virulencia del bacilo.

La vacuna antituberculosa que se continúa utilizando en Colombia y otros países, es la BCG, llamada así en honor a Calmette y Guérin, quienes encontraron que un aislamiento de *Mycobacterium bovis* había perdido su virulencia después de 230 cultivos y que así protegía de la infección con el *Mycobacterium tuberculosis* más virulento, que causa las formas más graves de la enfermedad<sup>8</sup>.

El efecto protector de la BCG podría derivarse de su capacidad de interferir con la diseminación a partir del foco primario, lo que quiere decir que no tiene mayor efecto en la prevención de la tuberculosis pulmonar<sup>9</sup>.

Estudios recientes han demostrado que la vacuna de BCG da protección cruzada contra la lepra<sup>10</sup>, por lo que se recomienda su administración a los contactos de personas con lepra.

## Vacuna

**Indicación:** se utiliza para prevenir las formas graves extrapulmonares de la enfermedad (tuberculosis meníngea o diseminada) en la población infantil.

**Tipo de vacuna:** viva atenuada bacteriana replicativa<sup>11</sup>, cuyo contenido es una suspensión de bacilos vivos (*Calmette-Guérin*) que corresponde a una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada.

**Composición:** todas las cepas actuales derivan de la cepa original, producidas por diversos laboratorios. Las más utilizadas son la francesa 1173 P2 (Pasteur), la danesa 1331 (Copenhague), la Glaxo 1077 y la japonesa 172 (Tokio)<sup>12</sup>.

También existen las cadenas Moreau (Brasil), Montreal, Rusia y Tice (EE.UU.).

El liofilizado viene para reconstitución con solución salina normal al 0.9% o agua destilada en las cantidades recomendadas por el fabricante<sup>13</sup>.

<sup>7</sup> Ten Dam H.G.: Research on BCG vaccination. Adv Tuberc Res 1984; 21:79-106

<sup>8</sup> Trunz B.B., Fine P.E.M., Dye C.: Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet 2006; 367:1173-80

<sup>9</sup> Sutherland I., Lindgren I.: The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. Tubercle 1979; 60:225-231.

<sup>10</sup> Organización Panamericana de la Salud. Andrus, J. K. Avances recientes en vacunación. Capítulo 3: Uso óptimo de la vacuna de BCG. 2007. 2a ed. Pp. 59- 60.

<sup>11</sup> Organización Panamericana de la Salud. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Módulo II Vacunas del PAI. Washington, D. C. 2006. Pp. 11,-2.

<sup>12</sup> Manual de vacunas de Latinoamérica. 2005. Op. cit., p. 69.

<sup>13</sup> Curso de gerencia para el manejo efectivo del PAI. Módulo II. Op. cit., p. 78.



## Presentación

- Liofilizado, en viales multidosis, que contienen entre cinco y cincuenta dosis.
- Una vez reconstituido debe aplicarse en las primeras 6 a 8 horas (periodo que varía según la casa productora).
- La vacuna debe refrigerarse entre + 2 y +8° C, y mantenerse protegida de la luz<sup>14</sup>.

## Vía y sitio de administración

- Intradérmica, en el cuadrante superior externo de la zona escapular izquierda.
- Casi todos los vacunados presentan reacción en el lugar de la inyección que se caracteriza por una pápula, que puede ser roja, sensible e indurada. Esta pápula se presenta dos o más semanas después de la vacunación y puede ulcerarse después de 2-5 meses, dejando una cicatriz superficial. También puede ocurrir inflamación de los nódulos linfáticos regionales ipsilaterales (generalmente axilares pero también pueden ser cervicales y/o supraclaviculares). Sin embargo, los nódulos linfáticos permanecen pequeños (<1,5 cm) y no se adhieren a la capa más superficial de la piel.
- Las reacciones locales leves ocurren a pesar de una administración intradérmica correcta y el grado de la reacción dependerá de una serie de factores, incluyendo la cepa usada en la vacuna, el número de bacilos viables en el lote y la variación en la técnica de inyección. No se requiere tratamiento para reacciones leves en el lugar de la inyección con o sin linfadenopatía regional leve.
- Entre las 6 y 12 semanas se produce una cicatriz de 5 a 9 mm de diámetro en el sitio anatómico inyectado, algunos estudios establecen que 17 a 25 niños de cada 100 vacunados correctamente no hacen la cicatriz<sup>15</sup>.

## Dosis, jeringa y aguja

- Dosis para población infantil de 0 a 1 año: 0,05 cc y para mayores de 1 año: 0,1 cc, según la casa productora.
- Jeringa de 1 cc – Calibre de aguja: 26 G x 3/8'' - 27 G x 3/4''<sup>16</sup>.

## Esquema

- Idealmente al momento del nacimiento (en dosis única) o hasta los 11 meses y 29 días de nacido.

<sup>14</sup> H. L. Rieder. Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias. Intervenciones para el control y la eliminación de la tuberculosis. 2007. Pp. 97-9.

<sup>15</sup> Young TK, Mirdad S. Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. Tuber Lung Dis 1992; 73(2):94-100.

<sup>16</sup> Intervenciones para el control y la eliminación de la tuberculosis. 2007. A Op. cit Pp. 97- 9.



- En población indígena, en condición de desplazamiento y víctimas del conflicto armado, y en personas que viven en área rural dispersa, se aplica hasta los cinco años de edad.
- El esquema para los contactos de pacientes con lepra es: 1)- En convivientes que presenten cicatriz de vacunación con BCG previa o cuentan con carné que documenta la aplicación de la vacuna, aplicar una dosis de BCG. 2)- En convivientes que no presentan cicatriz de vacunación con BCG previa y no cuentan con carné para verificar su antecedente vacunal, aplicar una dosis de BCG y un refuerzo 6 meses después.

### Eficacia y efectividad

- Diferentes estudios del tipo metanálisis han reportado eficacia para prevenir la enfermedad miliar o meníngea entre 51 y 86% en los ensayos clínicos, y entre 50 y 75% en los casos y controles<sup>17, 18</sup>. Si la vacunación se realiza al nacimiento, la protección podría llegar al 65% para muerte, 64% para meningitis y 78% para miliar<sup>19</sup>. Hay mucha controversia sobre la protección contra la tuberculosis pulmonar que puede ir entre 90 y 80%<sup>20</sup>.
- No existen pruebas de laboratorio para determinar la duración de la inmunidad y muchos estudios mencionan que disminuye en el tiempo<sup>21</sup> y se perdería entre los 10 y 20 años después de la vacunación.
- Sin embargo, una cohorte de indígenas norteamericanos encontró una eficacia de 52% a los 50 a 60 años de la aplicación de una dosis<sup>22</sup>. Otra investigación que empleo el grupo de control de un estudio clínico sobre la eficacia de la revacunación en niños en edad escolar en Brasil, demostró que la protección de la vacuna BCG neonatal fue considerable durante 15 a 20 años, contra todas las formas de TB<sup>23</sup>.

<sup>17</sup> Rodriques L.C., Diwan V.K., Wheeler J.G.: Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22:1154-58.

<sup>18</sup> Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., et al.: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271:698-702.

<sup>19</sup> Colditz G.A., Berkey C.S., 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.

<sup>20</sup> Fine P.E.M.: Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. Lancet 1995; 346:1339-45.

<sup>21</sup> Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuber Lung Dis 1998; 2(3):200-207.

<sup>22</sup> Aronson N.E., Santosham M., Comstock G.W., et al: Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives. JAMA 2004; 291:2086-2091.

<sup>23</sup> Barreto M., Cunha SS, Pereira SM, Genser B., Hijjar MA, Ichihara MY, Brito SC, Dourado I., Cruz A., Sant'Ana C., Rodriguez LC. Neonatal BCG protects children and young adults against all forms of TB in Brazil. Int J Tuber Lung Dis. 2005; 9:1171-1173.



## Contraindicaciones<sup>24</sup>

### No debe vacunarse con BCG:

- Lactantes con infección por el VIH comprobada, con o sin signos o síntomas reportados causados por la infección por el VIH
- Lactantes con estado de infección por VIH desconocido, pero con signos o síntomas informados indicativos de infección por el VIH y cuyas madres presentan infección por el VIH
- Niños menores de un año en tratamiento inmunosupresor (corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación).

Si la positividad al VIH puede descartarse mediante pruebas de diagnóstico virológico precoz, puede administrarse la BCG.

No se recomienda la aplicación a contactos de personas con lepra que estén inmunocomprometidos por cualquier causa (enfermedad o tratamiento), ni a mujeres gestantes.

## Reacciones adversas<sup>25</sup>

La vacuna BCG es muy segura, dada su aplicación a millones de niños en el mundo. El 95% de las personas vacunadas tienen una reacción local, seguida de la formación de una cicatriz, durante 3 meses. La presentación de eventos adversos se correlaciona con la concentración bacteriana de la vacuna, la edad al recibir la vacuna, la cepa de BCG utilizada y la técnica de aplicación empleada.

La revacunación no parece aumentar la frecuencia de los eventos adversos asociados con el uso de la BCG.

**Leves:** Las úlceras locales y linfadenitis supurativa regional son las más frecuentes, en uno de cada 100 personas a quien se le aplicó la vacuna. La linfadenitis sucede durante los primeros 5 meses después de la vacunación y se recomienda la observación antes que el tratamiento antibiótico o el drenaje<sup>26</sup>. Se han observado brotes epidémicos de linfadenitis después de la introducción de una nueva cepa de BCG en una región o país<sup>27</sup>.

<sup>24</sup> Adaptado de Immunization Action Coalition y "Table 6. Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines". CDC. "General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR 2011. 60 (No. RR-2), p. 40-41, y de Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. Appendix A. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Disponible en [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html).

<sup>25</sup> Avances recientes en vacunación. 2007. Op. cit. Pp. 60-61.

<sup>26</sup> Goraya J.S., Viridi V.S.: Treatment of Calmette-Guerin bacillus adenitis: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:632-634.

<sup>27</sup> Praveen K.N., Smikle M.F., Prabhakar P., et al.: Outbreak of bacillus Calmette-Guerin-associated lymphadenitis and abscesses in Jamaican children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:890-893.



**Moderadas:** Son menos frecuentes, como la osteítis, lupus vulgaris, eritema nodoso, iritis u osteomielitis. Estos eventos requieren de tratamiento antituberculoso que no incluya la pirazinamida, por la resistencia de la cepa a este medicamento<sup>28</sup>.

**Graves:** La diseminación del BCG que pueda llevar a la muerte es un evento poco frecuente (con una incidencia de solamente 0,19 a 1,56 por cada millón de vacunados) y se produce cuando se vacuna accidentalmente a personas con inmunidad celular gravemente deprimida. El desarrollo de inmunosupresión progresiva puede llevar a una reactivación de microorganismos latentes de BCG y provocar eventos adversos regionales o diseminados. Se han descrito eventos adversos diseminados en personas con VIH<sup>29</sup>.

### Precauciones<sup>30</sup>

- Lactantes con peso menor a 2.000 g.
- En los hijos de madres con VIH debe retrasarse la aplicación de la dosis hasta que se descarte totalmente la infección en el menor.

Fuente: Ministerio de Salud, Manual Técnico Administrativo del PAI, Tomo 4, Capítulo 15, Inmunobiológicos, Vacuna antituberculosa (BCG), pág. 17-21. Segunda edición. Bogotá, 2016.

<sup>28</sup> Fine P.E.M., Carneiro I.A.M., Milstien J.B., et al.: Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document. Geneva, World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals, 1999.

<sup>29</sup> Vaccines. 2008. Op. cit. Pp. 874-75.

<sup>30</sup> Avances recientes en vacunación. 2007. Op. cit. P. 63.