

Vista creada el 31/03/2025 a las 18:07 h

MANUAL DE INMUNIZACIONES EN LÍNEA DE LA AEP

40. Tuberculosis. BCG

SECCIÓN IV. Vacunas de la A a la Z

Actualizado en octubre de 2023

Capítulo 40 - Tuberculosis. BCG

1. [Puntos clave](#)
2. [Introducción](#)
3. [Epidemiología de la enfermedad](#)
4. [Tipos de vacunas, composición y presentación](#)
5. [Inmunogenicidad, eficacia y efectividad](#)
6. [Vías de administración](#)
7. [Indicaciones y esquemas de vacunación](#)
8. [Administración con otras vacunas y otros productos](#)
9. [Efectos adversos](#)
10. [Precauciones y contraindicaciones](#)
11. [Nuevas vacunas en investigación](#)
12. [Observaciones](#)
13. [Bibliografía](#)
14. [Enlaces de interés](#)
15. [Historial de actualizaciones](#)
16. Tabla y figuras incluidas en el capítulo:

Tabla 40.1. Eficacia estimada de la BCG frente a la tuberculosis en la edad pediátrica

Figura 40.1. [Tuberculosis en el mundo. Tasas de incidencia global por 100 000 habitantes, 2021](#)

Figura 40.2. [Tuberculosis en el mundo. Distribución de casos por género y edad, 2021](#)

Figura 40.3. [Tuberculosis en Europa. Tasas de incidencia por 100 000 habitantes, 2021](#)

Figura 40.4. [Tuberculosis por comunidades autónomas en España. Tasas de incidencia, 2021](#)

Figura 40.5. [Vía y dosis de la vacuna BCG](#)

Figura 40.6. [Política de vacunación con BCG en los diferentes países, 2020](#)

Figura 40.7. [Vacunas frente a la tuberculosis en investigación, 2022](#)

Sugerencia para la citación: Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). Tuberculosis. BCG. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; oct/2023. [consultado el dd/mm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>

2

1. Puntos clave

- La tuberculosis (TB) es la infección más prevalente en el mundo y una de las 10 principales causas de muerte a nivel global. Su incidencia es difícil de conocer con precisión debido a que la mayoría de los casos ocurren en países con bajo índice de desarrollo humano, pero se considera que 1 de cada 4 habitantes del planeta está infectado por *Mycobacterium tuberculosis* y que un 10 % de los infectados desarrollará la enfermedad a lo largo de la vida.
- En España, atendiendo a los casos declarados a través del sistema EDO, las tasas de TB respiratoria en los últimos 20 años se sitúan entre 10 y 25 casos por 100 000 habitantes al año.
- Los niños son especialmente vulnerables a desarrollar enfermedad activa y a presentar formas graves y extrapulmonares de la enfermedad.
- En las dos últimas décadas, en nuestro país, al igual que en los países de nuestro entorno, ha disminuido el número de casos pediátricos, pero la inmigración y el aumento de viajes internacionales han dado lugar a importantes cambios epidemiológicos y a la aparición de cepas resistentes y multiresistentes, que hacen del manejo de esta enfermedad un problema de salud pública prioritario.
- La prevención de la enfermedad se basa en la acción sobre los determinantes sociales, detección y tratamiento de la infección tuberculosa latente y la vacunación.
- La actuación más importante en el control de la tuberculosis es el diagnóstico precoz junto al tratamiento correcto de los casos bacilíferos, así como el estudio de contactos y, por extensión, el de los brotes que aparezcan en comunidades cerradas. El objetivo de todos los programas es identificar y tratar las fuentes de infección, administrando un tratamiento antituberculoso completo que de acuerdo con los estándares internacionales suele ser de 6 meses, aunque puede acortarse a 4 meses en casos seleccionados o puede prolongarse según el tipo de TB, el estado inmunitario del enfermo y el patrón de resistencia del bacilo.
- La vacuna BCG está compuesta de un bacilo atenuado de *Mycobacterium bovis*. La única vacuna disponible en España es la vacuna BCG, de AJ Vaccines, que proviene de la cepa original del bacilo de Calmette-Guérin, cepa danesa 1331. Es de uso intradérmico, liofilizada a una concentración de 1 mg/ml (equivalente a 2-8 millones de bacilos viables). Única presentación de 1 ml. Está contraindicada en inmunodeprimidos.
- La BCG se administra exclusivamente por vía intradérmica en la cara externa superior del brazo (en la región superior de la inserción distal del músculo deltoides) y en la cara externa del muslo (a la altura del trocánter mayor).
- La BCG es la vacuna en uso más antigua, ha sido utilizada ampliamente en el mundo desde 1930, actualmente se incluye en los calendarios de unos 100 países en los que se estima que se administra a unos 100 millones de niños recién nacidos cada año.
- En países con baja tasa de incidencia de TB como España, esta vacuna no se incluye en el calendario sistemático, siendo la Comunidad Autónoma Vasca la última en retirarla del calendario de vacunación sistemático en enero de 2013 y actualmente está recomendada en los niños que pertenecen a grupos de riesgo de infección tuberculosa.
- La vacuna BCG ha demostrado una adecuada efectividad en la prevención de meningitis y enfermedad tuberculosa diseminada en lactantes y niños pequeños, y forma parte del calendario de vacunación de países en vías de desarrollo. No ayuda a prevenir formas

pulmonares.

- Existen numerosas líneas de investigación para conseguir vacunas más eficaces frente a la TB.

2

2. Introducción

La TB es una de las principales causas de morbi-mortalidad de origen infeccioso en el mundo. Su control, es uno de los objetivos de desarrollo sostenible que Naciones Unidas ha propuesto para 2035 con un plan que, con respecto a las tasas notificadas en 2015, persigue reducir un 90 % el número de casos nuevos de TB y en un 95 % el número de muertes. Para conseguirlo es necesario el acceso global a las herramientas de diagnóstico, a los nuevos tratamientos menos tóxicos y más eficaces, así como disponer de nuevas vacunas más eficaces para prevenir la TB pulmonar.

La TB es una enfermedad infecciosa causada por micobacterias, el agente etiológico más frecuente es el *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aeróbico, ácido alcohol resistente, descubierto por Koch en 1882, incluido en el complejo *Mycobacterium tuberculosis complex* junto a *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canettii*, especies de menor relevancia clínica con las que comparte >95 % de homología en su DNA. Otras micobacterias (atípicas) son patógenos oportunistas ambientales que pueden producir un cuadro clínico similar en pacientes con inmunodepresión, especialmente con infección por el VIH.

La enfermedad tuberculosa puede afectar a cualquier órgano, siendo la forma pulmonar la más frecuente. La mayoría de los casos en pediatría son de localización torácica (parenquimatosa o ganglionar), representando las formas extrapulmonares (renal, osteoarticular, meníngea, abdominal, etc.) el 15 % del total. En los niños, la enfermedad tuberculosa pulmonar se presenta en la mayoría de las ocasiones de forma oligosintomática.

2

3. Epidemiología de la enfermedad

La TB es una enfermedad de transmisión aérea que se origina a partir de bacilos existentes en las gotitas suspendidas en el aire y que emiten los enfermos con TB pulmonar o laríngea al toser o estornudar. El periodo de transmisibilidad es variable, se mantiene mientras persistan bacilos viables en el esputo del enfermo y el riesgo de infección tras la exposición, aumenta si la convivencia supera las 4 horas al día en espacio cerrado, siendo mayor en los niños más pequeños, debido a lo estrecho del contacto con los convivientes. Se estima que aproximadamente el 23 % de la población mundial (1700 millones de personas) tiene una infección tuberculosa latente (ITBL) y que el 10 % de las personas con ITBL eventualmente desarrollará la enfermedad TB.

El periodo de incubación, desde la infección hasta la aparición de la lesión primaria (positivización tuberculínica), es de 2 a 10 semanas y, sin embargo, el tiempo entre la infección y el desarrollo de la enfermedad puede ser de meses o años. El riesgo de progresión a enfermedad es mayor en niños y en inmunodeprimidos. De los adultos que desarrollan la enfermedad, la mitad progresan en los primeros dos años tras el contagio, mientras que, en el caso de los niños, el 90 % lo hace durante el primer año. El riesgo de progresión a enfermedad es mayor a menor edad, se estima que, entre los infectados menores de 1 año, el 50 % desarrollará enfermedad activa, el porcentaje desciende al 25 % entre los niños de 1 a 2 años y al 10 % a partir de los 5 años. Además, los niños de corta edad presentan con más frecuencia formas diseminadas graves, incluyendo la TB miliar y la TB meníngea.

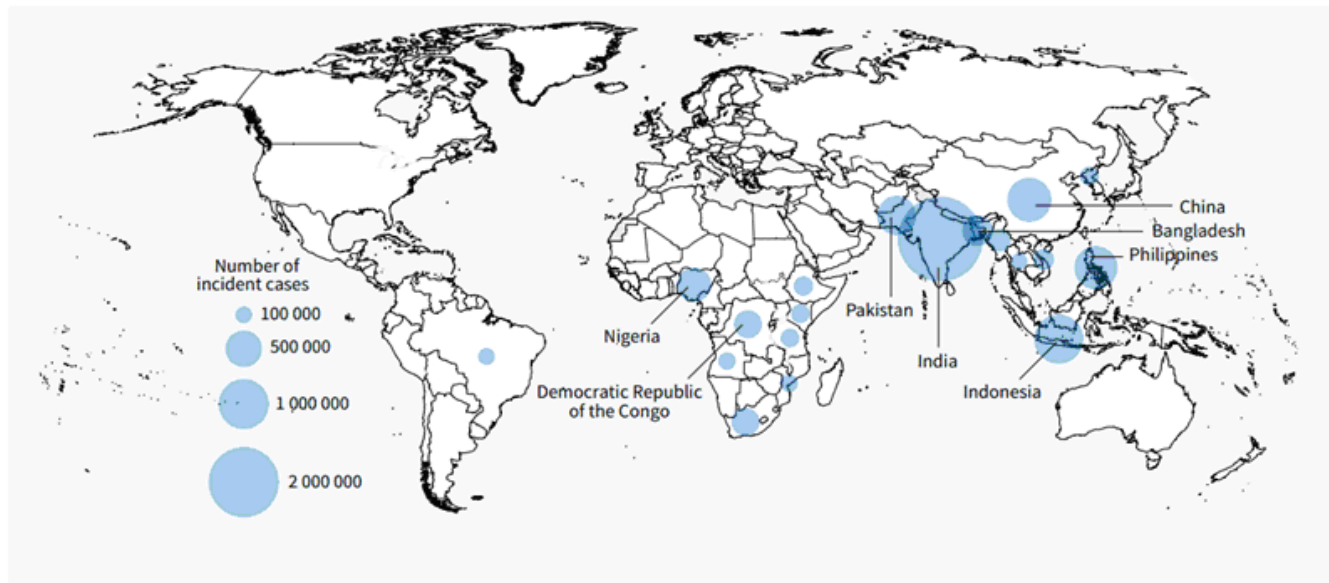
A pesar de que los niños son más vulnerables y progresan con más frecuencia a enfermedad que el adulto, la TB infantil ha sido durante décadas una epidemia oculta debido a su dificultad diagnóstica, su menor incidencia en relación al adulto y a la escasa capacidad infectiva del niño.

Los países se clasifican como endémicos, cuando la incidencia es >100 casos/100 000 habitantes/año y no endémicos, cuando la incidencia es <20 casos/100 000 habitantes año ([figura 40.1](#)) La distribución de los casos notificados en 2021 en las regiones de la OMS fue: Sudeste Asiático (45 %), África (23 %) Pacífico Occidental (18 %), Mediterráneo Oriental (8,1 %), las Américas (2,9%) y Europa (2,2%). En España, según los datos publicados por el ECDC en 2023, se notificaron 3508 (7,4 casos /100 000).

Figura 40.1. Tuberculosis en el mundo. Tasas de incidencia global por 100 000 habitantes, 2021.

Estimated TB incidence in 2021, for countries with at least 100 000 incident cases

The countries that rank first to eighth in terms of numbers of cases, and that accounted for about two thirds of global cases in 2021, are labelled.



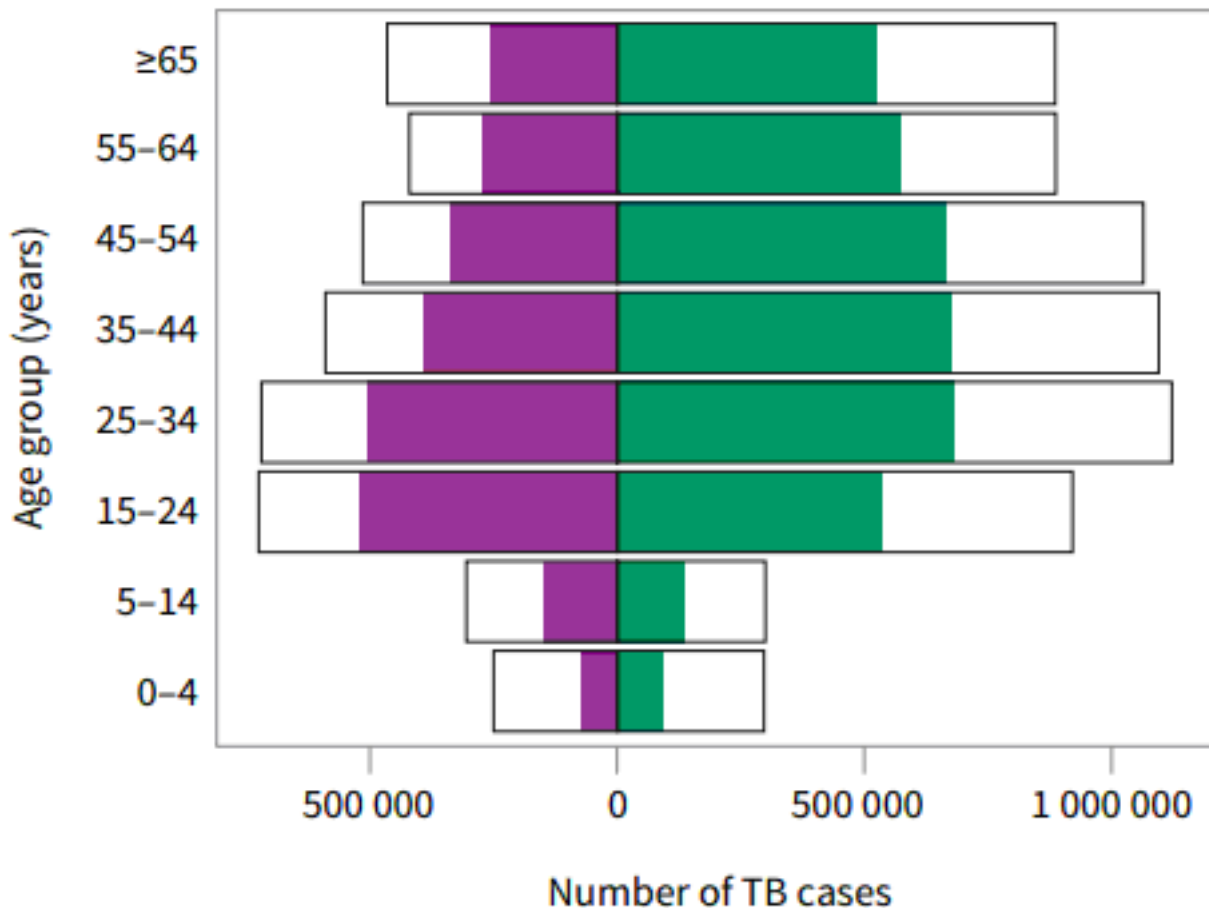
Fuente: [Global tuberculosis report. OMS 2022](#)

Con el desarrollo del tratamiento, las mejoras en el saneamiento, de las condiciones de vida y de la vigilancia epidemiológica, la incidencia y la mortalidad han disminuido significativamente. Sin embargo, desde la década de 1990, la epidemia mundial ha empeorado debido a factores como la aparición de cepas de TB resistentes a fármacos, el uso de agentes inmunosupresores, la drogadicción, la pobreza y los movimientos de población, convirtiendo a la tuberculosis en una de las principales enfermedades infecciosas reemergentes y en un grave problema de salud mundial.

Las tasas de incidencia y mortalidad han disminuido lentamente desde principios del siglo XXI; globalmente es la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera por detrás de la COVID-19 y aunque está presente en todos los países y grupos de edad, al ser una enfermedad curable y prevenible, la mayor morbilidad se concentra en los países con bajo índice de desarrollo humano. A medida que la pandemia de COVID-19 ha reducido su presión, la TB ha recuperado el puesto de principal causa infecciosa de muerte en gran parte del mundo (más de 4000 muertes diarias a nivel global); la tuberculosis mata a más personas cada año que el VIH y el paludismo juntos. Se estima que entre 2000 y 2021 se salvaron 74 millones de vidas gracias al diagnóstico y el tratamiento adecuado de la TB.

A nivel mundial, el número anual de muertes por TB disminuyó entre 2005 y 2019, pero esta tendencia se revirtió en 2020 y 2021, en el informe anual sobre la tuberculosis, elaborado por la OMS en 2022, con los datos procedentes de 202 países que representan más del 99 % de la población global, se estima que a nivel global 10,6 millones de personas enfermaron de TB en 2021 (6 millones de hombres, 3,4 millones de mujeres y 1,2 millones de niños), lo que equivale a 134 casos por cada 100 000 habitantes ([figura 40.2](#)) representando un aumento del 4,5 % con respecto a los 10,1 millones de casos notificados en 2020, revirtiendo así la tendencia de los años previos, de manera que la tasa de incidencia de TB aumentó un 3,6 % entre 2020 y 2021. Por otra parte, unos 50 millones de personas ya están infectadas de forma latente con cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes MDR o extremadamente resistentes a fármacos XDR y tan solo una de cada tres personas tuvo acceso al tratamiento en 2021, creando un reservorio para futuros casos de TB activa de difícil manejo. Para conseguir un control efectivo de la TB es necesario encontrar herramientas de diagnóstico más rápidas y fiables que las actuales, nuevos fármacos efectivos que permitan acortar la terapia, así como desarrollar nuevas vacunas eficaces contra las formas pulmonares de la enfermedad, responsables de su transmisión.

Figura 40.2. Tuberculosis en el mundo. Distribución de casos por género y edad, 2021.



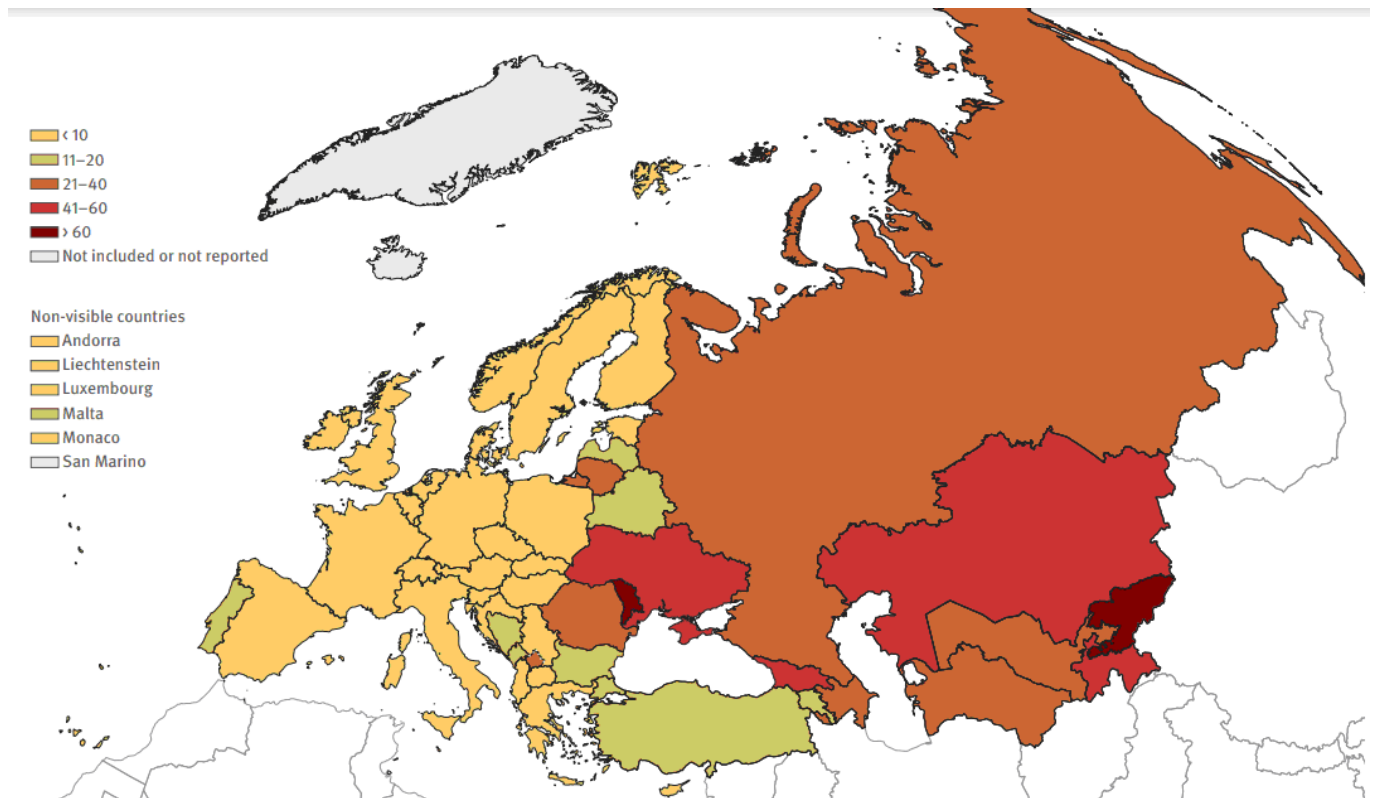
Fuente: [Global tuberculosis report. OMS 2022](#)

Entre las metas de desarrollo sostenible de la OMS se ha establecido una estrategia que tiene como objetivo poner fin a la tuberculosis para 2035, persiguiendo una reducción del 95 % de las muertes y una reducción del 90 % en la incidencia (casos nuevos y de recaída por 100 000 habitantes por año) como ya se ha comentado. Sin embargo, a lo largo de 2020, a raíz de la pandemia por SARS-CoV-2 se ha constatado una disminución del 30 % de diagnósticos y tratamientos en relación a los realizados en el año previo, situación que si no se revierte hace prever un aumento de más de 1 millón de casos por año en el período 2020-2025 y aleja los objetivos marcados.

En 2021 en la Región Europea de la OMS con 53 estados, a pesar de los posibles problemas de subdiagnóstico y subnotificación a lo largo de 2020, se notificaron 166 026 casos, lo que supone un 23 % menos de casos nuevos y recidivantes de TB en relación a 2019. Los patrones y tendencias epidémicos varían ampliamente, con un nivel medio de incidencia inferior a 10 por 100 000 habitantes, y con nueve de los 30 países con la mayor carga de tuberculosis multirresistente del mundo.

En Europa, según los datos del informe del ECDC de 2023, en 2021, ([figura 40.3](#)) se notificaron 33 520 casos de TB en 29 países, lo que supone una tasa de notificación de 7,4 por 100 000 habitantes en la UE / EEE continuando el descenso objetivado en los últimos años, con una disminución de la incidencia anual del 6,9 % desde el año 2012. El 71,7 de los casos se trataron con éxito, el 4,1 % de los casos eran multirresistentes y el 4,4 % de los enfermos fallecieron. Los niños menores de 15 años representaron el 3,3 % de todos los casos nuevos y recidivantes, lo que corresponde a una tasa de 1,6 casos por 100 000 habitantes. Las tasas más altas, entre los de 0 a 4 años, se registraron en Rumanía, Eslovaquia, República Checa y Lituania.

Figura 40.3. Tuberculosis en Europa. Tasas de incidencia por 100 000 habitantes, 2021.



Fuente: ECDC. [Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2023](#) . (Datos de 2021).

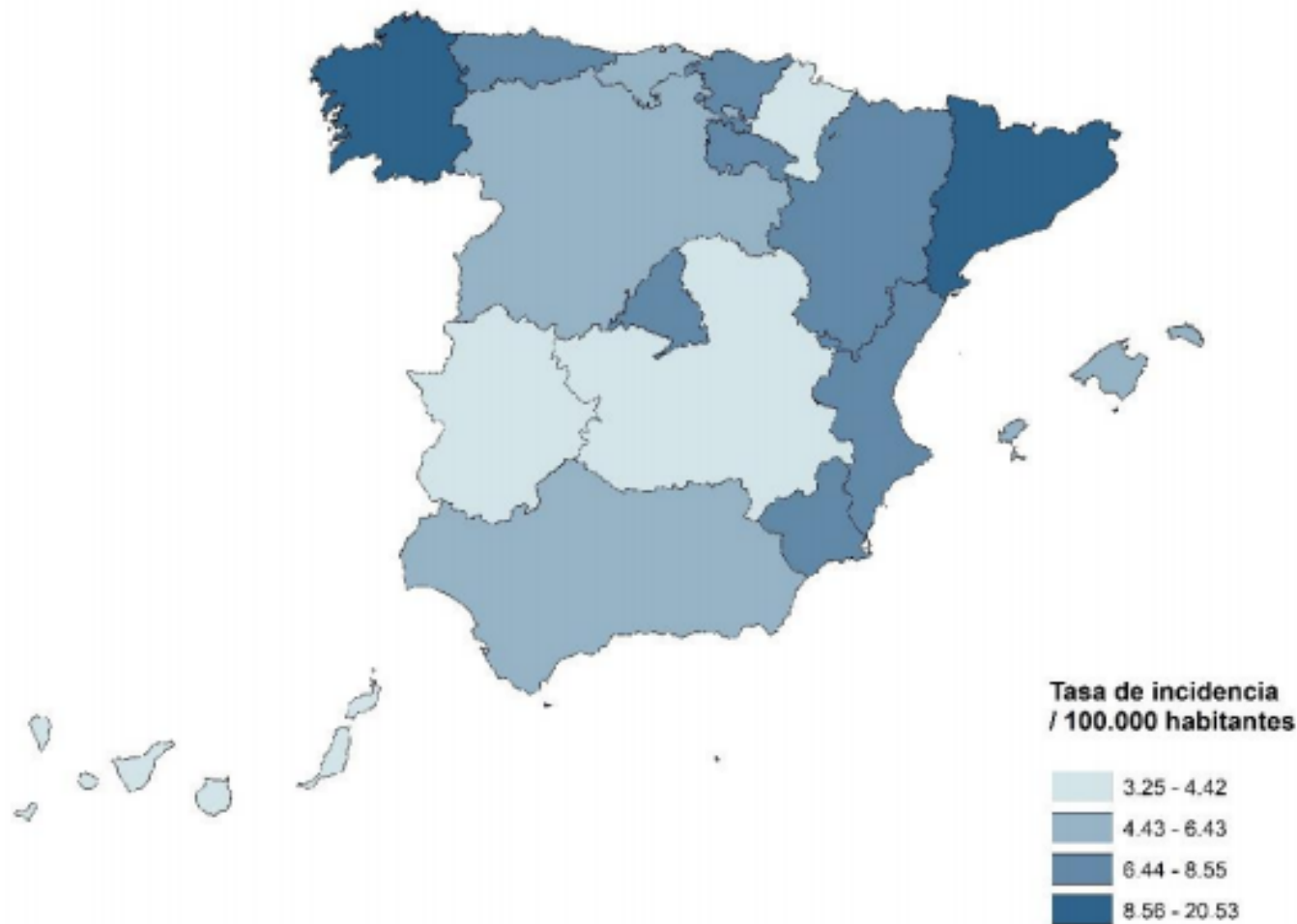
En España, en 2021, se notificaron 3754 casos, con un 5,45 % de formas resistentes. La tasa de notificación de 7,61 por 100.000 habitantes (n=3.603 casos) situó a España entre los países de baja incidencia por cuarto año consecutivo. Esta cifra supone un descenso del 28,07 % con respecto a 2015. Del total, en el 70,4 % de los casos, la enfermedad cursó con localización pulmonar y el 0,6 con localización meníngea. En 2021 se notificaron 155 defunciones y la mortalidad fue de 0,45 por 100 000 habitantes (0,59 en hombres y 0,23 en mujeres).

Tuberculosis en menores de 15 años

Durante 2021 se notificaron 155 casos en menores de 15 años (79 en menores de 5 años y 76 en el grupo de 5 a 14 años). Estas cifras suponen la menor tasa registrada en el periodo 2015-2021 en España y un descenso del 54 % con respecto a 2015 (TN= 5,01 en 2015 y TN=2,32 en 2021). En el grupo de menores de 5 años se registraron 5 casos de tuberculosis meníngea. De los 132 casos en menores de 15 años que contaban con información sobre el país de nacimiento, el 23,5 % (n=31) nacieron en otro país. El 4 % de los casos fueron niños menores de 15 años y entre los niños, la incidencia de 0 a 4 años, fue del 4,3 %, de 5 a 14 años del 1,8 % y en adolescentes de 15 a 20 años del 6 %. La cobertura de tratamiento fue del 87 % destacando la aparición de cepas resistentes con una prevalencia superior al 4 %.

En la [figura 40.4](#) , se representa la distribución por comunidades autónomas, las que presentaron una tasa superior fueron: Ceuta (20,53), Galicia (13,08), Cataluña (12,11), Rioja (8,55) y País Vasco (8,54) y las que menos se registraron en: Canarias (3,25), Castilla La Mancha (3,42), Extremadura (3,98) y Navarra (4,42).

Figura 40.4. Tuberculosis por comunidades autónomas en España. Tasas de incidencia, 2021.



Fuente: RENAVE. [Vigilancia de la tuberculosis. Año 2021](#)

En consonancia con la estrategia “Fin a la TB” y con el Plan de Acción 2016-2020 para la Región Europea de OMS, España en 2019 elaboró un plan para la prevención y control de la TB que plantea como objetivo general detener la transmisión de la TB a través del acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Entre las medidas epidemiológicas para el control de la enfermedad tuberculosa, es fundamental identificar y tratar las fuentes de infección para impedir la transmisión, además del diagnóstico, del aislamiento y del tratamiento precoz, realizando una buena encuesta epidemiológica que permita hacer los estudios de contactos pertinentes.

Los niños menores de 5 años representan un grupo demográfico importante para conocer la epidemiología de la enfermedad TB, los niños se consideran “casos centinela” de una transmisión reciente desde un adulto bacilífero y por lo tanto, siempre que se diagnostica una TB en un niño, hay que buscar el caso índice entre los adultos de su entorno.

En la edad pediátrica está indicado realizar estudio para detección de infección TB latente en todo niño con contacto con un caso bacilífero y en los niños inmigrantes procedentes de áreas de alta prevalencia (incidencia \geq 40 casos por 100 000 habitantes), para clasificarlos como expuestos, infectados o enfermos y realizar el tratamiento preciso.

- Expuesto: niño asintomático con contacto estrecho con un paciente bacilífero y con prueba de tuberculina (PT) negativa ($<$ 5 mm) y test Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA), negativo. Teniendo en cuenta que el intervalo de positivización de las pruebas es de 2 a 10 semanas. 8-10 semanas tras el estudio inicial está indicado repetir la PT y confirmar si existe viraje ($>$ 6 mm respecto a la PT previa).

- Infectado: niño asintomático con PT positiva o que presenta viraje y/o IGRA positivo, en el que se descarta enfermedad, al presentar radiografía de tórax normal. Esta situación se denomina infección tuberculosa latente (ITBL).

- Enfermo: niño con clínica compatible y hallazgos radiológicos, analíticos, anatomopatológicos y/o microbiológicos sugestivos. La PT y/o IGRA suelen ser positivos, aunque en las formas iniciales o diseminadas pueden ser negativos.

En niños convivientes con una persona bacilífera, con estudio inicial negativo, está indicada la quimioprofilaxis primaria, si el niño es $<$ 5 años, en cualquier edad si existe inmunodepresión y en recién nacidos hijos de madres bacilíferas, hasta la confirmación de una 2.ª PT negativa.

El tratamiento de la ITBL, para evitar el desarrollo de la enfermedad, se realiza con isoniacida durante 6-9 meses. Si el caso índice está ocasionado por una cepa resistente o multirresistente se indicará la pauta en función de la sensibilidad de la cepa.

4. Tipos de vacunas, composición y presentación

La vacuna BCG elaborada por Albert Calmette y Camile Guérin, de cuyas iniciales toma el nombre (BCG = bacilo de Calmette-Guérin), comenzó a utilizarse en 1921, es una vacuna viva atenuada derivada del bacilo *Mycobacterium bovis*, agente etiológico de la tuberculosis en bóvidos, que se desarrolló tras años de cultivos secuenciales en el laboratorio (230 veces seguidas durante 13 años).

La BCG comercial no es un producto único, existen diferentes formulaciones en términos de cepa, composición (la concentración de bacterias vivas en los viales de la vacuna puede oscilar entre 50 000 y tres millones por dosis) y/o dosificación. Actualmente, en los programas de inmunización de todo el mundo se utilizan seis cepas de BCG: BCG Pasteur 1173 P2, BCG Danish1331, BCG Glaxo 107, BCG Tokyo 172-1, BCG Rusia-I y BCG Brasil. El análisis genómico de las subcepas de BCG vacunales muestra la falta de más de cien genes, entre los que se incluyen los de la región denominada RD1 que contiene los factores de virulencia ESAT6 y CFP10, dos de las proteínas que inducen mayor respuesta inmune, además constatan la existencia de múltiples diferencias de atenuación entre las distintas cepas vacunales, hallazgos que algunos autores correlacionan con las diferencias observadas en la eficacia de los distintos preparados de BCG para prevenir la enfermedad TB.

La única vacuna autorizada en España es la vacuna BCG de AJ Vaccines, actualmente con problemas de suministro. Contiene bacilos derivados de una cepa que proviene de la cepa original del bacilo de Calmette-Guérin. Es de uso intradérmico, liofilizada a una concentración de 1 mg/ml (equivalente a 2-8 millones de bacilos viables). Cada 1 ml de vacuna reconstituida contiene 0,75 mg de *Mycobacterium bovis* (BCG), cepa danesa 1331, viva atenuada, con 2-8 x10⁶ UFC. Entre los excipientes presenta: Glutamato de sodio, sulfato de magnesio heptahidrato, hidrogenofosfato de potasio, ácido cítrico monohidrato, L-asparagina monohidrato, citrato de hierro y amonio, glicerol 85 %, y agua.

La pauta de vacunación incluye una sola dosis. Aunque actualmente se están realizando estudios en los que se evalúa la eficacia de la revacunación en adolescentes y adultos para revertir o reducir la reactivación de la ITBL, algunos trabajos previos sugieren que la revacunación no mejora la eficacia de la BCG.

Presentación y reconstitución

Existe una sola presentación de un 1 ml (vacuna reconstituida), correspondiente a 10 dosis para adultos y niños mayores de 1 año (0,1 ml) o a 20 dosis para niños menores de 1 año (0,05 ml). Para la reconstitución, se debe utilizar únicamente el disolvente suministrado con la vacuna BCG. Conservar en nevera (entre +2 °C y +8 °C) con los viales dentro del embalaje para protegerlos de la luz.

2

5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

No hay ninguna vacuna tan ampliamente utilizada ni tan polémica como la BCG.

Se sabe que la inmunidad celular es importante para el control de la tuberculosis, pero no existe un marcador inmunológico que se pueda correlacionar con protección frente a la enfermedad. La respuesta inmune a la inmunización primaria con BCG ha sido evaluada en diferentes estudios que demuestran que hay una inducción de células T polifuncionales CD4+ y CD8+, interferón (IFN-?) +, interleucina (IL) -2+ y factor de necrosis tumoral (TNF-?) tras la vacunación, pero no ha sido posible demostrar una correlación de protección. Las personas vacunadas desarrollan una respuesta inmunitaria entre 8 y 14 semanas después de la vacunación, que se pone de manifiesto con la positividad de la PT.

La eficacia y la efectividad de la vacunación con BCG contra la TB varía considerablemente según los estudios y las poblaciones. La mayoría de los trabajos han demostrado que las vacunas de BCG producen un grado más alto de protección contra las formas graves de TB, que contra las formas moderadas de la enfermedad. La BCG proporciona una protección global del 50 % frente a la enfermedad tuberculosa, en especial, previene la meningitis tuberculosa y las formas diseminadas durante la edad infantil, siendo menos eficaz en la prevención de las formas pulmonares, confiriendo una protección variable y en su mayoría deficiente contra la TBC pulmonar en adolescentes y adultos ([tabla 40.1](#)). La eficacia de la vacunación neonatal de BCG disminuye con la edad, la mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste tras 10 años, con una cierta efectividad residual de hasta 20-25 años, habiéndose descrito hasta de 80 años.

Tabla 40.1. Eficacia estimada de la BCG frente a la tuberculosis en la edad pediátrica.

Clasificación de los casos	Eficacia %	IC 95 % (*)
Casos de TB (ensayo clínico)	74,2	(61,6-82,6)
Casos de TB (caso-control)	52,4	(37,9-63,6)
Muertes	64,8	(11,8-86,0)
Casos confirmados por laboratorio	82,6	(58,2-92,8)
Meningitis TB	64,4	(30,0-82,0)
TB diseminada	78,0	(58,1-88,3)

(*) Intervalo de confianza del 95%

La vacunación con BCG es altamente coste-efectiva contra la tuberculosis grave en niños y está especialmente indicada en los países con alta incidencia de tuberculosis. Por otra parte, los estudios epidemiológicos realizados en países africanos, donde se administra BCG a recién nacidos, describen efectos heterólogos, no específicos y no esperados de esta vacuna, reduciendo la mortalidad neonatal e infantil, hallazgos

que se corroboran en los estudios realizados en países donde la mortalidad infantil es muy baja, como España, que también describen los efectos beneficiosos inespecíficos de la vacunación con BCG al nacimiento, disminuyendo la hospitalización por infecciones respiratorias y sepsis.

La reducción de la mortalidad global parece deberse a que la vacuna BCG entrena y estimula la respuesta inmune, induciendo resistencia inespecífica frente a otros patógenos a través de su capacidad para reprogramar funcional y epigenéticamente a células inmunes innatas, como monocitos, macrófagos y células NK. La creciente evidencia respecto a la existencia de memoria inmunológica en la inmunidad innata, y de que la exposición a antígenos genera un “entrenamiento” de las células implicadas, preparándolas para posteriores exposiciones, ha despertado un notable interés y ha dado lugar al desarrollo de diferentes proyectos de investigación para conocer si la BCG puede proteger frente a otras infecciones a través de esta “inmunidad entrenada”.

Otros usos de la vacuna BCG

En 1990, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del BCG para el tratamiento inmunoterápico del cáncer superficial de vejiga.

La utilidad de la BCG no se agota con la TB:

- Es eficaz en la prevención de la lepra (*Mycobacterium leprae*) y la úlcera de Buruli (*Mycobacterium ulcerans*)
- Efectos inespecíficos sobre la mortalidad infantil y general por una variedad de microorganismos. Junto con otras vacunas atenuadas (sarampión, polio, viruela, etc.), especialmente la BCG ha demostrado tener efectos heterólogos, más allá de la protección frente a la TBC, probablemente mediante la estimulación de la “inmunidad entrenada”

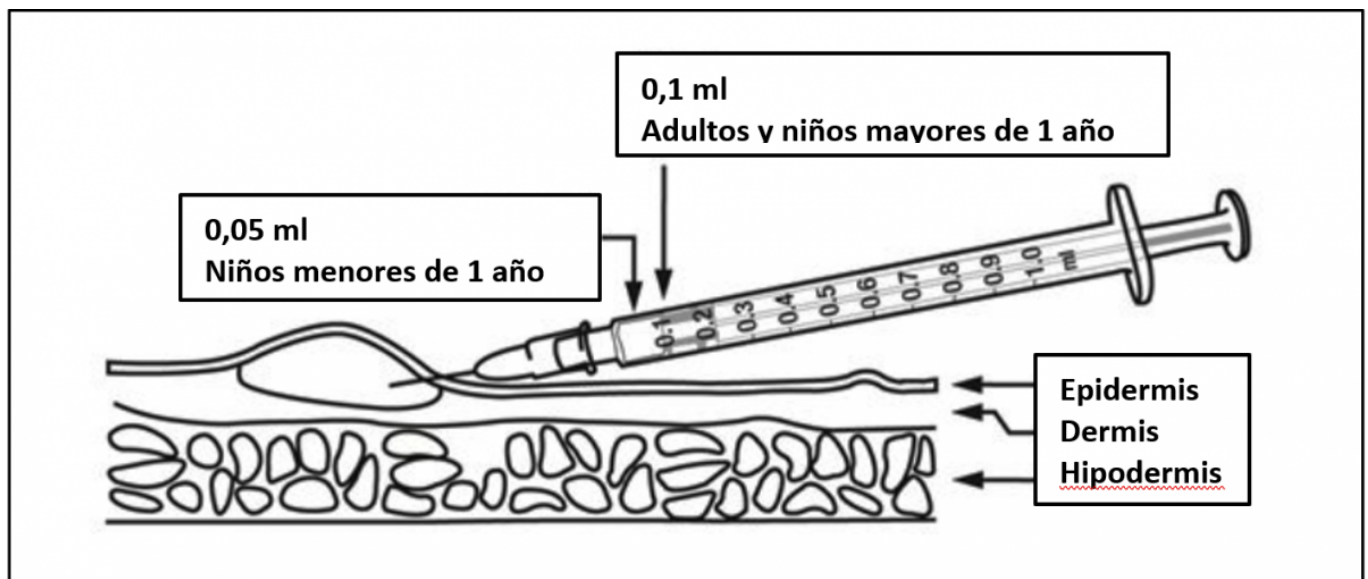
2

6. Vías de administración

La BCG se administra estrictamente por vía intradérmica, habitualmente en la cara externa superior del brazo (en la región superior de la inserción proximal del músculo deltoides) o en la cara externa del muslo (a la altura del trocánter mayor). El brazo debe encontrarse en un ángulo de 45° con el cuerpo. Es costumbre administrar la vacuna en el brazo izquierdo de manera sistemática.

La dosis es de 0,1 ml en niños mayores de 1 año de edad y la mitad (0,05 ml) en los menores de 1 año. El lugar donde va a aplicarse la inyección debe estar limpio y seco. Si se utiliza un antiséptico (por ejemplo, alcohol) para limpiar la piel, hay que dejar que se evapore completamente antes de la inyección. La vacuna BCG debe administrarse con una jeringa de 1 ml graduada en centésimas de ml (1/100 ml) equipada con una aguja de bisel corto de calibre 25-26 G. No deben utilizarse para la administración de esta vacuna inyectoras a presión ni dispositivos de punción múltiple.

Figura 40.5. Vía y dosis de la vacuna BCG



Fuente: esquema modificado de la ficha técnica

La BCG debe ser administrada por personal entrenado en la técnica intradérmica (figura 40.5). Debe estirarse la piel entre el dedo índice y

pulgar. La aguja debe estar casi paralela a la superficie de la piel e insertarse lentamente (con el bisel hacia arriba), aproximadamente 2 mm en la capa superficial de la dermis. La aguja debe ser visible a través de la epidermis durante la inserción. La inyección debe realizarse lentamente. Si la administración es correcta, aparecerá una pápula en el punto de inyección. Se recomienda no cubrir el punto de inyección para facilitar la cicatrización.

2

7. Indicaciones y esquemas de vacunación

La vacunación BCG se recomienda como parte de los programas nacionales de inmunización infantil de acuerdo con la epidemiología de la tuberculosis del país. En España, la conferencia de consenso realizada en el año 1991, teniendo en consideración al bajo riesgo de infección por *M. tuberculosis* en nuestro país, la variable efectividad de la vacuna frente a TB pulmonar y la existencia de un buen sistema de notificación y de control de brotes, recomendó abandonar la vacunación sistemática y reservarla para los grupos de riesgo. En la actualidad, ninguna comunidad autónoma la mantiene en el calendario, siendo el País Vasco la última en retirarla en enero de 2013, aunque en 2023 ha adquirido dosis para vacunar a grupos de riesgo.

La International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) recomienda a los países pasar de una política de vacunación sistemática con BCG a la selectiva de grupos de alto riesgo cuando se constatan la existencia de:

- Un sistema de notificación eficaz y la tasa media anual de notificación de tuberculosis pulmonar bacilífera es <5 por 100 000.
- La tasa media anual de notificación de meningitis tuberculosa en <5 años es <1 por 10 millones de habitantes en los últimos 5 años.
- El riesgo anual de infección tuberculosa es <0,1 %.

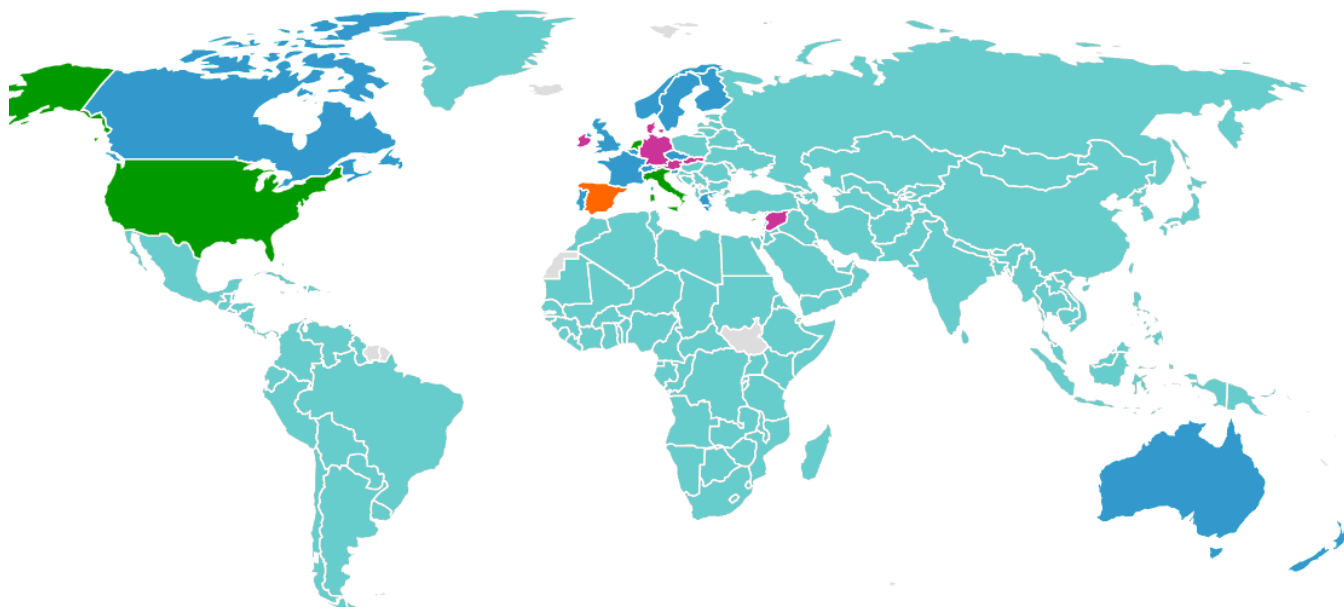
En nuestro medio se debe considerar la vacunación con BCG en:

- Recién nacidos en zonas o grupos de riesgo con riesgo anual de infección >0,1
- Niños PT/IGRA negativos con exposición a pacientes bacilíferos con mal cumplimiento o rechazo del tratamiento o en los que el tratamiento no consigue la negativización del esputo (bacilíferos irreductibles) o con tuberculosis causada por cepas MDR o XDR.
- Neonatos hijos de madre con TB pulmonar o con exposición domiciliaria: vacunación si está asintomático y no hay evidencia de infección TB.
- Niños menores de 5 años, PT negativos, que se desplacen a residir en países de alta endemia tuberculosa (>40 casos por 100.000 habitantes), que vuelvan a su país de origen para permanecer más de 3 meses o que previsiblemente vayan a viajar al país de manera repetida durante la infancia. La vacunación deberá administrarse dos meses antes del viaje, en especial si se viaja a países donde los programas de control y el acceso a un tratamiento adecuado no es posible y donde la prevalencia de TB multirresistente es alta.

La OMS actualizó en febrero de 2018, su posicionamiento y las recomendaciones de uso de la vacuna BCG ampliando su ámbito, incluyendo también a la prevención de otras infecciones por micobacterias no tuberculosas, como la lepra (*M. leprae*) y la úlcera de Buruli (*M. ulcerans*).

Según el informe de la OMS de 2020, la BCG se usa de forma sistemática en los recién nacidos de 153 países y en 25 países se recomienda en grupos de riesgo, lo que supone la administración de más de 200 millones de dosis cada año (figura 40.6). En 2019 entre los países que recomiendan BCG universal 115 informaron una cobertura de BCG superior al 80 % y 87 comunicaron una cobertura superior al 90 %.

Figura 40.6. Política de vacunación con BCG en los diferentes países.



- Política nacional actual de vacunación con BCG para todos
- Política nacional anterior de vacunación con BCG para todos
- Vacunación actual con BCG para grupos especiales
- Vacunación actual con BCG para grupos especiales y vacunación nacional anterior con BCG para todos
- País seleccionado
- No hay datos disponibles

Fuente: [The BCG World Atlas](#) . 2020.

2

8. Administración con otras vacunas y otros productos

La asociación de la BCG con otras vacunas no aumenta la reactogenicidad y se desarrolla una inmunidad comparable a la que se obtiene con su aplicación aislada, siempre y cuando el lugar de aplicación sea diferente al de las otras vacunas, cosa fácil por otra parte, dado lo diferente de la técnica de aplicación de la BCG (vía intradérmica) en relación al resto de las vacunas. Puede ser administrada al mismo tiempo que las vacunas atenuadas, incluyendo vacunas combinadas contra sarampión, rubeola, paperas y varicela. Si no es así, deben separarse por, al menos, 4 semanas de intervalo. las vacunas orales e intranasales no tiene que separarse por 4 semanas, si no se administran el mismo día.

No hay ningún problema con las vacunas inactivadas, que se pueden administrar en cualquier momento, antes, durante o después de esta vacuna.

Debido al riesgo de linfadenitis regional, se recomienda no usar el mismo brazo en el que se ha aplicado la BCG para la administración de otras vacunas durante un periodo de 3 meses. No se debe administrar la vacuna a pacientes que hayan sido tratados con antibióticos en los últimos 30 días.

No es necesario mantener ningún intervalo entre la administración de inmunoglobulinas o hemoderivados y la vacunación BCG.

Los anticuerpos monoclonales pueden comprometer la efectividad y seguridad de las vacunas vivas atenuadas, por lo que están contraindicadas hasta que hayan transcurrido, al menos, 3 meses (6 meses tras un tratamiento con adalimumab, certolizumab pegol, infliximab o rituximab; 12 con ustekinumab para la BCG) de su supresión. La precaución incluye a los hijos de madres tratadas con estos inmunomoduladores.

2

9. Efectos adversos

En general, esta vacunación no suele causar fiebre o malestar. Es una vacuna muy segura y bien tolerada, pero muy reactógena en el lugar de la inyección. Algunas semanas después de la vacunación (2-6 semanas) se desarrolla una pequeña pápula que va aumentando de tamaño y puede ulcerarse unas semanas más tarde, y además presentar engrosamiento de los nódulos linfáticos, cervicales o axilares (adenopatía satélite). La pápula persiste durante 2-3 meses y deja una cicatriz permanente. Esta reacción no requiere tratamiento. Esta lesión cura espontáneamente con formación de una pequeña costra.

La reactogenicidad de la vacuna BCG depende en gran medida de la cepa vacunal que se utilice y de la técnica de administración empleada. Con una cepa y una técnica adecuadas, además de una correcta selección de susceptibles, la seguridad está ampliamente demostrada después de más de cuatro mil millones de dosis administradas en el mundo desde 1921.

La complicación de carácter leve/moderado más frecuente es la presencia de una adenopatía regional ipsilateral, con o sin supuración (adenitis supurativa en el 4 % de recién nacidos y 0,3 % en niños mayores). Las reacciones locales en el punto de inoculación de mayor importancia, como úlceras y abscesos, son fundamentalmente causadas por una técnica no adecuada en cuanto a condiciones asépticas o, más frecuentemente, debido a la inyección no estrictamente intradérmica (subcutánea o intramuscular) o por la vacunación de individuos previamente infectados.

Se han descrito las siguientes reacciones locales con la siguiente frecuencia: absceso (menos del 0,01 %), dolor (menos del 95%), eritema (menos del 95 %), linfadenopatía (1-2 %; más frecuente en <2 años), necrosis/ulceración (ulceración con drenaje: 75 %), nódulo/pápula (más del 95 %, a 10-14 días posvacunación), pústulas (95 %; posible costra pasadas las 6 semanas), queloide (2-4 %; más si hay escarificación), tumefacción (menos del 95 %).

En cuanto a las reacciones sistémicas, se han comunicado con la siguiente frecuencia: anorexia (<5 %), artralgias/mialgias (<5 %), erupción cutánea, fatiga/astenia (<5 %), fiebre (<1 %), infección vacunal. Riesgo de infección diseminada ("BCGitis"): 1,56-4,29 casos/millón, hasta 1 % en niños con infección por VIH o inmunodeficiencia primaria en los que se describen casos de TB diseminada con áreas de compromiso más allá del sitio de vacunación (miliar, osteoarticular, cutánea diseminada, etc) ocasionadas por la cepa vacunal de *Micobacterium bovis* incluso años después de la vacunación. El *M. bovis* BCG es susceptible a los fármacos antituberculosos de primera línea, excepto a pirazinamida.

?

10. Precauciones y contraindicaciones

Contraindicaciones de la vacuna BCG

La vacuna BCG no debe administrarse en los siguientes casos:

- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, como en los casos en los que la respuesta inmune esté disminuida por la acción de ciertos medicamentos (corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos biológicos) o por radioterapia o por procesos oncológicos (ej.: linfoma, leucemia, enfermedad de Hodgkin u otros tumores del sistema retículo-endotelial)
- Lactantes expuestos intraútero o a través de la lactancia materna a tratamientos inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales inmunosupresores (ej.: anti-TNF? como Infliximab, adalimumab o anti CD20 como el rituximab)
- Tuberculosis activa o previa o infección tuberculosa latente. Aunque estudios recientes han demostrado que BCG es segura en personas con infección tuberculosa latente.
- Recién nacidos hijos de mujer VIH positiva hasta descartar la transmisión vertical. Los niños con infección por el VIH que reciben la vacuna BCG, al nacimiento cuando están asintomáticos y sin diagnóstico, tienen riesgo de desarrollar enfermedad local o diseminada. Este riesgo se ha estimado entre 400 y 1300 casos por 100 000 dosis de BCG. Por esta razón, esta vacuna está contraindicada en los pacientes con infección por el VIH en los países de baja prevalencia de tuberculosis, como España. En muchos de los países donde coexisten tasas muy altas de infección por el VIH y de tuberculosis, la situación se complica porque no disponen de la posibilidad de descartar la infección por el VIH en los hijos de madres infectadas antes de la aplicación rutinaria de la BCG.

La OMS ha establecido para estos países las siguientes recomendaciones:

- Los niños nacidos de madres en las que se desconoce su estado con respecto a la infección por el VIH deberían recibir la BCG al nacimiento ya que los beneficios exceden los riesgos potenciales

- Los recién nacidos de madres con infección por el VIH, en los que se desconoce si están o no infectados, y que están totalmente asintomáticos, deberían recibir la BCG al nacimiento, analizando cuidadosamente los factores epidemiológicos locales, ya que los beneficios habitualmente exceden al riesgo
- Los recién nacidos infectados por el VIH no deberían recibir la BCG
- Los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH, en los que se desconocen si están o no infectados, pero que tienen síntomas compatibles con infección por el VIH no deberían ser inmunizados ya que los riesgos de la vacunación exceden a los beneficios
- Aunque el embarazo no constituye una contraindicación estricta, se debe valorar individualmente el riesgo de infección, especialmente en el primer trimestre. Si es posible debe posponerse la vacunación hasta después del parto o administrar 1 mes antes del embarazo
- En el recién nacido pretérmino con peso <2500 g. tradicionalmente la BCG ha estado contraindicada debido a que la respuesta a esta vacuna sería muy débil o no se produciría. Hay datos contradictorios sobre la respuesta de los RNP, si tienen una edad gestacional >32 semanas pueden ser vacunados al nacimiento y la respuesta será similar a los RNT; si son <32 semanas, la vacunación no se debe diferir si el riesgo de exposición a la infección tuberculosa es alto, pero si el riesgo es pequeño o no existe, la vacunación se debe retrasar a los 3-6 meses.
- Hipersensibilidad grave a la BCG o a cualquiera de sus componentes.
- Si no se ha realizado previamente la prueba de la tuberculina (salvo los recién nacidos) o si ésta ha dado positiva
- Pacientes quemados
- Niños con malnutrición del tipo kwashiorkor
- Tuberculosis, o cualquier otra enfermedad infecciosa activa o durante su convalecencia
- Angiopatías o hemopatías graves
- Pacientes que están recibiendo tratamiento antituberculoso
- Tratamiento con antibióticos durante los últimos 30 días

La vacunación debe posponerse en personas con fiebre, o en caso de patologías cutáneas generalizadas. Aunque el eccema no es una contraindicación, la zona de inyección debe estar libre de lesiones.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe realizar una prueba de la tuberculina previa a la vacunación con BCG (salvo en recién nacidos). Las personas identificadas como positivas a la prueba de la tuberculina no deben vacunarse, ya que la administración de la vacuna les podría provocar una reacción local grave. Aunque estudios recientes han demostrado que BCG es segura en personas con infección tuberculosa latente.

Aunque las reacciones anafilácticas son raras, durante la vacunación se debe contar con las medidas necesarias para su manejo y tratamiento. Siempre que sea posible, deberá observarse al paciente en cuanto a síntomas de reacción alérgica hasta 15-30 minutos después de haber recibido la vacuna.

La inyección profunda incrementa el riesgo de linfadenitis y de formación de abscesos.

En caso de sobredosis, sobre todo en niños pequeños, puede presentarse una linfadenitis supurativa benigna que se cura de forma lenta y espontánea. En casos excepcionales puede desarrollarse una infección generalizada por la vacuna BCG.

Se recomienda no usar el mismo brazo en el que se ha aplicado la vacuna BCG para la administración de otras vacunas durante un período de 3 meses.

11. Nuevas vacunas en investigación

A pesar del uso generalizado de la BCG, la TB sigue siendo la principal enfermedad transmisible de las vías respiratorias que amenaza la salud pública, y aunque desde hace un siglo la BCG ha ayudado a controlar la enfermedad, su efecto disminuye a largo plazo y no previene la tuberculosis pulmonar (la forma más frecuente de y responsable de la mayoría de las infecciones y de la transmisión). El desarrollo de nuevas vacunas contra la TB se identificó como una prioridad para la OMS y en 2018, desarrolló un documento con las Características Preferidas del Producto (PPC) para las nuevas vacunas cuyo objetivo es proteger contra la TB pulmonar y presentar un mejor perfil de seguridad y eficacia que la BCG para administrar a neonatos y niños. La vacunación se erige como el método más eficiente para la prevención y el tratamiento de la tuberculosis, y constituye un enfoque crucial para hacer realidad la estrategia mundial para poner fin a la tuberculosis de la OMS de aquí a 2035.

Comparando con otras enfermedades, el desarrollo de vacunas contra la TB es aún más desafiante debido a la complejidad de la enfermedad, su patogénesis, la ausencia de una hipótesis confirmada sobre los mecanismos de protección inmunomediados y los plazos relativamente prolongados necesarios para la evaluación de los parámetros de eficacia clínica. Un desafío clave en el desarrollo de la vacuna contra la tuberculosis es la falta de correlatos inmunitarios de protección aceptados o validados. Esto tiene un impacto en el cribado preclínico de candidatos potenciales y en la optimización de la formulación de la vacuna, ya que se deben realizar experimentos de protección largos y costosos utilizando modelos animales que aún no han sido validados para predecir la eficacia clínica. La falta de un correlato inmune establecido también obstaculiza el desarrollo de un ensayo calificado y apropiado para medir la potencia que aceleraría y armonizaría la caracterización del producto y el control de calidad.

Las últimas dos décadas de investigación, los avances en la comprensión científica del sistema genético, la proteómica y los mecanismos inmunológicos contra el MTB han acelerado el desarrollo de nuevas vacunas candidatas contra la TB en desarrollo clínico, incluidas vacunas inactivadas, vacunas vivas atenuadas, vacunas de subunidades, vacunas de vectores virales, vacunas de ADN, y las vacunas emergentes de ARNm, así como las vacunas basadas en partículas similares a virus (VLP), que actualmente se encuentran en etapas preclínicas o ensayos clínicos.

En la actualidad, en la cartera mundial de vacunas contra la TB existen 8 preparados en fase preclínica de investigación (BCG-zmp1, H107, BCG-ChAdOx1.PPE15-8SA, CysVac2/Advax, MVA, CMV-6Ag, BCG-ZMP1 y H107 SSI) y 21 candidatos a vacunas preventivas y terapéuticas, en estudio en distintas fases de investigación ([figura 40.7](#)) que pueden clasificarse en 3 grandes categorías estratégicas:

1. Prevención preexposición, dirigidas a recién nacidos y lactantes, antes de la primera exposición
2. Prevención posexposición, dirigidas a adolescentes y adultos que tienen como finalidad proteger a los contactos expuestos, algunos de los cuales pueden identificarse como conversores recientes mediante pruebas de diagnóstico de IT, ayudando a evitar la evolución a enfermedad
3. Vacunas terapéuticas destinadas a estimular la respuesta inmune de un paciente en combinación con el tratamiento farmacológico, en un esfuerzo por mejorar los resultados del tratamiento

En cuanto a los tipos de vacunas en investigación se dispone de:

- **Vacunas de subunidades.** Utilizan antígenos seleccionados por la respuesta en personas enfermas o antígenos de fusión recombinantes de *M. tuberculosis*, ya sea vehiculada por vector viral o administrada con adyuvante, cuyo objetivo es potenciar la inmunidad a BCG:
 - Vacunas que utilizan virus como vehículo: Ad5Ag85A emplea adenovirus, TB/FLU-04L virus de la gripe, ChAdOx185A, adenovirus de simio y MVA85A un poxvirus
 - Vacunas de proteínas recombinantes que se formulan con adyuvantes: M72/AS01E, H4:IC31, H56:IC31, AEC/BC02 y la vacuna ID93 + GLA-SE
- **Vacunas atenuadas.** Estas vacunas se preparan eliminando algunos de los genes de virulencia en el MTB, que pierde su patogenicidad, expresa significativamente múltiples antígenos, activa diferentes tipos de células T y mejora la inmunogenicidad. Pueden utilizarse como vacunas preventivas y como sustituto de la vacuna BCG del recién nacido. En comparación con otras vacunas, sus ventajas son que puede activar respuestas inmunitarias complejas y diversas, tiene una gama más amplia de epítopos antigénicos, induce respuestas inmunitarias similares a las de una infección natural y, por tanto, produce protección a largo plazo. Sin embargo, las vacunas atenuadas también tienen algunos inconvenientes, como riesgos potenciales de recuperar la virulencia y complicaciones del complejo inmunológico:
 - *Mycobacterium tuberculosis* atenuada: MTBVAC

- BCG (Gates MRI-TBV01-201) para revacunación

- **Vacunas recombinantes.** La recombinación y modificación de la BCG existente es una de las direcciones de investigación para las vacunas contra la tuberculosis. Mediante la inserción de genes diana exógenos en la bacteria para usarlos como portadores para construir se han desarrollado varios tipos de rBCG y se han evaluado sus efectos protectores y respuestas inmunes humorales y celulares en modelos animales y humanos:
 - BCG recombinante, sobre-expresando Ag85B

 - BCG recombinante: introduciendo una región (RD1) del *M. tuberculosis* ausente en la BCG

 - BCG recombinante VPM1002: introduce un gen de *L. monocytogenes*

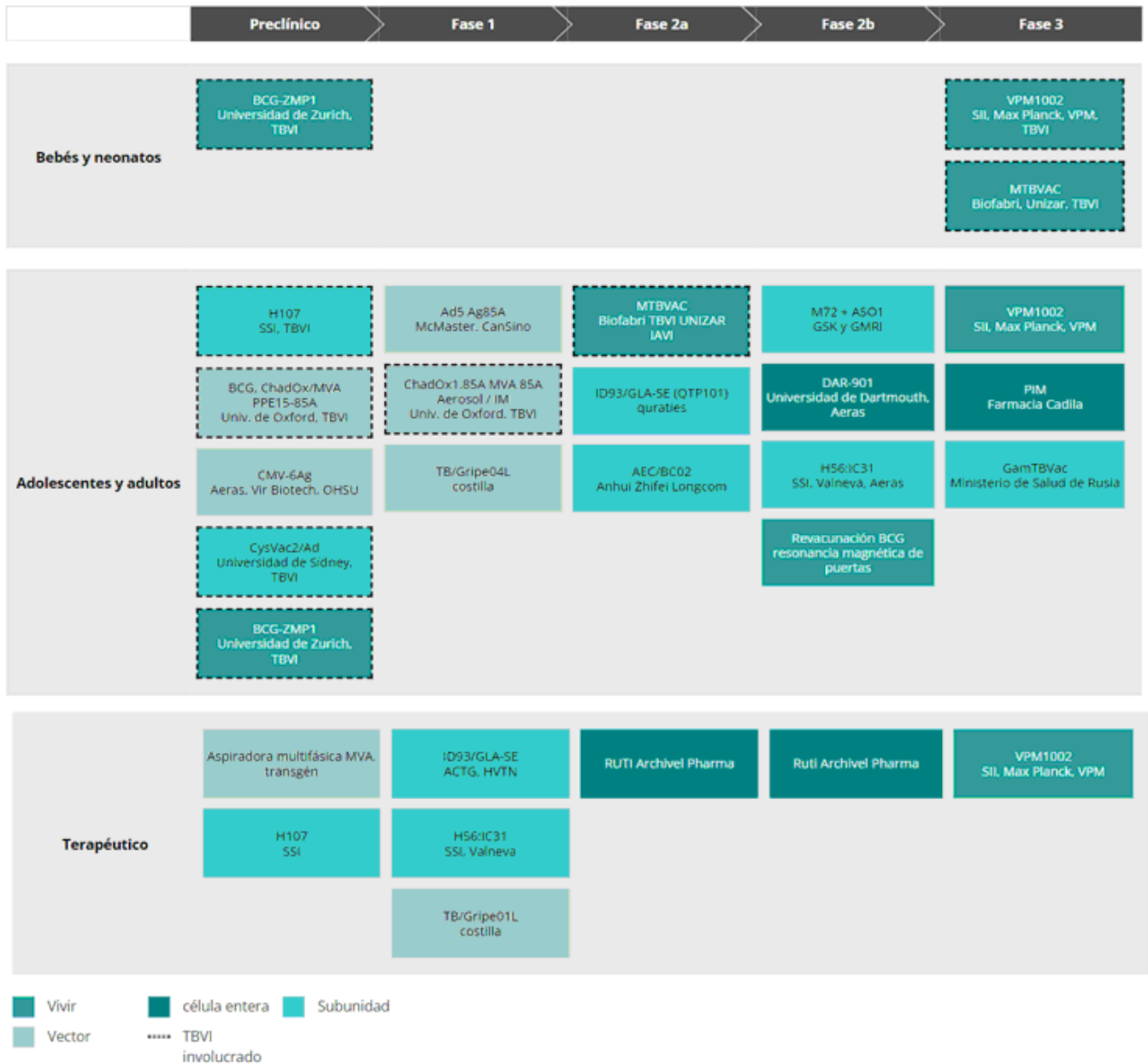
- **Vacunas inactivadas.** Las vacunas inactivadas utilizan formas lisadas completas o fragmentadas de MTB para inducir una respuesta inmune contra una variedad de antígenos de MTB. Estas vacunas inducen respuestas inmunes humorales y mediadas por células Th1, defendiendo contra infecciones extracelulares de MTB y han mostrado buenos efectos inmunoterapéuticos en el control de la tuberculosis. Entre las desventajas se destaca que confieren un período de inmunización corto que hace necesario utilizar dosis múltiples y entre las ventajas destaca su estabilidad, seguridad y fácil producción:
 - Mycobacteria no tuberculosa inactivada por calor: DAR-90

 - Mycobacteria no tuberculosa: VACCAE

 - Vacuna inactivada poliantigénica de fragmentos liposomales de *M. tuberculosis* inactivado: RUTI.

Más información en la [figura 40.7](#) .

Figura 40.7. Vacunas frente a la tuberculosis en investigación, 2022.



Fuente: TuBeruclosis Vaccine Initiative (TBVI) . Octubre 2022

Entre las vacunas destinadas a recién nacidos y niños hay 4 productos:

Un producto en fase preclínica:

- **CG-ZMP1** (Universidad de Zürich), una vacuna BCG recombinante cuyo objetivo principal es del de sustituir de forma segura la BCG en los recién nacidos (expuestos al VIH). Se realizaron estudios de prueba de concepto sobre inmunogenicidad, seguridad y eficacia protectora en animales.

Dos productos candidatos en la fase 3 de desarrollo: son MTBVAC y VPM1002:

- **VPM1002** (SSI, Max Planck. Alemania), en fase 3 de desarrollo (NCT04351685) está basada en la cepa de *M. bovis* de la BCG modificada genéticamente (introducción de listeriolisina -un gen de *Listeria monocytogenes-* y eliminación simultánea del gen de la ureasa C) para buscar un mejor reconocimiento por el sistema inmunológico mejorando significativamente la producción de células T CD4 + y CD8 + específicas de antígeno. En el estudio se evalúa la eficacia y seguridad, comparando a recién nacidos expuestos y no expuestos al VIH vacunados con BCG o con VPM1002. Los datos de los primeros ensayos clínicos confirmaron los datos preclínicos y demostraron que VPM1002 es al menos tan segura e inmunogénica como BCG. Actualmente se está realizando en la India un ensayo de fase II/III para evaluar el potencial de VPM1002 como vacuna posexposición en la prevención de la recurrencia de la tuberculosis después de una terapia farmacológica antituberculosa exitosa. En junio de 2022 finalizó el reclutamiento de casi 7000 recién nacidos sanos de ambos sexos en Sudáfrica, Tanzania, Kenia, Uganda y Gabón. El estudio evaluará la eficacia y seguridad y comparará a

recién nacidos expuestos y no expuestos a VIH vacunados con BCG o con VPM1002. Aún no se han publicado resultados intermedios.

- **MTBVAC (UNIZAR. España)** es la primera y única vacuna atenuada basada en *M. tuberculosis* que ha alcanzado la fase 3 de investigación en humanos. Es una vacuna preparada a partir de la cepa Mt103 de *M. tuberculosis* (linaje 4: europeo-africano-americano) a la que mediante ingeniería genética se le han retirado 2 genes relacionados con la virulencia de la bacteria: *phoP* y *fadD26*. Los experimentos realizados durante los últimos 20 años han demostrado que MTBVAC es una vacuna segura, inmunogénica y que protege mejor que la vacuna BCG frente a la infección por *M. tuberculosis* en distintos modelos animales en los que muestra además efectos heterólogos induciendo inmunidad entrenada capaz de activar las citoquinas proinflamatorias y desencadenar la reprogramación a largo plazo de las células inmunes innatas a niveles comparables con la vacuna BCG.

La población diana son los neonatos, reemplazando a la BCG, y adolescentes y adultos, como refuerzo de la BCG previa. MTBVAC fue diseñada siguiendo los principios de Pasteur, aislamiento de un patógeno humano, atenuación mediante la inactivación de genes previamente seleccionados, protección demostrada en animales y evaluación en humanos. Una vez superados los estudios preclínicos, en 2013 comenzaron los estudios clínicos. Tras mostrar eficacia y seguridad suficientes en los estudios de fases I y fase II, recientemente se ha iniciado la fase III (Martín C, Vaccine 2021). Actualmente, hay tres ensayos clínicos en curso en África, uno para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de cuatro dosis (5×10^3 , 5×10^4 , 5×10^5 y 5×10^6 UFC) de vacunación de MTBVAC en adultos con o sin LTBI y otro que tiene como objetivo evaluar la seguridad e inmunogenicidad de tres dosis ($2,5 \times 10^4$, $2,5 \times 10^5$ y $2,5 \times 10^6$ UFC) en recién nacidos y el tercero, un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado para evaluar su eficacia, seguridad e inmunogenicidad en recién nacidos con y sin exposición al VIH. El estándar hasta ahora en la protección con vacunas frente a la TBC es la BCG y uno de los aspectos a comparar son los efectos heterólogos demostrados por la BCG, en este aspecto, MTBVAC también mostraría efectos heterólogos de forma análoga a BCG.

Una vacuna terapéutica:

- **RUTI (Archivel Farma. España)** fase IIb: es una vacuna inactivada mediante calor, poliantigénica, obtenida a partir de fragmentos de la pared celular purificados y lisosomales de bacilos *M. tuberculosis* cultivados en condiciones de estrés para simular el entorno dentro de los granulomas, induciendo así la producción de antígenos específicos de latencia que normalmente están ocultos al sistema inmunológico. Se investiga su uso terapéutico como agente inmunomodulador con capacidad para activar una respuesta amplia del sistema inmune complementario al tratamiento antituberculostático, en particular en enfermos con resistencias a los fármacos.

En resumen, el panorama del desarrollo de nuevas vacunas frente a la tuberculosis es moderadamente optimista aunque no se vislumbran resultados a corto plazo y los retos pendientes son muchos y complejos.

2

12. Observaciones

La actuación más importante en el control de la tuberculosis es el diagnóstico rápido precoz junto al tratamiento correcto de los casos bacilíferos, unido al estudio de contactos y, por extensión, el de los brotes que aparezcan en comunidades cerradas. El objetivo, por tanto, de todos los programas es identificar y tratar las fuentes de infección para impedir la transmisión.

La vacunación de contactos no está indicada, salvo en niños PT negativos con exposición a pacientes bacilíferos irreductibles o con cepas resistentes ([ver indicaciones](#)).

La actual vacuna BCG es relativamente eficaz y es la vacuna más utilizada en el mundo en la actualidad, pero es insuficiente para afrontar el control mundial de la TB, por lo que el camino de la investigación se ha orientado fundamentalmente a mejorar la vacuna existente y a identificar nuevas vacunas más eficaces y seguras.

2

13. Bibliografía

1. Abubakar I, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Health Technol Assess. 2013;17:1-372.
2. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed, Itasca, IL.: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 786-814.

3. Angelidou A, *et al.* Licensed Bacille Calmette-Guérin (BCG) formulations differ markedly in bacterial viability, RNA content and innate immune activation. *Vaccine*. 2020;38:2229-40.
4. Arts RJW, *et al.* Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep*. 2016;17:2562-71.
5. Baquero-Artigao T, *et al.* Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98:460-9.
6. Benn CS, *et al.* Revaccination with Live Attenuated Vaccines Confer Additional Beneficial Nonspecific Effects on Overall Survival: A Review. *EBioMedicine*. 2016;10:312-7.
7. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). [Inmunizaciones del niño viajero](#) . Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; may/2024. [consultado el dd/mmm/aaaa].
8. De Bree LCJ, *et al.* Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35-43.
9. De Castro MJ, *et al.* Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1611-9.
10. Donald PR, *et al.* Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet* 2010;375:1852-4.
11. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. [Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 – 2021 data](#) . Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023.
12. Ernst JD. Mechanisms of M. tuberculosis Immune Evasion as Challenges to TB Vaccine Design. *Cell Host Microbe*. 2018;24:34-42.
13. [Hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis en niños y adolescentes](#) . Segunda edición. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. [Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2021](#) . Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
15. Kaufmann SHE, *et al.* Vaccine Development Against Tuberculosis Over the Last 140 Years: Failure as Part of Success. *Front Microbiol*. 2021;12:750124.
16. Lanciane S. [The BCG World Atlas](#) . 3.^a edición.
17. Lobo N, *et al.* [100 years of Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy: from cattle to COVID-19](#) . *Nat Rev Urol*. 2021;18:611-22.
18. Martin C, *et al.* [Update on TB Vaccine Pipeline](#) . *Apl. Sci*. 2020;10:2632.
19. Martín C, *et al.* MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. *Vaccine*. 2021;39:7277-85.
20. Ministerio de Sanidad. [Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España 2019](#) .
21. Paulo J, *et al.* G100 years of the Bacillus Calmette-Guérin vaccine. *Vaccine*. 2021;39:7220-22.
22. Principi N, *et al.* The present and future of tuberculosis vaccinations. *Tuberculosis*. 2015;95:6-13.
23. Roy A, *et al.* Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4643.

24. Tarancón R, *et al.* New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. *PLoS Pathog.* 2020;16:e1008404.
25. The [TuBerculosis Vaccine Initiative \(TBVI\)](#) .
26. Vekemans J, *et al.* Tuberculosis vaccines: Rising opportunities. *PLoS Med.* 2019;16:e1002791.
27. von Reym Fordham C. [Vaccines for prevention of tuberculosis. UpToDate 2023](#) .
28. World Health Organization. [BCG vaccines: WHO position paper – February 2018](#) . *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:73-96.
29. World Health Organization. [Global tuberculosis report 2022](#) .
30. World Health Organization. [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents](#) .Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
31. Working Group of the [Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis](#) . Centro Cochrane Iberoamericano (Iberoamerican Cochrane Centre), coordinator. Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. Quality Plan for the Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality; Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya (AIAQS - Agency for Information, Evaluation, and Quality in Health of Catalonia); 2009. Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA n.º 2007/26.
32. Zhuang L, *et al.* Next-Generation TB Vaccines: Progress, Challenges, and Prospects. *Vaccines (Basel).* 2023;11:1304.

2

14. Enlaces de Interés

- [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Bacille Calmette-Guérin \(BCG\) Vaccine for Tuberculosis](#)
- [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Tuberculosis. Yellow Book, 2024](#)
- [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Tuberculosis Vaccine](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Enfermedades inmunoprevenibles: Tuberculosis](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Fichas técnicas de vacunas frente a la tuberculosis](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Las vacunas... una a una. Vacuna de la tuberculosis \(BCG\)](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Todas las noticias relacionadas con la vacuna BCG](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Noticias sobre la tuberculosis](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Noticias. La vacuna MTBVAC contra la tuberculosis muestra efectos heterólogos en modelos animales](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Noticias. País Vasco reintroduce la vacunación frente a la tuberculosis con BCG en menores de 5 años con alto riesgo](#)

- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Noticias: Postura de la OMS sobre la vacuna BCG \(tuberculosis\)](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Noticias. Una vacuna promete cambiar el panorama de la tuberculosis en el mundo](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Preguntas frecuentes sobre la vacunación frente a la tuberculosis/BCG](#)
- [European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\). European Tuberculosis Surveillance Network](#)
- [Organización Mundial de la Salud \(OMS\). Tuberculosis](#)
- [Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Indicadores de seguimiento 2021](#)
- [Public Health England. Tuberculosis \(TB\): diagnosis, screening, management and data](#)
- [Stop TB Partnership](#)
- [The BCG World Atlas](#)
- [The Australian Immunization Handbook. 10th Edition. Tuberculosis](#)
- [Tuberculosis profile: Spain](#)
- [TuBerculosis Vaccine Initiative \(TBVI\)](#)
- [World Health Organization. Diagnosis and notification of rifampicin-resstant TB \(MDR/ RR-TB\)](#)
- [World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022](#)
- [World Health Organization. Tuberculosis](#)

?

15. Historial de actualizaciones

30 de agosto de 2018	Actualización de los apartados epidemiología de la enfermedad; tipos de vacunas, composición y p efectividad; indicaciones y esquemas de vacunación y efectos adversos. Nuevas citas bibliográfica
20 de enero de 2021	Actualización de todos los apartados. Actualización de todas las figuras. Nuevas citas bibliográfica
25 de enero de 2023	Cambio de nombre a Manual de Inmunizaciones
24 de octubre de 2023	Actualización de todos los apartados, excepto "Efectos adversos". Actualización de todas las figura enlaces de interés

-oOo-

Dirección URL original: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>