

Tuberculosis. España es diferente y el olvido del BCG

E. Pérez-Trallero

Servicio de Microbiología. Hospital Donostia y Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco. San Sebastián. España.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis ha aumentado en el mundo en los últimos años debido al gran incremento ocurrido en algunas regiones del continente africano y del Este europeo. Pese al empeoramiento que los datos globales muestran de la situación mundial, en la mayoría de los países del mundo, incluidos los Latinoamericanos, Sureste asiático, Pacífico occidental y los que consideramos países desarrollados, la tuberculosis ha permanecido estable o mayoritariamente ha disminuido¹. Como no podía ser de otra manera, la tuberculosis en España también ha seguido una tendencia descendente, aunque continúa con tasas de incidencia demasiado elevadas para lo que sería de esperar.

Situación actual

España es uno de los países más privilegiados del mundo en bienestar social y económico², aunque nuestras tasas de enfermedad tuberculosa se sitúan por encima de las de muchos países menos afortunados. Cuando la Unión Europea contaba con 15 países, los únicos que presentaban tasas superiores a 20 por 100.000 habitantes eran España y Portugal³, y esa misma fuente situaba la tasa para España en 2003 en 28 × 100.000 habitantes para la tuberculosis pulmonar. En el excelente estudio PMIT (Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis) realizado en 13 comunidades autónomas de mayo de 1996 a abril de 1997 se mostró una incidencia global de 38,51 casos por 100.000 habitantes, y en algunas comunidades se superaba la tasa de 60 × 100.000 habitantes⁴. Este estudio fue un revulsivo, ya que puso en evidencia tasas más elevadas de las habitualmente publicadas y estableció con rigor comparaciones entre las distintas comunidades. Este revulsivo sirvió para profundizar en unas ocasiones y para iniciar, en otras, programas especiales que incrementasen lo que antiguamente se denominaba *lucha antituberculosa*. Es previsible que un nuevo PMIT realizado a

partir de 2005 muestre grandes modificaciones respecto al anterior. Estas modificaciones serán muy favorables en muchos casos motivadas por los esfuerzos de los responsables de salud (el País Vasco es un buen ejemplo, ya que ha conseguido de 1999 a 2003 una reducción en sus tasas globales $\geq 7\%$ anuales⁵) y menos favorables en otros casos, consecuencia a veces de la negligencia de esos responsables y otras debida a la llegada, algunas veces masiva, de población inmigrante con altísimas tasas de enfermedad (209, 194, 105 y 90, casos por 100.000 habitantes, respectivamente durante 2003 en Ecuador, Rumania, Marruecos, Colombia⁶).

En este número de *Anales de Pediatría* se publican tres artículos muy interesantes y oportunos sobre tuberculosis en España⁷⁻⁹: un estudio transversal con datos de prevalencia de infección en niños escolarizados y residentes en la Comunidad de Madrid; otro artículo sobre las estrategias para el control y la eliminación de la tuberculosis en España, elaborado por prestigiosos y muy influyentes expertos catalanes, y un documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición y la infección tuberculosa latente, elaborado por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Los tres artículos, entre otras muchas consideraciones de enorme utilidad, hacen referencia a la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y a los inmigrantes. Ambos son conocidos factores de riesgo elevado para la enfermedad, pero quizá no tienen tanta relevancia en la tuberculosis de hoy en día en nuestro medio como algunos mensajes que, por excesivamente repetidos, hacen pensar. La infección por VIH, aun siendo un factor primordial en el incremento de la tuberculosis mundial, en especial a costa de los casos del África del Este y Meridional, no es muy determinante en la epidemiología de la tuberculosis actual en España. En nuestro medio, la prevalencia de infección por VIH entre los casos de tuberculosis en los últimos años ha sido mode-

Correspondencia: Dr. E. Pérez-Trallero.
Servicio de Microbiología. Hospital Donostia.
Avda. Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. España.
Correo electrónico: mikrobiol@terra.es

Recibido en noviembre de 2005.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2005.

rada (5-19%) y similar a la observada en otros países del sur de la Unión Europea o Estados Unidos¹⁰. Nuestras elevadas tasas de enfermedad tuberculosa, incluso desde antes que apareciese el sida, no pueden justificarse por la epidemia de esta infección viral, si bien tuvo su pequeña influencia en ligeros repuntes durante la pasada década. Respecto a los inmigrantes, ya se ha reconocido el elevado riesgo de enfermedad en gran parte de ellos y su evidencia admite poca discusión, pero, de igual modo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los casos de tuberculosis en España, a diferencia de lo que ocurre en otros países con desarrollo económico similar al nuestro, son autóctonos, es decir, se dan en españoles y su fuente de infección es también en su mayoría nativa. Estas apreciaciones no pretenden disminuir la importancia creciente de la inmigración como fuente de infección, ni mucho menos minusvalorar las valiosísimas recomendaciones que en los artículos acompañantes hacen al respecto. Tan sólo se pretende que la mirada no se desvíe de la realidad presente y de lo que todavía, desgraciadamente en este caso, nos hace seguir siendo diferentes de otros países occidentales. Para este editorialista al menos, otra peculiaridad que nos diferencia muy llamativamente es la consideración que en España tiene la utilización de la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

VACUNA DEL BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN

En las dos últimas décadas sólo en el País Vasco se ha incluido la vacuna del BCG en el calendario vacunal oficial, aunque los pediatras asturianos también la han prescrito de manera generalizada, pese a la presión en contra de gran parte de sus autoridades sanitarias. El enfoque que desde la década de 1980 se ha dado a la vacuna BCG en artículos y conferencias elaboradas en España es, en el mejor de los casos, de neutralidad y lejanía respecto a nuestras necesidades y de un tremendo peligro para el diagnóstico. Estas argumentaciones han sido y son reforzadas por un particular rechazo proveniente de Estados Unidos no sólo motivado por su baja tasa de incidencia.

El BCG es la vacuna más utilizada hoy en día en todo el mundo y su uso ha experimentado un incremento en estas dos últimas décadas¹¹. Es también la vacuna más barata de todas las empleadas en nuestro país durante los últimos 15 años. El uso restringido en los países europeos con elevados recursos económicos es consecuencia de las bajas tasas de incidencia tuberculosa que en la mayoría de ellos se dan (no en España), aunque países como Francia y Finlandia, pese a sus bajas tasas de incidencia, siguen manteniendo muy elevadas coberturas vacunales (85 y 98%, respectivamente, durante 2004)¹¹. Referencias equívocas o claramente erróneas a las recomendaciones o sugerencias que la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) elaboró para que los países con baja incidencia pasaran de un programa de vacunación contra el BCG universal a

uno de vacunación selectiva (grupos de riesgo)¹², han servido frecuentemente de argumento para posicionarse en contra del uso de esta vacuna en nuestro país. Es sencillo detectar la baja utilización de la vacuna BCG en casi toda España, incluso en los grupos de alto riesgo. En el artículo de Ordobás et al⁷ sobre la prevalencia de la infección en Madrid se refiere que tan sólo el 1,6% de los niños seleccionados en el muestreo inicial habían sido vacunados contra el BCG. Esta cifra insignificante pone de manifiesto que en el municipio de Madrid ni siquiera son vacunados aquellos niños pertenecientes a los grupos de alto riesgo, niños que la mayoría de detractores de la vacuna BCG no se atreverían a defender que no deberían estar vacunados. Dos brotes de tuberculosis en guarderías han sido referidos recientemente en la *Eurosurveillance weekly* durante 2005^{13,14}, uno ocurrido en Estocolmo y otro en Barcelona. Curiosamente, en la guardería de Suecia probablemente había un mayor porcentaje de niños vacunados contra el BCG que en Barcelona, y la tasa de incidencia para la población general sueca (4×100.000 habitantes) era muy inferior a la catalana. En Francia, la vacunación contra el BCG es obligatoria para todos los niños que acuden a guarderías salvo que exista una contraindicación explícita¹⁵.

Imaginemos lo que sucedía a principio de la década de 1980, fecha en la que se abandonó la vacunación sistemática de los recién nacidos en casi toda España, cuando ni siquiera hoy en día se darían las condiciones definidas por la UICTER para dejar de utilizar de forma universal la vacuna BCG en muchas de nuestras comunidades autónomas (incidencia media anual de casos - bacilíferos $< 5/100.000$ habitantes o tasa de incidencia media anual de meningitis en niños < 5 años de edad $< 1/10$ millones habitantes o riesgo anual medio de infección tuberculosa $< 0,1\%$)^{12,16}. Junto con una referencia errónea a la UICTER para apoyar el abandono de la vacuna BCG en España, en el debate entre vacunar y no vacunar para controlar la enfermedad, la mayoría de las veces ha prevalecido el valor diagnóstico sobre el valor terapéutico (preventivo en este caso). Al oír a los detractores de la utilización de la vacuna BCG en España se diría que, salvada la interpretación del Mantoux de la interferencia de la vacuna BCG, la mayoría de las primoinfecciones serían adecuadamente diagnosticadas y los niños tratados en su infección latente antes de que apareciese la enfermedad. La experiencia nos dice que esto no ha sido así y que pese al descenso de la tuberculosis en la población general, sigue habiendo en muchos lugares del territorio español demasiada tuberculosis infantil, demasiadas lesiones secundarias en niños que han superado una meningitis tuberculosa y, todavía peor, la posibilidad de que algún niño muera por tuberculosis. La argumentación última para oponerse a la vacuna BCG es esgrimir sus posibles efectos secundarios. Esta argumentación sería más que comprensible si partiese de per-

sonas pertenecientes a grupos antivacunas, por fortuna poco frecuentes en nuestro medio, y que no creo que sea el caso de la mayoría de los que así argumentan. Los peligros potenciales de la vacunación BCG son bien conocidos. En el País Vasco se ha producido una muerte por haber vacunado inadvertidamente a un niño con un déficit inmunitario combinado, pero aparte de errores involuntarios, la vacuna BCG es muy segura en los sujetos inmunocompetentes y los efectos secundarios importantes son infrecuentes¹⁶.

Altet Gómez y Alcalde Megías⁸ opinan en su artículo de revisión que sería muy adecuado disponer de una única política de control nacional de la tuberculosis basada en el consenso. Sin entrar en las ventajas o desventajas de los diferentes enfoques de la Salud Pública, la existencia de diversos programas antituberculosos permite, en la práctica, establecer comparaciones de enorme valor sobre la eficacia de las distintas alternativas. Estas comparaciones en ocasiones son difíciles, pero pueden aportar una enseñanza de superior calidad a la obtenida tras elucubraciones teóricas con o sin modelos matemáticos (práctica frente a teoría). Una comparación entre los casos de tuberculosis infantil ocurridos en Vizcaya y en Guipúzcoa en la década de 1980 sugirió que la elevada tasa de meningitis tuberculosa, el mayor número de ingresos hospitalarios pediátricos por tuberculosis y la mayor incidencia en suma, observada en Guipúzcoa, podría deberse a la diferente cobertura vacunal que se daba en estos dos territorios. Corregida la diferencia en cobertura vacunal, las tasas se equipararon, fundamentalmente a costa de una disminución de los casos guipuzcoanos. Los resultados del estudio PMIT⁴ reflejan algo difícil de explicar de no considerar la influencia de la BCG. El lector es invitado a observar los resultados de las diferentes comunidades autónomas, a seleccionar aquellas que tengan tasas más elevadas en la población adulta y, a continuación, a ver las tasas en niños en esas mismas comunidades. Se observará que la mayor disparidad (elevadas tasas en población adulta y muy baja en la infantil) se produce en el País Vasco y en Asturias, únicas comunidades que presentan tasas por debajo de 5×100.000 habitantes en niños de 1 a 4 años de edad, lo que coincide con tasas elevadas de vacunación con BCG en la población infantil en los años previos.

En Suiza (tasa de incidencia $< 8 \times 100.000$ habitantes) sólo se recomienda vacunar a los hijos de los inmigrantes procedentes de zonas de endemia elevada. En un documento divulgativo dirigido a los pediatras suizos¹⁷, entre los ejemplos de grupos de inmigrantes a cuyos hijos deben vacunar, figuran los procedentes de Portugal. La tasa de incidencia en Portugal (45×100.000 habitantes en 2003³) es similar e incluso inferior a la de algunas comunidades españolas. Si España en lugar de recibir inmigrantes fuese un país de donde se emigrase, no sería descabellado pensar que el origen español figurase en la

antedicha lista suiza de alto riesgo y se recomendase vacunar a sus niños con BCG. En Guipúzcoa, desde hace más de 10 años, tan sólo hemos tenido un caso de meningitis tuberculosa en población infantil, dato muy diferente a los de otros lugares donde consideran la vacunación BCG un inconveniente para controlar la tuberculosis. Parecería lógico que en España varias comunidades tuviesen un programa de vacunación universal en el recién nacido y que en el resto se aplicase con generosidad una vacunación selectiva a grupos de riesgo. La falta de estos programas de vacunación universal o selectiva no ha originado críticas, muy al contrario, las críticas las hemos recibido los que en la pasada década hemos empleado la vacuna BCG con los resultados que pueden objetarse.

Independientemente del interés que algunos epidemiólogos tengan en poder estimar adecuadamente el RAI (Riesgo Anual de Infección) o la mera prevalencia de la infección latente, lo de verdad importante es evitar la enfermedad y, en su defecto, evitar el curso grave de la misma. Para los preocupados en exceso por la interferencia de esta vacuna en el diagnóstico de la infección (que no es nuestro caso), es bueno recordar que existe una prueba alternativa al Mantoux cuya interferencia con el antecedente vacunal es escasa o inexistente en la práctica^{18,19}. Se trata de una nueva determinación *in vitro* basada en la producción de interferón gamma por linfocitos T del sujeto que se va a estudiar, tras su estimulación con un antígeno específico para *Mycobacterium tuberculosis*.

CONCLUSIÓN

Todos deseamos nuevas vacunas antituberculosas y prestigiosos investigadores de nuestro país contribuyen con trabajos para tratar de obtenerlas, incluyendo entre ellos a investigadores del hospital Germans Trias i Pujol con una vacuna terapéutica. La paradoja para los que esperan el surgimiento de las nuevas vacunas enfrentados con la antigua BCG es que gran parte de estas nuevas vacunas actúan reforzando la inmunidad previamente conferida por la BCG (*boosting vaccines*)²⁰. De hecho, la única vacuna antituberculosa que ha superado la fase de investigación I, es la MVA85A, una vacuna para ser empleada como refuerzo y cuyos resultados iniciales han mostrado que las concentraciones de células T producidas por los vacunados previamente con la BCG, alcanzaron niveles que superaron unas 30 veces los de los no vacunados previamente con esta antigua vacuna^{21,22}. Sean unas u otras las nuevas vacunas antituberculosas las que superen las fases de investigación, serán bien recibidas, ya que supondrán un efecto protector mayor que la de la BCG. Entre tanto, debemos aprovechar lo que tenemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tu-

- berculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA*. 2005;293:2767-75.
2. United Nations Development Programme. Human Development Report (HDR), 2005. Disponible en: <http://hdr.undp.org/statistics/data/>
 3. WHO. Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2005/en/
 4. Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)*. 2000;114:530-7.
 5. García Calabuig MA. Tuberculosis en la CAPV. *Boletín Epidemiológico. Salud Pública*. Número 18. 1er trimestre. 2005. p. 4-5. Disponible en: http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/boletin_epidem/es_5482/adjuntos/18bolepidemiol_c.pdf
 6. United Nations Development Programme. Leading global health crises and risks. Human Development Report (HDR), 2005. Disponible en: http://hdr.undp.org/statistics/data/pdf/hdr05_table_9.pdf
 7. Ordobás Gavín M, Fernández Rodríguez S, Cañellas Llabrés S, Rodríguez Artalejo F. Prevalencia de infección tuberculosa y su relación con la clase social en niños de la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:34-9.
 8. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:66-73.
 9. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:59-65.
 10. WHO. Estimated HIV prevalence in TB cases, 2002. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing. WHO REPORT 2004. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2004/en/full.pdf
 11. WHO. Reported estimates of BCG coverage. 2005. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/global-summary/timeseries/tscveragebcg.htm
 12. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*. 1994;75:179-81.
 13. Palme IB, Larsson LO, Zedenius I, Gillman A, Bennet R. Outbreak of tuberculosis in a Stockholm nursery affects 35 children. *Eurosurveillance Weekly*, 27 October 2005. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051027.asp>
 14. Pina JM, Rodés A, Alcaide JM, Plasència A, Domínguez A. Outbreak of tuberculosis in a Catalanian nursery school affects 27 children. *Eurosurveillance Weekly*, 12 May 2005. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050512.asp>
 15. Calendrier vaccinal 2005. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* N° 29-30, 5 Juillet 2005. Disponible en: http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
 16. Fine PE, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. WHO 1999. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf>
 17. Commission suisse pour les vaccinations, Ligue pulmonaire Suisse, Office fédéral de la santé publique. Nouvelles recommandations suisses en matière de vaccination par BCG. 2003. Disponible en: <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol14/n2/bcgdir-fr.html>
 18. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:761-76.
 19. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005;366:1443-51.
 20. Xing Z, Santosuosso M, McCormick S, Yang TC, Millar J, Hitt M, et al. Recent advances in the development of adenovirus- and poxvirus-vectored tuberculosis vaccines. *Curr Gene Ther*. 2005;5:485-92.
 21. McShane H, Pathan AA, Sander CR, Keating SM, Gilbert SC, Huygen K, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. *Nat Med*. 2004;10:1240-4.
 22. McShane H, Pathan AA, Sander CR, Goonetilleke NP, Fletcher HA, Hill AV. Boosting BCG with MVA85A: the first candidate subunit vaccine for tuberculosis in clinical trials. *Tuberculosis (Edinb)*. 2005;85:47-52.