



PREVENCION CON BCG

Dr. JOSE KARAM BECHARA
Neumologo Pediatra
Hospital Infantil de México
“Dr. Federico Gomez”



Jean-Marie Camille Guérin (1872-1961)



Albert Calmette (1863-1933)

En 1921, Calmette y Guérin llegaron a obtener una cepa de bacilos atenuados capaz de conferir la inmunidad.

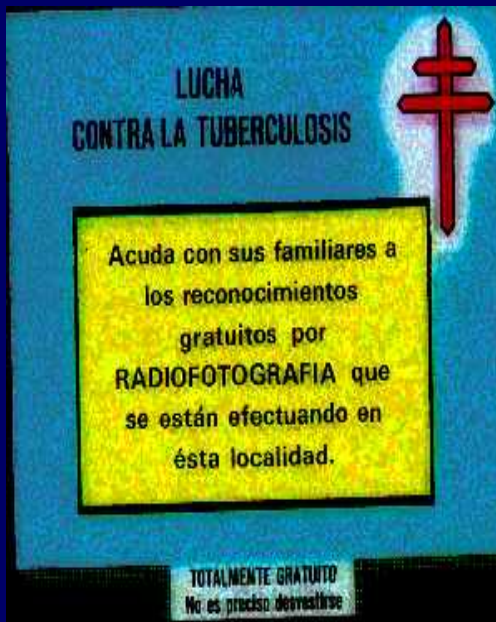
La primera comunicación oficial de Calmette y Guerin sobre el BCG se presentó el 29 de junio de 1924 en la Academia de Medicina de París y fue firmada por Calmette, Guerin, Weill-Halle, Turpin y Leger.



Niños se preparan para recibir la vacuna BCG para la tuberculosis en 1952. Hacia mediados de los años 50, había vacunas contra tuberculosis, difteria, influenza, tos ferina, polio, viruela y tétanos. La OPS apoyó los esfuerzos de los países miembros para realizar y ampliar las campañas de vacunación



1948. La vacuna BCG (Biliado Calmette y Guering) era desde su creación la esperanza de prevención primaria de la tuberculosis que ocasionaba al final de la guerra civil una mortalidad muy alta.



1948. Se empezó a implantar la fotoseriación radiológica para la detección precoz de la tuberculosis respiratoria, en las colectividades más vulnerables (escolares, soldados, etc.)

Cifras a nivel mundial de tuberculosis (TB)^{1,2}

- 2 mil millones de personas infectadas en el mundo a la fecha (40% de la población total)
- 54 millones se infectan cada año
 - 6.8 millones sin enfermedad activa
 - 2.4 millones de muertes
- TB es la cuarta causa de muerte en el mundo
 - 5% del total de muertes
 - 10% de muertes en edades entre 15–59 años
 - 30% de muertes en pacientes con SIDA en África

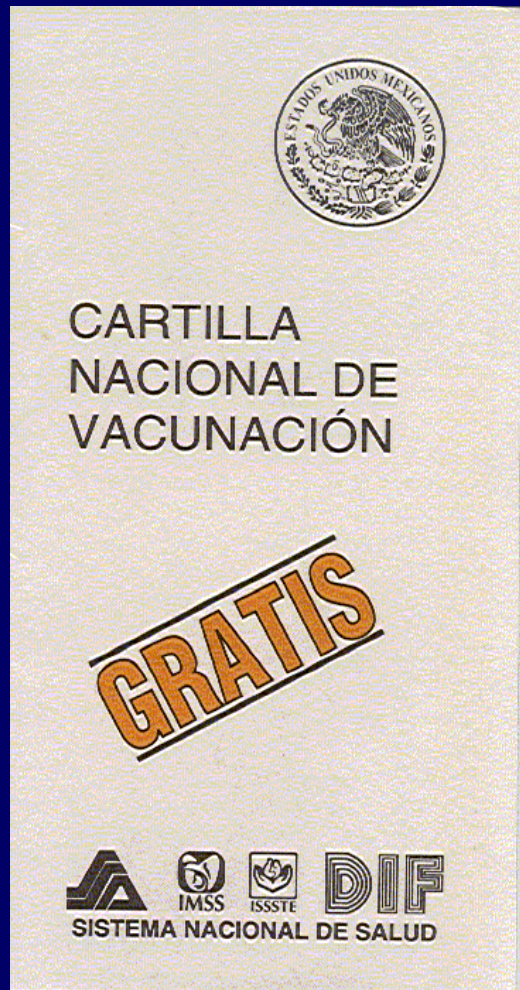
1. Dye C et al. JAMA 1999;282:677;

2. World Health Organization. World Health Report 2000

Obstáculos en el manejo de TB

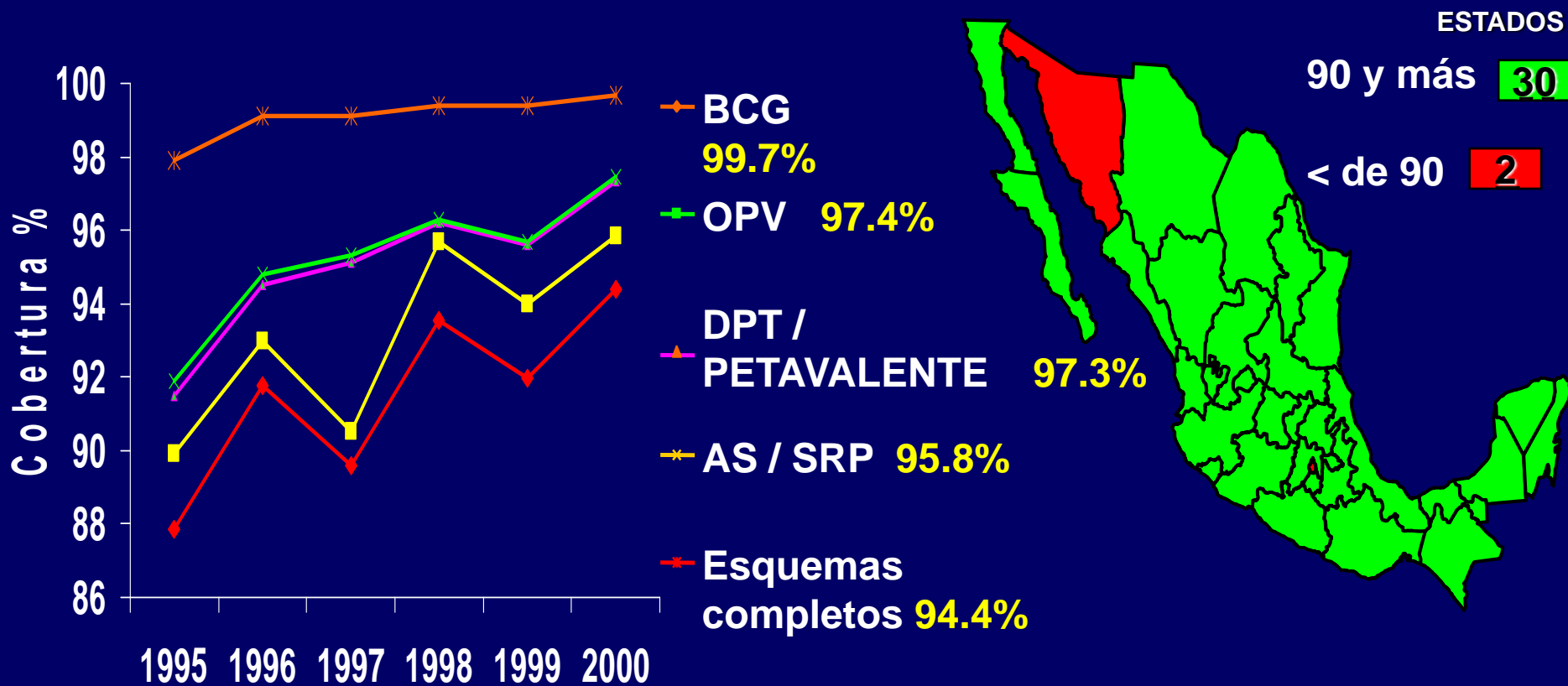
1. 10% de los infectados van a desarrollar TB en su vida; en pacientes con SIDA el rango de incidencia de TB es de 4–8% por año
2. Menos del 20% de todos los casos de TB tienen acceso al programa de observación directa de tratamiento (DOTS). 80% de los casos se registran en países en desarrollo
3. La resistencia Multi-droga de *M. tuberculosis* incrementa a nivel mundial.

Cartilla de Vacunación



- ✓ **Gratuidad de las vacunas**
- ✓ **Documento oficial para trámites nacionales e internacionales**
- ✓ **El seguimiento del esquema corresponde a los padres y a los servicios de salud**
- ✓ **Seguimiento de peso y talla**
- ✓ **20 años de experiencia exitosa**

Coberturas de Vacunación en niñ@s de 1 año

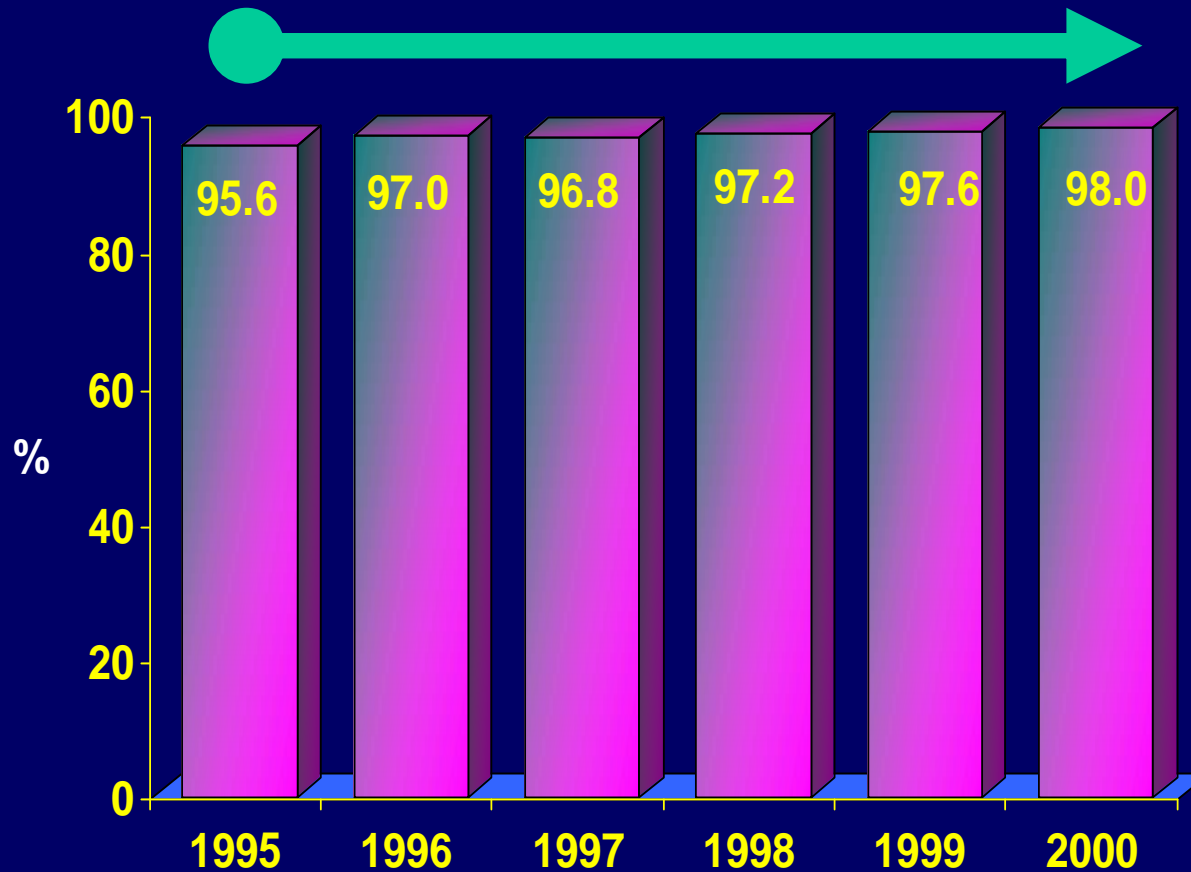


Fuente: Consejo Nacional de Vacunación



**POR QUE NO SE
APLICA AL 100% DE
LOS NIÑOS EN
MEXICO?**

Cobertura en Población de 1 A 4 años México, 1995-2000



Fuente: Consejo Nacional de
Vacunación

Vacuna actual BCG

- Variedad de *M. bovis* vivos atenuados (1921)
- Es una vacuna liofilizada de bacilos vivos, no patógenos, procedentes de una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada en su día por Calmette y Guérin (BCG), en honor de sus descubridores.
- Tiene capacidad para desarrollar una respuesta inmunológica frente a *Mycobacterium tuberculosis*,
- Diferentes tipos BCG : Pasteur, Glaxo, Copenhague, Japón, Montreal
- No previene la infección por *M. tuberculosis*
- Su protección es variable contra la Enfermedad. Cubre mejor contra TB diseminada, es efectiva y segura para prevenir las formas severas de la enfermedad y disminuye mortalidad en niños
- Duración de inmunogenicidad: aprox. 10 años

Vacuna actual BCG

- **Esquema** La primera dosis debe administrarse desde el nacimiento, siempre que el peso del bebé supere los 2kg.
- El calendario oficial de vacunación de nuestro país contemplaba una segunda dosis a los 6 años, antes del ingreso escolar.
- **Forma de aplicación.** *Intradérmica*, lo que provoca la aparición de una pequeña elevación en la piel, inmediatamente después de la vacunación.

COMPOSICIÓN Para 0,1 ml de vacuna reconstituida:

Liofilizado: Gérmenes revivificables (bacilos vivos atenuados, semilla Mérieux derivada de la cepa 1077) .
entre 800.000 y 3.200.000 unidades

Medio de liofilización: Dextran - Glucosa - Tritón WR 1339 - Albúmina humana

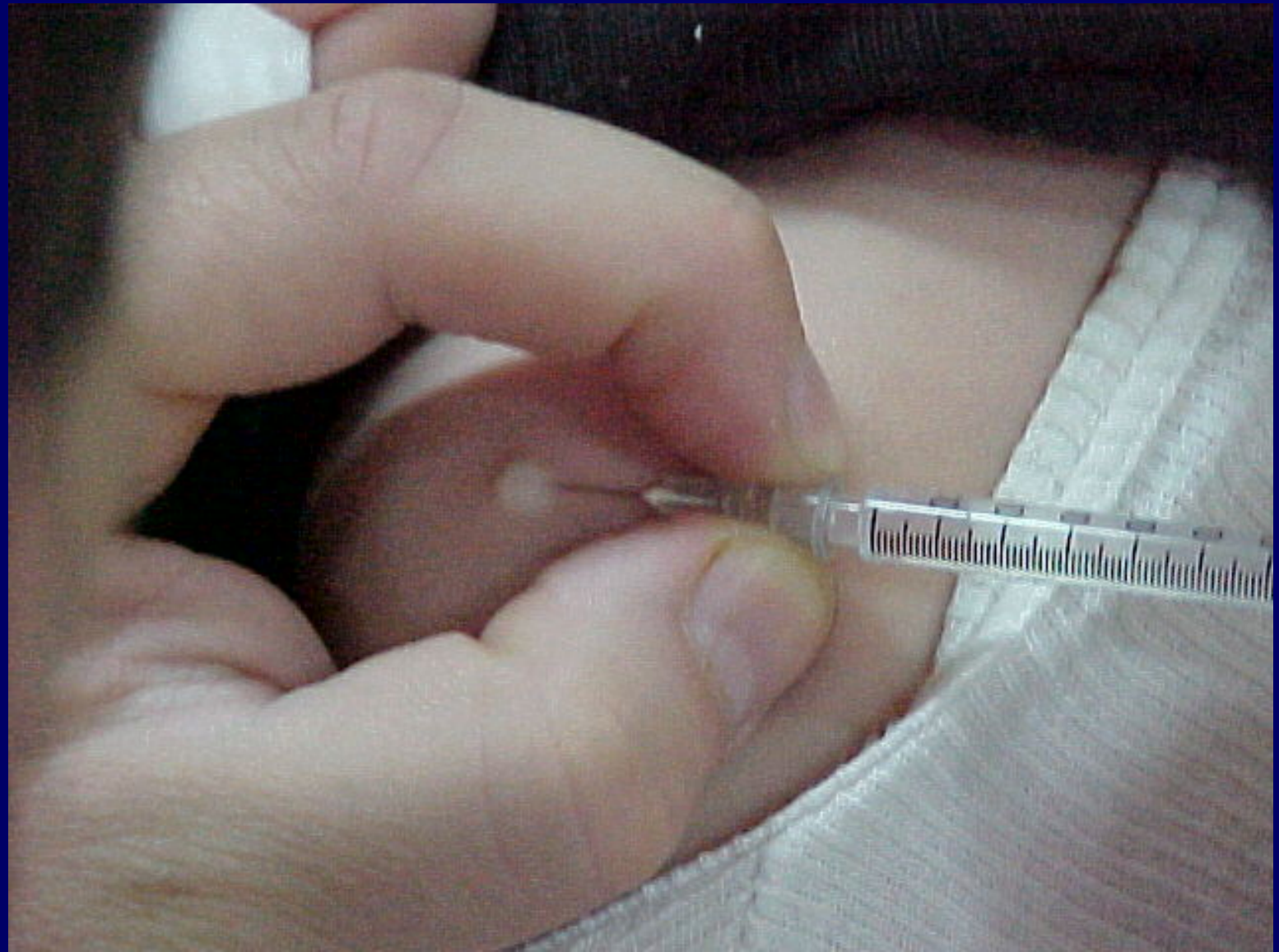
Solvente: Agua para preparaciones inyectables c.s.p.. 0,1 ml

















Vacuna actual BCG

Evolución de la vacuna

- Lectura después de la aplicación (48-72hrs)
- 14 días, es común que se forme un nódulo en el sitio de aplicación (< 10mm)
- Máximo desarrollo alrededor del mes. Este nódulo puede ulcerarse, supurar y transformarse luego en una cicatriz, proceso que dura habitualmente alrededor de dos meses.
- Si bien esta es la evolución más frecuente, el nódulo y la cicatriz no se forman en todos los niños vacunados, hecho que no reviste ninguna importancia en cuanto a la protección otorgada por la vacuna.

Vacuna actual BCG



Efectos adversos

1. Frecuente: prolongación de la ulceración en el lugar donde se aplicó la vacuna.
2. Tener en cuenta que la lesión se resuelve sin ningún tipo de tratamiento específico, sólo debe limpiarse la zona con agua y jabón.
3. BCGeitis común (curso normal)
 - 1–2% desarrolla abscesos subcutaneos y/o nodulos linfaticos satelites
 - adenitis axilar 3:10,000
 - osteítis rara
 - diseminación es 1:1 millón

Vacuna actual BCG

Reacciones:

Interfiere potencialmente con la interpretación del derivado de proteína purificada (PPD), especialmente entre 1–2 años después de aplicada la BCG y cuando se han dado múltiples dosis

Precauciones y contraindicaciones:

- No administrar a embarazadas,
- Cuadros febriles agudos.
- Alteración de la inmunidad, tratamiento con drogas que alteren la inmunidad, como por ejemplo altas dosis de corticoides por tiempo prolongado o quimioterapia.

CONTRAINDICACIONES:

- NO SE DEBE UTILIZAR esta vacuna en los casos siguientes:
- Déficits inmunitarios congénitos o adquiridos afectando la inmunidad celular.
- Caso particular de los niños cuyas madres son V.I.H. Seropositivas
- Dermatitis amplias evolutivas (contraindicación temporal).
- La BCG está recomendada en todo RN VIH (+) asintomático, cuando el riesgo de tuberculosis en su entorno es elevado.

Prevención de enfermedad por BCG

- 70 estudios entre 1933 y 1991
- 26 estudios metodología aceptable
- **Eficacia:**
 - 83% (58–93%) contra TB confirmada¹
 - 78% (58–88%) contra TB diseminada¹
 - 71% (53–84%) contra muertes por TB¹
 - 64% (30–82%) contra TB meningea¹
 - 50% (39–64%) contra TB pulmonar¹

Necropsia TB pulmonar: 42% (BCG) vs. 91% (no vacunado)²

1. Colditz GA et al. JAMA 1994;271:698

2. Sutherland I et al. Tubercle 1979;60:225

Nuevas Vacunas en el Horizonte

Vacunas Vivas

- Introducción de antígenos claves de *M. tuberculosis* dentro de BCG
- Vivas atenuadas cepas de *M. tuberculosis*, usando el reemplazo genético o mutagénesis para inactivar su virulencia.
- Otras especies de Mycobacterias

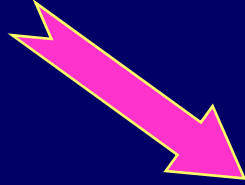
Nuevas Vacunas en el Horizonte

Vacunas inertes

- Componentes purificados claves de *M. tuberculosis*
- Inyección de la DNA, codificando antígenos relevantes de *M. tuberculosis*, para alcanzar la expresión directa por el huesped
- Cepas de *M. tuberculosis* inactivas
- Uso de vectores microbianos expresando Antígenos *M. tuberculosis*

Vacunas recombinantes: un área multidisciplinaria

Inmunología

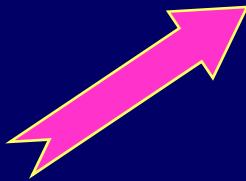


Biología de patógenos

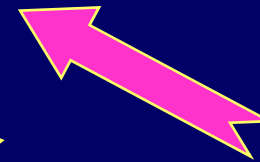


Nuevas vacunas

Genómica de patógenos



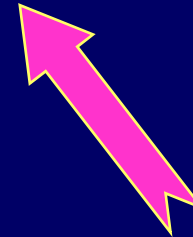
Química



Bioinformática



Proteómica de patógenos



Tecnología del ADN recombinante

- **Se puede escindir e introducir fragmentos de ADN en regiones cromosomales con suma precisión.**
- **Se puede reemplazar una región por su alelo mutado, mediante recombinación homóloga.**

Vacunas recombinantes portadas por vectores

- **Disponer de vacunas multivalentes.**
- **La estrategia general es expresar antígenos protectores en un vector replicativo.**
- **Vectores virales: canaripox, vaccinia, adenovirus.**
- **Vectores bacterianos: Salmonella, Brucella, BCG.**

Development of recombinant BCG multivaccine and complementary diagnostics for predominant parasitic and epizootic disease of ruminants in Latin American (RECOMBINANT BCG) (2000-2003)

Participante argentino

Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)

Costo

**MultiVacuna
Recombinante BCG**

Costo Total: 959.909€

Atribución UE: 959.909 €

Objetivos

Infectious diseases are a major burden on agriculture in developing countries. Current vaccines are expensive and often ineffective. We aim to develop a live recombinant BCG (rBCG) multivaccine that protects against predominant ruminant parasitic diseases in Latin America. Vector/host system will be developed to deliver parasite antigens to the bovine immune system. Immunogenicity will be measured in mice and protective efficacy measured in cattle. The rBCG vaccine will be developed in a strain deleted for dominant antigens. In parallel, an immunodiagnostic will be developed that targets deleted antigens and thereby distinguishes rBCG from natural BCG. **Vacuna mas Dx adecuado de TB = control** rBCG vaccine and compatible TB diagnostic will promote affordable control of ruminant disease in developing countries. The vaccine should be cheap, heat-stable and effective via a single inoculation, and thereby promote sustainable development.

Titulo: Prevalencia de infección tuberculosa en escolares de la ciudad de Tijuana, México

Fuente: Salud Pública de México 1998; Volumen 40 (1): 47-52

Autores: RAFAEL LANIADO-LABORIN, M.C., M.S.P.

Resumen:

PPD 5 U

Objetivo. Determinar la prevalencia de infección tuberculosa en escolares de la ciudad de Tijuana. **1,131 estudiantes** Se seleccionó aleatoriamente una muestra a

se incluyeron 1 131 estudiantes de primaria y secundaria. A todos se les aplicó una dosis de tuberculina 5TU (Mantoux). Los sujetos con induración = 10 mm se clasificaron como reactores positivos. Resultados. El estudio demostró que entre los sujetos participantes la prevalencia global de reactores positivos fue de 57%. La proporción de reactores positivos fue significativamente mayor en el grupo de sujetos inmunizados con BCG (59.7%) que en el grupo de no inmunizados (45.6%; $p < 0.001$). No se encontró una correlación significativa entre el diámetro de la induración y la edad de aplicación de la BCG. Conclusiones.

Con BCG 59.7%

Sin BCG 45.6%

Estos hallazgos demuestran que la prevalencia de infección tuberculosa es extremadamente alta en la ciudad de Tijuana y tiene importantes implicaciones si se considera como una evidencia básica en el proceso para el control de la tuberculosis en la región.

BCG Oral

La confianza en la BCG se vio seriamente dañada por el accidente ocurrido en Lübeck (Alemania) en 1930. Se administró BCG oral a 249 niños y 67 murieron de tuberculosis aguda... Una comisión dedujo que se había producido contaminación por bacilo tuberculoso y algunos implicados fueron a la cárcel.

‘Mucosal bacille Calmette-Guérin vaccination of humans inhibits delayed-type hypersensitivity to purified protein derivative, but induces mycobacteria-specific interferon gamma responses’

Inactivated vaccine of *M. vaccae* (II)

‘Immunotherapy with *M. vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary TBC treated with standard chemotherapy: a randomised, clinical trial in Durban, South Africa’

NO BENEFIT WAS FOUND

DESCRIPCIÓN: CULTIVO BCG SSI para inmunoterapia es un liofilizado de *Mycobacterium bovis* (BCG) atenuado, cepa Danish 1331.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Se indica el producto para su instilación dentro del tracto urinario, como inmunoterapia del **carcinoma *in situ* de vejiga** no invasivo o en el cáncer de células transicionales primario o recurrente de grado Ta o T1 de alto grado, después de la resección transuretral.

Barreras para el desarrollo de nuevas vacunas.

- **Aspectos Financieros**
- **Necesidad de un modelo experimental optimo**
- **Mejores marcadores de inmunidad contra TB**
- **Mejores técnicas de diagnostico**
- **Estudios adecuados de campo**
- **Consideraciones eticas**

La peor barrera es la mala información y el peligro de tornarse en ignorancia.

