

VACUNACION CON BCG EN INFECCIONES MICOBACTERIANAS¹

R. J. W. Rees²

Este artículo describe la naturaleza de la vacuna BCG en su primera forma líquida y en la forma posterior liofilizada. Asimismo presenta una evaluación equilibrada de las primeras controversias sobre la eficacia de esta vacuna contra la tuberculosis y de las pruebas reunidas que indican que esta vacuna puede también ser valiosa para proteger de otras infecciones micobacterianas (lepra y úlcera Buruli).

Han transcurrido más de 45 años desde que se empleó en el hombre por primera vez la vacuna BCG como agente protector contra la tuberculosis, y sin embargo, el valor de esta vacuna sigue siendo objeto de controversias, siendo tres las razones principales que la han asediado. Greenwood (1), en Gran Bretaña, criticó tan ferozmente, aunque con justificación, los aspectos estadísticos de los primeros estudios de Calmette en niños que en el curso de los 25 años subsiguientes no hubo ninguna contribución constructiva de Inglaterra con respecto al problema de la vacunación con BCG. La vacuna continuó empleándose en Europa, a pesar de que se desprestigió después del desastre de Lübeck en 1930, en el que fallecieron 75 lactantes por causa de la tuberculosis después de la vacunación con BCG. Si bien el Tribunal de Investigaciones demostró claramente que se había administrado por error una cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis*, subsistió la idea de que la vacuna podía de nuevo adquirir virulencia. Sin embargo, la razón más poderosa y científica de la controversia fue que muchos de los datos reunidos en un gran número de países eran contradictorios, y

surgieron discrepancias en las tentativas de interpretar y conciliar estos diversos resultados. A pesar de todas estas dificultades y controversias, los planes de vacunación en masa han constituido una parte importante de la Campaña Internacional Antituberculosa que comenzó después de la Segunda Guerra Mundial. A partir de 1951 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han patrocinado la vacunación en gran escala; se han administrado unos 250 millones de vacunaciones y la cifra sigue en aumento. Para los que no son especialistas en este campo, el empleo persistente de vacuna BCG en tan gran escala les podrá parecer una temeridad. Por consiguiente, el propósito de este artículo consiste en presentar una evaluación equilibrada de las pruebas sobre la eficacia de la vacuna contra las infecciones micobacterianas. Por fortuna, muchos de los resultados discrepantes obtenidos en los ensayos de la vacuna antituberculosa ya se han explicado. Los conocimientos recientes sobre la existencia de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas en el hombre, y la interacción inmunológica de estas micobacterias con el *Myco. tuberculosis* y BCG, a nivel de inmunidad protectora y de hipersensibilidad de tipo retardado,³ ha logrado explicar en

¹ Este es el quinto artículo publicado en español de la serie que apareció en inglés en el *Brit Med Bull* 25(2), 1969. Se reproduce aquí con la autorización de dicha revista. El primer artículo se publicó en el *Boletín* de noviembre de 1972.

² División de Virología y Bacteriología, Instituto Nacional de Investigaciones Médicas, Londres, Inglaterra.

³ Véase "Delayed hypersensitivity: specific cell-mediated immunity". *Brit Med Bull* 23(1), 1967.—Ed.

gran parte las discrepancias aparentes entre la eficacia de la vacuna en distintos lugares del mundo. Durante la posguerra los investigadores británicos han contribuido de manera significativa a desenmarañar las complejidades de la vacuna BCG, elaborar preparaciones liofilizadas más estables y aplicar la vacunación BCG contra la lepra e infecciones con *Mycobacterium ulcerans* en el hombre.

Naturaleza de la vacuna BCG

El BCG es una vacuna viva atenuada obtenida en 1908 de una cepa virulenta de *Myco. tuberculosis* var. *bovis* por Calmette y Guérin en el Instituto Pasteur de Lille (de ahí el nombre de bacilo Calmette-Guérin). La cepa se atenuó por azar cuando se agregó bilis al medio, en una tentativa para obtener una proliferación dispersa. En un cultivo continuo en un medio que contenía bilis, la cepa continuó atenuada durante otros 13 años y en 1921, Calmette y Guérin la administraron por primera vez como vacuna a los niños. Aunque hoy se preparan vacunas BCG en unos 50 centros del mundo, todas las cepas utilizadas en su preparación proceden de la cepa del Instituto Pasteur. En los diversos centros, la cepa ha estado sujeta a una variedad de condiciones ambientales y técnicas que han dado lugar a cambios morfológicos y de cultivo y también a variaciones del efecto protector y la virulencia en animales de laboratorio (2, 3).

Durante muchos años, la vacuna se preparó en forma líquida que se deterioraba debido a la pérdida de viabilidad aun cuando se almacenaba a 4°C, lo que obligaba a utilizarla en el plazo de 14 días después de su fabricación. La vacuna perdía más rápidamente viabilidad en temperaturas cálidas (30°C) y cuando se exponía a la luz solar y, por consiguiente, resultaba inapropiada para su empleo en los trópicos (4). Otro de los inconvenientes era que las pruebas de laboratorio para determinar la inocuidad y la

actividad no podían terminarse antes de que la vacuna se expidiera para su uso. Estas consideraciones motivaron la elaboración de vacunas liofilizadas que ahora son de uso común aunque tienen que almacenarse todavía a 4°C (5, 6). Más recientemente se han logrado preparaciones liofilizadas termorresistentes que pueden mantenerse en temperaturas de incluso 37°C, durante varias semanas, sin deteriorarse. Obayashi y Cho (7) obtuvieron esta preparación añadiendo glutamato al medio, y Ungar, Muggleton y Dudley (8) la consiguieron suprimiendo la glicerina. Por último se ha preparado una vacuna BCG liofilizada resistente a la isoniácida para vacunar a los contactos de tuberculosis mientras reciben tratamiento profiláctico con aquel medicamento (9, 10).

Las normas para la preparación y pruebas de control de la vacuna BCG han sido modificadas en el curso de los años con el cambio en la fabricación, sustituyendo las preparaciones en forma líquida por las liofilizadas, y en Gran Bretaña estas disposiciones figuran en la Ley de Sustancias Terapéuticas (11).

La vacunación antituberculosa con BCG

Justificación del empleo de la vacuna BCG

La infección primaria del hombre con *Myco. tuberculosis* deja en la inmensa mayoría de los casos una mayor resistencia a la infección de bacilos tuberculosos, mientras que una minoría adquiere la enfermedad clínica progresiva. Además, los individuos resistentes manifiestan una hipersensibilidad de tipo retardado a la tuberculina (positivos a la tuberculina) mientras que antes de la infección mostraban reacción negativa. Por consiguiente, la finalidad de la vacunación con BCG consiste en sustituir la infección natural primaria, potencialmente nociva, con bacilos tuberculosos virulentos mediante una infección primaria artificial e inocua con bacilos avirulentos, en el supuesto de que esta

infección artificial favorecerá de manera análoga la resistencia a una infección subsiguiente por *Myco. tuberculosis*. La vacunación con BCG convierte también al sujeto en positivo a la tuberculina. Por eso, una parte integrante de todos los planes de vacunación con BCG es la prueba tuberculínica preliminar para determinar los individuos que no han sido infectados por *Myco. tuberculosis* y que por consiguiente pueden ser vacunados. El mecanismo de la inmunidad que inducen las infecciones micobacterianas depende de factores celulares, no humorales.

Eficacia de la vacuna BCG

Las pruebas más fidedignas de la eficacia de la vacunación con BCG son las obtenidas en seis ensayos en los que los participantes se asignaron a un grupo vacunado o a un grupo testigo no vacunado, por un procedimiento efectivamente aleatorio. En todos los ensayos, con excepción de uno, se seleccionaron participantes negativos a la tuberculina. En seis ensayos se observó que la eficacia de la vacunación expresada en la reducción porcentual de la tasa de ataque de tuberculosis en los sujetos vacunados, comparados con los no vacunados, oscilaba entre 14 y 80% (cuadro 1). Naturalmente, estas grandes variaciones suscitaron especulaciones y controversias. Las causas más obvias, como las diferencias metodológicas entre los ensayos o las diferencias genéticas, ambientales o nutricionales entre los grupos de población, fueron cuidadosamente investigadas y se consideraron improcedentes (12-14). Por fortuna, en estos últimos años han surgido explicaciones más flexibles y sutiles de las diferencias en la eficacia observada en estos ensayos, basadas en información de la que no se disponía cuando se iniciaron aquellos.

La nueva contribución más importante se basa en la observación de que las infecciones naturales por cepas no tuberculosas

de micobacterias (incluidas las cepas aviares y varias cepas de micobacterias atípicas, tales como la de Gause u organismos íntimamente relacionados pueden producir débiles grados de sensibilidad tuberculínica en el hombre) (15). De manera análoga, las infecciones por micobacterias atípicas pueden actuar como una infección primaria inocua, como en el caso de la vacuna BCG, produciendo una mejor resistencia a la infección subsiguiente de *Myco. tuberculosis*. Esta posibilidad ha sido confirmada en animales de experimento, observándose que las vacunas preparadas con diferentes micobacterias atípicas confieren diversos grados de protección contra la confrontación subsiguiente con *Myco. tuberculosis*, si bien su eficacia en todos los casos resultó menor que la obtenida con la vacuna BCG (15, 16). Además, el efecto de la administración de la vacuna BCG después de la vacuna micobacteriana atípica era aumentar la eficacia de la vacuna BCG exclusivamente (15). En la actualidad hay pruebas contundentes de que esto rige también para el hombre. Así pues, en el ensayo del Consejo de Investigaciones Médicas, el subgrupo que presentó una reactividad inicial de bajo grado a la tuberculina (reaccionando sólo a 100 unidades internacionales de tuberculina) mostró a continuación una incidencia más baja de tuberculosis que la del grupo no vacunado negativo a la tuberculina (12, 17), y Palmer dio cuenta de resultados similares (18).

Estas observaciones clínicas y experimentales sirven de base para una posible explicación de las diferencias de la eficacia de la vacuna BCG observadas en los seis ensayos, en particular porque las fuertes dosis de tuberculina empleadas por Aronson, Aronson y Taylor (19) y el Consejo de Investigaciones Médicas (20) habrían excluido a todos los infectados con micobacterias atípicas, mientras que las bajas dosis

CUADRO 1—Resultados de seis ensayos de la vacunación antituberculosa con BCG. (Modificación de las notificadas por Hart) (14).

Grupo de población	Período de administración	Criterio para la vacunación (reacción a tuberculina)	Vacuna	Período de observación (años)	Eficacia de la vacuna BCG (porcentaje)	Referencias
Indios norteamericanos	1936-38	Negativo a 250 i.u.	Phipps	20	80	Aronson, Aronson y Taylor (19)
Lactantes de Chicago	1937-48	Sin prueba tuberculínica	Tice ^a	12-23	74	Rosenthal, Loewinsohn, Graham, Liveright, Thorne y Johnson (43)
Portorriqueños	1949-50	Induración de >6 mm a 10 u.i.	Estado de Nueva York	6-7	31	Palmer, Shaw y Comstock (21)
Georgia-Alabama	1949-50	Induración de >5 mm a 5 u.i.	Tice ^a	14	14	Comstock y Palmer (13)
Escolares británicos urbanos	1950-52	Induración de <5 mm a 100 u.i.	Danesa	12½	79	Consejo de Investigaciones (20) Hart (14)
Aldeanos de India de sur	1950-55	Induración de >5 mm a 5 (o 10) u.i.	Madrás	2-7	60	Frimodt-Møller, Thomas y Parthasarathy (22)

^a Este laboratorio ha preparado una serie de subcepas, y no se sabe claramente si las utilizadas para los dos ensayos eran las mismas o distintas.

CUADRO 2—Casos de lepra descubiertos al final del período de observación ulterior (44 meses) según el estado tuberculínico inicial y el estado de vacunación (39).

Estado tuberculínico inicial (Prueba Heaf)	No vacunados			Vacunados con BCG			Reducción porcentual de la incidencia atribuible a la vacunación
	Número de niños	Casos de lepra		Número de niños	Casos de lepra		
		Número	Por 1,000		Número	Por 1,000	
Negativos							
Grado 0	2,930	37	12.6	2,844	3	1.1	92
Positivos							
Grado I	4,867	101	20.8	4,989	16	3.2	85
Grado II	274	5	18.2	258	0	0.0	100
No sometidos a la prueba suplementaria inicial	965	0	0.0	961	0	0.0	—
Total	9,036	143	15.8	9,052	19	2.1	87

de tuberculina utilizadas por Palmer, Shaw y Comstock (13), Comstock y Palmer (21) y Frimodt-Møller, Thomas y Parthasarathy (22) habrían incluido a los infectados con esas micobacterias. Además se sabe que los sujetos (en Puerto Rico, Georgia-Alabama e India Meridional) que participaron en los estudios de los tres últimos grupos de investigadores han estado expuestos con más intensidad a esas infecciones que los (indios norteamericanos y los británicos) de los estudios de Aronson *et al.* (19) y el Consejo de Investigaciones Médicas (20). Por consiguiente, Palmer y Long (15) han sugerido que las diferencias en la incidencia local de infecciones micobacterianas atípicas y en las dosis de tuberculina empleadas explican totalmente la diferencia en la eficacia de la vacuna BCG entre el ensayo británico y el de Georgia-Alabama. Se afirmó, en particular, que casi toda la población de estudio de Georgia-Alabama "... estaba infectada por micobacterias que poseían una actividad antituberculosa alrededor de la mitad de la que tenía el BCG". No obstante, no es probable que ello represente la explicación total puesto que los cálculos de Hart (14) indicaron que la eficacia observada de la vacuna BCG (14%) en una población universalmente infectada por micobacterias atípicas correspondería a una eficacia de solo 25% en una población exenta de toda infección micobacteriana (mucho menor que la cifra del 79% en la Gran Bretaña).

Otra explicación muy probable es la de que existían diferencias en la actividad inmunizante de las vacunas empleadas en los seis ensayos. Willis *et al.* (3), quienes han demostrado considerables diferencias en la capacidad inmunizante para los cobayos de las diversas subcepas de BCG actualmente empleadas en el hombre, proporcionan estas pruebas. Por ejemplo, en cobayos, la cepa utilizada en los indios norteamericanos mostró una fuerte actividad comparada con la cepa empleada en el ensayo de Puerto Rico;

y la subcepa utilizada en el ensayo de Georgia-Alabama reveló una actividad muy variable. Hart (14) llegó a la conclusión, a base de todos los datos disponibles, de que las diferencias en la actividad inmunizante exclusivamente, o junto con los efectos de la infección micobacteriana atípica, podrían conciliar completamente los resultados de los seis ensayos. Por consiguiente, con una vacuna activa, la eficacia del BCG en una comunidad en que esté muy extendida la infección micobacteriana atípica sería probablemente del orden de 50 a 60%.

Se puede llegar a la conclusión, si bien al cabo de casi 50 años, de que una vacuna BCG activa cuando se administra a sujetos no infectados antes con bacilos tuberculosos u otras micobacterias, puede conferir una protección de 80% contra las infecciones tuberculosas subsiguientes de todas las formas y mantenerla durante más de 10 años.

Perspectivas

Es probable que en la actualidad existan en el mundo entre 15 y 20 millones de casos tuberculosos y que la enfermedad cause todos los años unos dos o tres millones de muertes. Asimismo, más del 80% de esta carga recae sobre los países en desarrollo (23).

Por lo tanto, es urgentemente necesario ampliar a la mayor rapidez posible los proyectos de vacunación en masa con BCG utilizando todas las condiciones que con más probabilidad permitirán la máxima protección. Es evidente que la vacuna preferida es la preparación liofilizada termoestable, elaborada únicamente con subcepas que confieren la máxima protección al hombre. La importancia de una vacuna termoestable es en particular manifiesta ya que la tuberculosis constituye en la actualidad un problema de mayor importancia en los países tropicales. Para las campañas de vacunación con BCG en masa sería, naturalmente, mucho más sencillo desde el punto de vista ad-

ministrativo, que no hubiera necesidad de las pruebas tuberculínicas previas. Por fortuna, contrario a lo que se suponía, se ha demostrado que la vacunación de los sujetos positivos a la tuberculina no produce efectos adversos (24-26). Así, es posible vacunar a los individuos con reacción negativa y positiva a la tuberculina, procedimiento que facilitaría en forma considerable las campañas de vacunación en masa. Hay que tratar con todo empeño de administrar la primovacuna en los primeros años de vida, antes de que se presenten infecciones tuberculosas o micobacterianas atípicas.

En la mayoría de las regiones tropicales donde la tuberculosis es sumamente endémica, abundan también las infecciones micobacterianas atípicas. Por consiguiente, aunque a base de los cálculos presentados es probable que en esas regiones una vacuna activa confiera una protección de 50 a 60% (la cifra obtenida por Frimodt-Møller *et al.* (22) en la India), sigue siendo importante la elaboración de un nuevo ensayo sobre el terreno en un país tropical apropiado, con el fin de determinar directamente en qué medida las micobacterias atípicas superpuestas y las condiciones tropicales influyen en el efecto protector de la vacuna BCG contra la tuberculosis. Esta cuestión es pertinente debido al resultado, hoy bien confirmado (27), de que en los trópicos se produce una conversión tuberculínica más deficiente después de la vacunación con BCG y se desconoce todavía el efecto de esta circunstancia sobre la protección. Es muy halagador el hecho de que se acabe de iniciar un ensayo de esta naturaleza en dos zonas de la India, patrocinado por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, la OMS y el Ministerio de Salud de la India; una de las zonas presenta una elevada prevalencia de infecciones micobacterianas atípicas, mientras que en la otra la prevalencia es baja.

La vacunación antileprosa con BCG

Justificación del empleo de vacuna BCG

La lepra ocupa el segundo lugar después de la tuberculosis, entre todas las enfermedades micobacterianas del hombre y afecta a más de 10 millones de personas, en particular en los países tropicales y subtropicales en vías de desarrollo, causando deformidades en la cuarta parte de los enfermos (28). Por consiguiente, es manifiesta la importancia de una vacuna que proteja contra la lepra. Por desgracia, no se dispone de ninguna vacuna específica porque el organismo causante (*Mycobacterium leprae*) no ha sido cultivado *in vitro*. No obstante, Fernández (29) observó que una gran proporción de niños negativos a la lepromina se convirtieron en positivos cuando recibieron la vacuna BCG. Puesto que una reacción lepromínica positiva va acompañada de resistencia del huésped a la lepra, Fernández sugirió que la vacunación con BCG podría conferir cierta protección contra la enfermedad. Esta sugerencia fue observada por varios investigadores (30-34) quienes compararon la incidencia de la lepra en sujetos vacunados y no vacunados; en cada uno de los estudios, los casos de lepra fueron menos numerosos entre los sujetos vacunados. Sin embargo, en todas estas indagaciones el número de sujetos era reducido y los grupos testigo no resultaron con frecuencia adecuados y diferían considerablemente de los grupos vacunados. Por lo tanto, los resultados, aunque sugieren ciertas posibilidades, no pueden considerarse como prueba satisfactoria de que la vacunación con BCG es eficaz contra la lepra.

El Comité de Lepra del Consejo de Investigaciones Médicas de Londres trató de organizar un estudio en gran escala bajo control que produjera resultados científicamente aceptables, y esos mismos estudios fueron recomendados en varios Comités de Expertos de la OMS en Lepra (35, 36). Estos esfuerzos y recomendaciones tuvieron

por resultado la iniciación de tres importantes ensayos bajo control en Uganda, Nueva Guinea y Birmania, en el decenio de 1960.

El ensayo de Uganda

Este ensayo llevado a cabo por el Gobierno de Uganda, bajo la orientación científica del Comité de Lepra del Consejo de Investigaciones Médicas, fue el primero en este campo. Se ha publicado una descripción detallada del ensayo y los resultados de la observación ulterior durante 26 meses y 44 meses (37-39). El ensayo se inició en septiembre de 1960 en el Distrito de Teso, en Uganda oriental, y abarcó a 19,079 niños, más del 80% de los cuales eran menores de 10 años. Todos estos niños eran familiares o contactos de enfermos de lepra conocidos, y fueron sometidos a la prueba de Heaf para la sensibilidad a la tuberculina. Los niños que presentaron reacciones negativas (grado 0) o reacciones positivas débiles (grado I o II) se asignaron, al azar, a un grupo no vacunado (8,152 niños) o a un grupo vacunado con BCG (8,149 niños) que recibió vacuna liofilizada (Glaxo). Los niños con reacciones positivas de grado III o IV (1,096) no se vacunaron, ni tampoco los que ya padecían de lepra (390). Aunque la administración de la vacuna quedó terminada en su mayor parte en 1962, se agregaron hasta 1964 los recién nacidos en las familias comprendidas en el ensayo. La comparación se basó en la incidencia de nuevos casos de lepra detectados en los grupos vacunados o sin vacunar en los períodos medios de 26 y 44 meses.

Se tomaron las precauciones más estrictas para evitar cualquier tendenciosidad en el momento del examen ulterior. A pesar del movimiento de población se ha examinado una proporción notablemente elevada de sujetos para detectar la lepra; el 94% en el primer período de observación ulterior y el 91.5% en el segundo. En el período de 26 meses se registraron 107 casos de lepra, 89

entre los 8,071 niños no vacunados y 18 entre los 8,081 que habían recibido la vacuna (una reducción de 80% en la incidencia de lepra). Las cifras correspondientes al período de 44 meses fueron de 143 y 19, o sea, una incidencia de 15.8 y 2.1 por 1,000, respectivamente, con una reducción de 87% (cuadro 2). Así pues, en este ensayo la vacunación con BCG protegió de manera significativa contra las formas precoces de lepra y mantuvo su efecto durante un período de 44 meses por lo menos.

No obstante, las formas de lepra observadas son todavía del tipo precoz indeterminado o tuberculoide, y algunas pueden resolverse espontáneamente. Por ejemplo, un 9% de las lesiones leprosas observadas durante el primer ciclo de visitas se habían resuelto, y otro 17% se estaban resolviendo sin tratamiento en el segundo ciclo de visitas efectuadas al cabo de 18 meses. Además, en Uganda, como en la mayor parte de Africa, aproximadamente el 90% de los casos de lepra son de tipo tuberculoide, y, por lo tanto, estos resultados tal vez no sean aplicables a países que acusan una mayor prevalencia de lepra de tipo lepromatoso. Puesto que ninguno de los niños ha manifestado todavía este tipo de lepra, no puede demostrarse que la vacunación BCG ofrezca esta particular protección.

El ensayo de Nueva Guinea

El segundo ensayo se emprendió en el Distrito de Karimui, de Nueva Guinea, patrocinado por Australia (40). Las encuestas realizadas revelaron que esta población primitiva estaba exenta de tuberculosis y que, hasta la fecha, no había recibido ningún tratamiento antileproso. Ahora bien, el tipo de lepra en ese distrito era predominantemente tuberculoide y en este sentido se parecía al de Uganda. En otros aspectos el ensayo difirió de manera considerable del realizado en Uganda, ya que se asignó, al azar, a toda la población —independientemente de la sensibilidad tuberculínica, la

edad o la lepra— una inyección de vacuna BCG o solución salina. Se empleó una vacuna japonesa liofilizada. Además, los sujetos del grupo vacunado fueron de nuevo inoculados durante los primeros tres años porque se iba desvaneciendo la sensibilidad tuberculínica. No obstante, en este caso se observaron las mismas precauciones estrictas con el fin de evitar cualquier tendenciosidad en el momento del examen ulterior, como en el ensayo de Uganda. Por añadidura, en el ensayo de Nueva Guinea el diagnóstico de lepra se basó en una evaluación clínica y una biopsia cutánea, y más del 90% de todos los casos clínicamente diagnosticados fueron confirmados por los resultados histopatológicos. Los resultados preliminares disponibles hasta la fecha (41) indican que en los sujetos no leproso la vacunación BCG produjo una reducción del 50% en la incidencia de lepra precoz y predominantemente de tipo tuberculoide.

El ensayo de Birmania

El tercer ensayo patrocinado por la OMS (42) se emprendió en Birmania en 1964. El objetivo principal de este estudio consistió en observar en una zona sumamente endémica, con una incidencia de lepra de tipo lepromatoso tres o cuatro veces mayor que la de Uganda o Nueva Guinea, si la vacunación con BCG protegía a la población infantil (de 0 a 14 años) no expuesta al *Mycobacterium leprae* en el seno familiar, sino en otros lugares. Todos los niños fueron examinados y sometidos a la prueba tuberculínica (Mantoux) con 2 u.i. de tuberculina. Presentaron reacciones negativas (diámetro de induración menor de 10 mm) 20,092 niños y reacciones positivas (10 mm o más) 2,897, y todos fueron asignados, al azar, a un grupo no vacunado (11,432 niños) o a un grupo vacunado con BCG (11,420 niños) que recibieron vacuna liofilizada (Glaxo). La comparación se basó sobre todo en la incidencia de nuevos casos de lepra diagnosticados clínicamente en los grupos vacunados

y no vacunados mediante el examen anual. Se adoptaron las mismas precauciones estrictas para evitar cualquier tendenciosidad en este ensayo, como se había hecho en Uganda y Nueva Guinea. Hasta la fecha se dispone de los resultados preliminares basados más o menos en el 90% de la población de estudio correspondientes al primer, segundo y tercer años de observación ulterior (44). Se han detectado 169 casos de lepra en total, en su mayoría de tipo tuberculoide precoz, 88 entre los vacunados y 81 entre los no vacunados. Por lo tanto, el examen preliminar no ofrece pruebas de que la vacunación con BCG en Birmania reduzca la incidencia de lepra o influya en la forma de la enfermedad en los casos nuevos.

Discusión

La divergencia total en los resultados obtenidos en estos tres ensayos realizados casi al mismo tiempo, aunque en diferentes partes del mundo, fue aún más aguda que las diferencias observadas en ensayos anteriores de la vacuna BCG contra la tuberculosis. En previsión de estos resultados distintos la OMS, en colaboración con el Comité de la Asociación Internacional contra la Lepra, estableció una unidad epidemiológica autónoma que realizaría un estudio comparado especial y detallado de la metodología empleada en los tres ensayos. Este estudio comparado, emprendido con la aprobación de los investigadores interesados en los estudios, y que permitió a la unidad visitar todas las áreas durante el curso de los ensayos, representa una aplicación importante de las investigaciones epidemiológicas para indagar la comparabilidad de la vacuna u otros ensayos. El primer informe de la mencionada unidad se presentó al IX Congreso Internacional de Lepra (45). Este informe revela que los tres ensayos fueron bien planeados y ejecutados y que, por lo tanto, la diversidad de los resultados no se debió a diferencias metodológicas en las zonas.

Así pues, si bien no se han determinado todavía las razones por las cuales la vacuna BCG no resulta universalmente eficaz contra la lepra, las investigaciones de actualidad han definido la eficacia constante de la vacuna contra las formas precoces de lepra entre contactos infantiles de Uganda. Ciertamente que se requieren nuevas investigaciones sobre el terreno y en el laboratorio. Los tres ensayos ofrecen todavía posibilidades de aportar información útil y, por consiguiente, es indispensable que continúen. Cada uno de ellos puede aportar una valiosa contribución al conocimiento total del problema lo que ninguno de ellos por sí solo podría lograr. Ya se dispone de pruebas que sugieren que la exposición previa a infecciones de micobacterias atípicas no afecta los resultados de la vacunación antileprosa, como ocurre en el caso de la antituberculosa. Por ejemplo, en Uganda el grado de protección antileprosa conferida por la vacuna fue similar para los que mostraron sensibilidad débil a la tuberculina (derivada de infecciones atípicas) y para los que eran negativos a la tuberculina (39).

El momento de estos ensayos es oportuno en relación con las contribuciones que cabe esperar de las investigaciones del laboratorio, ahora que pueden conseguirse infecciones experimentales por *Myc. leprae* en animales (46-48). Hoy es posible, por primera vez, comparar las características del *Myc. leprae* aislado en diferentes lugares del mundo (49) y determinar si hay diferencias de cepas. Ello puede contribuir a la explicación de la distinta protección conferida por la vacuna BCG en las tres zonas. Además, la vacunación con BCG suprimió casi en su totalidad la multiplicación de *Myc. leprae* en ratones (50, 51).

De tal manera, esta infección experimental ha aportado pruebas indiscutibles de la capacidad inmunizante de la vacuna BCG contra el bacilo de lepra. Ya se ha utilizado la infección modelo para demostrar el efecto

protector de las paredes de células BCG tratadas con aceite contra el *Myc. leprae* (52) y la rápida destrucción de *Myc. leprae* durante la fase inicial de la infección en ratones vacunados con BCG (53).

Vacunación BCG contra la úlcera Buruli

El *Mycobacterium ulcerans* fue identificado por primera vez en Australia (54) en un enfermo de úlceras crónicas necrotizantes y progresivas de la piel. A partir de esa fecha se han notificado casos esporádicos en otros lugares del mundo, inclusive el Congo (55), Uganda (56), Malasia (57), Nigeria (58) y Nueva Guinea (59). Aunque al principio las infecciones por *Myc. ulcerans* se consideraban raras, es probable que, en la actualidad, esta afección esté muy extendida en los trópicos y que haya sido confundida con la úlcera tropical (57). No obstante, constituye un problema mundial muchísimo menor que el de la tuberculosis o la lepra. De todas maneras, las úlceras que se manifiestan con más frecuencia en las extremidades, una vez establecidas pueden causar necrosis devastadora y progresiva, de suerte que la amputación es la única forma de tratamiento, en particular porque todos los medicamentos de empleo común para el tratamiento de la tuberculosis o la lepra resultan ineficaces contra el *Myc. ulcerans*. La única quimioterapia efectiva es la del derivado de rimirfenazina, B663 (57, 60). Sería de valor particular una vacuna contra esta afección porque se encuentran con frecuencia en sectores de los trópicos muy mal atendidos por los servicios médicos y quirúrgicos.

El ensayo de Uganda

En 1958 se identificó por primera vez en Uganda la infección por *Myc. ulcerans* (56), y puesto que la mayoría de los enfermos procedían de la región de Buruli, la enfermedad se denominó úlcera Buruli. Las sublevaciones políticas de la vecina Rwanda

ofrecieron, por casualidad, la ocasión de investigar el efecto profiláctico del BCG contra la úlcera Buruli en Uganda. El Gobierno de Uganda, a fines de 1964, acomodó a 2,500 refugiados de Rwanda en Kinyara, sector contiguo a una zona endémica conocida de úlcera Buruli. Estos refugiados no habían visto nunca este tipo de úlceras, pero en mayo de 1967 casi el 5% de ellos había contraído la enfermedad. En estas circunstancias, el campo de refugiados constituyó un lugar ideal para estudiar la epidemiología, el modo de transmisión, la inmunología, el tratamiento y la prevención de la enfermedad. Una encuesta tuberculínica completa de la población en mayo de 1967 indicó que la proporción de niños con úlcera Buruli positivos a la tuberculina era significativamente mayor que la de un grupo de edad similar no infectado. Basados en estos resultados se inició un ensayo de la vacuna BCG contra la úlcera Buruli; se administró, al azar, vacuna BCG liofilizada (Glaxo) al 50% de la población que resultó negativa a 5 u.i. de derivado proteínico purificado de tuberculina (menos de 6 mm). La incidencia de lesiones de Buruli en los dos grupos se determinó en las consultas clínicas mensuales efectuadas desde junio de 1967 a septiembre de 1968. Durante este período se registraron 65 casos nuevos de lesiones de Buruli en la población de estudio: 21 de los 606 que recibieron vacuna BCG y 44 de los 624 que no fueron vacunados, con una tasa de protección de 47% (61). Sin embargo, cuando se evaluó el mes del comienzo de la enfermedad en estos 65 pacientes, se observó que la tasa de protección disminuía con el tiempo, a saber: una protección de 72% en los primeros seis meses, y casi ninguna en los seis siguientes. Además, la evaluación del efecto protector de la vacuna BCG en los sectores con una incidencia elevada (5.97%) de úlcera Buruli en comparación con los efectos en sectores de baja incidencia (2.78%), la

vacuna mostró tasas de protección de 18 y 74%, respectivamente.

Discusión

Los resultados de que la infección por *Myc. ulcerans* está relacionada con una reacción tuberculínica positiva y de que la vacuna BCG ofrece un alto grado de protección contra esta infección concuerdan con la presencia de antígenos comunes o estrechamente relacionados en especies muy distintas de micobacterias. Asimismo concuerdan con los primeros trabajos experimentales de Fenner (62) quien mostró que los ratones vacunados con BCG quedaban protegidos de las infecciones por *Myc. ulcerans*.

Una explicación posible de la disminución con el tiempo de la tasa de protección, es que los sujetos vacunados o "protegidos", positivos a la tuberculina que manifestaron lesiones de Buruli experimentaron una demora en la aparición de síntomas. El Grupo Buruli de Rwanda (61) favoreció esta interpretación puesto que un período de incubación prolongado situaría al grupo "protegido" en un plano distinto del grupo no protegido.

Conclusión

La inmunización contra las infecciones micobacterianas se ha encaminado de manera especial hacia la tuberculosis, ya que constituye, con mucha diferencia, la más grave de estas infecciones. Aunque se dispone de vacunación BCG desde 1921, se han requerido 40 años para determinar fuera de toda duda su eficacia contra la tuberculosis. En la actualidad se están reuniendo pruebas que indican que el BCG puede ser también valioso para proteger de otras infecciones micobacterianas, lo que concordaría con la gran diversidad de antígenos comunes que comparten numerosas especies de micobacterias. La apreciación de estas características inmunológicas de las mico-

bacterias durante los últimos 10 años ha contribuido a esclarecer las complejidades de la vacunación contra las infecciones micobacterianas.

Resumen

La inmunización contra las infecciones micobacterianas se ha orientado ante todo hacia la tuberculosis ya que representa con mucha diferencia la más grave de estas infecciones. La inmunización se ha basado en su totalidad en el BCG, vacuna viva atenuada, derivada en 1908 de una cepa virulenta de *Myco. tuberculosis* var. *bovis*, administrada por primera vez en 1921 como vacuna para los niños. Ahora bien, aunque se empleó en forma considerable y cada vez más durante los 40 años siguientes, el valor de la vacuna ha sido objeto de controversias hasta fechas recientes. Este artículo describe la naturaleza de la vacuna BCG en su primera forma líquida y en la forma posterior liofilizada y presenta una evaluación equilibrada de las primeras controversias sobre la eficacia de esta vacuna contra la tuberculosis y de las pruebas reunidas que indican que esta vacuna puede también ser valiosa para proteger de otras infecciones micobacterianas (lepra y úlcera Buruli).

Las controversias sobre la eficacia del BCG contra la tuberculosis se basó en la

variable protección de la vacunación (14-80%) en seis ensayos llevados a cabo como es debido en distintas partes del mundo. Se presentan nuevas pruebas de que estas variaciones pueden ser debidas a diferencias en la exposición de las diversas poblaciones de los ensayos a las infecciones naturales de cepas no tuberculosas de micobacterias, dando lugar a un bajo grado de sensibilidad tuberculínica y a diferencias en la actividad inmunizante de las vacunas empleadas en los seis ensayos. Se llega a la conclusión que una vacuna BCG activa, administrada a sujetos que no han sido antes infectados por bacilos tuberculosos y otras micobacterias, puede conferir una protección de 80%, y es probable que esta vacuna proporcione una protección de 50 a 60% en una comunidad en que estén muy extendidas las infecciones no tuberculosas.

Se presentan también pruebas que indican que el BCG puede resultar valioso para proteger de otras infecciones micobacterianas (lepra y úlcera Buruli), lo que concordaría con la gran variedad de antígenos comunes compartidos por numerosas especies de micobacterias. La apreciación de estas características inmunológicas de las micobacterias durante el decenio pasado ha contribuido a descifrar las complejidades de la vacunación contra las infecciones micobacterianas. □

REFERENCIAS

- (1) Greenwood, M. *Brit Med J* 1:793, 1928.
- (2) Dubos, R. J. y Pierce, C. H. *Amer Rev Tuberc Pulm Dis* 74:655, 1956.
- (3) Willis, H. S. *et al. Amer J Med Sci* 240:137, 1960.
- (4) Edwards, L. B.; Palmer, C. E., y Magnus, K. *Serie de Monografías de la OMS* No. 12, 1953.
- (5) Obayashi, Y. *Serie de Monografías de la OMS* No. 28, 1955.
- (6) Ungar, J.; Farmer, P., y Muggleton, P. W. *Brit Med J* 2:568, 1956.
- (7) Obayashi, Y. y Cho, C. *Bull Wld Hlth Org* 17:255, 1957.
- (8) Ungar, J.; Muggleton, P. W., y Dudley, J. A. R. *Brit Med J* 2:1086, 1962.
- (9) Gaisford, W. y Griffiths, M. I. *Brit Med J* 1:1500, 1961.
- (10) Ungar, J.; Thomas, V., y Muggleton, P. W. *Brit Med J* 1:1498, 1961.
- (11) Statutory Instruments No. 1459, pt. 4. *Therapeutic substances*. HMSO, Londres, 1963.
- (12) Medical Research Council: Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Brit Med J* 2:379, 1959.
- (13) Comstock, G. W. y Palmer, C. E. *Amer Rev Resp Dis* 93:171, 1966.
- (14) Hart, P. D'Arcy. *Brit Med J* 1:587, 1967.
- (15) Palmer, C. E. y Long, M. W. *Amer Resp Dis* 94:553, 1966.
- (16) Youmans, G. P.; Parlett, R. C., y Youmans, A. S. *Amer Rev Resp Dis* 83:903, 1961.

- (17) Medical Research Council: Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Brit Med J* 1:413, 1956.
- (18) Palmer, C. E. *Bull Int Un Tuberc* 27:106, 1957.
- (19) Aronson, J. D.; Aronson, C. F., y Taylor, H. C. *Archs Intern Med* 101:881, 1958.
- (20) Medical Research Council: Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Brit Med J* 1:973, 1963.
- (21) Palmer, C. E.; Shaw, L. W., y Comstock, G. W. *Amer Rev Tuberc Pulm Dis* 77:877, 1958.
- (22) Frimodt-Møller, J.; Thomas, J., y Parthasarathy, R. *Bull Wld Hlth Org* 30:545, 1964.
- (23) Organización Mundial de la Salud. *Crónica* 21:350, 1967.
- (24) Egsmose, T. *BCG vaccination with special emphasis on the feasibility . . . WHO/TB/Tech. Information/12**, 1964.
- (25) Organización Mundial de la Salud. *A study of the practicability of direct BCG vaccination in Mauritania. WHO/TB/Tech. Information/31**, 1964.
- (26) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 290, 1964.
- (27) Guld, J. *Bull Wld Hlth Org* 35:479, 1966.
- (28) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 221, 1961.
- (29) Fernández, J. M. M. *Rev Argent Derm Sif* 23:425, 1939.
- (30) Souza Campos, N. de *Int J Lepr* 21:307, 1953.
- (31) Fernández, J. M. M. *Int J Lepr* 23:243, 1955.
- (32) Convit, J. *Int J Lepr* 24:269, 1956.
- (33) Chatterjee, K. R.; Soucou, P., y Sainte-Rose, M. *Bull Calcutta Sch Trop Med Hyg* 6:164, 1958.
- (34) Yanagisawa, K. *Int J Lepr* 26:325, 1958.
- (35) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 71, 1953.
- (36) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 189, 1960.
- (37) Brown, J. A. Kinnear y Stone, M. M. *Lepr Rev* 34:118, 1963.
- (38) Brown, J. A. Kinnear y Stone, M. M. *Brit Med J* 1:7, 1966.
- (39) Brown, J. A. Kinnear; Stone, M. M., y Sutherland, I. *Brit Med J* 1:24, 1968.
- (40) Russell, D. A.; Scott, G. C., y Wigley, S. C. *Int J Lepr* 32:235, 1964.
- (41) Russell, D. A.; Scott, G. C., y Wigley, S. C. *Int J Lepr Abstract No. 122*, 1969. (En prensa.)
- (42) Organización Mundial de la Salud. *Prevention of leprosy by BCG. Report MHO/PA/131.64**, 1964.
- (43) Rosenthal, S. R. et al. *Pediatrics, Springfield* 28:622, 1961.
- (44) Bechelli, L. M. et al. *Int J Lepr Abstract No. 123*, 1969. (En prensa.)
- (45) Newell, K. W. *Int J Lepr Abstract No. 124A*, 1969. (En prensa.)
- (46) Shepard, C. C. *Amer J Hyg* 71:147, 1960.
- (47) Rees, R. J. W. *Brit J Exp Path* 45:207, 1964.
- (48) Rees, R. J. W. *Nature, Londres* 211:657, 1966.
- (49) Rees, R. J. W. *Int J Lepr* 33:646, 1965.
- (50) Shepard, C. C. *Amer J Epidem* 81:150, 1965.
- (51) Shepard, C. C. *J Immun* 96:279, 1966.
- (52) Shepard, C. C. y Ribí, E. *Proc Soc Exp Biol Med* 127:517, 1968.
- (53) Rees, R. J. W. y Weddell, A. G. M., 1968. (Datos inéditos.)
- (54) MacCallum, P. et al. *J Path Bact* 60:93, 1948.
- (55) Janssens, P. G. et al. *Trop Geogr Med* 11:293, 1959.
- (56) Clancey, J. H. K. et al. *Lancet* 2:951, 1961.
- (57) Pettit, J. H. S.; Marchette, N. J., y Rees, R. J. W. *Brit J Derm* 78:187, 1966.
- (58) Farber, E. R. y Tsang, A. *Archs Surg, Chicago* 95:297, 1967.
- (59) Reid, I. S. *Med J Aust* 1:427, 1967.
- (60) Lunn, H. F. y Rees, R. J. W. *Lancet* 1:247, 1964.
- (61) Uganda Buruli Group. *Lancet* 1:111, 1969.
- (62) Fenner, F. *Amer Rev Tuberc Pulm Dis* 76:76, 1957.

* Este documento puede obtenerse de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra.

BCG vaccination in mycobacterial infections (Summary)

Immunization against mycobacterial infections has been mainly against tuberculosis, as representing by far the most serious of these infections. Immunization has been based entirely on BCG, an attenuated live vaccine derived in 1908 from a virulent strain of *Mycobacterium*

tuberculosis var. *bovis*, first given as a vaccine to children in 1921. However, although used widely and increasingly in the next 40 years, the value of BCG against tuberculosis was a matter of controversy until recently. This review describes the nature of BCG vaccine in

its earlier liquid and later freeze-dried forms, gives a balanced assessment of the earlier controversies over the efficacy of BCG against tuberculosis, and of evidence now accumulating which indicates that BCG may also be of value in protecting against other mycobacterial infections (leprosy and Buruli ulcer).

Controversy over the efficacy of BCG against tuberculosis was based on the very variable protection by vaccination (14-80%) in six well-conducted trials in different parts of the world. New evidence is presented that these variations can be explained by differences in the exposure of the various trial-populations to natural infections with non-tuberculosis strains of mycobacteria, giving rise to low-grade tuberculin sensitivity and to differences in the immunizing potency of the vaccines used in the

six trials. It is concluded that a potent BCG vaccine given to subjects not previously infected with tubercle bacilli or other mycobacteria is capable of conferring 80% protection, and that such a vaccine in a community in which non-tuberculosis infections is widespread is likely to confer 50-60% protection.

Evidence is also presented indicating that BCG may be of value in protecting against other mycobacterial infections (leprosy and Buruli ulcer), and this would be consistent with the wide range of common antigens shared by many species of mycobacteria. It is the appreciation of these immunological features of mycobacteria that, during the last decade, has helped to unravel the complexities surrounding vaccination against mycobacterial infections.

A vacinação BCG em infecções mico-bacterianas (Resumo)

A imunização contra as infecções mico-bacterianas tem sido principalmente utilizada contra a tuberculose, sem dúvida a mais grave dessas infecções. A imunização tem por base o BCG, vacina de bacilo vivo atenuado elaborada em 1908 com uma variedade virulenta de *Mycotuberculosis* var. *bovis* e aplicada pela primeira vez em crianças em 1921. Contudo, apesar do seu uso amplo e crescente nos últimos quarenta anos, a potência imunogênica do BCG contra a tuberculose foi até pouco tempo objeto de controvérsia.

Este estudo descreve a natureza da vacina BCG em sua forma líquida inicial e em sua forma congelada posterior; apresenta uma avaliação das primeiras controvérsias sobre a eficácia da vacina, bem como provas cada vez mais em maior número de que o BCG pode ser valioso na imunização contra outras infecções mico-bacterianas (lepra e úlcera de Bauru).

A controvérsia sobre a eficácia do BCG na prevenção da tuberculose fundamentava-se no grau variável de proteção que a vacina conferiu (14% a 80%) em seis pesquisas levadas a efeito em diferentes partes do mundo. Hoje há provas de que tal variação pode ser explicada

pelos diferentes exposições das populações incluídas nas pesquisas às infecções naturais causadas por variedades de mico-bactérias não tuberculosas, o que determinava pequena sensibilidade à tuberculina e diferenças do poder de imunização das vacinas usadas nas seis pesquisas. Chegou-se à conclusão de que uma vacina BCG potente, inoculada em indivíduos não infectados pelo bacilo da tuberculose ou por outras mico-bactérias, pode conferir 80% de proteção e que é provável que essa vacina, em comunidades em que há grande incidência de infecções não tuberculosas confira 50% a 60% de proteção.

Há também evidência de que o BCG pode ser eficaz na imunização contra outras infecções mico-bacterianas (lepra e úlcera de Bauru). Isto viria corroborar o fato de que há ampla gama de antígenos que são comuns a várias espécies de mico-bactérias. Foi a apreciação dessas características imunológicas das mico-bactérias que, no decorrer da última década, contribuiu para a solução dos problemas relacionados com a vacinação contra as infecções mico-bacterianas.

La vaccination au BCG dans les infections mycobactériennes (Résumé)

L'immunisation contre les infections mycobactériennes a été surtout pratiquée contre la tuberculose qui constitue de beaucoup la plus grave de ces infections. L'immunisation a été entièrement basée sur le BCG, un vaccin vivant

atténué, dérivé en 1908 d'une souche virulente de *Myco. tuberculosis* var. *bovis*, administré d'abord sous forme de vaccin à des enfants en 1921. Toutefois, bien qu'il ait été employé largement et de façon croissante au cours des

40 années suivantes, la valeur du BCG en tant que vaccin antituberculeux a encore été débattue récemment. Cette étude décrit la nature du vaccin BCG sous sa forme d'abord liquide et plus tard lyophilisée, fait une évaluation impartiale des controverses antérieures concernant l'efficacité du BCG contre la tuberculose et présente la documentation dont on dispose actuellement, selon laquelle le BCG pourrait également jouer un rôle protecteur important contre d'autres infections mycobactériennes (lèpre et ulcère de Buruli).

La controverse au sujet de l'efficacité du BCG contre la tuberculose était basée sur la protection très variable conférée par la vaccination (14% à 80%) au cours de six expériences témoin réalisées dans différentes parties du monde. L'auteur présente de nouvelles données selon lesquelles ces écarts peuvent s'expliquer par la façon différente dont les diverses populations en cause sont exposées aux infections naturelles par des souches non tuberculeuses de mycobactéries, entraînant une

faible sensibilité à la tuberculine et des différences dans l'activité immunisante des vaccins employés au cours des six essais. L'auteur conclut qu'un vaccin BCG actif administré à des sujets non infectés préalablement avec des bacilles tuberculeux ou d'autres mycobactéries est capable de conférer une protection de 80%, et qu'un tel vaccin, administré au sein d'une communauté où les infections non tuberculeuses sont très répandues, est susceptible de conférer 50 à 60% de protection.

L'auteur signale également que le BCG pourrait aider à assurer une protection contre d'autres infections mycobactériennes (lèpre et ulcère de Buruli); ceci serait compatible avec les catégories très diverses d'antigènes que de nombreuses espèces de mycobactéries possèdent en commun. C'est l'évaluation de ces aspects immunologiques qui a aidé, au cours de la dernière décennie, à éclaircir les complexités de la vaccination contre les infections mycobactériennes.

