

Eficacia protectora del BCG contra la lepra en São Paulo, Brasil

Clovis Lombardi,¹ Elisete Silva Pedrazzani,²

João Carlos Pedrazzani,² Pedro Ferreira Filho² y Fabio Zicker¹

En este estudio se evaluó el efecto protector contra la lepra de la vacunación con BCG mediante un estudio de casos y controles. Se seleccionaron 97 pacientes menores de 16 años diagnosticados de lepra (casos) y 385 personas sanas (controles), que se aparearon según el sexo, la edad, el lugar de residencia y el tipo de contacto (intra o extradomiciliario). Los casos se seleccionaron de un registro activo de pacientes de lepra y de una serie de casos de lepra incidentes atendidos en 50 centros de la ciudad de São Paulo, Brasil. Para estimar el efecto protector del BCG, se compararon las prevalencias de cicatrices del BCG de los casos y los controles. La presencia de una o más cicatrices se asoció con una eficacia protectora estimada de 90% (intervalo de confianza de 95%: 78%–96%). El análisis estratificado por grupos de edad, sexo, nivel socioeconómico y forma clínica de la lepra no puso de manifiesto diferencias importantes de protección de la vacuna. Se analiza el significado de estos hallazgos y la pertinencia de utilizar el BCG en los programas de control de la lepra.

El control de la lepra se basa fundamentalmente en el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y regular de los casos diagnosticados. Tras los años transcurridos desde la introducción de la poliquimioterapia en los programas de control, se vislumbra la posibilidad de eliminar la lepra como problema de salud pública en los países donde es endémica. Aunque a la poliquimioterapia se le puede atribuir cierta reducción de la prevalencia de la lepra, no se conoce su posible impacto en la transmisión de la enfermedad. La incertidumbre asociada con la historia natural y los mecanismos de transmisión de la lepra no permite diseñar medidas preventivas efectivas destinadas a reducir su incidencia.

Los esfuerzos realizados para desarrollar vacunas contra la lepra encuentran como principal escollo la imposibilidad de cultivar *Mycobacterium leprae* in vitro. Por medio de la infección y el crecimiento de *M. leprae* en armadillos ha sido posible desarrollar algunas

vacunas de *M. leprae* inactivadas asociadas con el BCG, que actualmente se están evaluando en Venezuela, Malawi y la India (1).

El diseño y la realización de ensayos de campo con estas vacunas son complejos, habida cuenta de la baja incidencia y el prolongado período de incubación de la lepra. En ensayos clínicos controlados se ha observado que el BCG, inicialmente utilizado como agente inmunoestimulador inespecífico y de la inmunidad cruzada entre micobacterias, confiere un grado de protección variable contra la lepra, que oscila entre 20 y 80% (2–5). Esta variabilidad de la protección notificada en diversos estudios se ha atribuido a diferencias regionales de las cepas de BCG empleadas, distintos niveles de exposición de las poblaciones, la inmunidad conferida por otras micobacterias preexistentes en distintas áreas y la susceptibilidad genética de las poblaciones estudiadas.

Estudios retrospectivos realizados en Venezuela y el Brasil indicaron que la vacunación con BCG confiere alto grado de protección contra la lepra (6, 7). Estos hallazgos, si bien son bastante alentadores, deben confirmarse en distintos países y áreas de la Región de las Américas si se pretende que respalden la definición de políticas y estrategias

¹ Las solicitudes de separatas deben enviarse a este autor. Dirección postal: Organización Panamericana de la Salud, Setor de Embaixadas Norte, Lote 19, 70800-400 Brasília, D.F., Brasil.

² Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

de control de la enfermedad. La eliminación de la lepra como problema de salud pública podría exigir, entre otros requisitos, la incorporación del BCG como herramienta adicional en dichas estrategias.

Con el fin de corroborar el efecto protector de la vacuna BCG contra la lepra en América Latina, se llevó a cabo un estudio de casos y controles que permitió estimar su eficacia en niños menores de 15 años de edad del estado de São Paulo, Brasil.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en dos regiones de salud del estado de São Paulo cuyas sedes se encuentran en las ciudades de Baurú y Ribeirão Preto. Estas regiones se consideran de endemidad intermedia (prevalencia = 11,8 por 10 000, y tasa de detección anual = 1,0 por 10 000 habitantes). Cerca de 4% de los casos nuevos de lepra se diagnostican en menores de 15 años (8).

La vacunación con BCG intradérmico se introdujo en los programas de inmunización a partir de 1977 y las tasas de cobertura se han mantenido por encima de 80% en los menores de 1 año de edad. La vacuna utilizada se produce en el Brasil con la cepa BCG Moreau y se administra a dosis recomendadas de 0,05 ml en los niños de 0 a 90 días de edad y de 0,1 ml en los de 3 meses a 14 años.

Se consideraron elegibles para el estudio todos los casos de lepra diagnosticados en menores de 16 años y notificados durante 1990, así como todos los casos incidentes diagnosticados durante 1991. Luego de obtener los datos de los archivos de casos activos pertenecientes a las 50 unidades de salud que participaron en el estudio, se invitó a los pacientes identificados a que les realizaran un examen clínico y una entrevista.

Para cada caso de lepra incluido en el estudio se seleccionaron 4 controles (a excepción de 3 casos para cada uno de los cuales solo se obtuvieron 3 controles) apareados según el sexo, la edad (± 1 año) y el lugar de residencia. Todos los controles fueron personas sanas seleccionadas entre las que habían tenido contactos intradomiciliarios, cuando el caso había tenido un contacto intradomiciliario

(control intradomiciliario), y contactos extradomiciliarios cuando el caso no había mantenido este tipo de contacto (control extradomiciliario). Este procedimiento se utilizó para asegurar que los casos y los controles fueran comparables respecto a la oportunidad o el riesgo de contraer la infección. Para localizar controles extradomiciliarios, se visitaron 143 familias en 40 localidades.

Todos los participantes fueron examinados por dermatólogos del programa de dermatología sanitaria y entrevistados por un equipo entrenado para este propósito. Los métodos para llevar a cabo las entrevistas se probaron en un estudio piloto en el cual se capacitó a los integrantes del equipo responsable del estudio. En la entrevista se empleó un formulario estándar mediante el que se recabó información sobre el estado clínico de los participantes (presencia y extensión de las lesiones y sensibilidad cutánea), el año en que fueron vacunados con BCG, nivel socioeconómico (renta mensual familiar) y años de escolaridad.

Los casos de lepra se clasificaron según la forma clínica de acuerdo con los criterios del Programa Nacional de Control de Hanseniasis en lepra indeterminada, dimorfa, tuberculoides y lepromatosa. Los pacientes que presentaron las formas lepromatosa, dimorfa o indeterminada y cuya prueba a la lepromina fue negativa se reagruparon como multibacilares (MB). Los que padecían las formas tuberculoides e indeterminada y dieron positivo a la prueba de la lepromina se clasificaron como paucibacilares (PB).

La confirmación de la vacunación con BCG intradérmico en los casos y en los controles se obtuvo mediante la búsqueda y el examen de la cicatriz típica de esta vacuna en el deltoideos del brazo derecho.

Los 97 casos se compararon con los 385 controles en relación con la edad, el sexo, la escolaridad, el tipo de contacto y la presencia de cicatrices de la BCG. Para analizar diferencias entre proporciones se utilizó la prueba de ji cuadrado y para comparar medias, la de la *t* de Student. El riesgo relativo se estimó mediante la razón de posibilidades (*RP*) (*odds ratio* en inglés) según el método de casos y controles apareados (9). Asimismo, se calcularon

sus intervalos de confianza de 95% (IC 95%). La eficacia de la vacuna BCG se estimó con la fórmula $E = 1 - RP$, siendo E la eficacia y RP la estimación del riesgo relativo.

Al estimar la eficacia se realizaron análisis estratificados con objeto de detectar y evaluar cualquier posible efecto diferencial en los subgrupos de la muestra estudiada. Para analizar la existencia de asociaciones de la presencia o ausencia de la enfermedad con la edad, el sexo, el tipo de contacto, la forma clínica y el nivel socioeconómico, se construyó un modelo de regresión logística condicional. El tamaño de la muestra se consideró suficiente para detectar grados de protección de la vacuna mayores de 50%, con un nivel de significación estadística de 5% y suponiendo una cobertura de vacunación con BCG de 70% en los controles (potencia = 0,90).

RESULTADOS

En total, se analizaron los resultados obtenidos con 97 casos y 385 controles, apareados según el sexo, la edad y el lugar de residencia. De los 97 casos de lepra incluidos, 63 se seleccionaron del registro activo del año anterior al inicio del estudio y 34 fueron casos nuevos diagnosticados durante el año en que se llevó a cabo la investigación. Se excluyeron 7 casos inicialmente seleccionados porque no se encontraron controles con quien aparear-

los. Para tres casos se encontraron únicamente 3 controles. Diecisiete casos (17,5%) se clasificaron como multibacilares y 80 (82,5%), como paucibacilares.

Las distribuciones de la edad, el sexo, el tipo de contacto, la escolaridad y el número de miembros en la familia de los casos fueron similares a las de los controles y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas (cuadro 1). El 74,2% de los casos y 95,1% de los controles tenían alguna cicatriz de la vacuna con BCG. El 6,8% de los controles y 1% de los casos tenían dos o más cicatrices típicas de la vacuna con BCG.

La presencia de cicatriz de la vacuna BCG se asoció inversamente con la existencia de la enfermedad ($RP = 0,10$; IC95%: 0,04 - 0,22), lo cual indica que el riesgo de que las personas no vacunadas contraigan la enfermedad es 10 veces más elevado que el de los vacunados (cuadro 2). El 78,8% y 52,9% de los casos paucibacilares y multibacilares, respectivamente, tenían cicatriz de la vacuna BCG (cuadro 3).

El análisis estratificado según el tipo de contacto, el sexo, los grupos de edad, el nivel socioeconómico y la forma clínica no reveló diferencias notables de protección de la vacuna (cuadro 4). La eficacia cruda estimada de la vacuna BCG en los diferentes estratos osciló entre 80% y 94%, y sus intervalos de confianza fueron amplios, lo cual refleja la im-

CUADRO 1. Comparación de la distribución de diversas características de los casos ($n = 97$) y los controles ($n = 385$). São Paulo, Brasil, 1991

Características	Controles	Casos	P
Media de edad (DE)	11,7 (2,9)	11,8 (2,8)	> 0,05
Grupo de edad			
< 10 años	111 (28,8%)	28 (28,9%)	> 0,05
> 10 años	274 (71,2%)	69 (71,1%)	
Sexo			
femenino	208 (54,0%)	52 (53,6%)	> 0,05
masculino	177 (46,0%)	45 (46,4%)	
Tipo de contacto			
intradomiciliario	245 (63,6%)	62 (63,9%)	> 0,05
extradomiciliario	140 (36,4%)	35 (36,1%)	
Escolaridad (años) (DE)	5,9 (3,3)	5,7 (2,9)	> 0,05
Familiares (DE)	5,8 (2,0)	5,9 (3,2)	> 0,05
Cicatrices de BCG			
0	19 (4,9%)	25 (25,8%)	χ^2 tendencia
1	340 (88,3%)	71 (73,2%)	< 0,001
2 o más	26 (6,8%)	1 (1,0%)	

DE = desviación estándar.

CUADRO 2. Tabla de estimación del riesgo relativo (RR) (mediante la razón de posibilidades) y de la eficacia de la vacuna BCG. São Paulo, Brasil, 1991

Vacuna BCG	Casos		Controles		Riesgo relativo* (IC95%: 0,04 a 0,22)
	n	%	n	%	
Sí	72	74,2	366	95,1	0,10 (IC95%: 0,04 a 0,22)
No	25	25,8	19	4,9	
Total	97	100,0	385	100,0	

* Eficacia estimada de la vacuna = $E = 1 - RR = 90\%$. (IC95% de E: 78% a 96%).
IC95% = intervalo de confianza de 95%.

CUADRO 3. Distribución de frecuencias de controles y casos (estos últimos estratificados según la forma clínica de la lepra) según la presencia o ausencia de cicatriz de la vacuna con BCG. São Paulo, Brasil, 1991

BCG	Controles		Casos			
	n	(%)	Paucibacilares		Multibacilares	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sí	366	95,1	63	78,8	9	52,9
No	19	4,9	17	21,2	8	47,1
Total	385	100,0	80	100,0	17	100,0

CUADRO 4. Resultados del modelo de regresión logística condicional para estimar la eficacia (E) de la vacuna BCG contra la lepra. São Paulo, Brasil, 1991

Características	Controles	Casos	E* (IC95%)
	BCG	BCG	
	(no/sí)	(no/sí)	
Tipo de contacto			
intradomiciliario	9/236	14/48	94% (77%–98%)
extradomiciliario	10/130	11/24	86% (59%–95%)
Sexo			
femenino	9/199	11/41	91% (73%–97%)
masculino	10/167	14/31	89% (63%–96%)
Forma clínica			
multibacilar	8/60	8/9	91% (55%–98%)
paucibacilar	11/306	17/63	90% (74%–96%)
Grupo de edad (años)			
<14	11/109	11/19	91% (65%–97%)
>13	8/257	14/53	96% (80%–99%)
Nivel socioeconómico			
muy bajo	6/88	9/15	89% (58%–97%)
bajo	8/211	8/42	80% (36%–94%)
regular	5/67	8/15	88% (1%–99%)

* E = eficacia bruta estimada de la vacuna = $1 -$ razón de posibilidades.

Las estimaciones de la eficacia ajustada según las restantes variables mediante el modelo logístico condicional no difirieron de las estimaciones no ajustadas.

IC95% = intervalo de confianza de 95%.

precisión de las estimaciones, probablemente a causa de la reducción del tamaño de las muestras como consecuencia de la estratificación. Las estimaciones de la eficacia ajustada según las restantes variables mediante el modelo logístico no difirieron de las estimaciones no ajustadas.

DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios sobre la protección conferida por el BCG contra la lepra y la tuberculosis varían en los distintos países (10). En América Latina se han realizado dos investigaciones acerca de este tema. La primera fue un estudio de 90 casos y 3641 controles apareados según la edad, el sexo y el lugar de residencia, que se realizó en Venezuela durante la fase de reclutamiento de participantes de un ensayo clínico controlado (11). En ella se estimó que la eficacia de vacuna de BCG contra la lepra en las personas con una o más cicatrices de la vacuna fue 56% y que la protección aumentaba directamente con el número de cicatrices (6). Estos hallazgos respaldan la indicación del Programa de Control de la Lepra de Venezuela de vacunar con BCG varias veces a las personas que mantienen contactos con pacientes de lepra.

La segunda investigación fue un estudio realizado con escolares del Brasil (62 casos y 186 controles) en el cual se observó que la presencia de cicatriz de la vacuna con BCG se asoció inversamente con el padecimiento de la enfermedad. El riesgo estimado de contraer la infección de los no vacunados fue 5,3 veces más alto que el de los vacunados. La eficacia estimada de la vacuna fue 81% (7).

Aunque los estudios retrospectivos no constituyen el diseño ideal de evaluación de una intervención de salud pública, se han utilizado con frecuencia para estimar la efectividad de vacunas empleadas por servicios de salud pública (9). En varios trabajos se han sostenido polémicas sobre la selección de controles ideales en los estudios de casos y controles diseñados con fines de evaluación, para evitar en lo posible el sesgo de exposición diferencial de casos y controles (12, 13).

Los resultados del presente estudio son congruentes con los que se han notificado en

la Región. La selección de controles apareados según el tipo de contacto (intra o extradomiciliario) podría reducir la posibilidad de introducir un sesgo de exposición diferencial a la infección de los casos y los controles. Sin embargo, la utilización de estos datos para hacer recomendaciones sobre el uso del BCG en la prevención de la lepra no es inmediata. En el estudio realizado en el Brasil, se compararon las frecuencias de vacunación de niños con BCG, en tanto que en Venezuela los grupos de estudio se seleccionaron entre los contactos de pacientes conocidos, incluyendo adultos y niños (6, 7).

Las posibles diferencias en la oportunidad de exposición de los diversos controles seleccionados no permiten inferir de inmediato que la vacunación activa de las personas que han mantenido contactos con los pacientes les conferirá la misma protección. Las numerosas incógnitas que encierra la transmisión de la lepra y la dificultad que plantea la cuantificación de ciertas variables, como el tiempo y la intensidad de la exposición, pueden sesgar los resultados de los estudios retrospectivos sobre este tema. Las variables socioeconómicas y de la exposición ambiental que no se controlan adecuadamente en el diseño o en el análisis pueden actuar como factores de confusión en la asociación entre el efecto protector del BCG y la infección por *M. leprae*. Estos factores se asocian simultáneamente con el riesgo de contraer la enfermedad y con el acceso a los servicios de salud y, por ende, con la cobertura de las vacunaciones.

Las recomendaciones para llevar a cabo intervenciones en salud pública deben basarse fundamentalmente en la efectividad y la oportunidad en función del costo de dichas intervenciones. Antes de introducir el BCG en la inmunoprofilaxis de la lepra cabría evaluar los aspectos vinculados con la logística de las intervenciones, así como decidir qué grupos de personas son prioritarios para optimizar la efectividad en función del costo de la intervención. Empero, no se conoce con certeza qué personas se beneficiarían más de la vacunación. Por ejemplo, en el presente estudio, el tamaño de la muestra no permitió obtener estimaciones precisas de la protec-

ción del BCG en las distintas formas clínicas de la enfermedad y según el tipo de contacto de los controles (intra o extradomiciliario).

Las variaciones de los resultados del análisis de tendencia y de los efectos de la vacunación observadas se han atribuido a los distintos diseños de los estudios epidemiológicos realizados y a la frecuencia y el rigor de los exámenes de los contactos (14). Esto constata de nuevo las dificultades que surgen al evaluar la factibilidad y los beneficios que rinde la vacunación con BCG.

Para evaluar los resultados de los estudios realizados hasta la fecha y extraer conclusiones aceptables será preciso obtener más datos a nivel poblacional. Los estudios ecológicos sobre la tendencia de la distribución de las formas clínicas de la lepra, su incidencia y la cobertura de la vacunación con BCG, pueden aportar datos que permitan evaluar con rigor la efectividad del BCG en los programas de control de la lepra.

AGRADECIMIENTO

Este proyecto recibió apoyo del Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales. Los autores agradecen a Celina Turchi Martelli y a Ana Lucía S.S. Andrade su revisión del manuscrito y los comentarios sobre los métodos empleados.

REFERENCIAS

1. United Nations Development Program, World Bank, World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Tropical Diseases Research Progress Report 1991-1992*. Geneva: UNDP, World Bank, WHO; 1993.
2. Bagshawe A, Scott GC, Russel DA, Wigley SC, Merianos A, Berry G. BCG vaccination in le-

prosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-1979. *Bull World Health Organ* 1989;67:389-399.

3. Lwin K, Sundaresan T, GYyui MM, Bechelli LM, Tamondong C, Garbajosa PG, Sansarricq H, Noordeen SK. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen year finding of the trial in Burma. *Bull World Health Organ* 1986;63:1069-1078.
4. Stanley SJ, Howland C, Stone MM, Sutherland I. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg* 1981;87:233-248.
5. Trypathy SP. BCG trial in leprosy in India. *Indian J Lepr* 1984;56:686-687.
6. Convit J, Smith PG, Zúñiga M, Sampson C, Ulrich M, Plata J, et al. A BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. *Int J Lepr* 1993;61:185-191.
7. Rodrigues MLO, Silva SA, Neto JCA, Andrade ALSS, Martelli CMT, Zicker F. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in central Brazil. *Int J Lepr* 1992;60:335-339.
8. Lombardi C. Tendencia secular da detecção da hanseníase no Estado de São Paulo (1934-1983) [Tese de Livre-Docência]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia; 1990.
9. Smith PG. Epidemiological methods to evaluate vaccine efficacy. *Br Med Bull* 1988;44:679-680.
10. Fine PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988;44:691-703.
11. Convit J, Sampson C, Zúñiga M, Smith PG, Plata J, Silva J, et al. Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy: preliminary results. *Lancet* 1992;339:446-450.
12. Nishioka SA, Goulart IMB. Assessment of BCG protective efficacy by case-control studies [carta]. *Int J Lepr* 1993;61:459-461.
13. Rodrigues MLO, Andrade ALSS, Martelli CMT, Zicker F. Assessment of BCG protective efficacy by case-control studies. [Respuesta a una carta de los Dres. Nishioka y Goulart]. *Int J Lepr* 1993;61:461-462.
14. Jesudasan K, Bradley D, Smith PG, Christian M. The effect of intervals between surveys on the estimation of incidence rates of leprosy. *Lepr Rev* 1984;55:353-359.

ABSTRACT

Protective efficacy of BCG against leprosy in São Paulo, Brasil

The protection against leprosy conferred by BCG vaccination was evaluated in a case-control study. Selected for the study were 97 patients under 16 years of age who had been diagnosed with leprosy (cases) and 385 healthy persons (controls), who were matched according to sex, age, place of residence, and type of contact (intra- or extradomiciliary). The cases

were selected from a register of active cases as well as a series of new leprosy patients treated in 50 centers in the city of São Paulo, Brasil. To estimate the protective effect of BCG, the prevalences of BCG scars among cases and controls were compared. The presence of one or more scars was associated with a protective efficacy of 90% (95% confidence interval: 78%–96%). Stratified analysis by age group, sex, socioeconomic level, and clinical form of leprosy did not reveal any important differences in the protection conferred by the vaccine. The significance of these findings and the appropriateness of using BCG in leprosy control programs is discussed.

**Corrección: Zuloaga Posada et al., "Comportamiento sexual y problemas de salud en adultos jóvenes, Universidad de Antioquia, 1991"
(*Bol Oficina Sanit Panam* 1995;119(3):212–225)**

Los autores del artículo de referencia (Zuloaga Posada L, Soto Vélez C, Jaramillo Vélez D), han aprobado las siguientes modificaciones de sus cifras originales para la versión en inglés:

- Línea 16 del resumen en español: cámbiese 45,4% a 51,3%.
- Toda mención del grupo originalmente definido como de 25 a 30 años debe decir "de 25 a 29 años".
- Página 214, bajo "Análisis demográfico", las líneas 4ª y 5ª deben decir: "eran menores de 25 años, 49,0% (398) tenían entre 25 y 29 años, y 16,4% (133), 30 años o más".
- Página 214, en el último párrafo bajo "Comportamiento sexual", donde dice "5,3%" debe decir "2,4%" y donde dice "4,5%" debe decir "4,7%".
- El cuadro 1, página 215, debe ser sustituido por la versión que aparece en la próxima página de este número.
- En el cuadro 6, página 220, renglón 4, "Ha tenido ETS", en las últimas dos columnas debe decir 61/457 y 13,3. En el renglón 5, las cifras deben ser: 3/12, 25,0, 17/61 y 27,9. En el renglón 8, las últimas dos columnas deben decir 22/66 y 33,3.