

2130

TEMAS DE ACTUALIDAD

EFICACIA Y CONTROL DE CALIDAD DE LA VACUNA BCG EN AMÉRICA LATINA

Isabel N. de Kantor¹

La vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) constituye uno de los componentes principales de los programas de control de la tuberculosis, junto con la identificación y el tratamiento de los enfermos de tuberculosis, y está incluida en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).

En 1980, un grupo de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1, 2) recomendó llevar a cabo en diferentes países dos tipos de estudios para evaluar el grado de inmunización conferido a los niños por esa vacuna. El primer tipo de estudio recomendado fue el de casos y testigos, que se puede utilizar para calcular el riesgo relativo de tuberculosis de una población concreta según su estado de vacunación. Para estimar el riesgo relativo de tuberculosis infantil, se compara la proporción de vacunados en un grupo de niños con tuberculosis con la proporción de vacunados en un grupo de testigos seleccionados de una población de niños sanos de la misma edad y zona de residencia y de condición socioeconómica y estado nutricional similares. El segundo tipo de estudio consiste en seguir la evolución de los niños que han tenido contacto con un portador de bacilos, comprobar si están vacunados y calcular y comparar la incidencia de tuberculosis en los vacunados con la de los no vacunados.

Estudios realizados en la Región

En América Latina y el Caribe se han efectuado en los últimos años varios estudios recomendados por la OMS (cuadro 1). En uno de ellos, realizado en São Paulo, Brasil, se estudiaron 73 niños menores de 5 años internados en dos hospitales por padecer meningitis tuberculosa. Para cada caso se seleccionaron siete testigos. Se observó que 52% de los casos y 90% de los testigos estaban vacunados. El efecto protector estimado aproximado fue de 90% (3). En otro estudio realizado en Buenos Aires, Argentina, se comparó el estado de vacunación de 175 niños menores de seis años con tuberculosis en varias localizaciones con el de 875 testigos. En ese grupo, 29% de los casos y 59% de los testigos estaban vacunados. Mediante un análisis estratificado se observó que la vacuna había inmunizado a 74% de los casos estudiados (intervalo de confianza de 95% = 62 - 82%) (3, 4). Ninguno de

¹ Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Zoonosis. Dirección postal: Casilla de correo 3092, 1000 Buenos Aires, Argentina.

CUADRO 1. Evaluación de la eficacia de la vacunación con BCG en tres ciudades de América Latina mediante estudios de casos y testigos, realizados de 1980 a 1986

Ciudad (Referencia)	Localización de la tuberculosis	Casos (No.)	Grupo de edad (años)	Testigos por caso (No.)	Efecto protector observado ^a (%)
São Paulo, Brasil (3)	Meningea	73	0-5	7	90
Buenos Aires, Argentina (3, 4)	Varias	175	0-6	5	74
Buenos Aires, Argentina (5)	Varias	253	0-16	2	81
Cali, Colombia (6)	Pulmonar	178	0-14	1-5 ^b	16

^a Reducción de la incidencia de tuberculosis en los vacunados en comparación con los testigos no vacunados.

^b Media = 1,8.

los 18 niños con meningitis incluidos en el estudio estaban vacunados y el grado de protección alcanzado fue de 100%. En otro estudio realizado también en Buenos Aires, en el que se determinó el estado de vacunación de 253 niños menores de 16 años con tuberculosis en varias localizaciones y 506 testigos, se calculó que 81% de los estudiados estaban inmunizados (intervalo de confianza de 95% = 74 - 88%) (5). En Cali, Colombia, se estudiaron 178 niños de 0 a 14 años con tuberculosis pulmonar y 320 testigos. Los criterios diagnósticos utilizados en este estudio fueron presencia de tos, persistencia de fiebre durante 3 semanas o más y existencia de una radiografía de tórax con signos patológicos. La reducción del riesgo de enfermedad de los vacunados respecto a los no vacunados fue de 16% y esta diferencia no fue estadísticamente significativa (6).

Los resultados de estos estudios indican que el grado de protección alcanzado con la vacuna BCG es mayor para las formas graves de tuberculosis, especialmente contra la tuberculosis meningea. En general, las formas graves de tuberculosis (meningea, miliar, pulmonar avanzada) se diagnostican con mayor precisión que las formas leves y, por consiguiente, los resultados de los estudios que incluyen una mayor proporción de casos leves son menos precisos.

Los estudios realizados en grupos de niños pequeños permiten analizar el valor de la vacunación administrada poco después del nacimiento y su efecto en los primeros años de vida, época en la cual la susceptibilidad a la infección es alta y la proporción de formas primarias graves es más elevada. Sin embargo, cuando el niño nace en un ambiente infectado por la presencia de un sujeto bacilífero no tratado y se infecta antes de ser vacunado, la vacunación no cumple su función.

Calidad de la vacuna BCG

La calidad de los productos empleados para elaborar una vacuna es fundamental para conseguir que la vacunación alcance la máxima eficacia. En América Latina y el Caribe se emplean generalmente vacunas producidas en Europa o el Japón, que se adquieren a través de la Organización Panamericana de

la Salud (OPS) y han sido previamente controladas en los laboratorios de referencia del Seruminstitut (Instituto del Suero), Copenhague, o del Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO), Argentina. También se usan vacunas elaboradas en los países de la Región.

Actualmente, varios países de América Latina producen vacuna líquida BCG (Ecuador y Uruguay) o liofilizada (Argentina, Brasil, Colombia, Cuba y México). El Ecuador también ha comenzado recientemente a elaborar con carácter experimental una vacuna liofilizada. La principal ventaja de la vacuna liofilizada frente a la líquida es su mayor estabilidad; es decir, su contenido en bacilos vivos se mantiene durante un período más prolongado mientras que el de las vacunas líquidas refrigeradas se reduce generalmente a la mitad al cabo de un mes. Estas últimas vacunas solo pueden usarse durante las dos o tres semanas después de su elaboración. Las pruebas de control de calidad a que debe someterse cada lote de vacunas figuran en las normas internacionales (7) y están descritas detalladamente en un documento de la OMS (8).

Los laboratorios productores de vacunas realizan sus propias pruebas de control de calidad. En tres países productores de vacunas (Argentina, Brasil y México) existen además laboratorios centrales de control de calidad con capacidad fiscalizadora. La OPS y la OMS también recomiendan someter muestras de algunos lotes a pruebas de control de referencia anuales. Estos controles se realizan en CEPANZO, que actúa como laboratorio regional de referencia de la OPS. El objetivo de las pruebas de control regionales es verificar la calidad de la producción y de las pruebas de control nacionales y recomendar los ajustes necesarios en uno u otro aspecto (7). Para comprobar la calidad de una vacuna, los laboratorios nacionales pueden enviar muestras de vacunas al Instituto del Suero de Copenhague, que es el laboratorio de referencia internacional de la OMS para vacunas BCG.

Requisitos de calidad

Los requisitos de calidad fundamentales de la vacuna BCG liofilizada hacen referencia a su viabilidad y estabilidad térmica, es decir, a la cantidad de unidades viables (bacilos vivos), llamadas también unidades formadoras de colonias (UFC) por ml de vacuna reconstituida, y a la proporción de UFC que se pierde cuando la vacuna no se conserva refrigerada a una temperatura determinada. Para realizar esa última prueba, algunas ampollas que contienen vacuna se mantienen durante 4 semanas a 37 °C y, a continuación, se compara el número de UFC que conservan con el número de UFC que contienen otras ampollas refrigeradas pertenecientes al mismo lote (8, 9). La viabilidad y la estabilidad térmica varían en función de la subcepa de BCG empleada y de las condiciones de liofilización. Las vacunas BCG líquidas recién preparadas deben contener un número de UFC que varía en función de su concentración, y su estabilidad es muy baja.

Para producir vacunas en los países de América Latina y el Caribe se utilizan tres subcepas de BCG líquida o liofilizada distintas: Copenhague 1331 en México, Moreau en Cuba y el Brasil, y Pasteur 1173 en el resto de los países productores. La viabilidad mínima por ml de vacuna reconstituida generalmente aceptable oscila entre 2 y 3 millones de UFC por ml.

Otros factores que se deben tener en cuenta para verificar la calidad de una vacuna BCG líquida o liofilizada son: a) la proporción de bacilos muertos que la vacuna contiene; esta proporción debe ser relativamente baja porque los bacilos muertos no aumentan la capacidad protectora de la vacuna y empeoran la lesión vacunal, y b) la variación del número de UFC entre distintos lotes de vacuna elaborados por un

mismo laboratorio. Se considera que esta variación no debe superar la relación 1:4. Por ejemplo, si la viabilidad mínima de la vacuna es de 2 millones de UFC por ml, su variación máxima no debe sobrepasar los 8 millones de UFC por ml.

Para calcular la viabilidad de una vacuna, se inoculan varias diluciones de la misma en el medio de cultivo y se cuenta el número de colonias que han crecido. A partir de esa cifra, se calcula el número total de UFC por ml de vacuna concentrada. Para reducir el error experimental, se utiliza un diseño estandarizado y se comprueba la validez de la prueba mediante una prueba estadística (9). Recientemente se ha preparado en CEPANZO un programa sencillo para efectuar análisis con computadoras portátiles a fin de facilitar su aplicación en los laboratorios de control de calidad que carecen de departamentos de computación más complejos. Ese programa está disponible para los laboratorios que lo soliciten (10).

Se recomienda que cada país establezca sus propias normas de calidad de las vacunas BCG teniendo en cuenta la normativa internacional y las características y necesidades del país.

La evolución de la lesión vacunal, la incidencia de complicaciones secundarias y la respuesta a la tuberculina que aparece tras la inyección de la vacuna pueden variar en función de la población vacunada y de la subcepa de BCG empleada para elaborar la vacuna. Por consiguiente, para calcular la dosis de vacuna adecuada que se debe administrar a un recién nacido y los límites de viabilidad aceptados es conveniente realizar estudios de campo en cada país. La OPS y la OMS pueden prestar la ayuda necesaria a estos estudios.

Controles realizados en CEPANZO entre 1985 y 1988

Durante esos dos años, CEPANZO realizó pruebas de control de la calidad de 190 muestras de lotes de vacuna BCG procedentes de ocho países latinoamericanos; 59 eran muestras de vacunas líquidas y 131 de vacunas liofilizadas (cuadro 2). Ciento sesenta y cinco de los 190 lotes fueron producidos en laboratorios de esos ocho países, donde ya se habían controlado, y las muestras se enviaron a CEPANZO para certificar su calidad, es decir, para verificar si cumplían los requisitos mínimos nacionales e internacionales. De las 165 muestras, 59 eran vacunas BCG líquidas y 106 liofilizadas. La viabilidad de todas las muestras de vacuna líquida fue aceptable. Ocho de las 106 muestras de vacuna liofilizada no alcanzaron una estabilidad térmica superior a 20%, porcentaje mínimo exigido por las normas internacionales (7). Cuatro de esas ocho muestras tampoco reunieron los requisitos nacionales de viabilidad.

En 33 casos, los países solicitaron a CEPANZO que realizara pruebas de control de calidad especiales para verificar la calidad de ciertas vacunas porque se sospechaba que existían irregularidades en la cadena de frío o porque se había almacenado una gran cantidad de vacunas cuya fecha de caducidad se aproximaba. Por último, los laboratorios productores consultaron a CEPANZO en nueve casos sobre el periodo de validez de sus vacunas liofilizadas, que generalmente es de un año. Mediante controles periódicos, se determinó que las vacunas mantenían una calidad estable hasta un año después de haber superado el primer control de calidad.

CUADRO 2. Número de muestras de vacuna BCG líquida y liofilizada sometidas a control. Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO), Buenos Aires, Argentina, 1985 a 1988

País	Tipo de vacuna		Objetivo del control		Período de validez ^c
	Líquida	Liofilizada	Certificación de calidad ^a	Conservación ^b	
Argentina	...	39	26	23	...
Brasil	...	49	49
Colombia	...	17	17
Ecuador	28	9	35	...	9 ^d
México	...	7	7
Perú	1	2	1	2	...
República Dominicana	...	8	...	8	...
Uruguay	30	...	30
Total	59	131	165	33	9 ^d

^a Requisitos mínimos nacionales e internacionales.

^b Mantenimiento o deterioro de la calidad

^c Plazo durante el cual puede usarse la vacuna.

^d Lotes de vacuna liofilizada sometidos a doble control: certificación de calidad y período de validez.

Conclusiones

Los resultados de varios estudios efectuados recientemente en América Latina indican que el grado de inmunización que ofrece la vacuna BCG es variable (4-6). Sin embargo, se ha aceptado que esta vacuna es eficaz para prevenir las formas más graves de tuberculosis primaria, especialmente de meningitis, cuando la vacuna se administra poco tiempo después del nacimiento. Esa afirmación confirma las observaciones previas de ten Dam y Hitze (11) que indican que esta vacuna es eficaz para prevenir la diseminación hematógena de la infección primaria.

Para que la eficacia de la vacuna sea óptima, es preciso elaborarla con productos de alta calidad, conservarla de forma adecuada y administrarla en dosis suficientes por vía intradérmica. El cumplimiento estricto de las normas estandarizadas para elaborar y verificar la calidad de la vacuna y la mejor comprensión de la función que la vacunación desempeña en las medidas de control de la tuberculosis (12) contribuyen a lograr esas condiciones de eficacia.

Referencias

- 1 Organización Mundial de la Salud. *Vacunación contra la tuberculosis. Informe de un Grupo Científico ICMR/OMS*. Ginebra, 1980. Serie de Informes Técnicos 651.
- 2 Organización Mundial de Salud. *Políticas de vacunación con BCG. Informe de un Grupo de Estudio*. Ginebra, 1980. Serie de Informes Técnicos 652.
- 3 Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis Control Programme and Expanded Programme on Immunization. Efficacy of infant BCG immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 61(28):216-218, 1986.
- 4 Miceli, I., Kantor, I. N., de Colaiácovo, D. et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 17(3):629-634, 1988.
- 5 Calvete, C., Domínguez, G. y de Irurzun, R. N. Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG. *Bol Of Sanit Panam* 100(3):300-397, 1986.

- 6 Shapiro, C., Cook, N., Evans, D. *et al.* A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol* 14(3):441-446, 1985.
- 7 Organización Mundial de la Salud. Control de calidad de la vacuna BCG [Reseña]. *Bol Of Sanit Panam* 99(4):415- 416, 1985.
- 8 Organización Mundial de la Salud. Requirements for dried BCG vaccine. Informe del Comité de Expertos en Estandarización Biológica. Ginebra, 1985. Documento mimeografiado WHO/HS/85.1464.
- 9 Organización Mundial de la Salud. *In vitro* assays of BCG products. Documento WHO/TB/Technical Guide/77.9, 2-45.
- 10 Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Zoonosis. Comité Asesor de la OPS/OMS en Bacteriología de la Tuberculosis. Manual de normas y procedimientos técnicos para la bacteriología de la tuberculosis: 1. La muestra. El examen microscópico. Martínez, Buenos Aires, 1988. Nota técnica No. 26/REV.1.
- 11 Ten Dam, H. G. y Hitze, K. L. Does BCG vaccination protect the newborn and young infants? *Bull WHO* 58(1):37-41, 1980.
- 12 Organización Panamericana de la Salud. *Control de la tuberculosis. Manual sobre métodos y procedimientos para los programas integrados.* Washington, DC, 1986. Publicación Científica 498. □

Premio Fundación Baxter a la Investigación de Servicios de Salud

La Fundación Baxter otorga anualmente \$US 10 000 a un investigador que haya contribuido de forma destacada al mejoramiento de la atención médica nacional o internacional. Además, confiere \$US 15 000 a una institución sin fines de lucro designada por el premiado para apoyar su labor. Las áreas de investigación que más interesan son: relación entre el paciente y el proveedor de servicios, epidemiología social y del comportamiento, asignación y utilización de recursos, adopción de decisiones clínicas, tecnología y vigilancia, y evaluación, en cualquier nivel de los servicios. El premio es administrado por la Asociación de Programas Universitarios de Administración Sanitaria (AUPHA) y se presenta en su reunión anual. Las propuestas de candidatos se reciben hasta el 1 de noviembre para el año siguiente. Deben redactarse en inglés e incluir la historia profesional y de los logros del candidato, publicaciones y testimonios sobre su obra y cartas de recomendación. Escriba a: The Secretary, HSR Prize Committee, AUPHA, 1911 North Fort Myer Drive, Suite 503, Arlington, VA 22209, EUA.