

ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS TECNICOS SOBRE LA INMUNIZACION CONTRA LA TUBERCULOSIS ¹

Dr. Kurt Toman ²

El tema de la vacunación con BCG ha sido objeto de largas e intrincadas controversias. Este artículo contiene un detenido examen de las cuestiones que encierra el tema y describe los factores principales que influyen en la eficacia del empleo del BCG.

Introducción

Durante casi medio siglo la inmunización contra la tuberculosis ha sido objeto de una intensa investigación científica, y durante los últimos treinta años se han vacunado casi 300 millones de niños contra esa enfermedad. Gracias a ello se ha podido acumular una enorme cantidad de conocimientos y experiencias. No obstante, la inmunización contra la tuberculosis continúa debatiéndose. Todavía persisten divergencias de opinión que dan lugar a discusiones, algunas veces acaloradas.

La historia de la vacunación con BCG está llena de antagonismos y controversias espectaculares, lo que tal vez ayude a explicar por qué hay países que la han adoptado como política nacional, obligatoria por ley, para casi el 100% de la población vacunable, mientras que en otros pocos es prácticamente desconocida por el público e impopular y casi tabú, entre la profesión médica. Después de 50 años de investigaciones, la situación actual sigue siendo bastante confusa.

El autor trata de presentar en este artículo una relación equilibrada de los hechos y de interpretarlos. La idea no es ofrecer una

imagen completa, sino más bien destacar aquellos resultados que podrían servir de base científica para la estructuración de políticas nacionales, es decir, la información técnica pertinente para las autoridades que adoptan las decisiones de salud pública.

Información inmunológica básica

Razones fundamentales para vacunar contra la tuberculosis

A comienzos de este siglo era muy común observar que el bacilo tuberculoso infectaba a casi todo el mundo, pero que solo una proporción relativamente pequeña manifestaba tuberculosis en su forma clínica. La gran mayoría de los infectados, que no contraían la enfermedad, parecían haber adquirido cierta resistencia, a pesar de que entonces las infecciones posteriores con el bacilo tuberculoso virulento eran inevitables y frecuentes.

Esta observación, confirmada por experimentos en animales y por la aplicación de principios inmunológicos de otras enfermedades infecciosas, condujo a las hipótesis siguientes:

1. La primoinfección puede evitar que las infecciones subsiguientes evolucionen hasta la enfermedad clínica.

2. La infección primaria artificial podría tener el mismo efecto. Sin embargo, como el bacilo tuberculoso virulento es en potencia nocivo, debe sustituirse por una cepa de micro-

¹ Trabajo presentado en el II Seminario Regional OPS/OMS de Tuberculosis celebrado en Bogotá, Colombia, del 6 al 10 de noviembre de 1972. Publicado también en *English Edition of Boletín de la OSP*, Vol. VII, No. 2 (1973), págs. 1-18.

² Miembro, Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis.

bacterias que no sean patógenas para el hombre.

Estas fueron las razones principales de Calmette para seleccionar una cepa de *Mycobacterium bovis* la cual, después de muchos años de cultivos en serie (231 pases), había perdido toda su patogenicidad para el hombre. Calmette y Guérin, quienes los aislaron, consideraron que era un "virus fijo".

Desde entonces se ha tratado con todo empeño de averiguar si el bacilo podría recobrar su capacidad patógena original, lo que afortunadamente fue en vano, pues el organismo continuó siendo un bacilo atenuado. Hace sólo medio siglo que fue inoculado por primera vez en el hombre, y todas las vacunas BCG utilizadas en la actualidad se derivan de esta cepa atenuada.

Sin embargo, hay que mencionar también una hipótesis totalmente contraria, muy difundida en particular en este Hemisferio.

La base principal de esta hipótesis es que la reinfección de las personas que ya han sido sensibilizadas a la tuberculoproteína, conduce a la tuberculosis progresiva de tipo adulto. A este respecto se ha afirmado (Myers, 1957) lo siguiente:

"Es probable que los bacilos tuberculosos de reinfección produzcan la enfermedad clínica debido a que su invasión ocurre en los tejidos alérgicos. Antes de aparecer la alergia, la tuberculoproteína es inocua para las células y los tejidos. Sin embargo, al manifestarse la alergia, se convierte en un intenso veneno que puede destruir las células y tejidos con que entra en contacto.

"Por consiguiente, es obvio que, tanto en animales como en seres humanos, el mecanismo de defensa funciona con más eficacia contra las invasiones iniciales que contra las que ocurren posteriormente en tejido alérgico. La provocación de una alergia por medios artificiales, aun con bacilos tuberculosos muertos, puede resultar peligrosa para muchas personas".

No obstante, la experiencia no parece confirmar esta hipótesis no cuantificada. Se ha demostrado la inocuidad de la vacunación con BCG, y en realidad se considera una de

las vacunas más seguras para el hombre. Trabajos recientes indican que la sensibilización por medio de la infección generalizada con micobacterias no específicas, no es peligrosa para el hombre sino que por el contrario, ejerce un efecto beneficioso como "vacunación natural" contra la tuberculosis (Palmer y Long, 1966; Palmer y Edwards, 1968). Palmer y sus colegas expresan con claridad su discrepancia con la hipótesis de Myers, al interpretar la sensibilidad no específica como señal de resistencia adquirida y no como un signo de peligro.

Algunos resultados inmunológicos

Desde hace mucho tiempo la reacción inmunógena a la tuberculosis, y en particular su relación con la hipersensibilidad retardada, ha sido objeto de controversia.

Han fallado numerosas tentativas para elaborar una vacuna³ de micobacterias vivas, muertas o fraccionadas, que confiera protección sin inducir una hipersensibilidad retardada. No obstante, son cada vez más numerosas las pruebas que corroboran la hipótesis de Dubos y Pierce (1956), de que solo las micobacterias vivas, multiplicadas en el huésped y metabólicamente activas, pueden producir una inmunidad de la potencia y duración requeridas. Sabido es desde hace años que la hipersensibilidad retardada no puede ser transferida por el suero en forma pasiva, sino solo por linfocitos de personas sensibilizadas; ahora bien, en años recientes aun la resistencia adquirida ha sido transferida de esta manera. Con esta y otras pruebas se podría concluir (Mackanness, 1968) que la hipersensibilidad y la resistencia adquirida no solo son de base celular, sino también están mucho más relacionadas de lo que comúnmente se creía.

El descubrimiento de micobacterias no tuberculosas con capacidad inmunizante ha añadido al tema otra consideración immuno-

³ Hay laboratorios que informan haber producido tal vacuna, pero ha sido imposible confirmar o duplicar sus resultados.

lógica. En la actualidad se acepta de modo general que la sensibilidad tuberculínica de bajo grado se debe principalmente a la sensibilización por otras micobacterias distintas del *M. tuberculosis* (Palmer y Strange Petersen, 1950; Palmer, Ferebee y Strange Petersen, 1950; Edwards *et al.*, 1955, Oficina de Investigación de Tuberculosis de la OMS 1955a, 1955c).

Esta sensibilidad tuberculínica de bajo grado, o no específica, predomina en particular en las regiones tropicales, es más frecuente en las llanuras bajas que en el altiplano y más común en el hombre que en la mujer (Nyboe, 1960). La frecuencia de esa sensibilidad aumenta también con la edad.

Los estudios realizados sobre la hipersensibilidad retardada a los derivados proteínicos purificados (PPDs) preparados con micobacterias de los grupos Runyon I-IV, indican la posibilidad de que el agente causante de la sensibilidad de bajo grado en el hombre se aproxime antigénicamente a las micobacterias de los grupos Runyon II y III, por ejemplo, *M. gause*, *M. avium*, o *M. battey*. (Oficina de Investigación de Tuberculosis de la OMS, 1955b; Edwards *et al.*, 1962; Hart *et al.*, 1962; Edwards *et al.*, 1965).

Un estudio en ratones (Youmans *et al.*, 1961), y un amplio experimento en cobayos (Palmer y Long, 1966), revelaron que ciertas micobacterias de los grupos Runyon I-IV causaban un efecto parecido al del BCG, de intensidad variable. Es interesante señalar que el grado de protección estaba estrechamente relacionado con la intensidad media de la sensibilidad tuberculínica a PPD-patrón⁴ inducida por las micobacterias. No obstante, se encontró que la protección del BCG siempre era más fuerte que la conferida por las micobacterias atípicas. Cuando se administró la vacuna BCG a cobayos que ya se habían inmunizado con

micobacterias no específicas, el efecto protector era mayor, aunque no adicional al anterior. Simplemente equivalía al que hubiera ejercido la vacuna BCG sola, ni más ni menos.

Diferenciación de las infecciones micobacterianas

Naturalmente, es de gran interés epidemiológico distinguir entre los grupos de una población, infectados por *M. tuberculosis*, los infectados por las micobacterias no específicas y los que permanecen no infectados. Cuando se emplea una clase única de tuberculina, las personas que reaccionan solo a una dosis fuerte, por ej., 100 UT de PPD, y no a una dosis débil, como 5 UT de PPD podrían clasificarse como poseedoras de una sensibilidad de bajo grado, es decir, que con toda probabilidad están infectadas por micobacterias no tuberculosas. Hoy se prefieren las pruebas simultáneas con dos o más antígenos, que deben ser PPD preparados con micobacterias atípicas, incluido un PPD de mamífero. Hasta ahora la experiencia mayor ha sido con PPD-B (Battey), preparado a base de una micobacteria no cromógena del grupo III de Runyon, y aplicado en una dosis de igual potencia biológica que la tuberculina PPD. Aunque las pruebas con antígenos múltiples ofrecen más información que las realizadas con tuberculina PPD de distintas potencias, no poseen la capacidad de discriminación necesaria para hacer el diagnóstico individual.

En su informe sobre la reacción tuberculínica, el Comité sobre Pruebas Cutáneas de Diagnóstico (Sección Médica de la Asociación Nacional contra la Tuberculosis y Enfermedades de las Vías Respiratorias, 1971), recalca que "las pruebas cutáneas con tuberculina PPD y un antígeno preparado con una micobacteria atípica practicadas simultáneamente sirven de *alguna ayuda* [subrayado por el autor] para hacer un diagnóstico diferencial entre la reactividad causada por la infección de *M. tuberculosis*

⁴ PPD-Derivado proteínico purificado.

y otras micobacterias". Ahora bien, debido a la baja especificidad de los antígenos, es casi imposible determinar la micobacteria particular que está causando una sensibilidad cutánea de bajo grado en la reacción cruzada con tuberculina PPD.

También se debe advertir que todavía no se ha podido diferenciar entre la sensibilidad inducida por el BCG y la sensibilidad causada por el *M. tuberculosis*. El BCG, originariamente una cepa de *M. bovis*, parece guardar una relación antigénica con el *M. tuberculosis*. Las pruebas múltiples realizadas con PPD preparados a base de micobacterias atípicas no tuberculosas no han contribuido a distinguir entre estos dos tipos tan afines de infecciones micobacterianas de mamíferos (Comstock *et al.*, 1970).

La administración simultánea de PPD preparados con micobacterias no tuberculosas y de PPD a base de bacilos tuberculosos, son en especial útiles para el diagnóstico de grupos. Para el diagnóstico individual, los resultados de las reacciones tienen que interpretarse con gran precaución.

Eficacia de la vacunación con BCG en el hombre

Ensayos de la vacunación

La contribución más valiosa a los conocimientos acerca de la eficacia de la vacunación procede de los ensayos controlados. En las investigaciones que se mencionan en este trabajo, los individuos vacunables se dividieron al azar en dos grupos, uno recibió la vacuna y el otro un placebo, y sirvió de testigo. Se establecieron procedimientos uniformes de observación ulterior, y el personal encargado de las observaciones ignoraba a cuál de los dos grupos pertenecían los sujetos. Los resultados de siete de estos ensayos bajo control aparecen en el cuadro 1.

Las cifras de la última columna del cuadro 1 muestran asombrosas variaciones en la

eficacia protectora⁵, que oscilan entre 0 y 80%. Un ensayo realizado en Puerto Rico reveló un efecto moderado de la vacunación mientras que los efectuados en Georgia (1947), y en Georgia y Alabama (1950), mostraron poco o ningún efecto. Otro estudio en la India meridional mostró una eficacia de 60% después de 7½ años, que luego se redujo a 31% después de 12½ años de observación. Por otro lado, un ensayo efectuado en una población de indios norteamericanos indicó una eficacia protectora del 80%. En ensayos realizados en lactantes de Chicago y adolescentes británicos de 14 a 15 años y medio se obtuvieron grados de protección similares. Estos resultados contradictorios han provocado fuertes discusiones.

Se tomaron medidas eficaces para evitar que dificultades de carácter metodológico afectaran a la distribución de los sujetos elegibles o a la evaluación de los resultados; y todos los ensayos estaban protegidos contra cualquier tendenciosidad. Se observó, además, que las grandes variaciones en la eficacia no se debían a diferencias genotípicas o fenotípicas entre las poblaciones de distintos grupos étnicos y países (Sutherland, 1967).

La sugerencia de que la desnutrición grave o diferencias alimentarias podían haber reducido la eficacia de la vacunación, como ha ocurrido en experimentos en ratones (Dubos, 1964), no concuerda con la gran eficacia obtenida entre los indios norteamericanos (Hart y Sutherland, 1965). Además, en el ensayo de Georgia y Alabama se midió el espesor de la capa adiposa subcutánea, y no se encontró ninguna asociación con la eficacia de la vacunación (Comstock y Palmer, 1966).

También se ha sugerido que los resultados distintos obtenidos en el ensayo británico y

⁵ La eficacia protectora es la diferencia porcentual entre la incidencia anual de la enfermedad en los grupos vacunados y los no vacunados. También se puede expresar como la reducción de la incidencia anual de la enfermedad en el grupo vacunado comparado con el grupo de control no vacunado.

CUADRO 1—Resultados de siete ensayos controlados de vacunación con BCG contra la tuberculosis.

Grupo de población y referencia	Período de administración y edad	Criterios de selección para la vacunación	Origen de la vacuna	Duración de la observación ulterior (en años)	Grupo de vacunación	No. de participantes	Casos de TB No.	Tasa*	Eficacia protectora (porcentaje)
1. Indios de Norteamérica—ocho tribus (Stein y Aronson, 1953)	1935-1938 0-20 años	Reacción negativa a 0.005 mg PPD-Seibert (250 UT)	Instituto Henry Phipps Filadelfia	9-11	No vacunados	1,457	238	1,563	80 ^b
2. Lactantes de Chicago, áreas de alto riesgo (Rosenthal <i>et al.</i> , 1961)	1937-1948 menos de 3 meses	Sin prueba tuberculínica anterior	Laboratorio Tice Chicago ^c	12-23	No vacunados BCG	1,665 1,716	65 17	223 ^d 57 ^d	75
3. Georgia, población general (Comstock y Webster, 1969)	1947 6-17 años	Reacción menor de 5 mm a 0.002 mg TR 18 (100 UT)	Laboratorio Tice Chicago ^c	20	No vacunados BCG	2,341 2,498	3 5	11 17	Ninguna
4. Puerto Rico, población general (Palmer <i>et al.</i> , 1958)	1949-1951 1-18 años	Reacción menor de 6 mm a 0.002 mg TR 19-20-21 (10 UT)	Departamento Estatal de Salud, Nueva York	5-1/2 a 7-1/2 (media: 6.3)	No vacunados BCG	27,338 50,634	73 93	43 30	31
5. Georgia y Alabama, población general (Comstock y Palmer, 1966)	1950 5 años y más	Reacción menor de 5 mm a 0.0001 mg TR 19-20-21	Laboratorio Tice Chicago ^c	14	No vacunados BCG	17,854 16,913	32 26	13 11	14
6. Gran Bretaña, población urbana (Report of BMC, véase cuadros 2 y 3)	1950-1952 14-15 y 1/2 años	Reacción menor de 5 mm a 0.1 ml. 1/100 de tuberculina antigua (100 UT)	Statens Serum-institut, Copenhague	15	No vacunados BCG	12,699 13,598	240 56	128 28	78
7. Sur de la India, población rural (Frimodt-Møller <i>et al.</i> 1968)	1950-1955 Todas las edades	Reacción menor de 5 mm a 5 UT. TR 19-20-21	Laboratorio BCG Madrás	9-14 (media: 12.3)	No vacunados BCG	5,808 5,069	46 28	89 61	31/60 ^e

* Tasa anual por 100,000 habitantes, generalmente teniendo en cuenta las pérdidas de observación.

^b La eficacia protectora contra la muerte por tuberculosis fue 82% durante 18-20 años (Aronson *et al.*, 1958).

^c Este laboratorio ha producido diferentes cepas en diversos períodos y no se sabe si las cepas usadas en estos tres ensayos fueron las mismas.

^d A base de un supuesto período medio de observación de 17.5 años.

^e 60% de eficacia después de 7.5 años; 31% después de 12.5 años.

Fuente: Fourth Report of the British Medical Council on BCG and *Vole Bacillus* in the Prevention of Tuberculosis in Adolescence and Early Adult Life, 1972.

en los de Georgia, Puerto Rico y Georgia-Alabama, pueden explicarse por las variaciones en la prevalencia de la infección micobacteriana no específica en las respectivas regiones (Ferebee y Palmer, 1966; Palmer y Long, 1966). Naturalmente, cabe suponer que una proporción de sujetos de las áreas de los EUA clasificados como elegibles ya estaban infectados con micobacterias no específicas. Por consiguiente, es probable que ya hubieran adquirido cierta inmunidad, la que solo podía ser aumentada ligeramente por la vacuna BCG, de manera análoga a los experimentos en animales ya mencionados (Youmans, 1961; Palmer y Long, 1966). Además, en el ensayo británico parece ser que una proporción de sujetos se infectaron con micobacterias no específicas y por lo tanto poseían cierta inmunidad adquirida de modo natural (cuadros 2 y 3).

El grupo de reactores no específicos⁶ en el ensayo británico acusó una incidencia de la enfermedad alrededor de dos veces mayor que la correspondiente al grupo vacunado con BCG. Al mismo tiempo, la incidencia de la enfermedad en el grupo testigo, es decir, los que mostraron reacciones negativas y no fueron vacunados con BCG, fue más o menos el doble de la observada en los reactores no específicos. Estos resultados concuerdan bastante bien con los de Palmer y Long (1966), que revelaron que la población incluida en el ensayo de Georgia-Alabama estaba infectada con micobacterias que poseían casi la mitad de la potencia antituberculosa del BCG. También se observó un efecto protector de igual magnitud en un estudio de observación ulterior realizado entre reclutas de la Marina de los EUA (Edwards y Palmer, 1968).

No obstante, si es correcta esta estimación de la protección similar a la BCG conferida por una infección natural no específica, la

explicación de las diferencias observadas en el estudio norteamericano no sería la que se sugirió. Si se calcula la protección natural conferida por las micobacterias inespecíficas ascendería a casi el 95% de la que ofrece la vacuna BCG (Hart, 1969)⁷. Sin embargo, esto estaría en desacuerdo con la hipótesis inicial, ya que nunca se ha encontrado un efecto protector tan fuerte, en experimentos ni en la naturaleza. Además, en el ensayo de Georgia pueden excluirse los efectos de infección micobacteriana pues solo los no reactores a 100 UT eran elegibles, al igual que en el ensayo británico.

Si las diferencias objeto de examen no pueden explicarse por la ocurrencia de infección micobacteriana no específica, la única conclusión posible es que la vacuna empleada en el ensayo de Georgia-Alabama era menos potente que la utilizada en el británico. Los lotes de vacuna BCG suministrados para este último fueron inspeccionados con regularidad, y su calidad resultó esencialmente buena, con alguna excepción. En cambio, la potencia de las cepas suministradas para el ensayo de los EUA fue variable. Dos laboratorios de investigación observaron en varios estudios en animales, que los cultivos derivados de una de las vacunas poseían muy poca capacidad de multiplicación, sensibilización⁸ y protección (Suter y Dubos, 1951; Dubos, Pierce y Schaefer, 1953; Dubos y Pierce, 1956; Willis *et al.*, 1960; Willis y Vandiviere, 1961; Jespersen, 1971). Todos estos estudios indican que la vacuna utilizada en los ensayos de los EUA fue elaborada con una cepa que no se multiplicó lo suficiente en animales de laboratorio, y no los protegió de manera satisfactoria. Se podría alegar que muchas de las pruebas fueron realizadas

⁷ Hay que advertir que en casi todas las zonas tropicales donde es común la sensibilidad no específica, la morbilidad y la mortalidad por tuberculosis es elevada. Si la sensibilidad no específica equivale a protección, el grado de esta última debe ser bajo e insuficiente.

⁸ La sensibilidad a la tuberculina después de la vacunación en el hombre, también fue bastante baja.

⁶ Sujetos que mostraron reacciones cutáneas a 100 unidades de tuberculina antigua, pero no a tres unidades tuberculínicas. (No se vacunaron pero fueron objeto de observación ulterior.)

CUADRO 2—Casos de tuberculosis diagnosticados en los 15 años que duró el período de observación de un ensayo.

Sección ^a	Sensibilidad tuberculínica de los grupos de ensayo y vacunaciones administradas	No. de participantes	Casos de tuberculosis		Eficacia protectora (porcentaje)
			No. diagnosticado en 15 años	Incidencia anual/1,000 participantes ^b	
A. Niños vacunados con BCG y los admitidos simultáneamente con ellos	Negativos, no vacunados	12,699	240	1.28	78.4
	Negativos, vacunados con BCG	13,598	56	0.28	
B. Niños vacunados con bacilo de ratón campestre y los admitidos simultáneamente con ellos	Positivos a 3 UT de TA ^c	15,514	204	0.89	80.8
	Positivos solo a 100 UT de TA	6,153	52	0.57	
C. Niños admitidos simultáneamente y vacunados con BCG o bacilo de ratón campestre	Negativos, no vacunados	5,889	130	1.50	80.8
	Negativos, vacunados con bacilo de ratón campestre	5,817	25	0.29	
D. Niños admitidos simultáneamente y vacunados con BCG o bacilo de ratón campestre	Positivos a 3 UT de TA	8,783	118	0.91	80.8
	Positivos solo a 100 UT de TA	3,068	32	0.70	
E. Niños admitidos simultáneamente y vacunados con BCG o bacilo de ratón campestre	Negativos, vacunados con BCG	5,581	17	0.20	80.8
	Negativos vacunados con bacilo de ratón campestre	5,497	21	0.26	

^a Muchos participantes y casos de tuberculosis aparecen en más de una de las tres secciones separadas de este cuadro y por tanto las cifras de las diferentes secciones no pueden sumarse.
^b Teniendo en cuenta la reducción de la población expuesta, por muerte o manifestación de tuberculosis.
^c Tuberculina antigua.

Fuente: Fourth Report of the British Medical Council on BCG and Vole Bacillus in the Prevention of Tuberculosis in Adolescence and Early Adult Life, 1972.

CUADRO 3—Casos de tuberculosis diagnosticados en un plazo de 15 años, clasificados según la forma de la enfermedad.

Grupo del ensayo	Total de casos	Forma de tuberculosis										
		TB pulmonar no miliar No.	TB pulmonar %	Efusión pleural tuberculosa ^a	Agrandamiento de los ganglios linfáticos ^b	Menigitis tuberculosa	TB pulmonar miliar	TB de los huesos o articulaciones	Ademitis tuberculosa	Peritonitis tuberculosa	Eritema nudoso	TB génitourinaria
Negativos, no vacunados	243	163	67	51	2	5 ^d	3	4	2	4	3	1
Negativos vacunados con BCG	56	40	71	8	1	0	2	1	1	1	2	0
Negativos, vacunados con bacilo de ratón campestre	25	20	80	4	0	0	1	0	0	0	0	0
Positivos a 3 UT	206	143	69	14	0	1	6	22	1	0	16	2
Positivos solo a 100 UT	53	40	75	8	0	0	2	1	1	0	1	0
Todos los grupos	583	406	70	85	3	6	14	28	5	5	22	3

^a Sin signos de tuberculosis pulmonar.

^b Sin otros signos de tuberculosis.

^c De estos casos, uno fue de bronquiectasis tuberculosa, otro de endobronquitis tuberculosa y otro de *leptus vulgaris*.

^d En total hubo 10 casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar pulmonar entre los participantes no vacunados, y ninguno entre los vacunados.

Fuente: Fourth Report of the British Medical Research Council on BCG and Vole Bacillus in the Prevention of Tuberculosis in Adolescence and Early Adult Life, 1972.

varios años después que los ensayos. No obstante, cuando las cepas utilizadas para el ensayo en los indios norteamericanos y la cepa danesa empleada en el ensayo británico se comprobaron muchos años después, parecían haber mantenido su virulencia anterior, así como su capacidad de sensibilizar y proteger los animales de laboratorio. Por consiguiente, se puede llegar a la conclusión de que la escasa eficacia de la vacuna BCG en los ensayos de Georgia y de Georgia-Alabama, se debió principalmente a las propiedades de la vacuna utilizada; es también posible que la aplicación de una dosis menor haya desempeñado un papel en los ensayos que emplearon el método de punción múltiple.

Los resultados de estos ensayos a largo plazo tienen un significado fundamental por varias razones: proporcionaron una demostración práctica de la eficacia protectora de la vacunación con BCG en el hombre; corroboraron las pruebas de que la sensibilidad no específica está relacionada con cierto grado de protección antituberculosa, y llamaron la atención acerca del enorme efecto que la calidad de la vacuna puede ejercer sobre su eficacia.

Estudios retrospectivos

Entre los numerosos estudios retrospectivos que se han publicado sobre la vacunación con BCG, tal vez sea útil mencionar algunos países en que, por muchas décadas, han existido estadísticas de morbilidad por tuberculosis.

En un estudio comparado (Bjartveit y Waaler, 1965) se analizaron las tasas de morbilidad de tres países escandinavos en los cuales se utilizó ampliamente la vacuna BCG, pero cuyas políticas en cuanto a la aplicación difieren bastante. Desde los años cuarenta, en Suecia se aplica en forma sistemática la primovacunación a los recién nacidos; en Noruega, a los niños que terminan la enseñanza primaria, y en Dinamarca, a los que ingresan en la escuela

primaria. Al comparar las tasas de morbilidad de estos tres países durante la década 1950-1960, se encontró que, aunque la tuberculosis iba disminuyendo en todas las edades, la reducción por edad específica estaba asociada estrechamente a la política de vacunación de los respectivos países. En los grupos de edad en que la cobertura de la vacunación con BCG fue intensa, se observó una disminución del 20 al 25%, mientras que en los grupos de edad no vacunados la reducción no excedió del 10%.

En Hong Kong, donde la vacunación con BCG se administró casi exclusivamente a niños recién nacidos, la cobertura aumentó en forma gradual hasta llegar al 71.5% en 1960. De 1954 a 1962, la morbilidad por todas las formas de tuberculosis disminuyó cerca de un 80%, pero la reducción de la tasa de los adultos fue muy lenta (Moodie, 1961 y 1963).

Observaciones recientes llevadas a cabo en Hungría (Lugosi, 1971) Japón (JATA, 1970), y Birmingham, Inglaterra (Springett y Sutherland, 1970) indican una estrecha correlación entre la política de vacunación y la tendencia decreciente de la morbilidad entre las personas vacunadas.

Características de la vacuna BCG

Además de la vacuna BCG, se ha recomendado el empleo de otras preparadas con cepas atenuadas de *M. tuberculosis* u otras micobacterias. Es posible que algunas de ellas posean igual potencia que la BCG, por ejemplo, la preparada con bacilo de ratón campestre (*Mycobacterium microti*). Sin embargo, la vacuna BCG todavía es la preferida porque ninguna otra ha demostrado ser más eficaz e igualmente inocua.

Variaciones en la potencia de las cepas BCG

La potencia de las vacunas BCG varía considerablemente de un laboratorio a otro, y no son raras las vacunas que contienen solo un 1% de partículas cultivables (Guld,

1971). A juzgar por los diversos ensayos de la vacunación con BCG discutidos en la sección anterior, en ciertos casos una vacuna que ofreció poca o ninguna protección y sólo indujo una sensibilidad tuberculínica muy baja y breve, se había preparado con una cepa de potencia dudosa. La multiplicación de esta cepa en animales de laboratorio fue deficiente y no les confirió una protección satisfactoria contra bacilos tuberculosos virulentos.

De ahí que parezca razonable escoger para la producción de vacunas solo cepas con plena actividad metabólica que se multipliquen con rapidez en el huésped y permitan obtener una vacuna que induzca una fuerte y duradera sensibilidad a la tuberculina en los niños que reciban una pequeña dosis estándar de la vacuna.

Sin embargo, las vacunas elaboradas en algunos laboratorios varían de manera considerable. Aunque todas las subcepas de BCG en existencia provienen de la misma cepa recibida de Calmette, según se ha dicho hace poco: "... hoy día no existen dos cepas de BCG en el mundo que posean características idénticas"⁹.

Cambios genéticos

Hace 20 años ya se había demostrado las notables diferencias en la potencia inmunógena y sensibilizante de las cepas BCG (Jensen, 1946; Jacox y Meade, 1949; Dubos *et al.*, 1953). En el transcurso de continuos subcultivos en serie, que era la manera tradicional de mantener las cepas, fue inevitable la multiplicación de mutantes. En particular, las mutantes que proliferan a un ritmo más rápido *in vitro*, que las células madres de la cepa, pueden llegar a dominar con bastante facilidad. Al parecer eso fue lo que sucedió con algunas cepas. Algunas veces se alteraron adrede los medios de cultivo o las condiciones de proliferación, con miras a obtener una cepa más inocua

que produjese menos complicaciones o una sensibilidad más débil a la tuberculina; pero la mayoría de estos cambios ocurrieron de manera inesperada por razones desconocidas, en aquel entonces, no sujetas a control.

El aspecto morfológico, pigmentación, viabilidad y tasa de proliferación de numerosas cepas han cambiado, y en consecuencia se han debilitado a menudo sus características de protección y sensibilización. Si una cepa pierde espontáneamente las propiedades características por las que fue seleccionada en un principio, es muy probable que las células madres de la cepa hayan sido remplazadas por células mutantes. Esta cepa ha quedado fuera de control y su potencia es dudosa.

El sistema del lote de siembra

Para prevenir cambios genéticos o reducir al mínimo este riesgo hubo que abandonar el modo tradicional de mantener las cepas por medio de subcultivos en serie. La introducción del sistema de lote de siembra constituyó un progreso importante.

El principio del lote de siembra consiste en conservar una cepa seleccionada, en estado seco, a temperaturas tan bajas que no puede multiplicarse. A temperatura de congelación las necesidades metabólicas se reducen al mínimo y muere una parte de la población bacteriana, pero un número suficiente de partículas cultivables puede sobrevivir durante décadas. Como no se está produciendo ninguna multiplicación, los cambios genéticos se eliminan por completo, que es el objeto del sistema de lote de siembra.

En la práctica, el lote primario de siembra consiste en un gran lote de BCG liofilizado, almacenado en ampollitas. Se abre una ampollita cada vez y se inocula el contenido en medios de cultivo. Con este cultivo se preparan subcultivos hasta que se recobra la cepa en su totalidad, lo cual requiere por lo menos tres resiembras. Después se procede al subcultivo (o un lote de siembra

⁹ Guld, J. En *International Symposium on BCG Vaccine*, 1971, pág. 143.

secundario), para preparar la vacuna pero no se permite hacer más de 12 pases. Después del duodécimo pase, es decir, alrededor de 10 a 12 semanas, hay que utilizar una nueva ampolleta del lote primario de siembra.

Este número limitado de pases evita los cambios que deterioran la cepa, pues dentro de este corto período el riesgo de mutación es mínimo. Así el BCG se ha convertido en el "virus fijo", que Calmette creyó haber logrado. Pero el límite de 12 pases previos a la preparación de la vacuna (incluidos todos los pases preliminares) se debe mantener de modo estricto. En realidad parece aconsejable reducir aún más este límite y así disponer de un margen de eficacia más amplio y razonable, en particular en laboratorios que producen vacunas de un lote secundario de siembra. (Se prepara un lote secundario lo antes posible después del tercer pase preliminar, y la elaboración de vacuna requiere otros tres pases preliminares. Eso significa que antes de que se pueda comenzar la producción de vacuna de un lote secundario, ya se ha procedido a seis o más pases preliminares.)

El sistema de lote de siembra es la característica más importante de las "Normas para la vacuna BCG desecada", adoptadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos en su 18° Informe (1966). La mayoría de los laboratorios de producción de esta vacuna usan en la actualidad el sistema de siembra como práctica habitual.

Vacunas liofilizadas

La demanda de vacuna BCG liofilizada aumenta sin cesar porque resulta muy conveniente. En comparación con la vacuna líquida, son evidentes las ventajas de un producto termoestable en los climas tropicales. Algunos productos liofilizados termoestables se pueden mantener a temperaturas superiores a 30° C durante casi un mes, y en el

refrigerador (4 a 5° C) durante un año. Otra ventaja esencial es que se puede identificar cualquier lote de mala calidad y descartarlo antes de que la vacuna salga del laboratorio, pues se pueden practicar todas las pruebas previamente al empleo. Como se sabe, la vacuna líquida, por su corta duración, tiene que usarse antes de disponer de la mayoría de los resultados de las pruebas de inspección de la calidad, ocasionando algunas veces situaciones bastante embarazosas.

Muchos de los laboratorios que elaboran vacuna líquida esperan producir vacuna liofilizada. Pero la preparación de un producto de calidad satisfactoria es mucho más difícil que la elaboración de la vacuna líquida, pues no solo requiere una cepa que se pueda liofilizar sin que sea destruida, sino que también exige maquinaria muy complicada, una tecnología muy intrincada¹⁰, procedimientos de control de calidad meticulosos y elaborados, y un personal muy capacitado y responsable. Estas condiciones difícilmente podrían reunirse en todos los países en que se elabora la vacuna líquida. Pero aun si se pudieran vencer todos los obstáculos técnicos, quedaría un gran trecho por recorrer antes de poner eficazmente en marcha unas instalaciones de producción semiindustrial. Además de la necesidad de ajustarse a las normas de calidad, esta empresa tropezaría con dificultades de personal y otros problemas administrativos que podrían ocasionar repetidos contratiempos en la producción. Por estas razones se debe considerar muy en serio la recomendación de la OMS de que ". . . debería desalentarse la multiplicación

¹⁰ Una vez que la masa bacteriana ha sido recogida del medio de cultivo en el día apropiado de proliferación, se filtra y se prensa, y el material semiseco se homogeneiza según las normas. A continuación se diluye, se coloca en ampollas y se liofiliza. Oportunamente las ampollas se cierran a vacío casi perfecto. Durante todo el proceso, el producto debe estar protegido de la luz solar y mantenido en locales con aire presionizado, filtrado y esterilizado. Es difícil, pero esencial, mantener un control de todos los factores de la producción que determinan la viabilidad y termoestabilidad de la vacuna.

de los centros de producción de vacuna BCG¹¹.

En general, en los países pequeños la inversión en el desarrollo de la producción de vacuna BCG liofilizada casi no se justifica, aun si solo se comparan los altos costos de producción con el bajo precio del mercado, dejando de lado los escasos recursos necesarios para el equipo, mantenimiento, etc. Si no es posible producir para la exportación, resulta más conveniente y económico comprar la vacuna en centros de producción acreditados. Los países en desarrollo se abastecen principalmente a través de UNICEF.

Servicio de la OMS de control de la calidad

La OMS siempre ha fomentado la idea de disponer de unos pocos centros de producción en gran escala y dignos de confianza. A esos efectos ha establecido un servicio de inspección de la calidad de las vacunas BCG. No solo se controlan con eficacia las vacunas suministradas a través de UNICEF sino que cualquier gobierno o centro de producción puede solicitar el examen de muestras de vacunas (Documento WHO/TB/Guide/6, 1967). El control de calidad incluye una valoración periódica en el hombre (Nyboe, y Bunch-Christensen, 1966), facilitada por el Centro Internacional de Referencia para los Lotes de Siembra de BCG y para el Control de las Preparaciones de BCG, de la OMS.

Desde que se establecieron estos servicios, hace unos años, las grandes variaciones en la calidad de la vacuna BCG, tanto líquida como liofilizada, que ocurrían en muchos laboratorios, han disminuido en forma notable durante los últimos años.

Técnicas de vacunación con BCG

Entre las tres técnicas utilizadas más comúnmente —la inyección intradérmica, la

escarificación percutánea o multipuntura, y la administración oral— la técnica intradérmica ha sido en general reconocida como la más precisa. Mediante el empleo de jeringas a prueba de escapes, la dosis de la vacuna puede mantenerse bastante exacta, con el consecuente bajo riesgo de complicaciones debidas a dosis excesivas. La técnica intradérmica permite así mismo utilizar una vacuna mucho más diluida que en el caso de los métodos percutáneos, en los cuales se emplean vacunas que contienen concentraciones de partículas cultivables entre 20 y 200 veces más fuertes; las concentraciones requeridas para las vacunas orales pueden ser aún mayores. Con excepción de la técnica intracutánea, no se puede determinar la cantidad de vacuna que realmente penetra en el cuerpo. Por lo tanto, cabe esperar una mayor variación posológica, así como más dosis insuficientes o excesivas. Es probable que estas últimas causen reacciones indeseables, y para reducir este riesgo se deberá disminuir la concentración media de la vacuna. Como resultado, la proporción de complicaciones será menor; sin embargo, aumentará el riesgo de una inmunización insuficiente.

En diversas técnicas de multipuntura se utilizan dispositivos de tipo pistola automática, simples discos de acero o material desechable. Estos elementos se recomiendan porque son más sencillos y rápidos, y permiten al personal sin adiestramiento especial administrar la vacuna a grandes grupos de población.

La técnica de la multipuntura podría ofrecer resultados satisfactorios, aunque inferiores en comparación con las técnicas intradérmicas. Pero la experiencia a este respecto proviene en su mayor parte de investigaciones o estudios especiales. No se sabe si dicha técnica es lo suficiente buena para producir resultados satisfactorios en condiciones prácticas y en general menos favorables; al menos no se ha demostrado todavía esa posibilidad.

¹¹ Vaccination against Tuberculosis: Sixth Report of the Expert Committee on Tuberculosis. OMS, *Serie de Informes Técnicos* 88, 1954, pág. 4. Véase también Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis, Octavo Informe, OMS, *Serie de Informes Técnicos* 290, Ginebra, 1964.

En un estudio que ha recibido ayuda de la OMS, se está examinando una técnica de multipuntura, utilizando la aguja bifurcada, empleada por lo común en la vacunación antivariólica. Una vez demostrado que las fallas del empleo de la aguja bifurcada estén dentro de los límites de tolerancia, se llevarán a cabo ensayos sobre el terreno en situaciones reales. Si los resultados de estos ensayos son aceptables, se podrá recomendar la técnica de la aguja bifurcada para su empleo en circunstancias en las que la alternativa sería una vacunación muy deficiente o ausente en su totalidad. Esta técnica tiene la ventaja operativa, en los países en que la inmunización antivariólica es una norma permanente, de que las vacunaciones con BCG podrían ser administradas por los vacunadores contra la viruela sin necesidad de adiestramiento especial. Ello permitiría aplicar ambas vacunaciones simultáneamente y con la misma técnica.

Una técnica intradérmica que pareció prometedora es la del inyector basado en el principio de la pistola de aire comprimido. Los hay de diversos tipos, que pueden manejarse con la mano, con el pie, o por electricidad. Mediante este procedimiento se espera introducir una dosis uniforme de vacuna en las capas cutáneas superficiales como en la técnica intradérmica de la aguja y jeringa.

Se ha llevado a cabo una serie de estudios para comparar los diversos tipos de inyectores de aire comprimido con la técnica intradérmica de la jeringa habiéndose publicado hace poco un análisis completo de los mismos (Dam *et al.*, 1970). Es de extrañar, sin embargo, que estos estudios no lograron demostrar la precisión que cabía esperarse de estos aparatos automáticos. El tamaño de las reacciones tuberculínicas posvacunales fue, como término promedio, más pequeño, aunque con variaciones similares a las observadas en la técnica de la jeringa.

No obstante, las variaciones en el tamaño de la lesión fueron mucho mayores, lo que indica diferencias individuales en la manera en que el inyector de aire introduce la vacuna en las capas superficiales de la piel. Para lograr el mismo tamaño de las reacciones tuberculínicas posvacunales, tuvieron que administrarse dosis de vacuna entre un 50 y 250% mayores, según el tipo de inyector de aire comprimido. Ahora bien, las lesiones producidas por las dosis más fuertes fueron también sustancialmente mayores que las observadas después de la inyección con jeringa.

Dejando de lado la vulnerabilidad operacional y su costo, los inyectores de aire comprimido ofrecen solo ventajas en situaciones en que se puede agrupar a un gran número de personas y en que siempre se disponga de medios para reparar los aparatos. En los casos en que deban ser vacunados adultos y lactantes en orden de sucesión —y cuando los lactantes hayan de recibir dosis menores— no es técnicamente viable ajustar el inyector de manera instantánea para cada inoculación.

La vacuna oral —la técnica original recomendada por Calmette— ha sido abandonada por una serie de países en los que había sido utilizada sistemáticamente, no obstante su sencillez. Si bien no se cuenta aún con suficientes pruebas, se cree que esta técnica podría resultar eficaz para vacunar a los recién nacidos. Sin embargo, los estudios de carácter crítico realizados en grupos de más edad, no dieron los resultados esperados. Por otra parte, las elevadas dosis de vacuna requeridas para esta forma de vacunación suponen el riesgo bastante considerable de que se presenten complicaciones graves en los recién nacidos. La manifestación frecuente de linfadenitis cervical y otitis media con la subsiguiente afección del oído, después de la vacunación con BCG, fueron las razones principales que motivaron la supresión de la vacunación oral.

Vacunación directa con BCG

La vacunación con BCG de manera indiscriminada, es decir, sin la prueba previa de la tuberculina, ha sido estudiada detenidamente en varios proyectos de la OMS, llevados a cabo en diversas partes del mundo. Así mismo, después que el Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis (1964) recomendó la vacunación directa con BCG como política nacional, se investigó en otros estudios el riesgo de que ocurrieran efectos indeseables. Se estudió entre otras cuestiones la incidencia de linfadenectasia sin encontrarse diferencia entre reactores y no reactores (Chavanc *et al.*, 1969; Documento WHO/TB/58, 1967). Se estudió también el riesgo hipotético de la reactivación de la tuberculosis latente o curada en los niños (Egsmose, 1969) así como el posible efecto deteriorante sobre lesiones pulmonares específicas en personas sujetas a vigilancia radiológica o bacteriológica (Gothi, *et al.*, 1964). En ninguno de estos estudios se ha informado de efectos adversos causados por la vacunación directa con BCG.

Puesto que esta vacunación ha tenido buena acogida en muchos países, podría adoptarse como política nacional. Sus ventajas operativas evidentes que han tenido por resultado una mayor cobertura al mismo tiempo y han reducido a la mitad el volumen de trabajo, la hacen recomendable en especial en aquellos países donde la escasez de personal de salud constituye un grave obstáculo.

Administración simultánea o combinada de BCG y otras vacunas

Si bien la vacunación directa con BCG fue recibida con cierta precaución por las autoridades nacionales, y solo después de comprobar su inocuidad mediante estudios experimentales, la idea de la administración simultánea del BCG y de la vacuna anti-

variólica ha sido adoptada casi sin vacilación. Se ha observado en experimentos en animales (Kawazaki), y en niños (Moodie, 1962, Lin, 1965, 1966, Christensen, 1966; Baily, 1967), que no hay una interferencia con respecto al desarrollo de lesiones locales, tasa de inoculaciones positivas o sensibilidad tuberculínica. Por las ventajas que presenta para el público, las autoridades de salud y los vacunadores, varios países han adoptado como política nacional la vacunación simultánea antivariólica y BCG de los niños. El hallazgo reciente de que una vacuna antivariólica potente administrada a los lactantes puede protegerlos durante seis años o más, y que la revacunación a la edad de la escuela primaria puede surtir efectos protectores durante dos decenios o más (Henderson, 1971), resulta sumamente prometedor y favorece la idea de aunar ambos programas de vacunación.

Otros investigadores han realizado estudios piloto de la administración simultánea de BCG y otras vacunas, como por ejemplo la del sarampión (Dutertre, 1971), y la de la fiebre amarilla (Chambon *et al.*, 1971).

Se han llevado a cabo algunos estudios en que se ha administrado una vacuna mixta BCG y antivariólica en una sola inyección, así como otra BCG y antiamarilica. No se observó ninguna interferencia inmunológica adversa ni tampoco efecto nocivo. (Heyworth, 1970, Chambon, 1971). Sin embargo, debe investigarse hasta qué punto la mezcla de vacunas por personal de salud de campo constituye un procedimiento seguro. También es preciso estudiar la preparación de vacunas mixtas en una sola ampolla. Si bien los inmunólogos suelen estar en favor de la administración de numerosas vacunas junto con el BCG, al mayor número de personas y en el menor tiempo posible (Labusquière, 1972), habrá que esperar a que nuevas investigaciones aporten pruebas convincentes de que este procedimiento es inocuo y conveniente, antes de que pueda

Vacunación con BCG de un alumno costarricense (Foto OMS).



recomendarse su aplicación como política nacional en los países (Dahlström, 1972).

La vacunación con BCG contra otras enfermedades

Lepra

Algunas similitudes sorprendentes entre la tuberculosis y la lepra y en especial el hecho de que esta última se deba a una micobacteria resistente al ácido y al alcohol, han dado lugar a tres ensayos prácticos bajo control (Comité de Expertos de la OMS en Lepra, 1970). El primero se inició en Uganda (1960) con la participación de 18,000 niños de 0 a 15 años de edad, que tenían relaciones de parentesco o vivían en contacto con pacientes de lepra. Otro de los ensayos se llevó a cabo en Birmania en 1964,

en 27,000 niños de 0 a 14 años de edad pertenecientes a un área de alta prevalencia, y por último, otro en menor escala en Nueva Guinea que comprendió a 5,000 personas de todas las edades, residentes también de una zona de alta prevalencia. Mientras que en Uganda se observó una reducción de 82% en la incidencia de la enfermedad, la cifra correspondiente a Nueva Guinea fue solo de 55%, y en Birmania no se registró ningún efecto protector definido (véase el cuadro 4). El Comité llegó a la conclusión de que las diferencias observadas entre los resultados deberían ser previamente estudiadas, y consideró que era prematuro recomendar la vacunación con BCG para prevenir la lepra.

Leucemia

Hace varios años se informó que el BCG podría tener cierto efecto protector contra la leucemia o ejercer alguna influencia sobre el proceso clínico (Mathé *et al.*, 1967). Un informe reciente del Canadá confirmó esta observación (Davignon *et al.*, 1970, 1971). En la provincia de Quebec se encontró que, en los niños de cinco años o menores, la incidencia de leucemia en los vacunados con BCG al nacer era la mitad de la correspondiente a los no vacunados.

En el último informe sobre el ensayo de la vacunación del Consejo de Investigaciones Médicas de Gran Bretaña (1972), en el que se evalúan los resultados de 15 años de observaciones, indica que la mortalidad anual por tumores de los tejidos linfáticos y hematopoyéticos entre personas de 15 a 30 años de edad era de 2.4/100,000 entre las vacunadas con BCG, en tanto que ese índice alcanzó a 4.1/100,000 entre las no vacunadas de la misma edad. Si bien las cifras absolutas eran bajas y la diferencia no resultó estadísticamente significativa, la magnitud de los resultados era del orden de la observada en el Canadá, y en consecuencia los corroboran. En un análisis similar (Comstock *et al.*, 1970), citado en el informe de la experiencia británica, no se halló indicio alguno de que el BCG pudiera prevenir o favorecer la manifestación de leucemia.

Revacunación con BCG

Por desgracia, es poco lo que se sabe acerca de la eficacia protectora de la revacu-

nación con BCG en el hombre. No se han llevado a cabo ensayos controlados, excepto en animales. En uno de estos estudios (Tolderlund *et al.*, 1967) se investigó la duración de la inmunidad y de la sensibilidad tuberculínica en cobayos revacunados con BCG y observados durante cinco años. Se halló que los animales vacunados poco antes de la prueba de confrontación, independientemente de que se tratara de la primovacunación o de una revacunación, sobrevivían más tiempo que los animales vacunados solo una vez y sometidos a la confrontación después de un intervalo prolongado. Este hallazgo podría indicar que la revacunación se justificaría en situaciones o en áreas donde el riesgo de la enfermedad es elevado, debido a la frecuente exposición a la infección.

Otros resultados del estudio fueron más concluyentes. Por ejemplo, se comprobó que el efecto protector de la vacunación con BCG persistía durante toda la vida de los animales vacunados. Si bien este efecto tendía a disminuir, pudo demostrarse su existencia aun en los animales más viejos (conservados durante un promedio de cinco años). Se observó así mismo en el ensayo británico una protección decreciente en los seres humanos al cabo de 10 años, aunque menos pronunciada. Por lo tanto, sería razonable concluir que los niños que viven en un ambiente de alta prevalencia y que han sido vacunados durante la infancia o la niñez, podrían beneficiarse de una revacunación después de un intervalo de 10 años, es decir, hacia la edad de 12 a 15 años.

CUADRO 4—Resultados preliminares de estudios de la vacunación con BCG contra la lepra.

Estudio	BCG	No. de personas	No. de casos	Porcentaje de reducción de casos	Años de observación
Uganda	No vacunados	9,052	179		6+
	Vacunados	9,036	32	82	
Birmania	No vacunados	13,780	264		5.5
	Vacunados	13,797	224	15	
Nueva Guinea	No vacunados	2,296	18		4.5
	Vacunados	2,318	8	55	

Fuente: OMS. Comité de Expertos de la OMS en Lepra, Cuarto Informe. Ginebra 1970.

El mismo estudio demostró que la sensibilidad tuberculínica inducida por el BCG puede, al cabo de cierto tiempo, desaparecer por completo aunque perdure la protección, siempre que no se efectúen pruebas de tuberculina en el intervalo. Un grupo sometido a repetidas pruebas de tuberculina no mostró reducción alguna de la sensibilidad tuberculínica. Ahora bien, la frecuencia de la prueba de la tuberculina no afectó la protección conferida por el BCG.

Se confirmó en ese mismo estudio que una sola prueba de tuberculina basta para que la sensibilidad tuberculínica posvacunal debilitada recobre la intensidad original observada en el grupo sujeto a pruebas repetidas. Como ya se indicó, las pruebas repetidas pueden mantener solo la sensibilidad inducida por el BCG, pero no pueden conservar ni aumentar la protección.

El restablecimiento de una sensibilidad tuberculínica debilitada inducida por el BCG, mediante una sola inyección de tuberculina, ha sido demostrado por varios investigadores (Magnus y Edwards, 1955; Ferebee y Mount, 1964; Narain *et al.*, 1966; Guld *et al.*, 1968).

A juzgar por esos estudios, los aumentos y las reducciones de la sensibilidad tuberculínica no guardan correlación alguna con las variaciones en la resistencia a la tuberculosis conferida por el BCG. La práctica muy generalizada de revacunar a las personas cuya sensibilidad cutánea a la tuberculina vaya en disminución o la de excluir de la revacunación a las personas que aún reaccionen a la tuberculina, en especial si se han sometido con regularidad a estas pruebas no tiene ningún fundamento científico.

Por lo tanto, la decisión sobre cuándo deben establecerse los intervalos de revacunación, no puede basarse en la duración de la sensibilidad tuberculínica posvacunal, sino exclusivamente en la evidencia derivada de ensayos controlados en seres humanos. Según los ensayos en que se pudo observar una protección significativa del BCG, son

muy pocas las indicaciones de que duraría más de 10 años. Por consiguiente, en áreas de alta prevalencia de la enfermedad, parece razonable establecer un intervalo de 10 años. La revacunación a intervalos de tres años, que es la norma aplicada en algunos países (de prevalencia moderada), de ninguna manera puede justificarse cuando se utiliza una vacuna potente. En el caso de que la potencia de la vacuna empleada sea incierta, conviene sustituirla por otra más activa, en lugar de acortar los intervalos. Podrían ser excepciones a una revacunación precoz las personas (como los recién nacidos) que deliberadamente fueron inoculadas con dosis débiles o las que recibieron vacuna de un lote de baja calidad. Naturalmente, no debe introducirse en los programas de un país una política de revacunación hasta que la inmensa mayoría de la población elegible haya recibido la primovacunación.

Sensibilidad tuberculínica inducida por el BCG

En una serie de estudios sistemáticos realizados hace 20 años (Edwards *et al.*, 1953), se demostró que la sensibilidad cutánea a la tuberculina causada por la infección o la vacunación por lo general no es un atributo cualitativo presente o ausente, y no debe —como a menudo se hace— clasificarse como positiva o negativa. Se demostró claramente que la sensibilidad tuberculínica es un fenómeno que puede solo describirse en forma adecuada en términos cuantitativos, como es el tamaño de la reacción cutánea en milímetros.

Esta conclusión es en particular aplicable a la sensibilidad tuberculínica inducida por el BCG. Se demostró de manera convincente que todas las personas de un grupo de no reactores a la tuberculina antes de recibir una vacuna uniforme adquirieron una sensibilidad tuberculínica posvacunal que mostraba una característica unimodal, es decir, los tamaños de las reacciones cutáneas

podían agruparse alrededor de una media que se ajustaba a una distribución normal de frecuencias. De nada valdría dividir un grupo tan homogéneo y calificar de negativos a los que presentan reacciones pequeñas y de positivos o de casos de conversión a los restantes. Aun cuando se haya administrado una dosis débil de BCG, la característica unimodal de distribución de los tamaños puede demostrarse con el empleo de una dosis más fuerte de tuberculina.

No se justifica, en consecuencia, separar la proporción de reacciones por encima de cierto límite y afirmar que esta proporción representa el índice de conversión. Es más razonable determinar la sensibilidad posvacunal con una medida simple, es decir, el tamaño medio de las reacciones cutáneas (en milímetros), a una dosis específica de tuberculina.

Hay que advertir que la sensibilidad antes de la vacunación proporciona información acerca de cierta persona o grupo en tanto que la sensibilidad posvacunal la ofrece principalmente sobre la calidad de la vacuna administrada.

Procedimientos de evaluación

Con la introducción de la vacuna liofilizada casi se ha eliminado la variación entre los lotes. La mayor termoestabilidad, así como su presentación en ampollas de vidrio oscuro, ha obviado las graves deficiencias en su manipulación. En consecuencia, se ha restado importancia a la prueba de tuberculina para la evaluación de la eficacia de la vacuna. Así, pues, la evaluación se orienta principalmente hacia la determinación de la cobertura, que a otro índice de la eficiencia de los programas. Esta labor incluye la inspección y recuento de las lesiones locales o cicatrices. Este es un procedimiento sencillo que no requiere ninguna habilidad especial (Mokthari, Rouillon, y ten Dam, 1970), y, en cambio, puede proporcionar con bastante rapidez la información deseada para tomar las medidas correctivas a su debido tiempo.

Resumen

A pesar del acervo de conocimientos y la experiencia acumulada el tema de la vacunación con BCG sigue siendo objeto de controversia. Este trabajo trata de presentar una relación ponderada de las cuestiones involucradas, concentrándose en los resultados que puedan ofrecer una base científica para la estructuración de una política nacional.

Los datos más valiosos sobre la eficacia del BCG proceden de ensayos controlados. Los análisis de estos indican que, en algunos casos, el grado reducido de eficacia se debió al empleo de vacuna de mala calidad. Cuando se empleó BCG de buena calidad los resultados revelaron que la vacunación podía prevenir la enfermedad.

Un problema de consideración relacionado con los cultivos bacterianos que se utilizan para producir BCG es la manifestación de mutantes en un cultivo, privándolo ocasionalmente de la propiedad de conferir protección contra la tuberculosis. La vacuna liofilizada producida por el método de lotes de siembra reduce en forma considerable el riesgo de mutación y ofrece también otras ventajas importantes. Sin embargo, puesto que el proceso de producción es bastante complicado y requiere procedimientos de control de la calidad, convendría limitar en la mayor medida posible el número de centros de producción.

En general, se considera que entre los diversos métodos de administración de vacuna BCG, la técnica intradérmica es la más precisa. También pueden emplearse los métodos de punciones múltiples o de inyectoras de presión. En la actualidad, en un estudio que cuenta con la asistencia de la OMS, se examina la técnica de punciones múltiples utilizando la aguja bifurcada que normalmente se emplea para la vacunación antivariólica.

La vacunación directa con BCG (es decir, sin la reacción tuberculínica previa), ha sido

estudiada con detenimiento, sin que se informara de efectos adversos. En definitiva, la administración simultánea de BCG y otras vacunas puede ser ventajosa, en especial la antivariólica, si bien la verdadera combinación de BCG con otras vacunas en la misma inyección requiere más investigaciones.

No se conoce todavía de manera suficiente la eficacia protectora de la revacunación con BCG en el hombre, aunque en estudios de animales se han demostrado efectos beneficiosos.

Los ensayos de la vacunación humana en los que se observó una protección significativa del BCG, no ofrecieron indicaciones de que esta protección dure mucho más de diez años. Por lo tanto, parece bien fundada la idea de revacunar a intervalos de diez años en zonas donde la prevalencia es elevada.

Los ensayos prácticos controlados indican, así mismo, que el BCG puede conferir protección contra la lepra, aunque las diferencias considerables de los resultados advierten la necesidad de realizar nuevos estudios sobre el tema. □

BIBLIOGRAFIA

- Aksenenko, G. R. "BCG and Other Vaccinations". *Probl Tuberk* 48:8, 1970.
- American Thoracic Society, Med. Section of NTRDA. *Amer Rev Resp Dis* 104:769, 1971.
- Aronson, J. D., et al. *Arch Intern Med* 101:881, 1958.
- Azama, Y., et al. Document WHO/TB/71.89, 1971.
- Baily, G. V. J., *Bull Int Un Tuberc* 41:53, 1967.
- Bettag, O. L., et al. *Chest* 45:503, 1964.
- Bjartveit, K. y Waaler, H. *Bull WHO* 33:289, 1965.
- Chambon, L., et al. Document WHO/TB/71.88, 1971.
- Chavang, J., et al. *Bull WHO* 41:45, 1969.
- Christensen, H., et al. *Bull WHO* 35:633, 1966.
- Comstock, G. W. *Bull WHO* 23:683, 1960.
- Comstock, G. W. cit. Medical Research Council. *Bull WHO* 46:371, 1970.
- Comstock, G. W., et al. *Amer Rev Resp Dis* 103:572, 1971.
- Comstock, G. W. y Palmer, C. E. *Amer Rev Resp Dis* 93:171, 1966.
- Comstock, G. W. y Webster, R. G. *Amer Rev Resp Dis* 100:839, 1969.
- Dahlström, G. En "International Tuberculosis Conference, Tuberc. Conf. Selected Papers". *Bull Int Un Tuberc* 47:160, 1972.
- Dam, H. G. ten, et al. *Bull WHO* 43:707, 1970.
- Davignon, L., et al. *Lancet* 2:638, 1970.
- Davignon, L., et al. *Lancet* 1:80, 1971.
- Dubos, R. *Amer Rev Resp Dis* 90:505, 1964.
- Dubos, R. J. y Pierce, C. H. *Amer Rev Tuberc* 74:655, 1956.
- Dubos, R. J.; Pierce, C. H., y Schaefer, W. B. *J Exp Med* 97:207, 1953.
- Dutertre, J. *OCEAC Edit (Yaoundé, Camerouns)* 612:599, 1971.
- Edwards, L. B., et al. *BCG Vaccination*. WHO Monograph Series, No. 12, Geneva, 1953.
- Edwards, L. B., et al. *Ind J Tuberc* 2:66, 1955.
- Edwards, L. B., et al. *Bull Int Un Tuberc* 32:384, 1962.
- Edwards, L. B., et al. *Bull WHO* 33:405, 1965.
- Edwards, L. B. y Palmer, C. E. *Ann NY Acad Sci* 154:40, 1968.
- Egsmore, T. *Epidemiological Studies of Some Tuberculosis Control Measures in a Developing Country*. Copenague, 1969, pág. 67.
- Ferebee, S. H. y Mount, F. N. *Amer Rev Resp Dis* 88:118, 1963.
- Ferebee, S. H. y Palmer, C. E. En *Tuberkulose in Gunzgebieten*, por E. Haefliger (ed.), Vol. 18, pág. 105, Berlín, 1966.
- Gothi, G. D.; Bhushan, K.; Nair, S. S., y Baily, G. V. J. En *Proceedings of the XIX Conference on Tuberculosis*. Nueva Delhi, India, 1964, pág. 138.
- Guld, J. "BCG as an Immunizing Agent". En *Immunization in Tuberculosis Fogarty International Center Proceedings*. No. 14, US-DHEW Publication No. 14 (NIH) 72-68, 1972. pág. 149.
- Guld, J. "Vaccination against Tuberculosis". En *International Conference on the Application of Vaccines against Viral, Rickettsial, and Bacterial Disease of Man*". Pan American Health Organization, Scientific Publication No. 226, 1971, pág. 346.
- Guld, J. "Use of the Seed-Lot System". En *International Symposium on BCG Vaccine*, (S. Karger, ed.). Basilea y Nueva York, 1971, pág. 143.
- Guld, J., et al. *Bull WHO* 39:829, 1968.
- Hart, P. D'Arcy. *Brit Med J* 1:587, 1967.
- Hart, P. D'Arcy, et al. *Brit Med J* 2:54, 1969.
- Hart, P. D'Arcy, et al. *Bull Int Un Tuberc* 32:403, 1962.
- Hart, P. D'Arcy y Sutherland, I. *Amer Rev Resp Dis* 91:939, 1965.

- Henderson, D. A. "Design of Immunization Programmes". En *Proc Internat Confer Pediatrics*, Konica, Bandung, 1971.
- Heyworth, B. *J Trop Pediat* 16:17, 1970.
- Jacox, R. F. y Meade, G. M. *Amer Rev Tuberc* 60:541, 1949.
- JATA. See Japan Anti-Tuberculosis Association. National Tuberculosis Prevalence Surveys, 1953-1968, 1970.
- Jensen, K. A. *Acta Tuberc Scand* 20:1, 1946.
- Jespersen, A. *The Potency of BCG Determined on Animals*. Copenhagen, 1971.
- Kawazaki, J. *Jap J Tuberc* 7:96, 1959.
- Labusquière, R. *Bull Int Un Tuberc* 47:164, 1972.
- Lin, H. T. *Bull WHO* 33:321, 1965.
- Lin, H. T. Document WHO/TB/Techn. Information/46, 1966.
- Lugosi, L. "Vaccinations BCG en Hongrie de 1959 à 1969". En *International Symposium on BCG Vaccine* (S. Karger, ed.). Basilea y Nueva York, 1971, pág. 67.
- Mackness, G. B. *Amer Rev Resp Dis* 97:337, 1968.
- Magnus, K. y Edwards, L. B. *Lancet* 2:646, 1955.
- Mathé, G., et al. *Scand J Haemat* 4:193, 1967.
- Medical Research Council. *Bull WHO* 46:371, 1972.
- Medical Section, National Tuberculosis and Respiratory Disease Association. See American Thoracic Society.
- Mokthari, L.; Rouillon, A., y ten Dam, H. *Bull Int Un Tuberc* 44:104, 1970.
- Moodie, A. S. *Ind J Tuberc* 8:59, 1961.
- Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos*. 18° Informe. Ser Inf Téc 329. Ginebra, 1966.
- Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos de la OMS en Lepra*. Cuarto Informe. Ser Inf Téc 459. Ginebra, 1970.
- Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis*. Octavo Informe. Ser Inf Téc 290. Ginebra, 1964.
- Palmer, C. E. y Long, M. W. *Amer Rev Resp Dis* 94:533, 1966.
- Palmer, C. E. y Petersen, O. Strange. *Public Health Rep* 65:1, 1950.
- Raj Narain, S. S. Nair et al. *Bull WHO* 34:623, 1966.
- Springett, V. H. y Sutherland, I. *Brit Med J* 4:148, 1970.
- Suter, W. E. y Dubos, R. J. *J Exp Med* 93:559, 1957.
- Sutherland, I. "Intern Tub Digest" *Bull Int Un Tuberc* No. 3, 1967.
- Tolderlund, K., et al. *Bull WHO* 36:359, 1967.
- Versammlung der Tuberkulose aizte Bericht* 35:27, 1953.
- Willis, H. S., et al. *Amer J Med Sci* 240:137, 1960.
- Willis, H. S. y Vandiviere, M. R. *Amer Rev Resp Dis* 84:288, 1961.
- World Health Organization. Document WHO/TB/58.57, 1967.
- World Health Organization. Document WHO/TB/Technical Guide/6, 1967.
- WHO Tuberculosis Research Office. *Bull WHO* 12:63, 1955 (a).
- WHO Tuberculosis Research Office. *Bull WHO* 12:85, 1955 (b).
- WHO Tuberculosis Research Office. *Bull WHO* 12:101, 1955 (c).
- Youmans, G. P., et al. *Amer Resp Dis* 83:403, 1961.

The Present Status of Technical Knowledge Concerning Immunization against Tuberculosis (Summary)

Despite a great fund of experience and accumulated knowledge, the subject of BCG vaccination remains controversial. This presentation attempts to give a balanced account of the questions involved, and to focus on findings that can provide a scientific basis for framing national policies.

The most valuable data on BCG efficacy has come from controlled trials. Analysis of these trials indicates that low levels of efficacy

achieved in some instances resulted from use of poor-quality vaccine. Where it is known that good-quality BCG was used, the results show that vaccination was effective in preventing the disease.

A major problem with the bacterial cultures used in BCG production is that mutants can take over a culture, occasionally depriving it of the ability to confer protection against tuberculosis. Freeze-dried vaccine produced by the

seed-lot method greatly reduces the risk of mutation and offers other important advantages as well. However, since the production process is quite sophisticated and requires elaborate quality-control procedures, the number of production centers should be limited as much as possible.

Of the various available methods for administering BCG vaccine, the intradermal technique is generally conceded to be the most precise. Multipuncture and vaccination with jet injector techniques may also be used. A WHO-assisted study is currently examining the effectiveness of a multipuncture technique using the bifurcated needle often employed in small-pox vaccination.

Direct BCG vaccination (that is, vaccination without prior tuberculin testing) has been studied thoroughly, and no adverse effects have

been reported. Also, there may be definite advantages in simultaneous administration of BCG and other vaccines—notably smallpox vaccine—though actual combination of BCG and other vaccines in the same injection is a matter that requires further investigation.

Not enough is yet known about the protective efficacy of BCG revaccination in man, though beneficial effects have been demonstrated in animal studies. Human vaccination trials in which significant BCG protection was observed give little indication that such protection lasts much over 10 years. There thus appears to be a sound basis for revaccination at 10-year intervals in high-prevalence areas.

Controlled field trials indicate BCG may also confer protection against leprosy, though widely differing results show a need for additional study of this subject.

Situação atual dos conhecimentos técnicos sobre imunização contra a tuberculose (Resumo)

Apesar do grande acervo de experiência e conhecimento acumulado, a questão da vacinação BCG continua controversa. Neste trabalho, o autor procura dar um balanço da situação e ressaltar observações que podem proporcionar base científica para a determinação de políticas nacionais.

Os dados mais valiosos sobre a eficácia do BCG provêm de experiências controladas. A análise dessas experiências indica que os baixos níveis de eficácia alcançados em alguns casos foram consequência da má qualidade da vacina usada. Sempre que se utilizou BCG de qualidade comprovada, os resultados mostraram que a vacinação foi eficiente na prevenção da doença.

Problema importante com as culturas de bactérias utilizadas na produção do BCG é o fato de que os mutantes podem alterar a cultura, tirando-lhe a capacidade de conferir proteção contra a tuberculose. A vacina liofilizada produzida pelo método do lote-semente reduz bastante a risco representado pelos mutantes, além de oferecer outras vantagens importantes. Entretanto, como o processo de produção é complexo e requer o emprego de métodos complicados de controle de qualidade, deve-se limitar tanto quanto possível o número de centros de produção.

Dentre os vários métodos de administração da vacina BCG, a injeção intradérmica é a que se considera, geralmente, mais precisa. A mul-

tipuntura e a vacinação com injetor a pressão podem ser também utilizadas. Num projeto que conta com a assistência da OMS está-se estudando atualmente a eficácia da técnica de multipuntura com o emprego da agulha bifurcada que se utiliza muito na vacinação anti-variólica.

A vacinação BCG direta, sem prova prévia de tuberculina, tem sido minuciosamente estudada e não se observou até agora efeito adverso. Está também comprovado que pode haver vantagens consideráveis na administração simultânea do BCG e outras vacinas, sobretudo a anti-variólica, embora a própria combinação do BCG com outras vacinas na mesma injeção requeira ainda mais estudo.

Não se sabe ainda bastante sobre o grau de proteção oferecido pela revaccinação no homem, embora seus efeitos benéficos estejam demonstrados em estudos feitos com animais. As experiências de vacinação do homem em que se observou proteção significativa pelo BCG não têm dado provas convincentes de que essa proteção dure muito mais de 10 anos. Parece haver, portanto, base suficiente para se instituir a revaccinação a intervalos de 10 anos nas áreas de alta prevalência.

Experiências de campo controladas indicam que o BCG pode conferir também proteção contra a lepra, embora a ampla variação dos resultados até agora obtidos indique a necessidade de se estudar melhor o assunto.

L'état actuel des connaissances techniques relatives à l'immunisation contre la tuberculose (Résumé)

Malgré une expérience étendue et les connaissances acquises, la question de la vaccination par le BCG reste sujet à controverse. La présente étude s'efforce de donner un compte rendu impartial des facteurs qui entrent en ligne de compte et de se concentrer sur les données pouvant servir de base scientifique pour l'élaboration des programmes d'action nationaux.

Les données les plus utiles sur l'efficacité du BCG proviennent d'essais contrôlés. L'analyse de ces essais fait ressortir que les bas niveaux d'efficacité relevés dans certains cas ont résulté de l'emploi d'un vaccin de qualité médiocre. Lorsque l'on sait que du BCG de bonne qualité a été employé, les résultats démontrent que la vaccination a réussi à prévenir la maladie.

Un problème important que posent les cultures bactériennes utilisées dans la production du BCG est le fait que des espèces mutantes peuvent envahir la culture en la rendant parfois incapable de conférer une protection contre la tuberculose. Le vaccin lyophilisé produit par la méthode du lit de semence diminue sensiblement le risque de mutation et présente également d'autres avantages. Toutefois, étant donné que l'ensemble de la production est assez complexe et nécessite des techniques élaborées en matière de contrôle de qualité, le nombre des centres de production devrait être limité dans la mesure du possible.

Parmi les diverses méthodes existantes pour l'administration du vaccin BCG, la méthode intradermique est considérée être en général la plus précise. Les ponctions multiples et la vaccination avec injecteur à pression peuvent

également être employées. Une étude bénéficiant de l'assistance de l'OMS examine actuellement l'efficacité d'une méthode de ponction multiple en utilisant une aiguille bifurquée qui est souvent employée dans la vaccination antivariolique.

La vaccination directe par le BCG (c'est-à-dire, une vaccination sans épreuve tuberculinique préalable) a été étudiée de façon approfondie, et aucun effet fâcheux n'a été signalé. En outre, il y a peut-être des avantages très nets en administrant simultanément le BCG et d'autres vaccins—en l'espèce le vaccin antivariolique—bien qu'une association véritable de BCG et d'autres vaccins dans la même injection est une question qui nécessite une étude complémentaire.

On ne possède pas encore de connaissances suffisantes concernant l'efficacité protectrice de la revaccination par le BCG chez l'homme, bien que des effets salutaires aient été constatés dans les études sur les animaux. Les essais de vaccination chez l'homme au cours desquels on a enregistré une protection solide par le BCG ne permet pas de conclure qu'une telle protection dure plus de dix ans. Il semble donc que des raisons évidentes militent en faveur d'une revaccination à des intervalles de dix ans dans les régions de forte incidence.

Des essais sur le terrain contrôlés permettent de conclure que le BCG peut également conférer une protection contre la lèpre, bien que des résultats très divergents font ressortir la nécessité d'une étude complémentaire de cette question.