

LA VACUNA BCG Y LA PREPARADA CON BRC ¹ PARA LA PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LOS ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES

Cuarto Informe presentado al Consejo de Investigaciones Médicas por su Comité de Pruebas Clínicas de Vacunas Antituberculosas ²

Este informe da cuenta de los resultados obtenidos durante 15 años en un ensayo clínico controlado de la vacuna BCG y la preparada con bacilo de ratón campestre para la prevención de la tuberculosis. Participaron en el ensayo 54,239 sujetos, entre los cuales se registraron 583 casos de tuberculosis que en un 70% eran de tipo pulmonar y en un 15% de derrame pleural sin pruebas de lesión pulmonar. La incidencia anual (por 1,000) de tuberculosis fue de 0.28 entre los 13,598 participantes vacunados con BCG y de 1.28 entre los no vacunados que mostraron reacciones negativas de la tuberculina y se incluyeron simultáneamente en el estudio (una reducción de 78%); las cifras correspondientes a los que recibieron la vacuna preparada con bacilo de ratón campestre (BRC) (5,817) fueron de 0.29 y 1.50, respectivamente (una reducción de 81%). La protección se extendió a todas las formas de tuberculosis (en efecto, se registraron 10 casos de meningitis tuberculosa o tuberculosis pulmonar miliar en los individuos no vacunados, y ninguno en los vacunados), y no se observaron diferencias según el sexo. La protección disminuyó poco a poco durante el periodo de estudio pero seguía siendo considerable (59% en el caso de la vacuna BCG y 73% en el de la vacuna BRC) al cabo de un periodo de 10 a 15 años después de la vacunación; no puede llegarse todavía a ninguna conclusión definitiva acerca del grado de protección que se mantendrá después de 15 años. La incidencia anual de tuberculosis en las personas que mostraron fuertes reacciones positivas a la tuberculina al comienzo del estudio resultó particularmente elevada (3.75) en los primeros dos años y medio, lo que refleja las infecciones activas contraídas anteriormente; los sujetos que mostraron reacciones positivas más débiles en el primer momento acusaron una incidencia más baja que la del grupo no vacunado y con reacción nega-

¹ BRC = Bacilo de ratón campestre.

² Miembros del Comité: Dr. P. D'Arcy Hart (Presidente), Dr. J. R. H. Berrie, Dr. C. Metcalfe Brown, Profesor R. Cruickshank, Dr. Wallace Fox, Dr. J. E. Geddes, Sir Austin Bradford Hill, Dr. T. M. Pollock, Dr. V. H. Springett, Sir Graham Wilson, y Dr. Ian Sutherland (Secretario). También han formado parte del Comité en varias ocasiones: Sir John Charles, Dr. Marc Daniels, Dr. W. Pointon Dick, Dr. A. J. Eley, Sir Wilson Jameson, Dr. D. Thomson, y Dr. A. Q. Wells.

El ensayo fue coordinado originalmente por el

fallecido Dr. Marc Daniels y después por el Dr. T. M. Pollock; de 1960 a 1968 estuvo bajo la supervisión del Dr. D. N. Mitchell y la Dra. Christine L. Miller. A partir de 1968, se ha encargado de esta supervisión, en nombre de la Unidad de Tuberculosis y Enfermedades del Tórax (CIM) el Dr. Miller (que actualmente presta servicios en el Laboratorio Central de Salud Pública, Londres). El Dr. V. H. Springett ha sido durante todo el estudio el asesor principal independiente.

El informe fue preparado para el Comité por el Dr. Ian Sutherland (Unidad de Investigaciones y Servicios de Estadística, CIM).

tiva a la tuberculina, lo que indica que cierta inmunidad adquirida naturalmente (aunque menor que la conferida por la vacunación), guardaba relación con la sensibilidad tuberculínica de bajo grado. La incidencia de todas las formas de tuberculosis disminuyó en forma gradual durante los 15 años, con excepción de la tuberculosis genitourinaria ocurriendo 3, 5 y 14 casos en períodos de cinco años sucesivos, de manera especial entre los participantes que inicialmente habían resultado positivos a la tuberculina. Este trabajo presenta también los resultados obtenidos con enfermedades no tuberculosas, examina el lugar de vacunación con BRC y describe un método para determinar la aplicabilidad de la vacunación con BCG en masa en una determinada situación epidemiológica.

En 1950 se emprendió en Inglaterra un ensayo clínico controlado de los efectos de BCG y de una vacuna preparada con BRC entre los adolescentes y adultos jóvenes. Participaron en el estudio más de 50,000 niños de ambos sexos, casi todos de 14 ó 15 años y medio de edad cuando comenzó el estudio, inicialmente exentos de tuberculosis activa y de exposición conocida a la enfermedad en el hogar, que desde un principio vivían en zonas urbanas o suburbanas del norte de Londres, Birmingham y Manchester. Los que mostraron reacciones negativas a la tuberculina al comienzo del estudio fueron vacunados con BCG o BRC o permanecieron sin vacunar, según un método de asignación al azar. Todos los participantes, inclusive los que presentaron inicialmente reacciones positivas a la tuberculina estuvieron sujetos a vigilancia con el fin de descubrir los casos de tuberculosis que se manifestaron en ese grupo.

Los tres informes ya publicados (1-3) ofrecieron otros detalles del estudio y revelaron que las dos vacunas conferían considerable protección contra la tuberculosis hasta casi nueve años después de la vacunación. Este informe resume los resultados obtenidos después de que cada participante había permanecido en el estudio durante 15 años, y examina el estudio y las conclusiones a que se ha llegado.

Participantes

Por las razones indicadas en el tercer informe (3) se excluyeron 4,075 niños de los 58,314 que se presentaron durante 1950-1952 al primer examen, con lo cual el grupo quedó reducido a 54,239. Los niños se clasificaron automáticamente desde un principio, según las reacciones tuberculínicas y las vacunas administradas en el primer examen, en los cinco grupos siguientes:

| | |
|--|--------|
| Negativos a 100 unidades de tuberculina (UT), no vacunados | 12,867 |
| Negativos a 100 UT, vacunados con BCG | 13,598 |
| Negativos a 100 UT, vacunados con BRC | 5,817 |
| Positivos a 3 UT ³ | 15,704 |
| Negativos a 3 UT, positivos a 100 UT | 6,253 |

El resultado de una prueba tuberculínica se clasificó como negativo si la reacción no producía induración palpable o si el diámetro mayor de la induración medía menos de 5 mm al cabo de 72 horas; y como positivo, si la induración medía 5 mm o más. En informes anteriores (1, 2) se describe en detalle el plan en virtud del cual los sujetos

³ La dosis de 3 UT de tuberculina antigua equivale aproximadamente a una dosis de 0.00002 mg (1 UT) de PPD RT 23 en un estabilizador que contiene Tween 80 (el actual patrón de la OMS para la reacción tuberculínica).

negativos a 100 UT se asignaban de manera aleatoria a los grupos vacunados o no vacunados. La razón principal de los distintos números en los tres primeros grupos de ensayo es que no se utilizaron vacunas BRC en todos los sectores de estudio.

Métodos de observación ulterior

Durante el período de 15 años se emplearon distintos métodos para la observación ulterior de los participantes. Hasta septiembre de 1960 —durante casi nueve años, como término medio— el método básico consistió en un ciclo de intensiva indagación y examen llevados a cabo por grupos del Consejo de Investigaciones Médicas (CIM), repetidas a intervalos de unos 14 meses, por medio de a) un formulario de indagación por correo, b) visitas domiciliarias por una enfermera diplomada, al cabo de seis meses de la indagación por correo, y c) una radiografía torácica y la reacción tuberculínica aproximadamente cuatro meses después de esa visita. Los participantes que se trasladaron a otro lugar del país o que emigraron fueron observados individualmente de la misma manera por la autoridad local de salud (2). Cuando procedía, se gestionaba con los servicios de las fuerzas armadas la vigilancia de los participantes durante los dos años de servicio nacional (2).

Además de estas medidas de carácter individual, los grupos del Consejo obtuvieron información de los registros de consultorios de enfermedades del tórax en los distritos correspondientes y de las listas de notificación de casos de tuberculosis de las autoridades médicas locales del servicio de salud. Por consiguiente los casos de tuberculosis se descubrían mediante los exámenes radiográficos periódicos efectuados por los grupos del CIM y los métodos normales del Servicio Nacional de Salud.

En septiembre de 1960 se suspendieron esas radiografías pero se mantuvo el con-

tacto con los participantes mediante los cuestionarios anuales enviados por correo. Además, los planes para obtener con regularidad información sobre personas comprendidas en los grupos de edad apropiados que padecían tuberculosis o eran casos sospechosos de esa enfermedad, se extendieron fuera de los distritos del estudio para incluir a todos los consultorios de enfermedades del tórax y a los médicos del Servicio de Salud de toda la Gran Bretaña. De esta manera han continuado notificándose directamente a la Unidad de Tuberculosis y Enfermedades del Tórax del CIM los casos de tuberculosis detectados por el Servicio Nacional de Salud entre los participantes que siguen residiendo en el país.

La experiencia obtenida desde 1960 revela que unos cuantos casos de tuberculosis entre los participantes que residían en la Gran Bretaña escaparon al sistema de notificación reglamentario, y no llegaron a conocimiento de los consultorios de enfermedades del tórax, pero fueron detectados por la indagación postal. En todas estas excepciones se trataba de casos de tuberculosis no pulmonar y no excedían de uno por año. En consecuencia, en 1966 y 1967 se aplicó en hospitales de las tres zonas originales del ensayo un sistema para obtener información sobre casos manifiestos o sospechosos de tuberculosis no pulmonar, semejante al que seguían los consultorios de enfermedades del tórax y las autoridades médicas del servicio de salud. Sin embargo, este sistema no reveló ningún caso que no fuera detectado por otros medios. Después de tratar con especial empeño de establecer contacto por correspondencia con todos los sujetos que habían participado en el estudio durante 15 años, se suspendieron las indagaciones por correo a fines de 1967. Ahora bien, continuó la obtención de información por conducto de los consultorios de enfermedades del tórax y las autoridades médicas del servicio de salud, lo que permitió descubrir unos cuantos casos más de tubercu-

losis que se manifestaron en los 15 años de participación en el estudio.

Evaluación de los casos

Las fichas individuales de todos los enfermos de tuberculosis o de casos sospechosos o de los que presentaron cualquier otra anomalía pulmonar en la radiografía por más de 14 días, que llegaron a conocimiento de la Unidad de Tuberculosis y Enfermedades del Tórax del CIM como resultado de estos procedimientos de observación ulterior, fueron sometidos para su clasificación a un asesor independiente que ignoraba los resultados de la reacción tuberculínica y desconocía si el sujeto había sido o no vacunado.

La evaluación se efectuó a base de la serie de radiografías y de los resultados de todos los exámenes clínicos y de otra índole del paciente, efectuados en el momento del diagnóstico y con posterioridad. Desgraciadamente, como se explicó en ocasiones anteriores (1, 2) en los primeros años del decenio de 1950 no se prestó ninguna atención especial a los exámenes bacteriológicos intensivos en el tratamiento habitual de muchos de estos casos en los consultorios locales. Por consiguiente, hubiera estado fuera de la realidad y originado confusiones la clasificación de los casos en tuberculosos o no tuberculosos a base exclusivamente de los resultados bacteriológicos, si bien esa es la práctica que hoy se recomienda (4).

Incidencia de tuberculosis

Se descubrieron en total 583 casos de tuberculosis, todos los cuales comenzaron en el plazo de los 15 años del estudio. Ocurrieron 243 de estos casos en el grupo no vacunado y negativo a la tuberculina, 56 en el vacunado con BCG, 25 en el grupo vacunado con BRC, 206 entre los que inicialmente mostraron reacciones positivas a 3 UT y 53 entre los que solo reaccionaron a 100 UT.

Lo mismo que en los informes anteriores, el valor de la vacunación con BCG se ha juzgado a base de la experiencia de los participantes que se incorporaron simultáneamente a los diferentes grupos del ensayo (cuadro 1, sección A). Se registraron 240 casos de tuberculosis entre 12,699 participantes no vacunados y con reacción negativa a la tuberculina, lo que representa una incidencia anual de 1.28 casos por 1,000 (descontando las personas que fallecieron o que contrajeron tuberculosis y, por consiguiente, dejaron de estar expuestas a la enfermedad). Entre los 13,598 participantes vacunados con BCG y que entraron simultáneamente en el estudio ocurrieron 56 casos, o sea una incidencia anual de 0.28 por 1,000. Así pues, la incidencia se redujo en 78.4% y la posibilidad de que esta diferencia fuera casual es muy remota (menos de 1 en un millón). Entre los participantes que habían mostrado reacciones positivas a 3 UT, se registró una incidencia anual de 0.89 por 1,000, y entre los que solo reaccionaron a 100 UT la incidencia fue de 0.57 por 1,000. Estas tasas están comprendidas entre las acusadas por los grupos no vacunados, negativos a la prueba tuberculínica y los vacunados con BCG.

La sección B del cuadro 1 contiene la información correspondiente al menor número de sujetos que recibieron vacuna BRC y a los que entraron simultáneamente en el grupo negativo a la prueba tuberculínica no vacunado y en los dos grupos positivos (esta comparación incluye algunos de los niños, aunque no todos, examinados en la sección A). Ocurrieron 130 casos entre 5,889 participantes negativos a la tuberculina no vacunados (1.50 por 1,000 al año) y 25 entre los 5,817 que fueron vacunados con BRC (0.29 por 1,000 al año). Se observó una reducción de la incidencia de 80.8 por ciento. Una vez más la posibilidad de que esta diferencia fuera casual es menos de una por millón. La incidencia anual fue de 0.91 por 1,000 entre los que habían mostrado

CUADRO 1—Casos de tuberculosis surgidos en el período de 15 años.

| Sección ^a | Grupo del ensayo | No. de participantes | Casos de tuberculosis | | Eficacia de la protección (%) |
|---|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| | | | Surgidos en el período de 15 años | Incidencia anual por 1,000 participantes ^b | |
| A Niños vacunados con BCG y otros admitidos simultáneamente con ellos | Negativos, no vacunados | 12,699 | 240 | 1.28 | |
| | Negativos, vacunados con BCG | 13,598 | 56 | 0.28 | 78.4 |
| | Positivos a 3 UT | 15,514 | 204 | 0.89 | |
| | Positivos sólo a 100 UT | 6,153 | 52 | 0.57 | |
| B Niños vacunados con BRC y otros admitidos simultáneamente con ellos | Negativos, no vacunados | 5,889 | 130 | 1.50 | |
| | Negativos, vacunados con BRC | 5,817 | 25 | 0.29 | 80.8 |
| | Positivos a 3 UT | 8,783 | 118 | 0.91 | |
| | Positivos sólo a 100 UT | 3,068 | 32 | 0.70 | |
| C Niños admitidos simultáneamente y vacunados con BCG o con BRC | Negativos, vacunados con BCG | 5,581 | 17 | 0.20 | |
| | Negativos, vacunados con BRC | 5,497 | 21 | 0.26 | |

^a Muchos de los participantes y casos de tuberculosis figuran en más de una de las tres secciones de este cuadro (véase texto), y, por lo tanto no pueden sumarse las cifras de diferentes secciones. El total de casos de tuberculosis en cada grupo del ensayo se presenta en el cuadro 2, y el número total de participantes, en el cuadro 3.

^b Descontados los que dejaron de estar expuestos, es decir, los que fallecieron o contrajeron la enfermedad.

reacciones positivas a 3 UT y de 0.70 por 1,000 entre los que solo reaccionaron a 100 UT, tasas que se encuentran entre las del grupo negativo no vacunado y los vacunados con BRC.

Por último, en la sección C del cuadro 1 se compara la vacunación BCG con la BRC, por medio de la incorporación simultánea a estos dos grupos (todos los cuales fueron incluidos en la sección A o B). Estos dos grupos acusaron tasas anuales similares: 0.20 por 1,000 entre los vacunados con BCG y 0.26 por 1,000 para los que recibieron vacuna BRC.

Es evidente que la incidencia de tuberculosis en los correspondientes grupos del ensayo contenidos en las distintas secciones del cuadro 1 fue similar. Por consiguiente, no es necesario indicar los demás resultados en este informe a base de una estricta concurrencia; así pues, se presentan para el conjunto de cada grupo del ensayo.

Las formas de tuberculosis

En el cuadro 2 se presentan las formas de tuberculosis manifestadas en cada grupo del ensayo. De los 583 casos ocurridos en todos los grupos, 406 (70%) fueron de tuberculosis pulmonar no miliar. Se observaron muy pocas diferencias entre los cinco grupos del ensayo en cuanto a la proporción de casos de tuberculosis pulmonar respecto al total de casos.

El derrame pleural tuberculoso sin lesión pulmonar fue, después de la anterior, la forma más común, con 85 casos (15% del total). Las otras dos formas corrientes de la enfermedad fueron la adenitis tuberculosa (28 casos, o sea el 5%) y la tuberculosis genitourinaria (22 casos, 4%). La mayoría de los casos comprendidos en estas dos categorías se registraron entre participantes que inicialmente presentaron reacciones positivas a 3 UT; correspondieron a la adenitis

CUADRO 2—Casos de tuberculosis surgidos en el período de 15 años, por forma de la enfermedad.

| Grupo del ensayo | Total de casos | Formas de tuberculosis | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|----------------|-----------------------------------|----|--|---|------------------------|-------------------------------------|--|----------------------|-------------------------|----------------|---|--------------|
| | | Tuberculosis pulmonar (no miliar) | | Derrame pleural tuberculoso ^a | Dilatación de la glándula miliar ^b | Meningitis tuberculosa | Tuberculosis pulmonar (tipo miliar) | Tuberculosis de los huesos o de las articulaciones | Adenitis tuberculosa | Peritonitis tuberculosa | Eritema nudoso | Tuberculosis del aparato genitourinario | Otras formas |
| | | No. | % | | | | | | | | | | |
| Negativo, no vacunado | 243 | 163 | 67 | 51 | 2 | 5 | 5 | 3 | 4 | 2 | 4 | 3 | 1 |
| Negativo, vacunado con BCG | 56 | 40 | 71 | 8 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| Negativo, vacunado con BRC | 25 | 20 | 80 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Positivo a 3 UT | 206 | 143 | 69 | 14 | 0 | 1 | 1 | 6 | 22 | 1 | 0 | 16 | 2 |
| Positivo sólo a 100 UT | 53 | 40 | 75 | 8 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Todos los grupos | 583 | 406 | 70 | 85 | 3 | 6 | 6 | 14 | 28 | 5 | 5 | 22 | 3 |

^a Sin tuberculosis pulmonar manifiesta.

^b Sin otra prueba de tuberculosis.

^c Un caso de bronquiectasia tuberculosa, otro de endobronquitis tuberculosa y otro de *lupus vulgaris*.

tuberculosa 22 casos (11%) y a la tuberculosis genitourinaria 16 (8% del total en este grupo del ensayo). Ocurrieron 14 casos de tuberculosis de los huesos y las articulaciones, 6 de los cuales correspondieron a participantes que al principio resultaron positivos a 3 UT.

Se manifestaron seis casos de meningitis tuberculosa, a saber, cinco en el grupo negativo a la tuberculina no vacunado y uno en los que inicialmente mostraron reacciones positivas a 3 UT. Además, ocurrieron seis casos de tuberculosis pulmonar miliar, es decir, cinco en el grupo negativo a la tuberculina no vacunado y uno en los que inicialmente presentaron reacciones positivas a 3 UT.

Extensión y naturaleza de las lesiones pulmonares

En informes anteriores (2, 3) se analizó la extensión de las lesiones pulmonares y la presencia de cavitación en la primera radiografía torácica anormal, como indicadores de la gravedad relativa de los casos en los grupos vacunados y en el negativo a la tuberculina no vacunados. Se observó que las lesiones pulmonares entre los vacunados

eran ligeramente menos extensas (aunque no de manera significativa) cuando se detectaron por primera vez que las observadas en el grupo negativo a la tuberculina no vacunado.

Sin embargo, la extensión de la enfermedad pulmonar en el momento en que puede diagnosticarse con una radiografía torácica —ya sea que este procedimiento se utilice sistemáticamente o en caso de manifestación de síntomas— no es necesariamente una indicación precisa de la gravedad de todo el proceso de la tuberculosis. Además, el empleo precoz de la quimioterapia en la inmensa mayoría de estos casos impidió cualquier determinación posterior útil de su gravedad. Por consiguiente, las pruebas de la gravedad de la enfermedad a base de los primeros análisis deben considerarse de valor dudoso. El análisis correspondiente de todos los casos que ocurrieron en el plazo de 15 años desde su incorporación en el estudio (no tabulados en este informe) no indica diferencias significativas entre los grupos vacunados y el negativo a la tuberculina no vacunado en cuanto a la extensión inicial de lesiones pulmonares o la presencia de cavitación.

Incidencia de tuberculosis de ambos sexos

Se registraron 277 casos de tuberculosis entre 28,230 participantes masculinos y 306 entre 26,009 del sexo opuesto, en todos los grupos del ensayo en conjunto. La incidencia entre las mujeres fue un 20% mayor que la correspondiente a los hombres. Un exceso similar se observó en cada uno de los grupos del ensayo separadamente durante los 15 años (las cifras no se han tabulado en este informe).

La reducción de la incidencia en el grupo vacunado con BCG, en comparación con el negativo a la tuberculina no vacunado, fue de 82% en los hombres y 64% en las mujeres, diferencia que no es significativa. Las cifras correspondientes a los vacunados con BRC fueron de 79 y 75%, respectivamente, diferencia que tampoco resulta significativa.

Incidencia de la tuberculosis en diferentes períodos a partir de la incorporación en el estudio

La fecha de la primera radiografía o (para la forma no pulmonar de la enferme-

dad) de las primeras manifestaciones clínicas de tuberculosis se ha considerado como el punto de partida de la enfermedad. El cuadro 3 presenta los casos que se manifestaron en períodos sucesivos de dos años y medio, a partir de la incorporación en el estudio, junto con las correspondientes cifras de incidencia. En el cuadro 4 figuran las evaluaciones de la eficacia protectora (%) de las vacunas BCG y BRC en períodos sucesivos. Al calcular las incidencias y la protección en porcentaje, los casos ocurridos durante el período de 10 a 15 años se han unido porque su número es pequeño.

Las incidencias medias en el período del ensayo, presentadas en una sección anterior, encubren variaciones fundamentales de la incidencia de tuberculosis ocurridas con el transcurso del tiempo en los cinco grupos incluidos en el estudio. En el cuadro 3, los sujetos inicialmente positivos a 3 UT se han subdividido en los que mostraron una induración de 15 mm o más y los que presentaron una induración de 5 a 14 mm, puesto que la experiencia de estos subgrupos fue distinta (1, 2).

CUADRO 3—Casos de tuberculosis, según el intervalo entre la iniciación del ensayo y la primera manifestación radiográfica o clínica (el punto de partida) de la enfermedad.^a

| Grupo del ensayo | Número de participantes | Casos de tuberculosis | | | | | | Incidencia anual por 1,000 participantes ^b | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----|-----|-----|--------|--------|---|------|-------|------|------|
| | | Intervalo en años | | | | | | Intervalo en años | | | | |
| | | 0- 2½- | 5- | 7½- | 10- | 12½-15 | 0- 2½- | 5- | 7½- | 10-15 | | |
| Negativo, sin vacunar | 12,867 | 68 | 92 | 41 | 26 | 11 | 5 | 2.12 | 2.89 | 1.30 | 0.83 | 0.26 |
| Negativo, vacunado con BCG | 13,598 | 14 | 13 | 13 | 9 | 2 | 5 | 0.41 | 0.38 | 0.38 | 0.27 | 0.10 |
| Negativo, vacunado con BRC | 5,817 | 7 | 5 | 6 | 5 | 1 | 1 | 0.48 | 0.34 | 0.41 | 0.35 | 0.07 |
| Positivo a 3 UT: | | | | | | | | | | | | |
| Induración de 15 mm o más de diámetro | 6,866 | 64 | 31 | 17 | 7 | 11 | 5 | 3.75 | 1.83 | 1.01 | 0.42 | 0.48 |
| Induración de 5 a 14 mm de diámetro | 8,838 | 17 | 19 | 12 | 7 | 9 | 7 | 0.77 | 0.86 | 0.55 | 0.32 | 0.37 |
| Positivo sólo a 100 UT | 6,253 | 12 | 19 | 9 | 6 | 1 | 6 | 0.77 | 1.22 | 0.58 | 0.39 | 0.23 |
| Todos los grupos | 54,239 | 182 | 179 | 98 | 60 | 35 | 29 | — | — | — | — | — |

^a Algunas de estas cifras difieren ligeramente de las presentadas en informes anteriores (1-3), debido a informaciones obtenidas más recientemente.

^b Descontados los que dejaron de estar expuestos, es decir, los que fallecieron o contrajeron la enfermedad.

En el grupo negativo no vacunado se observó una incidencia anual de 2.12 por 1,000 durante los primeros dos años y medio y en los siguientes dos años y medio esta incidencia aumentó a 2.59 por 1,000. A continuación fue disminuyendo poco a poco hasta 1.30, y luego a 0.83 y, entre 10 y 15 años, a 0.26 por 1,000. Las incidencias anuales en los vacunados con BCG y en los que recibieron BRC fueron, durante los primeros dos años y medio, de 0.41 y 0.48 por 1,000, respectivamente. En cada grupo se observó una disminución gradual de la incidencia en los períodos sucesivos hasta los 10 años, seguidos de una considerable disminución entre los 10 y 15 años. Durante este período la incidencia fue de 0.10 y 0.07 por 1,000, respectivamente.

A consecuencia de estas tendencias, la reducción de la incidencia en el grupo vacunado con BCG, en comparación con el grupo negativo no vacunado, fue de 81, 87, 70, 68 y (entre los 10 y 15 años) 59% en los períodos sucesivos (cuadro 4). Las cifras correspondientes al grupo vacunado con BRC fueron de 77, 88, 68, 58 y (entre los 10 y 15 años) 73%. Así pues, la eficacia protectora de cada vacuna llegó a un máximo en el período comprendido entre los dos años y medio y los cinco después de la vacunación, y a continuación descendió a niveles inferiores. La disminución de la protección durante todo el período (determinada por una prueba X^2 para la tendencia) resultó significativa al nivel de 2% para ambas vacunas conjuntamente. Sin embargo, la protección media conferida por ambas vacunas era todavía considerable (63%) entre los 10 y 15 años después de la vacunación.

A este respecto se observará, por el número de casos ocurridos entre los 12½ y 15 años (cuadro 3), que durante este período la incidencia conjunta de los dos grupos vacunados (6 casos en 19,415 participantes) fue similar a la observada en el grupo negativo no vacunado (5 casos en

12,867 participantes). Estos resultados podrían interpretarse como indicación de un grado de protección muy bajo de las vacunas al cabo de 12 años y medio. Pero esta interpretación no sería acertada, en parte por el reducido número de casos y en parte porque los casos ocurridos entre los 10 y 12 años y medio, si se consideran aisladamente, implican una mayor protección de las vacunas durante este período que en los cinco años anteriores. Por consiguiente, es probable que el promedio para el período de 10 a 15 años sea más fidedigno que las cifras separadas correspondientes a los períodos de 10 a 12½ años y de 12½ a 15.

Han ocurrido unos cuantos casos de tuberculosis entre los participantes al cabo de 15 ó 20 años después de la incorporación en el estudio, y han sido notificados al CIM mediante el sistema continuo acordado con los consultorios de enfermedades torácicas y las autoridades médicas de salud. Los totales provisionales de casos (no incluidos en el cuadro 3) son de 6 en los dos grupos vacunados y cuatro en el grupo negativo no vacunado, lo que sugiere la ausencia de protección conferida por la vacunación a partir de los 15 años. Ahora bien, se trata de cifras pequeñas y no se puede llegar todavía a una conclusión definitiva, a base de las mismas, sobre el grado de protección después de los 15 años. A continuación del aumento durante los cinco primeros años (cuadro 4), la protección de la vacunación en este estudio solo ha disminuido poco a poco y, por consiguiente, es posible que no

CUADRO 4—Eficacia protectora, durante los 15 años, de las vacunas BCG y BRC administradas en el ensayo del CIM.^a

| Vacuna | Eficacia protectora (%) en intervalos (años) después de la vacunación | | | | |
|--------|---|------|-----|------|-------|
| | 0-- | 2½-- | 5-- | 7½-- | 10-15 |
| BCG | 81 | 87 | 70 | 68 | 59 |
| BRC | 77 | 88 | 68 | 58 | 73 |
| Ambas | 80 | 87 | 71 | 65 | 63 |

^a Véase la nota a al pie del cuadro 3.

hubiera desaparecido totalmente al cabo de 15 años.

Entre los grupos que inicialmente mostraron reacciones positivas a la tuberculina, los que presentaron las mayores reacciones (induración de 15 mm o más con 3 UT) acusaron una incidencia anual de tuberculosis de 3.75 por 1,000 durante los primeros dos años y medio, tasa considerablemente mayor que la correspondiente al grupo no vacunado y negativo a la tuberculina (2.12 por 1,000) y mucho mayor que la de los otros dos grupos que inicialmente eran positivos a la tuberculina (ambos 0.77 por 1,000). En este grupo que presentaron las reacciones iniciales más fuertes, la incidencia disminuyó poco a poco en los períodos sucesivos hasta llegar a 1.83, 1.01 y 0.42; entre los 10 y 15 años aumentó ligeramente, a 0.48 por 1,000. En los otros dos grupos inicialmente positivos a la tuberculina, las tasas primeramente aumentaron y luego se redujeron poco a poco. De todas maneras, han continuado siendo más bajas todo el tiempo que las del grupo que manifestó las reacciones iniciales más fuertes. Entre los 10 y 15 años, la incidencia anual fue de 0.37 por 1,000 en los sujetos que presentaron induraciones de 5-14 mm con 3 UT y de 0.23 por 1,000 en los que solo reaccionaron a 100 UT.

Se observará también que las tasas en los participantes vacunados fueron, con una excepción, inferiores a las de cualquier grupo inicialmente positivo durante el mismo período.

El momento de la manifestación de los casos de tuberculosis, durante los 15 años del ensayo, varía según la forma de la enfermedad. De los 406 casos de tuberculosis pulmonar de tipo no miliar, 248 (61%) ocurrieron durante los primeros cinco años, y solo 36 (9%) comenzaron entre los 10 y 15 años (estas cifras no están tabuladas en este informe). Las cifras correspondientes a los 85 casos de derrame pleural fueron de 72% y 6%. Teniendo en cuenta las dos

formas de tuberculosis que ocurrieron con particular frecuencia entre los individuos inicialmente positivos a 3 UT, la adenitis tuberculosa mostró también una incidencia decreciente durante los 15 años (13, 5 y 4 casos en períodos sucesivos de cinco años en este grupo del ensayo), mientras que la tuberculosis genitourinaria —a diferencia de cualquier otra forma específica— mostró una incidencia creciente (3, 4, y 9 casos en períodos sucesivos de cinco años en los otros grupos en conjunto). Los casos de tuberculosis de los huesos y las articulaciones registrados en períodos sucesivos de cinco años fueron, en el total de los grupos del ensayo, 8, 5 y 1.

Defunciones en la población del estudio

Se notificaron 381 defunciones en total, durante los 15 años, entre los participantes en el estudio. Puesto que la observación ulterior tenía por objeto garantizar la detección de casos de tuberculosis más completa posible y no se encaminó específicamente hacia las defunciones, es posible que este total sea incompleto. No obstante, las comparaciones de la mortalidad entre los diferentes grupos del ensayo son válidas porque la observación ulterior se llevó a cabo de una manera imparcial en todos los grupos.

Dos de las 381 defunciones ocurridas se debieron a la tuberculosis (3). Las 379 restantes corresponden a una mortalidad anual de 46.5 por 100,000 en toda la población del estudio (cuadro 5). La cifra correspondiente a Inglaterra y Gales (cohorte de población de 15 años de edad el 1 de enero de 1952, vigilada durante 15 años) fue de 73.0. Casi la mitad de las defunciones (182, o sea 22.4 por 100,000) fueron debidas a causas violentas, tasa que es un 30% menor que la correspondiente a todo el país (32.1). Sin embargo, el déficit en la tasa de defunciones por causas médicas es mayor (41%), lo que sugiere

CUADRO 5—Defunciones causadas por otras enfermedades en el período de 15 años.^a

| Grupo del ensayo | No. de participantes | Defunciones en los 15 años, por causa ^b | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--|-------------------|--|-------------------|----------------------------------|-------------------|---|-------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| | | Todas las causas no tuberculosas ^c | | Tumores malignos del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos (200-205) | | Otros tumores malignos (140-199) | | Enfermedades del aparato respiratorio (470-527) | | Otras enfermedades | | Causas violentas (800-999) | |
| | | No. | Tasa ^c | No. | Tasa ^c | No. | Tasa ^c | No. | Tasa ^c | No. | Tasa ^c | No. | Tasa ^c |
| Negativo, no vacunado | 12,867 | 92 | 47.7 | 8 | 4.1 | 4 | 2.1 | 5 | 2.6 | 31 | 16.1 | 44 | 22.8 |
| Negativo, vacunado con BCG | 13,598 | 93 | 45.6 | 6 | 2.9 | 7 | 3.4 | 3 | 1.5 | 24 | 11.8 | 53 | 26.0 |
| Negativo, vacunado con BRC | 5,817 | 34 | 39.0 | 1 | 1.1 | 3 | 3.4 | 3 | 3.4 | 12 | 13.8 | 15 | 17.2 |
| Positivo a 3 UT | 15,704 | 113 | 48.0 | 9 | 3.8 | 17 | 7.2 | 4 | 1.7 | 33 | 14.0 | 50 | 21.2 |
| Positivos sólo a 100 UT | | | | | | | | | | | | | |
| Todos los grupos | 6,253 | 47 | 50.1 | 5 | 5.3 | 5 | 5.3 | 3 | 3.2 | 14 | 14.9 | 20 | 21.3 |
| Inglaterra y Gales— | | | | | | | | | | | | | |
| cohorte de 15 años de edad el 1 enero de 1952 | 54,239 | 379 | 46.5 | 29 | 3.6 | 36 | 4.4 | 18 | 2.2 | 114 | 14.0 | 182 | 22.4 |
| | — | — | 73.0 | — | 4.3 | — | 5.9 | — | 4.6 | — | 26.1 | — | 32.1 |

^a Se registraron dos defunciones por tuberculosis durante los 15 años.

^b OMS. *Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción*, séptima edición, Ginebra (5).

^c Mortalidad anual por 100,000 habitantes.

que la población del estudio era bastante más sana que la población general.

Entre las 197 defunciones por causas no tuberculosas, 18 se debieron a enfermedades del aparato respiratorio, 29 a tumores malignos del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos, y 36 a otros tumores malignos. La mortalidad por tumores malignos del tejido linfático y los órganos hematopoyéticos resultó menor en los dos grupos vacunados que en el negativo a la tuberculina no vacunado (2.4 por 100,000 para los grupos vacunados, en comparación con 4.1). En contraste, la mortalidad por otros tumores malignos fue más elevada en los grupos vacunados que en el negativo a la tuberculina no vacunado (3.4 en comparación con 2.1). Ninguna de esas diferencias es estadísticamente significativa. Ahora bien, se observará que la mortalidad por todos los tumores malignos fue mayor en los sujetos que inicialmente resultaron positivos a la tuberculina (36 entre 21,957), que en los que inicialmente eran negativos (29 entre 32,282); las probabilidades de obtener

una diferencia tan considerable son de una entre 50 (corregidas $X^2 = 5.40$ con 1 grado de libertad).

Examen del ensayo

En 1949-1950, cuando se estaba planeando este ensayo, la tuberculosis constituía todavía un importante problema clínico y de salud pública en la Gran Bretaña, si bien la situación era más favorable que en otros muchos países. Así, se registraron 19,721 defunciones por esta enfermedad en Inglaterra y Gales en 1949 (en comparación con solo 1,840 en 1969); la eficaz quimioterapia con estreptomycinina y ácido paraaminosalicílico acabada de introducirse y las medidas preventivas, como la erradicación de la tuberculosis bovina, distaban mucho de ser completas. Aunque la vacunación con BCG se había aceptado en muchos países como método eficaz de protección contra la tuberculosis progresiva, en la Gran Bretaña solo se había adoptado de manera limitada. Había aún discrepancias de

opinión en cuanto al valor de la vacuna y, por consiguiente, era urgentemente necesario realizar un estudio adecuado de la contribución que aportaría la vacunación a la lucha contra la tuberculosis en ese país.

Con ese fin, el Comité decidió estudiar los efectos de la vacuna BRC así como los de la vacuna BCG, en las condiciones normales de vida, y no en grupos especialmente expuestos a la enfermedad. Revestía particular importancia la determinación del grado y duración de la protección conferida por cada una de estas vacunas a los adolescentes, puesto que los bajos niveles de la tasa de notificación y de mortalidad de la tuberculosis en la niñez empezaba a aumentar a la edad de aproximadamente 15 años. Por esta razón el estudio se inició en niños del último año de escuela, y se organizó la observación ulterior intensiva de todos los participantes, que en la actualidad ya se viene llevando a cabo eficazmente desde hace más de 15 años. Por consiguiente, se ha incrementado la información en una comunidad industrial que cuenta con un buen servicio de salud, sobre el grado y duración de la protección conferida por una sola vacunación a la edad aproximada de 15 años, hasta la de 30, en presencia de un riesgo general de infección tuberculosa moderadamente bajo y, como se ha observado desde aquellas fechas, en disminución continua.

Las características de este ensayo que han garantizado la validez de las conclusiones a que se ha llegado, son las siguientes: 1) la asignación aleatoria de los participantes inicialmente negativos a los dos grupos vacunados y al grupo testigo no vacunado; 2) la observación ulterior intensiva, llevada a cabo de manera imparcial, de todos los participantes, incluidos los que inicialmente resultaron positivos a la tuberculina; 3) el método de evaluación, sin tendencias, de los casos de tuberculosis surgidos, por un asesor que ignoraba los resultados de las pruebas tuberculínicas y las vacunaciones que se

habían efectuado, y 4) el gran número de participantes.

El plan de selección al azar funcionó bien en la práctica. El reducido número de sujetos que no se vacunaron debidamente o que se quedaron sin vacunar, o bien que rechazaron la vacunación, aunque se observaron durante el ensayo, quedan excluidos del análisis de los resultados (3). Los procedimientos de observación ulterior y búsqueda de casos demostraron ser igualmente intensivos en todos los grupos del ensayo desde que este se inició (1, 2). Un examen especial de otras posibles fuentes de tendencias en la notificación de casos al asesor independiente —es decir, el conocimiento por participante de su reacción cutánea y estado de vacunación, u otra información similar por parte del médico del Servicio Nacional de Salud o del CIM que diagnosticaron el caso— ha demostrado positivamente la ausencia de tendencias viciosas en la comparación entre los grupos vacunados y el no vacunado (1, 2).

Por consiguiente, se justifica la conclusión de que las diferencias en la incidencia de tuberculosis entre el grupo negativo a la tuberculina no vacunado y los grupos vacunados pueden atribuirse a la vacunación. De manera análoga, las diferencias en la incidencia del grupo negativo a la tuberculina no vacunado y los dos grupos positivos pueden atribuirse a variaciones en la sensibilidad tuberculínica así como a las circunstancias anteriores (desconocidas) que causaron la sensibilidad.

Resultado del ensayo

Los resultados del ensayo de 15 años en relación con la tuberculosis pueden resumirse de la manera siguiente:

1. La vacunación con BCG confirió considerable protección contra la tuberculosis. La reducción de la incidencia de tuberculosis atribuible a la vacunación con BCG (la eficacia protectora) fue de 78.4%

durante el período de 15 años subsiguientes a la vacunación. Teniendo en cuenta las fluctuaciones casuales en el número de casos observados (utilizando el teorema de Fieller) puede afirmarse con un elevado grado de confianza (99%) que la eficacia protectora de la vacuna BCG oscila entre 69% y 86%.

2. La importante protección conferida por la vacuna BCG se extendió a todas las formas de tuberculosis. En el caso de meningitis tuberculosa y de tuberculosis pulmonar miliar, la protección fue completa; se registraron diez casos en los sujetos no vacunados y ninguno en los vacunados.

3. La protección con la vacuna BCG fue similar en ambos sexos.

4. La eficacia protectora de la vacuna BCG excedió del 80% durante los primeros cinco años posteriores a la vacunación y luego disminuyó poco a poco. Sin embargo, era todavía elevada (59%) a los 10 ó 15 años después de la vacunación; no se puede llegar todavía a ninguna conclusión definitiva sobre el grado de protección a partir de los 15 años. A continuación se examinan los factores principales de esta disminución.

5. La vacuna BRC confirió una protección contra la tuberculosis tan importante como la BCG. La eficacia de protección de la vacuna BRC fue de 80.8% para los 15 años subsiguientes a la vacunación, con límites de confianza de 99%, 68% y 91%. En función de protección contra las distintas formas de tuberculosis, protección en ambos sexos y tendencia de la eficacia protectora durante los 15 años, la vacuna BRC fue muy similar a la BCG.

El inconveniente de algunos de los lotes de vacuna BRC fue la manifestación, muy ocasional, de lesiones en el punto de vacunación parecidas al *lupus vulgaris*. Estas manifestaciones solo se observaron en los lotes posteriores de vacuna preparada con subcepas 2-4 que produjeron un elevado grado de sensibilidad tuberculínica posvacunal y también una gran protección contra la

tuberculosis. La subcepa 1, en dosis ligeras y fuertes, produjo bajos grados de sensibilidad posvacunal y, por esta razón, fue sustituida por otras subcepas, pero posteriormente se observó que había conferido un elevado grado de protección contra la tuberculosis sin la infrecuente complicación del *lupus*, sea cual fuere la dosis empleada (6, 7). En un examen completo de los resultados obtenidos con la vacuna BRC, Mitchell (6) llegó a la conclusión de que "la manifestación de *lupus* en el punto de la vacunación puede considerarse exclusivamente de interés histórico, y que ya no constituye una contraindicación para el empleo de vacuna BRC como agente vacunal en el futuro" (8). La vacuna BRC tiene una posible ventaja sobre la BCG porque su virulencia puede restablecerse, si es necesario, mediante el pase por su huésped natural (9). Puesto que se ha demostrado que por lo menos una subcepa de vacuna BRC (todavía disponible)^a confiere importante protección contra la tuberculosis sin la complicación del *lupus*, merece la pena considerar la reintroducción de la BRC como agente inmunizante contra la tuberculosis.

6. Durante los primeros dos años y medio se observó una incidencia particularmente elevada de tuberculosis entre los sujetos que inicialmente presentaron las mayores reacciones a la tuberculina, lo que refleja la presencia de infecciones activas adquiridas antes de iniciar el ensayo (1). Entre los que inicialmente manifestaron reacciones menores a la tuberculina, la incidencia de tuberculosis fue durante todo el ensayo considerablemente menor que la registrada en el grupo negativo no vacunado. De esta manera, un bajo grado de sensibilidad tuberculínica, que en la Gran Bretaña es en parte de origen tuberculoso y en parte debida a otras micobacterias (10, 11), está asociada

^a Esta cepa de *Mycobacterium microti* se mantiene en forma liofilizada (referencia No. NCTC 8712) en la Colección Nacional de Cultivos de Tipos en el Laboratorio Central de Salud Pública, Colindale Avenue, Londres, Inglaterra.

a una inmunidad específica adquirida naturalmente contra infecciones tuberculosas exógenas nuevas (1). Sin embargo, la inmunidad natural adquirida por los grupos de bajo grado de sensibilidad no podía haber sido tan considerable como la conferida por la vacunación a los grupos vacunados, puesto que estos acusaron las incidencias más bajas de tuberculosis durante todo el ensayo.

7. En períodos sucesivos de cinco años se observó una disminución gradual de la incidencia de todas las formas de tuberculosis, con excepción de la genitourinaria, registrándose 3, 5 y 14 casos en períodos sucesivos de cinco años. Además, 16 de estos 22 casos ocurrieron en participantes que habían mostrado reacción positiva a una baja dosis de tuberculina al incorporarse en el estudio. Estos resultados demuestran que, con frecuencia, la tuberculosis genitourinaria requiere muchos años para manifestarse después de la infección primaria.

Efecto de la vacunación en enfermedades no tuberculosas

El ensayo proporcionó asimismo información sobre el valor de la vacunación con BCG y BRC en relación con enfermedades no tuberculosas. Ninguna de las dos vacunas pareció ser eficaz contra otros trastornos del aparato respiratorio, en lo que concierne a los casos sometidos al asesor del ensayo (2, 3) ni a las defunciones (según este informe); tampoco se obtuvo ningún beneficio de la vacunación en los casos de sarcoïdosis (12) ni con respecto a las defunciones debidas a cualquier otra causa específica (según este informe), salvo posiblemente la leucemia.

La sugerencia de que la vacunación con BCG podía proteger de la leucemia, o influir en el curso de la enfermedad, fue formulada originalmente por Mathé *et al.* (13). Más recientemente, Davignon *et al.*

(14, 15) observaron que en la provincia de Quebec la incidencia de leucemia durante los primeros cinco años de vida, en los niños que recibieron BCG al nacer, es aproximadamente la mitad de la correspondiente a los que no fueron vacunados. En este ensayo, la mortalidad por tumores malignos del tejido linfático y los órganos hemato-poyéticos en la edad de 15 a 30 años fue de 2.4 por 100,000 al año (7 defunciones) en los dos grupos vacunados, y 4.1 por 100,000 al año (8 defunciones) en el grupo negativo a la tuberculina y no vacunado. La diferencia es del mismo orden que la hallada por Davignon *et al.* (14, 15) pero no resulta estadísticamente significativa. Por lo tanto las cifras de este ensayo, aunque reducidas, corroboran los resultados de Quebec. Sin embargo, Comstock *et al.* (16), en un análisis similar de un número dos veces mayor de casos de leucemia, enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma en un ensayo controlado de la vacunación con BCG efectuado en Georgia y Alabama (17), no encontraron "ninguna indicación de que la vacunación con BCG evitara o estimulara la manifestación de estas enfermedades".

El hecho que la mortalidad causada por todos los tumores malignos, en los individuos inicialmente positivos a la reacción tuberculínica, sea mayor que la registrada en los que inicialmente eran negativos, puede reflejar diferencias ambientales o de otra índole entre estos dos grupos antes de su participación en el ensayo, y no un efecto específico nocivo de la infección micobacteriana; o simplemente puede representar una fluctuación aleatoria excepcional.

Otros ensayos controlados de la vacunación con BCG

En el primer y segundo informes de este ensayo (1, 2) se hizo referencia a algunos de los demás ensayos controlados de la vacunación con BCG. En el cuadro 6 se resume la información sobre siete ensayos,

CUADRO 6—Resumen de los resultados de siete ensayos controlados de vacunación con BCG contra la tuberculosis.

| Grupo de población y referencia | Período de administración y límites de edad | Criterio de actitud para la vacunación | Origen de la vacuna | Duración de la observación (años) | Grupo de vacunación | Casos de tuberculosis | | Eficacia protectora (%) |
|--|---|---|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|
| | | | | | | No. de sujetos | Tasa ^a | |
| Indios norteamericanos (8 tribus) (18) | 1935-1938 | Negativos a 0.005 mg PPD- <i>Seibert</i> (250 UT) | Instituto Henry Phipps, Filadelfia | 9-11 | No vacunados | 1,457 | 238 | 1,563 |
| | 0-20 años | | | | BCG | 1,551 | 64 | 320 |
| Lactantes de Chicago, de zonas muy expuestas (19) | 1937-1948 | Ninguna prueba inicial de tuberculosis | Laboratorio Tice, Chicago ^b | 12-23 | No vacunados | 1,665 | 65 | 223 ^d |
| | Menores de 5 meses | | | | BCG | 1,716 | 17 | 57 ^c |
| Georgia, población general (20) (Comstock y Webster, 1969) | 1947 | Menos de 5 mm a 0.002 mg RT 18 (100 UT) | Laboratorio Tice, Chicago ^b | 20 | No vacunados | 2,341 | 3 | 11 |
| | 6-17 años | | | | BCG | 2,498 | 5 | 17 |
| Puerto Rico, población general (21) | 1949-1951 | Menos de 6 mm a 0.0002 mg RT 19-20-21 (10 UT) | Departamento Estatal de Salud, Nueva York | 5½-7½ (media: 6.3) | No vacunados | 27,338 | 73 | 43 |
| | 1-18 años | | | | BCG | 50,634 | 93 | 30 |
| Georgia, Alabama, población general (17) | 1950 | Menos de 5 mm a 0.0001 mg RT 19-20-21 (5 UT) | Laboratorio Tice, Chicago ^b | 14 | No vacunados | 17,854 | 32 | 13 |
| | 5 años y más | | | | BCG | 16,913 | 26 | 11 |
| Gran Bretaña, población urbana (este informe) | 1950-1952 | Menos de 5 mm a 0.1 ml 1/100 Tuberculina antigua (100 UT) | Statens Seruminstitut, Copenhague | 15 | No vacunados | 12,699 | 241 | 129 |
| | 14-15½ años | | | | BCG | 13,598 | 56 | 28 |
| India Meridional, población general (22) | 1950-1955 | Menos de 5 mm a 5 UT RT 19-20-21 | Laboratorio de BCG, Madras | 9-14 (media: 12.3) | No vacunados | 5,808 | 46 | 89 |
| | Todas las edades | | | | BCG | 5,069 | 28 | 61 |

^a Tasa anual por 100,000 habitantes; generalmente descontando los casos que dejaron de observarse.

^b La eficacia protectora de la muerte por tuberculosis fue de 82% en un período de 18-20 años (23).

^c Este laboratorio ha expedido un número de copias en diferentes momentos y se ignora si las utilizadas en estos 3 ensayos fueron o no las mismas.

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

junto con los resultados de este estudio, y se incluyen los hallazgos más recientes publicados, en particular los del primer ensayo de la vacuna por el Servicio de Salud Pública, EUA, no mencionado en informes anteriores de este Comité (20, 24, 25). La variación en la eficacia protectora observada con la vacuna BCG en estos ensayos es enorme, oscilando entre 80% en el ensayo entre los indios norteamericanos, hasta una protección nula en el primer ensayo del Servicio de Salud Pública, EUA, llevado a cabo en Georgia. En todos los ensayos se incorporaron medios para evitar tendencias viciosas en los resultados, y no se ha demostrado, por concepto alguno, deficiencias metodológicas en ninguno de ellos a las que pudieran atribuirse las diferencias de eficacia.

Se ha considerado y descartado la posibilidad de que las diferencias nutricionales entre los diversos grupos de población hubieran contribuido a las diferencias de eficacia (26) como su determinante principal (27, 28).

Se ha sugerido (29, 30) que las diferencias en la frecuencia de infecciones micobacterianas no específicas en las dos áreas, junto con las diferencias en los criterios de actitud para la vacunación, podrían explicar las diferencias de eficacia observadas en el ensayo británico y en el del Servicio de Salud Pública, EUA. Se afirmó, como resultado de estas diferencias, que una gran proporción de los grupos vacunados en las zonas de América habían ya adquirido cierta inmunidad con infecciones micobacterianas no específicas. Así, por analogía con los resultados obtenidos en cobayos (29), la vacuna BCG agregaría relativamente poca inmunidad. En contraste, una proporción mucho menor de los vacunados en el ensayo británico, ya poseía cierta inmunidad natural a otras infecciones micobacterianas y por consiguiente mostraron una mayor respuesta a la vacunación con BCG. Desde aquellas fechas se ha confirmado (31), con los resultados de las

reacciones tuberculínicas dobles, que los seres humanos que demuestran una infección pasada por micobacteria atípica del tipo Battey tienen menos probabilidades de contraer posteriormente tuberculosis que los que han sufrido en el pasado una infección por *Myco. tuberculosis*, seguramente como consecuencia de una inmunidad natural a la infección de Battey.

Sin embargo, en un análisis detenido de esta propuesta, Hart (28) demostró que no procedía dar una explicación completa de la diferencia entre los resultados de EUA y los de Gran Bretaña, y sugirió además que las vacunas empleadas en los ensayos estadounidenses tal vez no fueran tan activas como las subcepas danesas de BCG utilizadas en el ensayo británico. Willis *et al.* (32) y Willis y Vandiviere (33) hallaron variaciones en la actividad de las cepas de los diferentes laboratorios que abastecieron a los ensayos de EUA, que guardan cierta relación con las diferencias de eficacia indicadas en el cuadro 5 (28); sin embargo, estas pruebas se efectuaron algunos años después de los ensayos y no pueden considerarse como concluyentes.

Conviene mencionar también un análisis de las notificaciones de la tuberculosis y los registros de vacunación en Birmingham entre 1953 y 1969 (34). No se trataba de un ensayo controlado sino de una comparación de la incidencia de tuberculosis en sujetos que recibieron vacuna BCG en el plan nacional y en los que no participaron en dicho plan. Este análisis confirma que los lotes de vacuna BCG líquida^b empleados en Birmingham de 1953 a 1967 no fueron menos efectivos en la prevención de la tuberculosis que los lotes anteriores de este producto utilizados en el ensayo del CIM durante el período de 1950 a 1952. Además, los lotes de vacuna BCG liofilizada^c utilizada en Birmingham, de 1962 a 1968, mostraron un

^b Statens Seruminstitut, Copenhague, Dinamarca.

^c Glaxo Laboratories, Ltd., Greenford, Middlesex, Inglaterra.

alto grado de eficacia contra la tuberculosis, similar al de lotes anteriores de vacuna líquida de la cepa de Copenhague. Springett y Sutherland (34) aportan, por consiguiente, pruebas que corroboran la continua eficacia de la vacuna BCG para la prevención de la tuberculosis en la Gran Bretaña, a pesar de las variaciones de eficacia observadas en otros lugares del mundo. Además, el estudio ha demostrado por primera vez la gran eficacia protectora del BCG de Glaxo contra la tuberculosis en la Gran Bretaña; esta vacuna se utiliza ahora sistemáticamente en ese país como en otros muchos.

Incidencia de tuberculosis en los grupos vacunados y sin vacunar

En un informe anterior (3) se expusieron en detalle las influencias que pudieron haber contribuido en las tendencias observadas en la incidencia de tuberculosis en los grupos vacunados y en el no vacunado. Se trata de cuatro influencias de las que cabía esperar que hubieran afectado igualmente a los grupos vacunados y al no vacunado:

1. La reducción general con el transcurso del tiempo del riesgo de infección tuberculosa.

2. Cambios en la exposición a la infección con el aumento de la edad.

3. Cambios en la susceptibilidad fisiológica a la enfermedad después de la infección, al aumentar la edad.

4. Cambios en la eficacia de los procedimientos de búsqueda de casos durante el ensayo.

Además, hay cuatro influencias que podrían haber afectado de manera distinta a los grupos vacunados y al no vacunado.

5. Cambios en la eficacia de la vacuna según los sujetos vacunados.

6. Un aumento diferencial en el grado de resistencia de cada grupo al eliminar los sujetos más susceptibles que contrajeron tuberculosis.

7. Un aumento diferencial en la resistencia debido a la inmunidad conferida por las infecciones naturales (independientemente de que estas fueran de tuberculosis y no condujeran a la enfermedad clínica o fueran debidas a otras micobacterias).

8. Una diferencia en el período medio de latencia entre la infección y la enfermedad clínica.

En cuanto a las primeras cuatro influencias, parece probable que una reducción general en el riesgo de infección tuberculosa durante el período de 15 años haya sido el principal factor de la incidencia decreciente de la tuberculosis en los sujetos no vacunados.

A las otras cuatro influencias se podría atribuir la tendencia contrastante de la incidencia entre los grupos vacunados y negativos a la tuberculina y el no vacunado, pero no se han determinado claramente sus funciones relativas. Así, se ha producido probablemente un aumento general en la inmunidad del grupo no vacunado a medida que avanzaba el ensayo, debido a infecciones tuberculosas primarias que no tuvieron por resultado la enfermedad clínica y a otras infecciones micobacterianas (v.g. infecciones por micobacterias atípicas). Este aumento de la inmunidad, si no lo comparten los grupos vacunados (aunque hayan estado similarmente expuestos a la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas) daría la impresión de una disminución de la eficacia de las vacunas, incluso en el caso de que no hubiera variado la protección conferida a los sujetos vacunados. Por otro lado, puede haber ocurrido una disminución de la eficacia de la vacuna o un mayor período de latencia en los casos vacunados que en los no vacunados. Pero, sea cual fuere la explicación completa de la convergencia gradual de las tasas en los grupos vacunados y en el no vacunado, este ensayo ha demostrado claramente que en la Gran Bretaña el empleo de vacuna BCG y BRC, administradas como agentes de inmunización artificial

a los adolescentes de unos 15 años de edad, en el período de 1950 a 1952, dio lugar a una reducción sustancial de la tuberculosis durante un período de 15 años.

Aplicabilidad de la vacunación antituberculosa

En informes anteriores (1, 2), los beneficios de la vacunación en la población de estudio se expresaron en función de la reducción de la incidencia prevista en la población total del estudio, incluidas las personas que inicialmente eran positivas a la tuberculina y por consiguiente no reunían las condiciones para ser vacunadas. Puesto que la vacunación no afectaría de manera directa a las personas inicialmente positivas a la tuberculina, el beneficio porcentual en toda la población debe ser menor que la eficacia porcentual observada sólo en el grupo vacunado.

Debido a los cambios radicales que han tenido lugar en la situación de la tuberculosis en la Gran Bretaña a partir de 1950, una evaluación similar de la reducción de la tuberculosis en toda la población del ensayo durante este período de 15 años, no guardaría especial relación con una determinación del valor actual de la vacunación antituberculosa en este país. Es preferible considerar los beneficios previstos, o la "aplicabilidad", de la vacunación en masa en términos más generales. Hart (28) ha demostrado que la aplicabilidad de la vacunación, calculada como la reducción absoluta de la incidencia anual de tuberculosis en toda la población a consecuencia de la vacunación de todos los que reunían las condiciones para recibirla, es el producto de los tres factores siguientes: 1) la eficacia protectora de la vacuna entre las personas que pueden recibirla; 2) la incidencia anual prevista de tuberculosis de esas personas si no se vacunan, y 3) la proporción de habitantes que se consideran aptos para la vacunación. La incidencia en las personas

que pueden vacunarse es el factor, entre esos tres, con más posibilidades de variar si se utiliza una vacuna activa, y de esta manera será la determinante principal del beneficio previsto de la vacunación. Por consiguiente, los estimados de los tres factores en cualquier situación epidemiológica determinada permitirán evaluar la reducción de la tuberculosis que cabe esperar de un plan de vacunación en masa.

Resumen

El Comité de Pruebas Clínicas de Vacunas Antituberculosas publicó su cuarto informe para el Consejo de Investigaciones Médicas de la Gran Bretaña. Las investigaciones aquí mencionadas tuvieron por objeto estudiar los efectos preventivos de la vacunación con BCG o con una vacuna antituberculosa de origen murino, realizada en 54,239 niños de ambos sexos que luego estuvieron bajo observación durante 15 años.

Durante ese período se observaron en el total de participantes 583 casos de tuberculosis. El 70% de estos fueron casos de tuberculosis pulmonar, y en un 15% se observaron manifestaciones de tuberculosis de la pleura sin indicios de lesiones pulmonares. Entre los 13,598 sujetos inoculados con BCG, la incidencia anual de tuberculosis fue de 0.28 por 1000 sujetos; pero en los que tuvieron reacción negativa a la tuberculina, no inoculados e incluidos simultáneamente en el estudio, la incidencia fue de 1.28 por 1000. La reducción de tuberculosis en el primer grupo fue de un 78.4%. Entre los 5,817 inoculados con la vacuna murina, la incidencia de tuberculosis fue de 0.29 en 1000, habiéndose llegado a 1.5 por 1000 en personas con reacción negativa a la tuberculina que no habían sido inoculadas. Esto representa una reducción de 80.8%. Dadas las condiciones del estudio (distribución aleatoria de individuos con reacción negativa a la tuberculina entre los grupos inoculados y sin inocular, observación objetiva de todos

los participantes, diagnóstico imparcial en casos de tuberculosis), estas reducciones no dejan duda sobre el elevado valor de protección de las dos vacunas.

La protección fue evidente respecto a todas las formas de tuberculosis. Se registraron 10 casos de meningitis tuberculosa o tuberculosis pulmonar miliar entre individuos no inoculados y no se vio tuberculosis entre los inoculados. Si bien durante el período de observación bajó progresivamente el efecto preventivo de la inoculación, era aun muy evidente entre el décimo año y el último año del estudio (promedio de protección: 59% con BCG y 73% con la vacuna murina). Sería prematuro evaluar con exactitud el grado de protección al cabo de 15 años.

Entre los jóvenes que al ser admitidos al estudio mostraron una marcada reacción positiva (reacción de 15 mm o más, después de inyectarles 3 UT de tuberculina vieja), la incidencia anual de tuberculosis fue notablemente alta (3.75 por 1000) durante los dos primeros años y medio, lo que indica afecciones evolutivas adquiridas anteriormente. Entre los que mostraron una reacción más débil a la tuberculina, al ingresar al grupo, la incidencia se mantuvo a un nivel inferior al observado en los que no se inocularon, con reacción negativa a la tuberculina. Se observó así que a un débil nivel de sensibilidad a la tuberculina correspondía cierto grado de inmunidad adquirida naturalmente, pero de menos valor que el de la inmunidad conferida por la inoculación.

Durante los 15 años, la incidencia de las diversas formas de tuberculosis declinó abruptamente, con excepción de la tuberculosis genitourinaria; durante los tres períodos sucesivos de cinco años se registraron 3.5 y 14 casos más de esta afección, presentándose principalmente entre los jóvenes que al comienzo no acusaron reacción positiva a la tuberculina.

Ninguna de las dos vacunas mostró tener acción preventiva respecto a las afecciones no tuberculosas del aparato respiratorio, la sarcoidosis u otras enfermedades. Sin embargo, de acuerdo con el pequeño número de resultados, parece que una sola inoculación de BCG administrada a la edad de 15 años podría proteger de la leucemia. Ha sido significativamente alta la mortalidad por tumores de todos los tipos en individuos que al principio tuvieron reacción positiva a la tuberculina, si se compara con la de los que mostraron reacción negativa (con o sin inoculación ulterior).

El informe presenta un resumen de los resultados totales del estudio. Ofrece consideraciones sobre inoculación con las cepas murinas del bacilo de Koch, hace un estudio comparativo de los resultados respecto a la vacunación con BCG durante este y otros seis experimentos controlados; ofrece hipótesis respecto a la evolución de la enfermedad tuberculosa entre los grupos vacunados y no vacunados, y describe el método de evaluar la conveniencia de una vacunación en masa con BCG en determinada situación epidemiológica.

Agradecimientos

Al final del primer y segundo informe (1, 2) figuran, respectivamente, unas notas de agradecimiento a los que colaboraron en las primeras fases del estudio y en la observación ulterior, hasta septiembre de 1960.

A partir de esa fecha todos los consultores de enfermedades del tórax y los médicos del Servicio de Salud de la Gran Bretaña han enviado trimestralmente una relación especial de casos de tuberculosis al CIM. Una labor similar realizaron numerosos hospitales grandes de las zonas originales del ensayo en 1966 y 1967. El Comité expresa su reconocimiento a todas las personas que se han interesado en esta notificación esencial.

Durante este período, los trabajos de secretaría y de oficina del ensayo han sido coordinados con gran acierto por la Sra. A. Allchin (Laboratorio Central de Salud Pública, Londres; anteriormente Unidad de Tuberculosis y

Enfermedades del Tórax, CIM). El Comité hace constar su agradecimiento al Servicio de Laboratorio de Salud Pública y al Dr. T. M. Pollock (Director del Laboratorio de Investigaciones Epidemiológicas, Laboratorio Central de Salud Pública) por haber facilitado un local para la oficina central de registros del ensayo

a partir de octubre de 1968. Por último, el Comité agradece a todos los participantes su constante interés y cooperación en el ensayo, gracias a lo cual se pudo continuar la observación ulterior individual por un período cinco veces mayor del que originalmente se había previsto.

REFERENCIAS

- (1) Gran Bretaña, Consejo de Investigaciones Médicas. *Brit Med J* 1:413, 1956.
- (2) Gran Bretaña, Consejo de Investigaciones Médicas. *Brit Med J* 2:379, 1959.
- (3) Gran Bretaña, Consejo de Investigaciones Médicas. *Brit Med J* 1:973, 1963.
- (4) Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos en Tuberculosis. *Ser Inf Técn* 290, Ginebra, 1964.
- (5) Organización Mundial de la Salud. *Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción*, 7ª ed., Ginebra, 1957.
- (6) Mitchell, D. N. A re-assessment of the potentialities of vole bacillus vaccine in the protection against tuberculosis. Tesis, Londres, 1962.
- (7) Hart, P. D'Arcy; Sutherland, I., y Thomas, J. *Tubercle* 48:201, 1967.
- (8) Hart, P. D'Arcy y Sutherland, I. *Brit Med J* 2:54, 1969.
- (9) Wells, A. Q. "The murine type of tubercle bacillus". (*Spec Rep Ser Med Res Council*) Londres, 1946.
- (10) Hart, P. D'Arcy. *et al. Tubercle* 43:268, 1962.
- (11) Sutherland, I. *et al. Tubercle* 45:110, 1964.
- (12) Sutherland, I. *et al. Brit Med J* 2:497, 1965.
- (13) Mathé, G. *et al. Scand J Haemat* 4:193, 1967.
- (14) Davignon, L. *et al. Lancet* 2:638, 1970.
- (15) Davignon, L. *et al. Lancet* 1:80, 1971.
- (16) Comstock, G. W.; Livesay, V. T., y Webster, R. G. *Lancet* 2:1062, 1971.
- (17) Comstock, G. W. y Palmer, C. E. *Amer Rev Resp Dis* 93:171, 1966.
- (18) Stein, S. C. y Aronson, J. D. *Amer Rev Tuberc* 68:695, 1953.
- (19) Rosenthal, S. R. *et al. Pediatrics* 28:622, 1961.
- (20) Comstock, G. W. y Webster, R. G. *Amer Rev Resp Dis* 100:839, 1969.
- (21) Palmer, C. E.; Shaw, L. W., y Comstock, G. W. *Amer Rev Tuberc* 77:877, 1958.
- (22) Frimodt-Moller, J.; Acharyulu, G. S., y Parthasarathy, R. *Ind J Tuberc* 15:40, 1968.
- (23) Aronson, J. D.; Aronson, C. F., y Taylor, H. C. *Arch Intern Med* 101:881, 1958.
- (24) Shaw, L. W. *Public Health Rep (Washington)* 66:44, 1951.
- (25) Comstock, G. W. y Shaw, L. W. *Public Health Rep (Washington)* 75:583, 1960.
- (26) Dubos, R. *Amer Rev Resp Dis* 90:505, 1964.
- (27) Hart, P. D'Arcy y Sutherland, I. *Amer Rev Resp Dis* 91:939, 1965.
- (28) Hart, P. D'Arcy. *Brit Med J* 1:587, 1967.
- (29) Palmer, C. E. y Long, M. W. *Amer Rev Resp Dis* 94:553, 1966.
- (30) Ferebee, S. H. y Palmer, C. E. En Gaubatz, E. *et al.*, ed. *Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen*, Berlin, 18:105, 1966.
- (31) Edwards, L. B. y Palmer, C. E. *Ann NY Acad Sci* 154:140, 1968.
- (32) Willis, H. E. *et al. Amer J Med Sci* 240:137, 1960.
- (33) Willis, S. y Vandiviere, M. *Amer Rev Resp Dis* 84:288, 1961.
- (34) Springett, V. H. y Sutherland, I. *Brit Med J* 4:148, 1970.

The part played by BCG and vole bacillus vaccine in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life (Summary)

This paper is the republished Fourth Report of the Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee of Great Britain to that nation's Medical Research Council. It presents results of a 15 year controlled clinical trial designed

to study the preventive effects of vaccination with BCG and vole bacillus vaccines. The trial involved a total of 54,239 children of both sexes, whose medical history was followed over a period of 15 years.

During that time, 583 tuberculosis cases were recorded among all the participants. Seventy per cent of the cases had pulmonary tuberculosis and 15 per cent had a tuberculous pleural effusion without any signs of pulmonary lesions. Among the 13,598 subjects vaccinated with BCG, the annual incidence of tuberculosis was 0.28 per thousand, while it reached 1.28 per thousand in unvaccinated tuberculin-negative participants over that same period; reduction of incidence in the first group therefore amounted to 78.4 per cent. For the 5,817 subjects vaccinated with vole bacillus vaccine, the incidence rate was 0.29 per thousand; but it reached the level of 1.50 per thousand in the unvaccinated tuberculin-negative subjects, indicating a reduction of 80.8 per cent considering the test conditions (random distribution of tuberculin-negative subjects among vaccinated and unvaccinated groups, objective observation of all participants, and objective diagnosis of tuberculosis cases), there is no doubt that these reductions reflect the high protective value of the two vaccines.

This protection has been shown to operate against all forms of tuberculosis. In particular, 10 cases of tuberculosis meningitis or miliary pulmonary tuberculosis were diagnosed among the unvaccinated participants, but no such cases appeared among the vaccinated ones. Even though the preventive effect of vaccination decreased gradually during the period of observation, it was still quite evident between the 10th and 15th year (the percentage protection afforded by BCG being 59 per cent and that of vole bacillus vaccine being 73 per cent). It is too early to accurately evaluate the degree of protection lasting more than 15 years.

Among the subjects who were strongly positive on entry (giving a reaction of 15 mm or more after injection of three tuberculin units of old tuberculin), the annual incidence of

tuberculosis was particularly high (3.75 cases per thousand during the course of the first 2.5 years) reflecting development of infections that had been contracted earlier. Those who reacted less strongly to tuberculin at the time of entry had a consistently lower incidence of tuberculosis than the unvaccinated tuberculin-negative group. This low level of sensitivity to tuberculin indicated a degree of naturally acquired immunity, but this was less than the immunity afforded by vaccination.

During the 15 years a sharp general decline in the incidence of all forms of tuberculosis (except genito-urinary tuberculosis) was observed. In the course of the three successive 5-year periods, 3, 5, and 14 cases of genito-urinary tuberculosis were found, most of them among subjects who were tuberculin-positive initially.

Neither of the two vaccines tested showed any preventive effect against non-tuberculous respiratory diseases, sarcoidosis, or to any other specific disease, with possible exception of leukemia. On the basis of a small amount of data, it appears that one single vaccination with BCG at age 15 might afford protection from leukemia. Also, mortality from neoplasms of all kinds was significantly higher among subjects who had been tuberculin-positive initially than among initially tuberculin-negative ones.

The Report provides an overall summary of the investigation's results. It also discusses the site of vole bacillus vaccination, facts relating to BCG observed during this study and during six other controlled tests, hypotheses concerning the evolution of tuberculosis disease among vaccinated and unvaccinated groups, and a method for evaluating the advisability of mass BCG vaccination in a given epidemiologic situation.

Papel do BCG e de uma vacina preparada com espécimes murinos de bacilo da tuberculose na imunização do adolescente e do adulto jovem (Resumo)

O Comitê de ensaios clínicos de vacinas contra a tuberculose apresenta ao Medical Research Council da Grã-Bretanha seu quarto relatório. As pesquisas de que trata, destinadas ao estudo dos efeitos preventivos da vacinação com o BCG ou com uma vacina antituberculosa de origem murina, referem-se a 54.239 crianças, de ambos os sexos, observadas durante 15 anos.

No decorrer desse período, registraram-se no grupo 583 casos de tuberculose; em 70% desses casos tratava-se de tuberculose pulmonar e em 15%, de infiltração pleural tuberculosa, sem sinais de lesão pulmonar. Entre os 13.598 indivíduos vacinados com o BCG, a incidência anual da tuberculose foi de 0,28 por 1000; tal incidência foi de 1,28 por 1000 entre os indivíduos tuberculino-negativos não vacinados, tam-

bém incluídos no estudo. A redução da incidência no primeiro grupo foi de 78,4%. Entre os 5.817 indivíduos vacinados com a vacina de origem murina, a incidência foi de 0,29 por 1000, ao passo que se elevou a 1,50 por 1000 entre os tuberculino-negativos não vacinados, o que equivale a uma redução de 80,8%. Dadas as condições do inquérito (distribuição aleatória dos indivíduos tuberculino-negativos nos grupos vacinados e não vacinados, observação objetiva de todos os componentes dos grupos, diagnóstico também objetivo dos casos de tuberculose), tais reduções refletem sem dúvida alguma o elevado poder de imunização das duas vacinas.

Comprovou-se a imunização contra todos os tipos de tuberculose. Registraram-se 10 casos de meningite tuberculosa ou de tuberculose pulmonar miliar entre os indivíduos não vacinados e não houve um só caso de incidência entre os vacinados. Embora o efeito preventivo da vacinação haja diminuído progressivamente durante o período de observação, ainda se fazia sentir entre o décimo e o décimo-quinto ano (taxa de proteção conferida pelo BCG; 59%; pela vacina de origem murina: 73%). Ainda é cedo para avaliar com exatidão o grau de proteção posteriormente aos 15 anos de observação.

Entre os indivíduos fortemente positivos por ocasião de sua admissão ao grupo em observação (reação de 15 mm ou mais após a injeção de 3UT de tuberculina velha), a incidência anual da tuberculose foi particularmente elevada (3,75 por 1000 no decorrer dos primeiros dois anos e meio), o que revelou a presença de infecções evolutivas contraídas anteriormente. Entre aqueles que apresentaram pequena reação à tuberculina por ocasião de sua admissão ao grupo, a incidência manteve-se a um nível

inferior à verificada entre os indivíduos tuberculino-negativos não vacinados. A um nível de sensibilidade tuberculina baixo correspondia portanto certo grau de imunidade naturalmente adquirida, que era entretanto inferior à conferida pela vacinação.

No decorrer dos quinze anos de observação, verificou-se acentuada diminuição da incidência dos diversos tipos de tuberculose, com exceção da tuberculose gênito-urinária. No curso dos três períodos sucessivos de 5 anos, registraram-se 3, 5 e 14 casos deste tipo de infecção, principalmente entre os indivíduos que ao serem admitidos apresentaram reação tuberculino-positiva.

Nenhuma das vacinas demonstrou ser ativa no prevenção de afecções não tuberculosas do aparelho respiratório, da sarcoidose ou de outras doenças. De acordo com alguns dados, entretanto, uma única dose do BCG aos 15 anos poderia conferir proteção contra a leucemia. A mortalidade por tumores de todos os tipos foi consideravelmente mais elevada entre os indivíduos que inicialmente apresentaram reação tuberculino-positiva do que entre os indivíduos tuberculino-negativos (vacinados ou não posteriormente).

O relatório apresenta um resumo dos resultados globais do estudo. Figuram também do mesmo considerações sobre o papel da vacinação com espécimes murinos do bacilo da tuberculose; um estudo comparativo dos dados relacionados com o BCG, recolhidos no decorrer do presente estudo e de seis outros ensaios controlados; hipóteses sobre a evolução da tuberculose nos grupos vacinados e não vacinados; e a exposição de um método de avaliação da conveniência da vacinação em massa com o BCG em determinada situação epidemiológica.

Rôle du BCG et d'un vaccin préparé à partir d'une souche murine de bacille tuberculeux dans la prévention de la tuberculose chez l'adolescent et le jeune adulte (Résumé)

Le Comité des essais cliniques de vaccins antituberculeux publie ici son 4^e rapport au Medical Research Council de Grande-Bretagne. Les investigations dont il est fait mention, destinées à étudier les effets préventifs de la vaccination par le BCG ou par un vaccin antituberculeux d'origine murine, portent sur un total de 54,239 enfants des deux sexes qui ont été suivis pendant 15 ans.

Durant cette période, on a enregistré dans

l'ensemble des participants 583 atteintes de tuberculose; dans 70% des cas, il s'agissait de tuberculose pulmonaire et dans 15% des cas d'épanchement pleural tuberculeux sans signes de lésions pulmonaires. Parmi les 13,598 sujets vaccinés par le BCG, l'incidence annuelle de la tuberculose a été de 0,28 pour 1000; elle a atteint 1,28 pour 1000 chez les sujets tuberculonégatifs non vaccinés et inclus dans l'étude en même temps; la réduction de l'incidence

dans le 1^{er} groupe est de 78,4%. Parmi les 5,817 sujets vaccinés par le vaccin murin, l'incidence a été de 0,29 pour 1000, alors qu'elle s'est élevée à 1,50 pour 1000 chez les sujets tuberculonégatifs non vaccinés, soit une réduction de 80,8%. Etant donné les conditions de l'enquête (répartition aléatoire des sujets tuberculonégatifs dans les groupes vaccinés et non vaccinés, observation objective de tous les participants, diagnostic sans parti pris des cas de tuberculose), ces réductions reflètent sans aucun doute le pouvoir protecteur élevé des deux vaccins.

La protection s'est manifestée à l'égard de toutes les formes de tuberculose. C'est ainsi qu'on a enregistré 10 cas de méningite tuberculeuse ou de tuberculose pulmonaire miliaire chez les sujets non vaccinés et aucun chez les sujets vaccinés. Bien que l'effet préventif de la vaccination ait décliné progressivement durant la période d'observation, il était encore très net entre la 10^e et la 15^e année (taux de protection conféré par le BCG: 59% et par le vaccin murin: 73%). Il est trop tôt pour évaluer avec exactitude le degré de protection après 15 ans.

Chez les sujets fortement positifs lors de l'admission dans l'étude (réaction de 15 mm ou plus après injection de 3 UT de vieille tuberculine), l'incidence annuelle de la tuberculose a été particulièrement élevée (3,75 pour 1000) au cours des deux premières années et demie, objectivant ainsi des infections évolutives acquises antérieurement. Chez ceux qui réagissaient plus faiblement à la tuberculine lors de l'admission, l'incidence s'est constamment maintenue à un niveau plus faible que dans le groupe des sujets tuberculonégatifs non vac-

cinés. A un faible niveau de sensibilité tuberculitique correspondait donc un certain degré d'immunité naturellement acquise, de valeur moindre cependant que celui conféré par la vaccination.

Au cours des 15 années, on a noté un déclin abrupt de l'incidence des diverses formes de la tuberculose sauf en ce qui regarde la tuberculose génito-urinaire; au cours des trois périodes successives de 5 ans, 3,5 et 14 cas de cette forme de l'affection ont été enregistrés, principalement parmi les sujets initialement tuberculopositifs.

Aucun des deux vaccins n'a fait preuve d'une action préventive à l'égard des affections non tuberculeuses de l'appareil respiratoire, de la sarcoïdose ou d'autres maladies. Il semble cependant, d'après un petit nombre de données, qu'une vaccination unique par le BCG, à l'âge de 15 ans, pourrait protéger contre la leucémie. La mortalité par tumeurs de tous types a été significativement plus élevée parmi les sujets initialement tuberculopositifs que parmi les sujets tuberculonégatifs (ultérieurement vaccinés ou non).

Le rapport fournit un résumé des résultats d'ensemble de l'étude. On y trouve aussi des considérations sur la place de la vaccination par les souches murines du bacille tuberculeux, une étude comparative des données relatives au BCG recueillies au cours du présent essai et de six autres essais contrôlés, des hypothèses concernant l'évolution de la maladie tuberculeuse dans les groupes vaccinés et non vaccinés, et l'exposé d'une méthode pour évaluer l'opportunité de la vaccination de masse par le BCG dans une situation épidémiologique donnée.