

ESTUDIOS SOBRE LA VACUNA BCG
6. EFECTOS DE LA EXPOSICION A LA LUZ DEL SOL DEL
PUNTO VACUNADO INMEDIATAMENTE DESPUES
DE LA VACUNACION*†

Por LYDIA B. EDWARDS, M.D.

*Jefe de los Estudios de Campo, Oficina de Investigaciones sobre la Tuberculosis,
Organización Mundial de la Salud, Copenhague*

BIRTHE JOHANSEN, R.N.

*Ayudante de Investigaciones, Oficina de Investigaciones sobre la Tuberculosis,
Organización Mundial de la Salud, Copenhague*

En algunos de los países tropicales el nivel de alergia a la tuberculina fué excesivamente bajo en numerosos grupos de escolares que fueron sometidos a segunda prueba después de las campañas internacionales de vacunación BCG en masa. Los estudios encaminados a descubrir el factor (o factores) causante de este fenómeno revelaron que la vacuna expuesta a la luz directa del sol o a la luz del día, aunque sólo sea por unos minutos, pierde rápidamente su actividad alérgica.¹ Sin duda, el empleo de vacuna expuesta a la luz explica en gran parte la escasa alergia postvacunal, pero ésta no parece ser la única causa.

En busca de otras variaciones técnicas de posible significación que pudieran darse en las condiciones normales en que se lleva a efecto una campaña en masa, se han estudiado los efectos de la acción de la luz solar sobre el punto de inyección de la vacuna inmediatamente después de la vacunación. Se pensó que la luz solar puede afectar la viabilidad de los microorganismos BCG depositados en las capas superficiales de la piel y, de este modo, influir en la manifestación de la alergia postvacunal. En 1951 se hizo un experimento preliminar en Dinamarca, consistente en exponer a un pequeño grupo de niños a una dosis terapéutica máxima de luz de arco voltaico por una hora después de la vacunación y luego a intervalos de tres días, por un total de seis semanas, al mismo tiempo que otro grupo comparable, vacunado al mismo tiempo y no expuesto a dicha luz, sirvió de testigo.² El nivel de alergia tuberculínica

* Este informe resume los resultados de un estudio emprendido conjuntamente por la Oficina de Investigaciones sobre la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Copenhague, y por el Consejo de Investigaciones Médicas, Gobierno de la India. La OMS publicó anteriormente otros cinco informes de estudios en colaboración. (*Bull. Wld. Hlth Org.*, 1950, 3, 1, 279; 1952, 5, 245, 333; 7, 201).

† Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 9, No. 6, 1953, p. 821.

¹ Véase *Bol. Of. San. Pan.*, fbros., 1953, p. 95.

² Heinild, S., Edwards, P. Q., Foght-Nielsen, K. E., Hansen, K. G., Magnus, K., y Scheibel, I. (1952) *Acta paediat. (Uppsala)*, 41, 415.

(y el tamaño medio de la lesión vacunal) no presentó diferencias significativas en los dos grupos cuando fueron examinados a las seis semanas. A principios de 1952, el Dr. M. L. Mehrotra, médico encargado de los equipos de BCG en Kanpur, India, realizó otro estudio preliminar exponiendo el punto de inyección de unos cuantos niños a la luz solar directa durante 30 minutos después de la vacunación, y protegiendo a otros de esta luz.³ La comparación de la alergia tuberculínica en los dos grupos, al cabo de ocho meses, reveló diferencias sugestivas, aunque no significativas.

La finalidad del presente estudio fué obtener pruebas más concluyentes acerca de si la alergia tuberculínica producida por la vacuna BCG es afectada por la exposición de la superficie vacunada a una fuerte luz solar inmediatamente después de haberse inyectado la vacuna.

PLAN DEL ESTUDIO

Se planeó el estudio con el carácter de empresa conjunta de la Organización Mundial de la Salud, por intermedio de su Oficina de Investigaciones sobre la Tuberculosis (TRO) de Copenhague, y del Gobierno de la India, mediante su Consejo de Investigaciones Médicas (ICMR). La labor se llevó a cabo bajo la dirección técnica de la TRO; el Gobierno de la India y los representantes del ICMR actuaron como consejeros del proyecto.

La labor se realizó en 11 escuelas de Jabalpur, India, durante marzo y abril de 1953; de un total de unos 2,000 escolares sometidos a la prueba de la tuberculina, 1,200 fueron vacunados y 700 vueltos a examinar de 5 a 6 semanas después.

En la primera visita que el equipo hizo a las escuelas, todos los niños fueron sometidos a una prueba intradérmica (Mantoux), recibiendo 5 UT (0.0001 mg) de derivado proteínico purificado (PPD), lote RT XIX-XX-XXI del Statens Seruminstitut, Copenhague. Tres días después se leyeron las reacciones midiendo el diámetro transversal del eritema y de la induración con una regla graduada en milímetros. Los niños cuyas induraciones medían menos de 8 mm de diámetro se consideraron aptos para la vacunación BCG, y se distribuyeron, por rotación, en tres grupos. El Grupo A iba a exponer al sol el punto de la inyección inmediatamente después de vacunado; el Grupo B sometería el punto a la luz solar después de un intervalo variable de tiempo; el Grupo C no expondría el punto de inyección a la luz durante el período de estudio. Antes de proceder a la vacunación, se descubrió el hombro izquierdo de cada niño y se le puso una marca especial indicando el grupo a que pertenecía. Se procedió entonces a la inyección intradérmica de 0.1 ml de vacuna BCG (lote 1038 ó 1039 del Statens Seruminstitut).

Inmediatamente después de la vacunación se envió a cada niño

³ Comunicación personal.

del Grupo A a la calle, a pleno sol del medio día, para que, bajo vigilancia, expusieran a la fuerte luz solar la superficie donde se les había vacunado. Cada niño permaneció al sol durante el resto de los 45 minutos del período de vacunación. Por consiguiente, inmediatamente después de inyectada la vacuna, los niños pertenecientes al Grupo A expusieron a la luz solar el punto de inyección, durante un período que osciló entre 0 y 45 minutos. A continuación fueron llevados al interior del edificio, donde permanecieron durante 45 minutos completos.

Los niños del Grupo B permanecieron dentro durante el período de vacunación, que duró 45 minutos, y luego salieron al sol con el mismo objeto que los del grupo anterior. De esta forma, todos los del Grupo B sometieron el punto de vacunación a la luz solar por un período completo de 45 minutos, si bien su comienzo varió de los 0 a los 45 minutos a contar de la vacunación.

El Grupo C se quedó dentro durante los dos períodos sucesivos de 45 minutos.

Aunque el plan del experimento parece bastante complicado, se dispuso así para la evaluación cuantitativa del efecto de la exposición a la luz solar, inmediata o diferida, caso de que, al incidir sobre el punto de inyección de la vacuna, afecte la manifestación de alergia a la tuberculina o el tamaño de las lesiones vacunales.

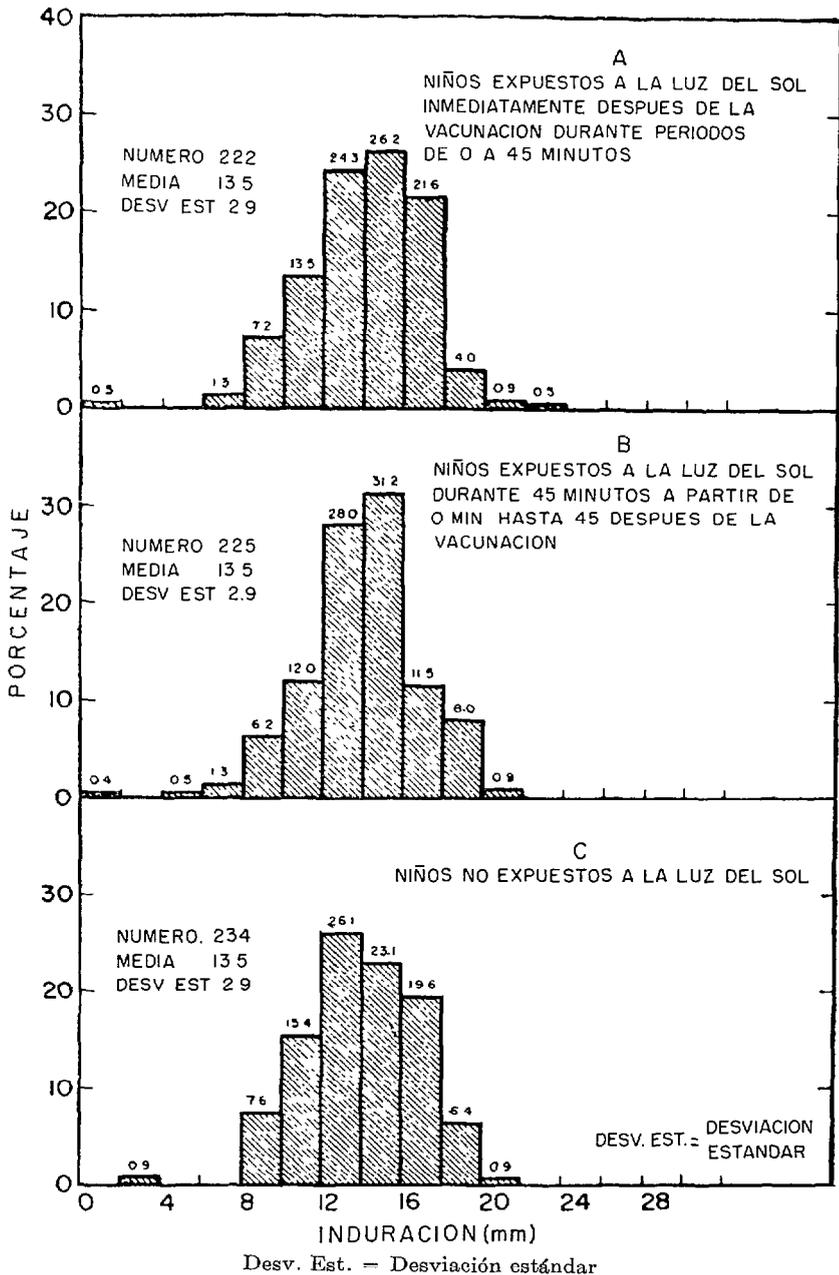
El equipo volvió a las escuelas 5 ó 6 semanas más tarde para volver a probar a los niños vacunados (con el mismo lote y dosis de tuberculina) y para medir y describir las lesiones producidas en el lugar de la vacuna. Se sometió también a la prueba a los nuevos alumnos que habían ingresado en la escuela en ese período, así como a los que estuvieron ausentes durante el examen que precedió a la vacunación.

En el transcurso de todo el estudio se trató de que el trabajo fuera lo más uniforme y objetivo posible. Se redactaron con antelación instrucciones detalladas para el trabajo, y cada uno de los componentes del equipo tenía a su cargo una función particular. En los exámenes anterior y posterior a la vacunación, una enfermera se ocupó de la prueba de tuberculina y otra se encargó de interpretar todas las reacciones. Esta última dictaba las medidas a una secretaria para evitar que viera la ficha del niño y, de esta forma, pudiera dejarse influenciar por el hecho de saber el grupo a que pertenecía el niño o incluso si había sido vacunado, ya que se incluyeron nuevos escolares (no vacunados) en el examen postvacunal.

RESULTADOS

En la Fig. 1 se representan las distribuciones de frecuencia por tamaño de induración de las reacciones a la tuberculina 5 UT relativas a cada uno de los tres grupos de niños. Los resultados son notoriamente iguales. Los niños que inmediatamente expusieron al sol la parte donde se les aplicó la vacuna (Grupo A) y aquellos cuya exposición se retrasó

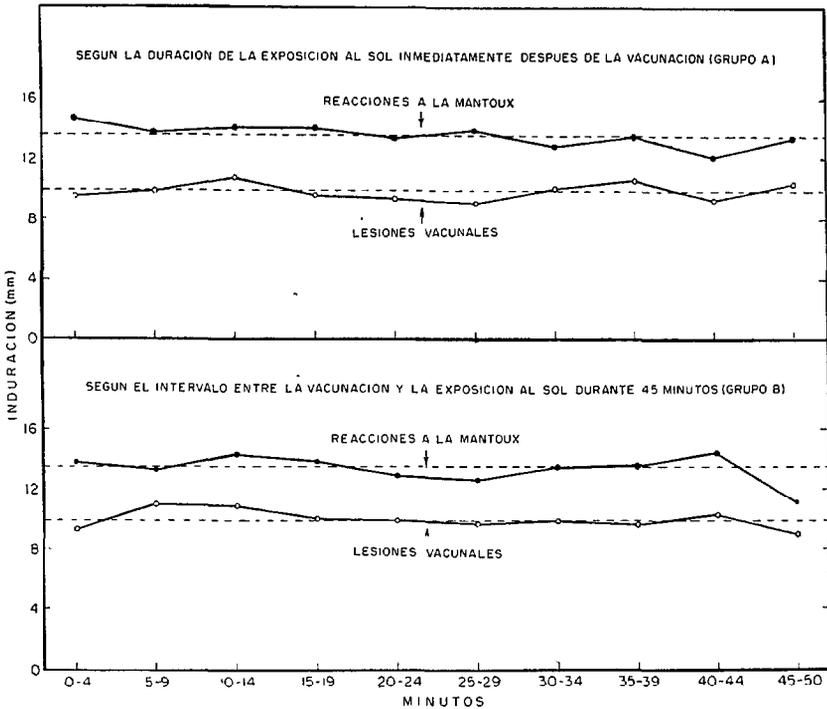
FIG. 1.—Distribucion por tamaño de induración de las reacciones a la Mantoux 5 UT 5-6 semanas después de la vacunación BCG



(Grupo B) experimentaron el mismo grado medio de alergia que los que no se sometieron a ninguna exposición durante el período de estudio

(Grupo C). El tamaño medio de reacción fué de 13.5 mm en los tres grupos, con la misma dispersión de reacciones (desviación estándar) a ambos lados de la media o promedio.

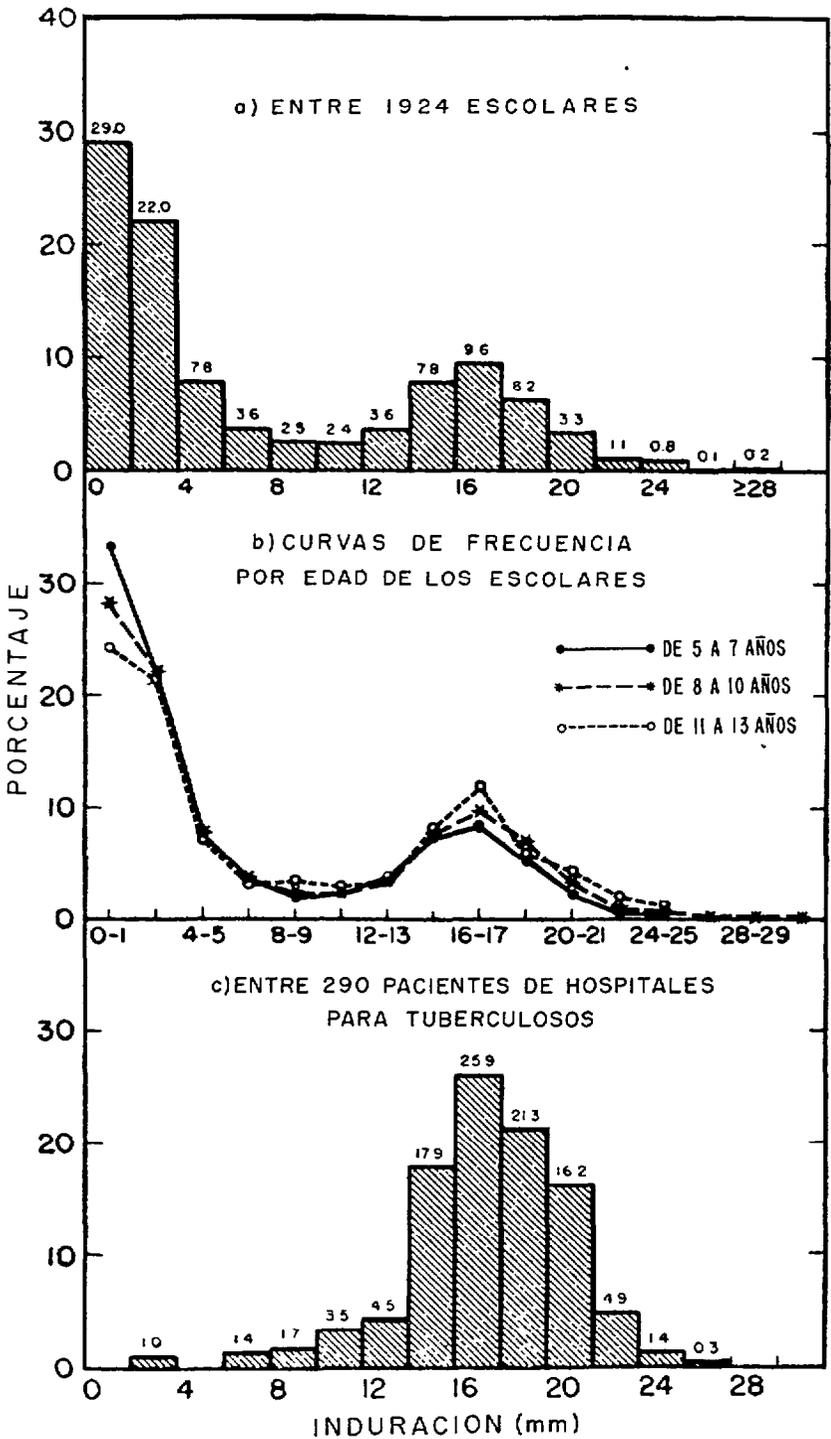
FIG. 2.—Dimensiones medias de la induración de las reacciones a la Mantoux 5 UT y de las lesiones vacunales 5 a 6 semanas después de la vacunación BCG.



--- Tamaño medio de induración de las reacciones a la Mantoux 5 UT y de las lesiones vacunales del Grupo C, no expuesto a la luz del sol.

Los diagramas de la Fig. 2 muestran el tamaño medio de las reacciones a la tuberculina y de las lesiones vacunales de acuerdo con la duración de la exposición al sol inmediatamente después de la vacunación (Grupo A) y según el intervalo de tiempo entre la vacunación y el período de exposición de 45 minutos (Grupo B). Todos los puntos (excepto el último) en cada curva representan valores medios basados en observaciones hechas en unos 25 niños; todos los puntos relativos a la exposición de 45 a 50 minutos se basan en 6-11 observaciones. Ni la duración de la exposición ni el intervalo entre la vacunación y la exposición parecen influir en los resultados: tanto en lo que se refiere a la alergia como a las lesiones vacunales, las curvas sólo muestran desviaciones de menor importancia y poco consistentes respecto de los valores medios correspondientes a los del grupo de control no sometido a exposición (Grupo C).

Fig. 3.—Reacciones por tamaño de la induración de la prueba a la Mantoux 5 UT



La exposición directa al sol, inmediata o aplazada, del lugar donde se aplicó la vacuna durante períodos que alcanzan hasta los 45 minutos, no parece tener efectos significativos sobre el grado de alergia tuberculínica ni sobre el tamaño de las lesiones vacunales 5 ó 6 semanas después de la vacunación BCG. Por consiguiente, parece innecesario actualmente, recomendar que se proteja del sol el lugar donde se aplicó la vacuna inmediatamente después de haberse llevado a cabo la vacunación.

* *
* *

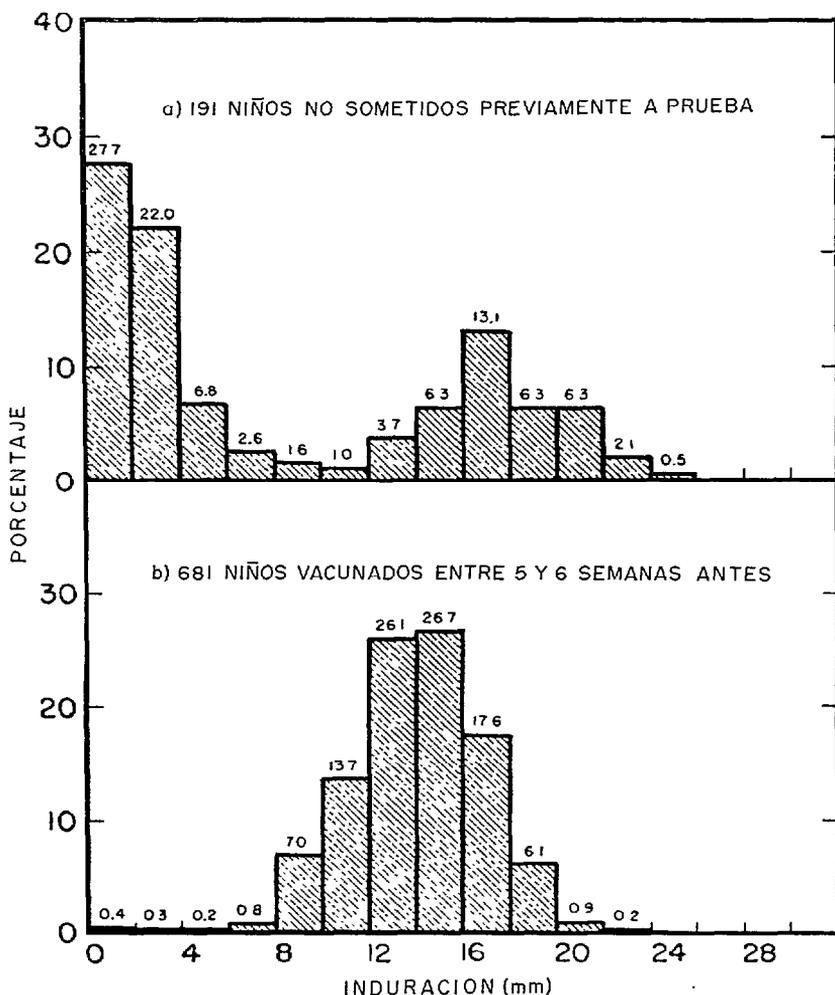
Además de los resultados relacionados con el propósito principal del estudio, se obtuvieron datos sobre el tipo de sensibilidad a la tuberculina adquirida naturalmente, en los escolares de Jabalpur. La sección superior de la Fig. 3 muestra la distribución de frecuencia por tamaño de las reacciones a la prueba 5 UT a la que fueron sometidos casi 2,000 niños con el fin de seleccionar los que eran aptos para la vacunación BCG. La distribución se divide claramente en dos concentraciones de reacciones, un grupo (el de la izquierda) con poca o ninguna reacción, y el otro (el de la derecha) con fuertes reacciones. El último grupo, con una reacción modal de 16-17 mm, representa probablemente la parte infectada de la población, es decir, los positivos; y el grupo con poca o ninguna reacción, representa la no infectada, o sea, los negativos.

Las curvas de frecuencia, según la edad, en la parte central de la Fig. 3, corroboran la afirmación de que los niños que experimentaron fuertes reacciones estaban infectados. Como era de esperar, los grupos de edad menor contenían relativamente más negativos y, de modo correspondiente, menos positivos que los de más edad. Ocurre que, con la edad, los niños pasan en la escala del grado negativo al positivo, dejando una frecuencia de reacciones persistentemente baja en el área entre los dos grupos.

Se obtuvieron más datos con las pruebas 5 UT (con el mismo lote de PPD) hechas a todos los pacientes de tres hospitales de tuberculosos: Lady Linlithgow Sanatorium, Kasauli; King Edward Sanatorium, Dharampore; y Lady Hardinge Sanatorium, Dharampore. La distribución de frecuencia por tamaño de reacciones (sección inferior de la Fig. 3) muestra un sólo grupo concentrado alrededor de un término medio de casi 17 mm. Algunas personas tienen reacciones muy fuertes, otras, pequeñas, pero el grupo en conjunto tiene reacciones de aproximadamente el mismo tamaño medio, abarcando el mismo grado, más o menos, en la escala de tamaño que los presuntos niños infectados que se mencionaron antes. En la distribución de pacientes lo mismo que de niños de reacción positiva, el modo es de unos 16-17 mm, y todos, con excepción de una pequeña proporción, en cualquiera de los grupos tienen

reacciones que miden entre 8 y 24 mm. A este respecto, se puede observar que prácticamente todos los pacientes (99%) presentaron reacciones a la prueba 5 UT que medían por lo menos 5 mm de diámetro.

Fig. 4.—Distribuciones por tamaño de induración de las reacciones a la Mantoux 5 UT correspondientes a dos grupos de escolares sometidos a prueba al mismo tiempo



En la Fig. 4 se establece una comparación entre la alergia observada en los alumnos que no se sometieron previamente a la prueba o que no fueron vacunados (caso a) y los que fueron vacunados 5 ó 6 semanas antes (caso b). Ambos grupos fueron sometidos a la prueba al mismo tiempo y por la misma persona. Se observa un contraste en la forma de las dos distribuciones. Los niños no vacunados, como hemos visto ya

en la Fig. 3, están perfectamente separados en dos grupos—los que se presume que están infectados, a la derecha, y los no infectados, a la izquierda. Pero los vacunados (igual que los enfermos de tuberculosis) todos los cuales estaban infectados, constituyen un solo grupo. El modo de distribución de las reacciones en los escolares, después de recibir la vacuna BCG, fué de 14–15 mm, mientras que el de los positivos naturales fué de 16–17 mm, una diferencia de sólo unos pocos milímetros. Es posible que no se hubiera alcanzado todavía el nivel máximo de alergia producida por BCG al repetir la prueba tan poco tiempo después de la vacunación. Pero aun así, el nivel de alergia producido por una vacuna de actividad estándar, cuidadosamente protegida de la luz, fué lo suficientemente elevada para hacer pensar que los limitados resultados obtenidos en algunas de las campañas internacionales en masa no se deben probablemente a incapacidades raciales para responder al BCG.

RESUMEN

Durante las campañas de vacunación BCG, se observaron en ciertas regiones tropicales, reacciones postvacunales de tuberculina excesivamente débiles. El empleo de vacuna sometida a la acción del sol—lo que le hace perder, como se sabe, una parte de su actividad—no pareció poder explicar por sí solo este fenómeno. Entre las causas posibles, se señaló la acción del sol sobre el punto de aplicación de la vacuna, inmediatamente después de la vacunación. La experiencia no confirmó esta hipótesis. Grupos de niños que habían expuesto al sol la parte afectada durante 0–45 minutos, unos inmediatamente después de la vacunación, otros después de tres cuartos de hora, presentaron después de 5 ó 6 semanas reacciones tuberculínicas postvacunales que no ofrecían diferencias significativas con relación a las del grupo que no había sido expuesto.

Estos estudios preliminares permitieron, además, hacer diversas observaciones acerca de la sensibilidad natural a la tuberculina de los escolares de Jabalpur, y comparar las dimensiones de las reacciones positivas a la tuberculina después de la vacunación con las de personas afectadas de tuberculosis de tres sanatorios. Se puede llegar a la conclusión de que el nivel de alergia producida por una vacuna de actividad estándar, cuidadosamente protegida de la luz, es lo bastante elevado para no poder atribuir a los factores raciales las anomalías en la respuesta al BCG que han motivado estas investigaciones.

BCG-VACCINE STUDIES—6. EFFECT OF EXPOSING THE VACCINATION SITE TO SUNLIGHT IMMEDIATELY AFTER VACCINATION (*Summary*)

Early in 1953, nearly 2,000 schoolchildren in Jabalpur, India, were tuberculin-tested, and 1,200 of them vaccinated, in a cooperative study designed to de-

termine whether exposing the vaccination site to strong sunlight immediately after injection of BCG would affect the development of tuberculin allergy. Follow-up examination in 5-6 weeks showed that the tuberculin reactions (and vaccinal lesions) averaged the same size in three groups of vaccinated children: (a) those whose vaccination site was exposed to sunlight for a period ranging from 0 to 45 minutes immediately after vaccination; (b) those exposed for a full 45 minutes after an interval ranging from 0 to 45 minutes after vaccination; and (c) those not exposed during the study period. It would thus appear unnecessary at the present time to recommend shielding the vaccination site from sunlight immediately after the vaccine has been injected.