Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

Vacunación contra la tuberculosis

Informe de un
Grupo Científico ICMR/OMS

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
651

Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1980

ISBN 92 4 320651 6

© Organización Mundial de la Salud 1980

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SPAIN

80/4862 - Gráficas Reunidas - 4000

INDICE

Página

GRUPO CIENTIFICO SOBRE VACUNACION CONTRA LA TUBERCULOSIS

Nueva Delhi, 28 de abril—2 de mayo de 1980

Miembros: *

Profesor G. W. Comstock. Escuela de Higiene y Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins, Hagerstown, MD, EUA *(Vicepresidente)*

Profesor J. H. Grosset, Departamento de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Pitié-Salpêtrière, Universidad de París, Francia

Profesor P. Lagrange, Departamento Central de Microbiología, Hôtel-Dieu, París, Francia

Profesor D. A. Mitchison, Director, Servicio de Estudios de Laboratorio sobre Tuberculosis del Consejo de Investigaciones Médicas, Real Escuela Médica de Posgraduados. Hospital Hammersmith, Londres, Inglaterra

Profesor V. Ramalingaswami, Director General, Consejo Indio de Investigaciones Médicas, Nueva Delhi, India *(Presidente)*

Profesor D. W. Smith, Departamento de Microbiología Médica, Escuela de Medicina, Universidad de Wisconsin, Madison, WI, EUA

Dr. K. Styblo, Director de Actividades Científicas, Unión Internacional contra la Tuberculosis, Servicio de Investigaciones sobre Vigilancia de la Tuberculosis, La Haya, Países Bajos

Dr. I. Sutherland, Director, Consejo de Investigaciones Médicas, Universidad de Servicios e Investigaciones sobre Estadística, Escuela de Medicina del Hospital del Colegio Universitario, Londres, Inglaterra *(Relator)*

Profesor M. Zykov, Instituto de la Unión para Investigaciones sobre la Influenza, Leningrado, URSS

Representantes de otras organizaciones:

Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, EUA:
Dr. D. E. Snider, Atlanta, Georgia, EUA

Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres:
Dr. P. Fine, Londres, Inglaterra

Centro de Demostración de Tuberculosis y Clínica del Tórax:
Dr. M. L. Mehrotra, Agra, India

Universidad de Delhi:
Profesor T. A. V. Subramanian, Nueva Delhi, India

Secretaría:

Dr. G. V. J. Baily, Director, Ensayo de Prevención de la Tuberculosis, Madrás, India *(Asesor Temporero)*

---

* No pudo asistir: Dr. B. N. M. Barua, Asesor en Tuberculosis, Dirección General de Servicios de Salud, Nueva Delhi, India.

Srta. K. Bunch-Christensen, Jefa. Departamento de BCG, State Serum Institute, Copenhague, Dinamarca *(Asesora Temporera)*

Dr. J. Guld, antiguo Funcionario Médico, Servicio de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza *(Consultor)*

Dr. N. P. Gupta, Primer Director General Adjunto, Consejo Indio de Investigaciones Médicas, Nueva Delhi, India *(Cosecretario)*

Dr. K. L. Hitze, antiguo Médico Jefe, Servicio de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza *(Asesor Temporero)*

Dr. K. V. Krishnaswami, Director, Demostraciones y Formación en Tuberculosis, Madrás, India *(Asesor Temporero)*

Dr. I. D. Ladnyi, Subdirector General, OMS, Ginebra, Suiza

Dr. A. S. Paintal, Director, Instituto Vallabhbhai Patel de Enfermedades Torácicas, Nueva Delhi, India *(Asesor Temporero)*

Dr. S. P. Pamra, Director, Centro Antituberculoso de Nueva Delhi, Nueva Delhi, India *(Asesor Temporero)*

Dr. A. Pio, Funcionario Médico, Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza *(Cosecretario)*

Dr. K. Toman, Colonia, República Federal de Alemania *(Consultor)*

Dr. S. P. Tripathy, Director, Centro de Investigaciones sobre Tuberculosis, Madrás, India *(Asesor Temporero)*

Dr. A. Zahra, Director, División de Enfermedades Transmisibles, OMS, Ginebra, Suiza

VACUNACION CONTRA LA TUBERCULOSIS

Informe de un Grupo Científico

1. INTRODUCCION

Del 28 de abril al 2 de mayo de 1980, y bajo el patrocinio conjunto del Consejo Indio de Investigaciones Médicas (Indian Council of Medical Research-ICMR) y de la Organización Mundial de la Salud, se reunió en Nueva Delhi, en la Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, un Grupo Científico sobre Vacunación contra la Tuberculosis. La reunión se celebró con el objeto de revisar las investigaciones sobre vacunación con BCG, evaluar el estado actual de los conocimientos en la materia y determinar la forma en que podría facilitarse el progreso de dichos conocimientos.

El Dr. V. T. M. Guranatne, Director Regional, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, al inaugurar la reunión en representación del Director General, se refirió a la historia científica de la vacunación con BCG y a la insuficiencia de los conocimientos actuales respecto a su eficacia para la prevención de la tuberculosis en el hombre. Después de la Segunda Guerra Mundial se había considerado que la actividad protectora de la vacuna estaba suficientemente demostrada para justificar la decisión que adoptaron los organismos internacionales, incluída la Organización Mundial de la Salud y las autoridades nacionales, de emprender campañas masivas de vacunación con BCG. Hace poco tiempo se había incluido la vacunación con BCG entre las seis vacunas utilizadas en el Programa Ampliado de Inmunización de la OMS. Sin embargo, los hallazgos hechos en el ensayo con BCG en el sur de la India han demostrado que es incompleto el conocimiento científico sobre los mecanismos de inmunización contra la tuberculosis.

El profesor V. Ramalingaswami, Director General del Consejo Indio de Investigaciones Médicas, al hablar en representación del Gobierno de la India, dijo que apreciaba la colaboración prestada por la OMS en la investigación, cuyo propósito era el fortalecimiento de la capacidad de las instituciones nacionales, y también se refirió a la larga asociación e ilustre historia de la OMS y del ICMR en el campo de la tuberculosis.

A continuación, el Dr. I. D. Ladnyi, Subdirector General de la OMS, indicó la necesidad de una revisión crítica de todo lo relativo a la inmunización contra la tuberculosis, de la que salgan temas de estudio que aclaren la situación actual.

2. EL ENSAYO DE VACUNAS BCG EN EL SUR DE LA INDIA

El Director del Ensayo de Prevención de la Tuberculosis, Dr. G. V. J. Baily, presentó un informe sobre el estudio «doble ciego» controlado de vacunas BCG realizado en el sur de la India.[1] El área del ensayo, situada al oeste de la ciudad de Madrás, tenía unos 360 000 habitantes. Todos los residentes de más de 1 mes de edad podían ser incluidos en el estudio. Al iniciarse el ensayo, se hizo una prueba con 3 unidades internacionales (UI) de tuberculina DPP-S y con 10 «unidades» de tuberculina DPP-B a las personas de 1 año o más de edad. Simultáneamente se aplicó una de dos vacunas BCG o una inyección de placebo, distribuidas al azar, a toda la población experimental. Las vacunas utilizadas fueron preparadas a partir de dos lotes de siembra, la cepa francesa 1173P2 y la danesa 1331; ambas se administraron a la concentración usual (0,1 mg en 0,1 ml) o al décimo de dicha concentración. Se sometió a exploración radiológica de tórax a todas las personas de 10 o más años de edad. A todas aquellas personas cuyas imágenes torácicas fueron interpretadas como anormales se les recogió dos muestras de esputo para vaciloscopia. Esta fase de comienzo del ensayo empezó en julio de 1968 y terminó en marzo de 1971.

Se hizo todo lo posible por identificar todos los casos nuevos de tuberculosis dentro de la comunidad, mediante exámenes de observación ulterior practicados cada dos años y medio; detección sistemática y selectiva de casos entre los sospechosos, al principio cada siete meses y medio y después cada diez meses, y mantenimiento de servicios permanentes de diagnóstico para los individuos con síntomas. En muestras aleatorias y mutuamente excluyentes de la población se hicieron nuevas pruebas con tuberculina a los dos meses y medio, dos años y medio y cuatro años después de la fase de comienzo, con el objeto de evaluar los cambios ocurridos en la sensibilidad a la tuberculina en la población en estudio.

El informe presentó los resultados de los primeros siete años y medio de observación ulterior. La sensibilidad a la tuberculina producida por la

[1] El resumen del informe se publicó en el *Bulletin of the World Health Organization—Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **57**: 819-827 (1979).

vacunación con BCG fue sumamente satisfactoria a los dos meses y medio, pero a los dos años y medio había descendido en gran medida y después no hubo ya más disminución de la sensibilidad. La incidencia de la infección tuberculosa era elevada en la población en estudio. Sin embargo, la enfermedad bacilar se presentó con frecuencia muy superior entre los que inicialmente dieron tuberculinorreacción positiva, en especial entre los hombres de mayor edad, y fue menos frecuente entre los tuberculinonegativos, en su mayoría más jóvenes. La distribución de los nuevos casos de tuberculosis bacilar pulmonar entre las personas que tuvieron tuberculinorreacción negativa en la fase de comienzo demostró que la vacuna BCG no proporcionó protección alguna durante los siete años y medio de observación. Para explicar estos hallazgos negativos se formularon algunas hipótesis que más adelante se examinan con detalle.

Cuando se alcance el periodo de diez años de observación, los niños que al principio fueron tuberculinonegativos habrán alcanzado una edad de mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Se pretende seguir la evolución de estos sujetos durante algunos años con el método relativamente barato de examinar a los pacientes que se presenten a causa de sus síntomas e identificar su estado de vacunación en la prueba.

3. ESTUDIOS PREVIOS

En la reunión de epidemiólogos celebrada en Madrás en octubre de 1977, se señaló que ningún error en la conducción de las operaciones en el campo o en el procesamiento de datos pudo haber sido tan grave que invalidara los resultados del ensayo (documento inédito de la OMS, TRI/ScG/79.15). Un experimento en cobayos [2] sobre el efecto protector de 12 cepas de BCG confirmó hallazgos anteriores en otros modelos animales en el sentido de que las dos cepas de BCG que se utilizaron en el experimento se hallaban entre las que daban buena protección. Un grupo de expertos en BCG, que se reunió en Copenhague en febrero de 1978, llegó a la conclusión de que el control de calidad de los lotes de BCG utilizados en el ensayo había demostrado que eran comparables a las vacunas comúnmente utilizadas, preparadas a partir de las mismas cepas, y que eran satisfactorios los procedimientos de transporte y manejo (documento inédito de la OMS, TRI/ScG/79.8).

El Grupo Científico examinó otros ensayos anteriores de la vacuna BCG contra la tuberculosis. En ellos se habían observado amplias varia-

[2] LADEFOGED, A. ET AL. *Bulletin of the World Health Organization-Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **53**: 435 (1976).

ciones en el grado de protección y utilizado diversas cepas de BCG, en regiones con diferentes características epidemiológicas.

Se describieron las características de una variedad de *Mycobacterium tuberculosis* observada por vez primera hace unos 20 años [3] y que se encontró en el 75 % aproximadamente de los cultivos hechos a partir de pacientes de la ciudad de Madrás; en las secciones siguientes del presente informe se denomina variedad sudindia. Esta variedad posee baja virulencia en el cobayo, es sensible al peróxido de hidrógeno, sus colonias son lisas y además posee otros rasgos característicos que la diferencian de *M. tuberculosis*, si bien ambos son niacina y catalasa positivos. La variedad es patógena para el hombre, pero quizás no tanto como *M. tuberculosis* típico, ya que es menos virulenta en el cobayo. Los mismos organismos de baja virulencia parece que también existen en otras regiones de la India, en todo el sudeste de Asia y en Africa.

Tradicionalmente se ha supuesto que ciertas micobacterias distintas de *M. tuberculosis* (denominadas en ocasiones «atípicas» o «anónimas»), que son muy frecuentes en la región del ensayo, compiten con el BCG y producen cierta inmunidad a la tuberculosis. La mayoría de estos microorganismos atípicos son escotocromógenos o pertenecen al complejo *M. avium-intracellulare-escrofulaceum* (grupos de Runyon II y III); son menos frecuentes los de crecimiento rápido y raros los fotocromógenos. Estos gérmenes atípicos aparecen en las muestras de esputo humano por contaminación, más que por excreción a partir de lesiones; se desconoce su origen ecológico.

El Grupo Científico analizó varias hipótesis que podrían explicar la ineficacia de la vacunación con BCG en el ensayo realizado en el sur de la India.

Cuando se planeó el ensayo, se creía que las dos determinantes principales de la eficacia de la vacuna BCG eran la potencia de la cepa, y la extensión y naturaleza de la infección micobacteriana atípica en la zona. Se prestó especial atención a la selección de cepas de vacunas que fueran satisfactorias para el ensayo. Se escogió un área de incidencia y prevalencia elevadas de tuberculosis, en la que también era alta la prevalencia de la infección micobacteriana atípica. Ha sido una verdadera sorpresa que la vacuna BCG no protegiera a la población en estudio y hasta ahora no se ha podido explicar el hecho.

---

[3] Véase el resumen en: MITCHISON, D. A., *Bulletin of the International Union against Tuberculosis*, **35**: 287 (1964).

4. CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA REGION DEL ENSAYO

La zona del ensayo —Chingleput— fue elegida en parte por su elevada prevalencia de infección y enfermedad tuberculosas, en comparación con una región cercana en el distrito de Bangalore. Desde luego, también se esperaba que en Chingleput sería elevada la incidencia de la enfermedad entre la población que, en el momento del comienzo del ensayo, se hallaba libre de la infección.

La información recogida durante el ensayo demostró sin embargo, diferencias radicales en los cuadros epidemiológicos de la tuberculosis en Chingleput y en Bangalore. En Chingleput, la prevalencia elevada de la infección tuberculosa se acompañó de una incidencia inesperadamente baja de tuberculosis bacilar entre los infectados recientemente. Mientras que, por el contrario, la prevalencia de la enfermedad entre los adultos, en particular en los hombres de mayor edad, era excepcionalmente elevada. En Chingleput existen antecedentes de intensa infección micobacteriana no tuberculosa y también es muy frecuente la lepra. Además, la región se halla situada sólo a 50 km de Madrás, por lo que es probable que una alta proporción de los casos de tuberculosis excreten la variedad sudindia de *M. tuberculosis*. Se desconoce la importancia epidemiológica de este microorganismo.

Uno de los trabajos principales del Grupo Científico fue el análisis de las diversas formas en que podía estar relacionada la falta de protección de la vacuna BCG con uno o más aspectos de ese cuadro epidemiológico inusitado. Con el objeto de facilitar esta tarea, el Grupo se dividió en dos secciones de trabajo, una de epidemiología y otra de bacteriología e inmunología. Los informes de estas secciones de trabajo se fundieron en uno solo y a continuación se dan los resultados del estudio.

5. OBSERVACIONES GENERALES SOBRE EL ENSAYO

En vista del alto nivel científico del Ensayo de Prevención de la Tuberculosis en el sur de la India, el Grupo Científico aprobó los hallazgos y recomendaciones de la reunión del ICMR efectuada en octubre de 1977 (documento inédito de la OMS, TRI/ScG/79.15) y manifestó su acuerdo en lo que respecta a la validez de la metodología del ensayo. Expresó su deseo de que los hallazgos de la prueba se analizasen detalladamente al completarse el periodo de diez años de obser-

vación, para obtener de este valioso estudio el máximo de información científica sobre el BCG.

Los datos con los que ahora se cuenta indican que en el ensayo la vacuna BCG no protegió contra la tuberculosis bacilar (véase la nota al pie de la página 8). No debe considerarse este resultado como necesariamente válido para otros lugares. Por otra parte, al mismo tiempo demuestra que el efecto protector de la BCG (al igual que el de otras muchas vacunas) puede depender de factores epidemiológicos, ambientales e inmunológicos que afecten tanto al agente infeccioso como al huésped. Estos factores pueden inhibir la acción protectora de la BCG, y merecen un cuidadoso examen.

Los datos obtenidos en este ensayo son únicos y tienen gran importancia para los países tropicales. Se deben considerar como punto de partida para ulteriores investigaciones intensivas de los problemas epidemiológicos, bacteriológicos e inmunológicos relacionados con la vacuna BCG y la tuberculosis.

6. LAS VACUNAS

El Grupo Científico examinó varios problemas que pueden plantearse con las vacunas, tales como rótulos equívocos, contaminaciones, errores de administración, caducidad, y errores de dilución, pero consideró sumamente improbable que estos problemas hubiesen contribuido a los resultados del ensayo del sur de la India. Puesto que éste es el primer ensayo prospectivo, aleatorio y controlado en que se han utilizado vacunas liofilizadas, debe examinarse la posibilidad de que éstas sean menos eficaces que las líquidas o frescas, o que sean ineficaces para el hombre.

7. LA VARIEDAD SUDINDIA DE *M. TUBERCULOSIS*

Si, como parece probable, este microorganismo es común en la región de Chingleput, quizás sea el responsable de que la vacuna BCG no tuviera efecto alguno. Estos gérmenes pueden ser muy infecciosos, pero es raro que causen la enfermedad poco después de la infección, si bien pueden ocasionarla posteriormente por reactivación endógena. El microorganismo también puede ser un agente inmunizador eficaz, compitiendo así con la BCG. El Grupo Científico propuso que se

realizaran tres investigaciones sobre esta compleja hipótesis (véase el Anexo, punto 3).

También sería interesante estudiar la virulencia de *M. tuberculosis* aislados en varias regiones de la India, con objeto de evaluar la amplitud de la distribución de la variedad sudindia.

8. REINFECCION EXOGENA

Una explicación de la prevalencia excepcionalmente elevada de tuberculosis en los adultos en la región de Chingleput es que existe un gran riesgo de reactivación endógena. Por otra parte, también puede ser que sea grande el riesgo de enfermedad por reinfección exógena. Se han propuesto varias formas posibles de enfocar estos problemas en el hombre y en animales (véase el Anexo, punto 4).

9. LA RESPUESTA INMUNOLOGICA

El fracaso de la vacuna BCG para dar protección, la rápida disminución de la hipersensibilidad a la tuberculina en quienes recibieron BCG y la influencia inesperada de la edad en la frecuencia de los casos bacilares de tuberculosis, revelan una respuesta inusitada del huésped a la vacunación con BCG. La elevada prevalencia de lepra en el área de estudio refuerza también la hipótesis de la respuesta inusitada. Es difícil para el Grupo Científico proponer métodos precisos para comprobar esta hipótesis, si bien consideró que sería interesante estudiar la respuesta inmunológica a la vacunación con BCG en la región de Chingleput, junto con algún trabajo experimental (véase el Anexo, punto 5).

El Grupo lamentó que en los últimos años se haya prestado relativamente poca atención a la investigación de la inmunología de la tuberculosis e instó a que se inicie un trabajo activo en este campo.

10. PROTECCION RESULTANTE DE LA INFECCION POR MICOBACTERIAS DISTINTAS DE *M. TUBERCULOSIS*

Las infecciones micobacterianas no tuberculosas en una población más bien pueden conducir a una reducción de la eficacia de la vacuna BCG contra el *M. tuberculosis* virulento que a la desaparición de éste. En la población de Chingleput era muy común la sensibilidad a la

tuberculina DPP-B. No obstante, aún no se sabe hasta qué punto la protección del BCG en el hombre se ve afectada por infecciones micobacterianas no tuberculosas previas, y en consecuencia se propone un estudio que permita aclararlo en relación con la variedad sudindia (véase el Anexo, punto 6).

11. OTROS ESTUDIOS

El informe de este ensayo (véase la nota al pie de la página 8) no proporciona suficiente información sobre el efecto de la vacuna BCG en lactantes y niños pequeños, por lo que son necesarios más estudios sobre esta materia.

También hay campo para otros estudios sobre el efecto protector de la BCG en otros sectores, como, por ejemplo, estudios de casos y testigos en zonas donde se han hecho campañas masivas de vacunación (véase el Anexo, punto 1). Si se realizan nuevos ensayos controlados de vacunación con BCG, convendrá elegir poblaciones que reúnan características étnicas y ecológicas diferentes, sufran una elevada incidencia de tuberculosis entre los sujetos recientemente infectados, y estén libres de lepra.

12. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. El Grupo Científico reconoce el alto nivel científico del Ensayo de Prevención de la Tuberculosis en el distrito de Chingleput, en el sur de la India.

2. El Grupo considera de gran valor los datos epidemiológicos que se están obteniendo acerca de la población de Chingleput, y piensa que abren el camino a otras investigaciones sobre la vacunación con BCG y la tuberculosis.

3. Quedó demostrado que, en el ensayo, la BCG no protegió contra la tuberculosis bacilar pulmonar. Este resultado no debe considerarse automáticamente aplicable a otros lugares.

4. La falta de efecto protector de la vacuna BCG puede relacionarse con la interacción existente entre las características epidemiológicas, ambientales e inmunológicas de la población de Chingleput.

5. Se recomiendan estudios que permitan comprobar algunas hipótesis, por ejemplo, que la respuesta inmunológica de la población era inusitada; que las vacunas eran inadecuadas; que la variedad

sudindia de *M. tuberculosis* actuó como agente inmunizador atenuado, y que otras micobacterias diferentes de *M. tuberculosis* pueden haber inmunizado parcialmente a la población en estudio (véase el Anexo).

6. El Grupo Científico lamentó la escasa atención que, a escala mundial, se ha concedido a la investigación de la inmunología de la tuberculosis, e instó a que se inicie un trabajo activo en este campo.

7. El ensayo en el sur de la India todavía no ha proporcionado información suficiente sobre la acción de la vacuna BCG en recién nacidos y niños pequeños, asunto que convendrá estudiar más a fondo. El Grupo se mostró satisfecho al saber que se pretende continuar la observación de los niños del ensayo después de terminado el plazo general de observación ulterior previsto, de diez años.

8. Se debe hacer un análisis detallado de los resultados de la observación de los diversos grupos de vacunación cuando se complete el período de observación de diez años, con el fin de extraer de este valioso estudio el máximo de información científica sobre la vacuna BCG.

9. El Grupo Científico recomienda que se vigilen los progresos realizados y la aplicación práctica de estas recomendaciones.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Grupo Científico desea expresar su agradecimiento a los siguientes miembros del personal de la OMS por la valiosa ayuda que le han prestado en sus deliberaciones: Dr. G. S. Mutalik, Director, Desarrollo de Servicios Completos de Salud, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, Nueva Delhi, India; Dr. S. K. Noorden, Funcionario Médico, Lepra, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. Prapont Piyaratn, Director, Formación y perfeccionamiento del Personal de Salud, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, Nueva Delhi, India; Dr. M. A. Rahman, Director, Prevención y Lucha contra las Enfermedades, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, Nueva Delhi, India; Dr. N. K. Shah, Asesor Regional en Enfermedades Transmisibles, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, Nueva Delhi, India; Sr. T. K. Sundaresan, Estadígrafo, Métodos de Estadística Sanitaria, OMS, Ginebra, Suiza; y Dr. G. Torrigiani, Jefe Médico, Inmunología, OMS, Ginebra, Suiza.

Anexo

HIPOTESIS Y PROPUESTAS DE INVESTIGACION

A pesar de que el Grupo Científico se dio cuenta de que no se podía preparar, durante la reunión, un plan completo y suficientemente detallado para ulteriores investigaciones, determinó tomar nota de algunas de las proposiciones de los principiantes para poner a prueba las principales hipótesis tratadas, aunque solamente fuera para ilustrar los tipos de estudio necesarios.

1. Observaciones sobre la eficacia de la vacunación en el hombre con BCG

Hipótesis: Algunas vacunas tienen menor eficacia que otras; la efectividad de la vacunación con BCG depende de las características epidemiológicas de la población.

El resultado del ensayo en el sur de la India arroja dudas sobre la efectividad de muchas de las vacunas BCG actualmente en uso. En los últimos decenios se han hecho pocos intentos de evaluación de programas (sobre la protección que confieren) y ahora es muy necesaria una evaluación de esa clase.

Enfoque experimental

a) Merece examinarse la posibilidad de emprender programas de evaluación por medio de estudios retrospectivos, eso es, estudios de casos y testigos. En un estudio de casos y testigos se selecciona por cada caso a una o más personas sin la enfermedad y de la misma edad, sexo, y características sociales y étnicas. La proporción de personas vacunadas se calcula mediante los registros o por examen de las cicatrices, casos y testigos por separado. Los estudios individuales obviamente investigarían una serie compuesta de diferentes variables y determinantes, pero, cuando están correctamente planeados y coordinados, y comprenden a un número suficiente de sujetos, pueden permitir ensayar ciertas hipótesis, e investigarlas más a fondo, por ejemplo, las referentes a la influencia de la cepa de BCG, de las diferencias étnicas, de las micobacterias del medio ambiental y de las reinfecciones exógenas. Tal vez se pueda también evaluar el efecto de ciertos factores técnicos, tales como el uso de vacunas liofilizadas, las distintas dosis y el modo de vacunación.

b) También se podría efectuar otros ensayos controlados. Evidentemente, no es posible investigar en esta forma un gran número de variables, pero debe intentarse demostrar prospectivamente que las vacunas BCG de uso común protegen contra la tuberculosis a las poblaciones en las que realmente se han utilizado. En ensayos en los que se comparan varias vacunas (sin un grupo testigo) se puede obtener información útil sobre la calidad de las vacunas. En estos ensayos podrían investigarse variables supuestamente importantes (por ejemplo, la cepa de BCG).

c) Otra posibilidad sería la de estudiar la relación existente entre BCG y *M. tuberculosis* e intentar, con nuevas técnicas de inmunología, v. g., anticuerpos monoclonales, identificar determinantes antigénicas en las cepas de BCG de uso común y en *M. tuberculosis*.

2. Características de las cepas de *M. tuberculosis* predominantes en la región del ensayo

Hipótesis: Las vacunas BCG utilizadas en el ensayo en el sur de la India no protegen contra la tuberculosis causada por la variedad sundindia de *M. tuberculosis*.

En el pasado, muchas de las cepas aisladas en la ciudad de Madrás aparentemente tenían una virulencia relativamente baja. La inmunidad producida por BCG quizás no influya significativamente en el curso de la infección y de la enfermedad producidas por dichas cepas.

Enfoque experimental

Se puede poner a prueba a los animales vacunados con BCG y a testigos con una muestra representativa de cepas aisladas de la población en estudio, a partir de pacientes que se sabe fueron tuberculinonegativos en la fase de comienzo del estudio, y con una cepa de prueba conocida. En esta forma se puede determinar la virulencia relativa de las cepas aisladas y también el efecto protector de las vacunas.

3. Importancia epidemiológica de la variedad subindia de *M. tuberculosis*

Hipótesis: La variedad sudindia es muy infecciosa para el hombre, lo que significa que es un agente inmunizador más eficiente que la BCG.

Enfoque experimental

Se podría inmunizar a cobayos y, quizás, a otras especies animales con BCG o con la variedad sudindia. Después de la inmunización se pondrán a prueba con, *a)* la variedad sudindia y *b)* una o varias cepas plenamente virulentas de *M. tuberculosis,* a los dos grupos inmunizados y a un tercer grupo testigo que no fue inmunizado. Se recomienda utilizar varios sistemas de prueba.

Hipótesis: En comparación con *M. tuberculosis,* de tan elevada virulencia, la variedad sudindia es menos virulenta, no sólo para el cobayo sino también para el hombre: el riesgo de brote (es decir, que la infección progrese a enfermedad) es menor y el curso de la enfermedad, en caso de que hubiera es más lento; en otras palabras, los casos continúan siendo infecciosos por más largo tiempo, lo que da como resultado que haya una proporción mayor de tuberculinorreacciones positivas entre los contactos.
(La proporción menor de brotes podría verse compensada por la gran infecciosidad, en cuyo caso el riesgo del contacto de contraer la enfermedad sería independiente de la virulencia de la cepa índice).

Enfoque experimental

Se podría practicar, a intervalos, otros exámenes radiológicos y bacteriológicos a los pacientes cuyas radiografías presentaban imágenes sugestivas de tuberculosis. Después del primer cultivo positivo de *M. tuberculosis,* se dará el tratamiento habitualmente adoptado en el programa. Subsecuentemente se observará a los pacientes tomando nota de los casos de cronicidad y mortalidad. La duración de las diversas fases de la enfermedad se puede correlacionar con los marcadores de virulencia de las cepas (tales como virulencia para el cobayo, actividad de la catalasa, fagotipo y sensibilidad a la hidrazida del ácido tiofeno —2— carboxílico y a la tioacetazona).

Se examinarán los casos pulmonares recién diagnosticados y sus contactos familiares en relación a los marcadores de virulencia de la cepa índice (y de las cepas que más tarde se aislen a partir de los contactos), a las características radiográficas y de la tuberculosis de los contactos en el momento del diagnóstico del caso índice, y a la evolución de los contactos en lo que se refiere a infección y enfermedad. Si las hipótesis

antes mencionadas resultaran verdaderas, y la enfermedad fuera más prolongada, sería de esperar que se infectasen con más frecuencia los contactos de casos índices con la variedad sudindia, pero que éstos no enfermasen más frecuentemente que los contactos de los casos con cepas virulentas.

Si se confirmaran estas dos hipótesis, se podría formular una nueva hipótesis que explicara los resultados del ensayo en Chingleput.

Hipótesis: En los sujetos del grupo al que se ha administrado un placebo, solo el 25 % de las infecciones subsecuentes se deben a *M. tuberculosis* de alta virulencia; entre éstos, los brotes se presentan en elevada proporción, y son más rápidos y difíciles de diagnosticar en los grupos de individuos más jóvenes. El 75 % restante de infecciones subsecuentes en el grupo placebo se debe a la variedad sudindia. En estos casos, las primioinfecciones suelen curarse y protegen al individuo contra la sobreinfección ulterior. En los que fueron vacucunados con BCG, sin embargo, la capacidad inmunizadora de la variedad sudindia se vería seriamente limitada, dejando al individuo más susceptible a la sobreinfección con *M. tuberculosis* de alta virulencia.

Enfoque experimental

En esta etapa, no se propone enfoque experimental alguno.

4. Papel de la sobreinfección exógena

Hipótesis: La tuberculosis diagnosticada en el ensayo es predominantemente del tipo sobreinfección exógena.

Enfoque experimental

a) Se podría dividir a los individuos con tuberculinorreacción positiva en la fase de comienzo del ensayo en el sur de la India en dos grupos: los que dos años y medio más tarde se transformaron en contactos de casos nuevos, y los que no se convirtieron en contactos. Como se puede partir del supuesto de que, en la población del ensayo, los contactos estarían más expuestos al peligro de infección que los que no son contactos, la incidencia de la tuberculosis entre los primeros sería mucho más ele-

vada si la enfermedad en los individuos tuberculinopositivos fuera causada principalmente por sobreinfección exógena. Por otra parte, si la tuberculosis en las personas con tuberculinorreacción positiva se desarrollara predominantemente por reactivación endógena de focos existentes, la incidencia entre los contactos sería más o menos igual a la de los que no lo son. El supuesto de que el riesgo de infección es mucho mayor entre los contactos que entre los que no lo son puede verificarse en individuos de la población de ensayo que en la fase de comienzo dieron tuberculinorreacción negativa. La prevalencia de la infección a los cuatro años de la prueba de tuberculina debe ser mucho más elevada entre los que llegaron a ser contactos durante los dos años y medio del ensayo que entre los que se vieron en el mismo caso.

b) Se ha pensado que la enfermedad por reinfección exógena se presenta predominantemente en las regiones bien ventiladas, media e inferior, de los pulmones, mientras que la causada por reactivación endógena ocurre predominantemente en las regiones subapicales. El estudio de las radiografías del tórax de pacientes que subsecuentemente dieron resultados positivos en el examen bacteriológico podría indicar la frecuencia de ambos tipos de enfermedad.

Hipótesis: La sobreinfección exógena termina en enfermedad más temprana e intensamente que la primoinfección. La *hipótesis alternativa* es de que la primoinfección con *M. tuberculosis* (o con la variedad sudindia) «protege» contra la sobreinfección exógena subsecuente.

Enfoque experimental

Se podría infectar a dos grupos de cobayos con la variedad sudindia o con un placebo (por aerosol o por otras vías) y, de seis a ocho meses después, «sobreinfectarlos» con mutantes marcadas farmacológicamente de la variedad sudindia (cuya virulencia se ha demostrado que es igual a la de las cepas naturales de *M. tuberculosis)* y con una cepa, también marcada farmacológicamente, de alta virulencia de *M. tuberculosis* obtenido de la región del ensayo.

En los dos grupos se podría comparar la cantidad de bacilos tomados de varios tejidos y la extensión en ellos de la enfermedad.

5. Respuesta del huésped en la población del ensayo

Hipótesis: La respuesta del huésped en la región del ensayo es diferente por su tipo, grado y duración de la respuesta de las pobla-

ciones estudiadas en las que se ha demostrado que la BCG es eficaz.

El efecto de la BCG puede haberse impedido por contagio con micobacterias distintas de *M. tuberculosis*, por la existencia de otros determinantes ambientales, o tal vez por una respuesta inmunológica reducida, quizás determinada genéticamente, en la población. Se puede tratar de excluir esta última posibilidad.

Enfoque experimental

a) Se podría comparar el tamaño de la cicatriz de la BCG de pacientes que no estaban infectados en el momento de la vacunación con el de una muestra semejante de personas sin tuberculosis. La capacidad de formar una cicatriz por vacunación puede ser expresión de la respuesta inmunológica. (Cf. la reacción de Mitsuda en la lepra.)

b) Se podría comparar las respuestas a la vacunación con BCG de poblaciones de la región del ensayo, con las de otros lugares donde se ha demostrado que la BCG tiene acción protectora y con las de una población de origen étnico similar a la de la zona de estudio pero que radique en una región diferente, tomándose en consideración el tamaño de la lesión (cicatriz), la sensibilidad inducida a la tuberculina y a un antígeno de células completas sonicadas de BCG (en tres dosificaciones), la inmunidad celular, la inmunidad humoral, la histocompatibilidad (HLA) y la determinación de alotipos.

c) La importancia de la disminución de la sensibilidad a la tuberculina podría investigarse verificando si las pruebas ulteriores a la vacunación que se efectuaron en diversas ocasiones en la población del ensayo reactivaron una sensibilidad que había disminuido, y también estudiando si bajo la acción de un estímulo (tuberculina, revacunación) reaparece pronto dicha sensibilidad (en unos cuantos días).

d) Estos problemas necesitan más trabajo experimental en animales.

6. Papel de las micobacterias distintas de *M. tuberculosis*

Hipótesis: Los organismos responsables de la sensibilización a la tuberculina DPP-B en la región del ensayo pueden conferir una buena protección contra la enfermedad resultante de la infección con las cepas de *M. tuberculosis* dominantes en la región del ensayo (en especial, la variedad sudindia).

Enfoque experimental

Se podría determinar el perfil de sensibilidad de la población a diversas micobacterias, y obtenerse una muestra representativa de cepas naturales a partir de los pacientes de la región del ensayo.

Se podría comparar, en modelos animales, el grado de protección que proporcionaron las micobacterias correspondientes, la BCG, y esas micobacterias más BCG, contra una inoculación de prueba con varias cepas de *M. tuberculosis* aisladas en la región del ensayo.