

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.

Políticas de vacunación con BCG

Informe de un Grupo
de Estudio de la OMS

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes técnicos
652



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1980

ISBN 92 4 320652 4

© 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

80/4861 - Gráficas Reunidas - 4000

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Revisión de ensayos anteriores	6
3. Examen de los resultados del ensayo de la India meridional	7
4. Validez e importancia de los resultados del estudio	9
5. Vacunación con BCG de recién nacidos y niños	10
6. Bases para las políticas de vacunación	11
7. Políticas de vacunación actuales	14
8. Investigación	15
9. Recomendaciones	16
Nota de agradecimiento	18
Referencias bibliográficas	18

GRUPO DE ESTUDIO DE LA OMS SOBRE POLITICAS
DE VACUNACION CON BCG

Ginebra, 24—27 de junio de 1980

*Miembros **

- Dr. B. N. M. Barua, Asesor en Tuberculosis, Dirección General de Servicios de Salud, Nueva Delhi, India
Dr. J. M. Borgoño, Jefe, Sección de Epidemiología, Servicio Nacional de Salud, Santiago, Chile
Profesor A. G. Khomenko, Director, Instituto Central de Investigaciones sobre Tuberculosis, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
Profesor Walsh McDermott, Asesor Especial junto al Presidente, Fundación Robert Wood Johnson, Princeton, NJ, EUA (*Presidente*)
Dr. R. Rashdan, Subsecretario de Estado, Ministerio de Salud, Amman, Jordania
Dr. A. Rouillon, Director Ejecutivo, Unión Internacional contra la Tuberculosis, París, Francia
Dr. N. C. Sen-Gupta, Director Médico, Asociación Antituberculosa, Singapur (*Relator*)

Representantes de otras organizaciones

Centre international de l'Enfance:
Dr. R. Lambert, París, Francia
Profesor R. Mande, París, Francia

Unión Internacional contra la Tuberculosis:
Dr. A. Lotte, París, Francia

Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, EUA:
Dr. L. S. Farer, Atlanta, GA, EUA

Secretaría

- Dr. G. V. J. Baily, Director, Ensayo de Prevención de la Tuberculosis, Madrás, India (*Asesor Temporero*)
Dr. J. Guld, antiguo Funcionario Médico, Servicio de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza (*Consultor*)
Dr. K. L. Hitze, antiguo Médico Jefe, Servicio de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza (*Consultor*)
Dr. A. Pio, Médico Jefe, Servicio de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)

* No pudo asistir: Profesor S. Sangare, Médico Jefe de la Lucha Antituberculosa de Mali, Hospital Point G, Bamako, Mali.

POLITICAS DE VACUNACION CON BCG

Informe de un Grupo de Estudio de la OMS

Del 24 al 27 de junio de 1980 se reunió en Ginebra un Grupo de Estudio de la OMS sobre Políticas de Vacunación con BCG. El Dr. A. Zahra, Director de la División de Enfermedades Transmisibles, abrió la reunión en nombre del Director General.

La reunión se convocó para que examinase la necesidad de reformar las actuales políticas de vacunación con BCG teniendo en cuenta los más recientes conocimientos.

1. INTRODUCCION

La vacunación con BCG en los programas de lucha contra la tuberculosis se ha utilizado con frecuencia desde principios de la década de 1950 a 1960, cuando en muchos países era la única medida antituberculosa posible. En ese tiempo, se sabía que la protección que confería la vacuna BCG no era completa pero había poca información cuantitativa al respecto. Por ello se llevaron a cabo varios ensayos prácticos controlados. Los resultados de estos ensayos fueron contradictorios, variando la protección desde ninguna hasta un 80 %. Las hipótesis principales expuestas para explicar esta variación fueron que en algunos de los ensayos se había empleado una vacuna de escasa potencia, y que la infección con micobacterias distintas de *Micobacterium tuberculosis* había proporcionado cierta protección natural contra la tuberculosis, lo que podría encubrir el efecto de la vacunación con BCG.

Los estudios en animales y las observaciones en el ser humano han confirmado que existen grandes variaciones en las características de las vacunas BCG, según la cepa BCG empleada para la producción de la vacuna y, en cierto grado, la dosis empleada. También confirmaron que la infección con micobacterias distintas de *M. tuberculosis* puede inducir cierta protección contra la tuberculosis. Sin embargo, el bajo nivel de dicha protección y el análisis cuantitativo de los ensayos en que la protección fue baja, autorizan a considerar improbable que este fenómeno contribuya mucho a los resultados contradictorios. Por lo tanto, se continuó recomendando la vacunación con BCG como una medida contra la tuberculosis, y se insistió sobre todo en la preparación y administra-

ción cuidadosas de la vacuna. Sin embargo, se reconoció que salvo por un estudio en Puerto Rico (1), no se habían llevado a cabo ensayos de campo en las condiciones que se encuentran principalmente en los países en desarrollo.

Por consiguiente, en la parte sur de la India, en 1968, el Consejo Indio de Investigaciones Médicas, con la cooperación de la OMS y del Servicio Estadounidense de Salud Pública, inició un ensayo controlado. Las dos vacunas empleadas habían demostrado su excelente calidad en los modelos experimentales; se emplearon distintas dosis, y el ensayo se llevó a cabo en un área en donde era común la infección con micobacterias distintas de *M. tuberculosis*. En este ensayo, después de siete años y medio de observación mantenida, la distribución de los nuevos casos de tuberculosis pulmonar no reveló un efecto protector evidente de la vacunación con BCG (2).

El presente Grupo de Estudio se ha convocado para que examine todos esos hallazgos y estudie la conveniencia de modificar en consecuencia las actuales políticas de vacunación con BCG.

Sobre la base del siguiente análisis, el Grupo de Estudio convino que no era necesario hacer modificaciones sustanciales a las actuales políticas de vacunación con BCG.

2. REVISION DE ENSAYOS ANTERIORES

Después de revisar la información disponible, el Grupo de Estudio recordó la antigua observación hecha en Europa de que en los estudiantes tuberculinonegativos a menudo se desarrollaba la tuberculosis poco tiempo después de su contacto con pacientes, en tanto que los estudiantes tuberculinopositivos no estaban en el mismo caso. Esta observación jamás había sido impugnada. El razonamiento simplista de que podría protegerse a los estudiantes contra la tuberculosis haciéndolos tuberculinopositivos mediante la vacunación BCG, se confirmó de manera bastante convincente (3). Además, durante una epidemia en colegialas expuestas a una infección masiva, se previno totalmente la tuberculosis primaria en las niñas vacunadas (4). También, en otras pequeñas epidemias en escuelas, se observó en los niños vacunados una reducción notable en la tuberculosis.

En 1935 se inició un ensayo con BCG ciego y bien controlado entre indios norteamericanos, y se mantuvo a la población en observación por un periodo de 18 años (5). El índice de infección era elevado, 7% al año, aunque no mucho mayor que el observado en el ensayo hecho en

la parte sur de la India, al cual se ha hecho referencia. La incidencia de la tuberculosis y la mortalidad específica eran muy elevadas. Ambas se redujeron en un 80 % con la vacuna BCG.

Se obtuvieron resultados similares, una protección de 80 %, posteriormente en Inglaterra, donde el índice de infección había sido inicialmente elevado pero disminuía rápidamente (6). En este caso, ya no fue posible observar el curso natural de la enfermedad, pues se había conseguido un tratamiento efectivo.

Característicos por sus resultados variables son los ensayos realizados aproximadamente al mismo tiempo en los estados meridionales de los Estados Unidos de América, en Puerto Rico y en Inglaterra, y en los cuales se observó una protección virtualmente inexistente, baja y elevada, respectivamente. Los datos correspondientes han sido analizados y revisados muchas veces (véase, por ejemplo, la referencia 7). Desgraciadamente, los ensayos no se habían planeado como un proyecto de investigación coordinado, de manera que, además de determinantes ambientales posiblemente importantes, había variaciones entre (pero no en) los ensayos, que diferían, por ejemplo, en las cepas de vacunas empleadas o en los métodos de administración. Por lo tanto, aun colectivamente, los ensayos no pudieron revelar cuáles habían sido las determinantes o variables causantes de los resultados contradictorios observados. Por consiguiente, la explicación de resultados tan discordante ha seguido dando pábulo a distintas hipótesis.

3. EXAMEN DE LOS RESULTADOS DEL ENSAYO DE LA INDIA MERIDIONAL

El Grupo de Estudio observó que del ensayo realizado en la parte sur de la India se desprendían dos hechos importantes:

- 1) La falta de acción protectora de la vacuna BCG;
- 2) Unas características de comportamiento sin precedentes de la tuberculosis en el área del ensayo.

Estas características insólitas se acompañaban de otras manifestaciones epidemiológicas sorprendentes, que incluían una relación muy baja de enfermedad a infección (en principio, se hubieran esperado más de 1.000 casos de enfermedad, pero realmente ocurrieron menos de 200); la diferencia en la incidencia de la enfermedad según el sexo, afectándose los hombres cuatro veces más frecuentemente que las mujeres; una prolongación considerable del periodo entre la infección (o, con mayor precisión, el momento de aparición de la sensibilidad cutá-

nea a la tuberculina DPP-S) y el desarrollo de la enfermedad pulmonar; y una sensibilidad cutánea casi universal a la tuberculina DPP-B entre cohortes de mediana edad.

El Grupo de Estudio también advirtió que el ensayo de campo no estaba diseñado para demostrar el efecto de la vacuna BCG en lactantes y niños.

La información respecto a la eficacia de la vacunación con BCG en los niños, por lo tanto, es fragmentaria. Aun cuando se había observado la misma falta de eficacia de la BCG y, posteriormente, la misma conducta de la tuberculosis, igual que se había visto en los adultos que participaron en el ensayo de la India meridional, por razones operacionales no se obtuvieron datos con respecto a ciertas manifestaciones especialmente graves de la enfermedad en los niños, principalmente la meningitis y las formas miliareas de tuberculosis.

El Grupo de Estudio examinó estos resultados con gran detenimiento. El material revisado no solamente incluía informes del ensayo de la India meridional sino también los informes de otros grandes ensayos prácticos: experimentos críticos en animales de laboratorio; y estudios de la vacuna BCG en niños, especialmente amplios estudios realizados en Francia y la URSS sobre la viabilidad del uso de la vacuna BCG en el Programa Ampliado de Inmunización, de la OMS.

A la vista de la información contenida en los resultados del ensayo de la India meridional, el Grupo de Estudio se informó del examen que sobre este ensayo había realizado un Grupo Científico de Vacunación contra la Tuberculosis (8), en particular la reconsideración de algunas hipótesis que pudieran explicar la falta de protección observada en el ensayo. Debe advertirse que este ensayo se refirió a una sola área, y por consiguiente no sirvió para estudiar la importancia de factores determinantes locales (tales como la virulencia del germen infeccioso, la prevalencia de micobacterias ambientales, y la respuesta inmunológica del huésped). En el diseño del ensayo se habían incluido dos variables, la cepa de la vacuna y la dosis. Sin embargo, puesto que no se observó ninguna protección, la importancia de estas variables apenas se evaluó. En este aspecto el alcance del ensayo era limitado, pues solamente se incluyeron dos especies de vacuna que habían parecido bastante similares en los modelos experimentales.

Para apreciar la importancia del ensayo de la India meridional, debe recordarse que se diseñó para confirmar la hipótesis, basada en observaciones de ensayos anteriores, de que la calidad de la vacuna influye mucho sobre su eficacia. Durante muchos años, se ha dirigido la investigación casi exclusivamente hacia la mejora de la calidad de la vacuna

BCG. El hecho de que el beneficio esperado de esta investigación no se haya materializado a causa de los resultados decepcionantes del ensayo, podría revelar que las vacunas empleadas carecían de potencia inmunogénica. Sin embargo, esto implicaría que son inservibles todos los modelos experimentales utilizados para seleccionar las cepas vacunales. Por lo tanto, es probable que exista una explicación distinta para los resultados negativos obtenidos.

Si se supone que las vacunas empleadas fueron de potencia inmunogénica adecuada, queda otra hipótesis principal, es decir, que el efecto de la vacunación con BCG puede verse encubierto por la protección natural resultante de la infección con micobacterias distintas de *M. tuberculosis*, hipótesis que así parece quedar reforzada. Sin embargo, los conocimientos existentes en la materia y ciertas consideraciones epidemiológicas, hacen muy improbable que dicha protección natural pudiera haber encubierto totalmente el efecto de la vacunación de la manera sencilla y directa sugerida. Por supuesto, una vacuna de menor potencia o la protección resultante de infecciones con micobacterias no patógenas pudieran haber reducido la eficacia de la vacunación con BCG, pero no haber suprimido toda actividad protectora.

Por lo tanto, el Grupo de Estudio consideró que debido a las lagunas existentes en los conocimientos de la inmunidad y epidemiología de la enfermedad, y de acuerdo con las investigaciones propuestas por el Grupo Científico de Vacunación contra la Tuberculosis (8), es fácil que haya otras explicaciones para los resultados de este último ensayo.

4. VALIDEZ E IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

La controversia ha sido común en la historia de las investigaciones de la vacunación con BCG y puede reaparecer si no se aprecia debidamente la importancia de las últimas observaciones.

En sentido estricto, los resultados de cualquier ensayo se aplican a las condiciones específicas bajo las cuales se ha actuado. Mediante la inclusión de ciertos factores en el diseño (tales como la cepa de la vacuna y las dosis) y la práctica de una diversidad de ensayos bajo condiciones distintas, se puede determinar la importancia de dichos factores, de determinantes ambientales y de su interacción. Los resultados de un solo ensayo, sean o no favorables, nunca deberán considerarse de validez general, sino que deberán verse como una contribución al acervo de los conocimientos.

Los resultados del ensayo de la India meridional han suscitado dudas en cuanto al valor de la vacunación con BCG en general. Sin embargo, el ensayo no ha demostrado directamente la falta de eficacia de la vacunación con BCG contra la tuberculosis infantil. Aun cuando se vacunó a lactantes, el método de detección de casos estaba previsto para localizar la tuberculosis pulmonar con estudio positivo, que es extremadamente rara en los niños. Se trató de detectar casos de tuberculosis extrapulmonar, por ejemplo la linfadenitis cervical, pero se encontró que también estas formas eran raras en el área del ensayo. Los escasos datos obtenidos no permiten determinar la posible influencia de la vacunación con BCG en esos casos. Sin embargo, los resultados del ensayo confirmaron que, bajo ciertas circunstancias, la vacunación con BCG no había dado una protección, y que los conocimientos actuales en esta materia son deficientes. Por otra parte, los resultados de este ensayo han permitido entender mejor cuáles son las variables que influyen en la eficacia de la vacuna BCG.

5. VACUNACION CON BCG DE RECIEN NACIDOS Y NIÑOS

Los programas de vacunación con BCG en los países en desarrollo a menudo se han iniciado con una campaña de masa. Una vez que se ha alcanzado la cobertura adecuada de la población susceptible, se ha comprobado que, en general, es más eficiente pasar a las vacunaciones dentro de programas integrados, de manera que se asegure la cobertura de todos los recién nacidos. Por lo tanto, muchos programas han adoptado la política de vacunar a los recién nacidos y niños pequeños, tendencia que se ha acentuado por la introducción del Programa Ampliado de Inmunización de la OMS.

Las ventajas de esta estrategia han sido que se vacuna a los niños al principio de sus vidas, mientras el riesgo de infección aún es ligero, y que se puede proteger contra las formas graves de tuberculosis infantil —tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa— que aún son fatales muy a menudo, incluso con la quimioterapia.

El Grupo de Estudio consideró que, en virtud de que los tipos clínicos de tuberculosis en los niños pequeños difieren de los observados en los adolescentes y en los adultos, y puede ser distinta la respuesta inmunológica, como se comprueba por la tuberculinorreacción postvacunal, es dudoso que la mayoría de las observaciones hechas en gentes de mayor edad se puedan extrapolar a los lactantes. Sin embargo, el Grupo encontró bastante alentadora la información existente respecto a la efi-

cacia de la vacuna BCG en niños. Los ensayos controlados llevados a cabo en los años 30 aparentemente mostraron que el nivel de protección era elevado. Más recientemente, los estudios retrospectivos han confirmado que la vacunación con BCG del recién nacido ha inducido un nivel considerable de protección (9). Además, las hipótesis que explicaban la falta de protección en algunos ensayos no parecían aplicables a la tuberculosis infantil. Sin embargo, el Grupo de Estudio puso de relieve que, en vista de la importancia del problema, convendría realizar nuevos estudios relativos a la eficacia de la vacunación con BCG en niños pequeños. Como ciertas formas de tuberculosis infantil pueden ser difíciles de reconocer, la evaluación de la BCG como protección contra la tuberculosis en los niños puede no ser fácil.

6. BASES PARA LAS POLITICAS DE VACUNACION

Sobre la base de consideraciones de costo y beneficio para la salud, las políticas de vacunación con BCG deberían formularse tomando en consideración, 1) la situación epidemiológica (en función de la incidencia de la infección y sus tendencias, de la incidencia de los distintos tipos de enfermedad tuberculosa en los diversos grupos de edad, y de la incidencia de la enfermedad en personas recién infectadas, por ejemplo, aquellas que se infectaron dentro de los cinco años anteriores) y 2) las posibilidades operacionales y las limitaciones existentes. Por lo tanto, es evidente que las políticas de vacunación nacionales diferirán de unos países a otros.

El Grupo de Estudio examinó la actual política de la OMS respecto a la vacunación con BCG y la manera en que se había decidido desde una reunión del Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis hasta la siguiente (10, 11). La experiencia práctica obtenida en casi todas las partes del mundo así como los resultados de las investigaciones y de los ensayos de campo se reflejan claramente en la evolución de esta política.

El Grupo de Estudio advirtió que la decisión de recurrir o no a la vacunación con BCG debe basarse en toda la información disponible. Se han observado resultados buenos y malos, de forma que este solo dato no puede bastar para una decisión prudente. El poder protector de la vacunación BCG parece variar en gran medida en los diferentes ensayos, por lo cual convendría determinar las circunstancias en que se obtiene la máxima protección con el fin de aumentar la eficacia de las vacunaciones. Sería más fácil resolver este problema si pudiera formularse y ensayarse en un experimento crucial una hipótesis que explicara las diferencias observadas.

El Grupo de Estudio consideró interesante la idea de que la eficacia de la vacunación con BCG puede depender de la patogénesis de la tuberculosis en la población sujeta al estudio (12). Ciertos estudios experimentales han indicado que el mecanismo protector de la vacunación con BCG se basa en una reducción de la propagación hemática de los bacilos desde el sitio de la infección primaria (13). Nada demuestra que la vacuna BCG reduzca el riesgo de infección. Las observaciones clínicas han confirmado que se evitaron las formas primarias y postprimarias precoces dependientes de la propagación hemática (3, 4). La inhibición de la propagación hemática reduce muy probablemente el riesgo de la enfermedad inmediata y de enfermedad por reactivación.

Del mismo modo, la propia infección tuberculosa primaria, por la inmunidad que induce, se piensa que evita que infecciones posteriores evolucionen hacia la enfermedad. Sin embargo, cuando es elevado el riesgo de infecciones repetidas, como pasa con los contactos, una infección ulterior (quizá más masiva) puede ser la causa real de la enfermedad. En tales casos, no se puede esperar que la vacunación con BCG tenga un efecto protector: tanto las personas vacunadas como las no vacunadas, en el momento de la infección secundaria, tendrán el nivel de inmunidad inducido por su primera infección y por lo tanto el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad a partir de una reinfección exógena.

Una indicación de que la falta de protección en el ensayo de la India meridional está relacionada de alguna manera con la patogenia de la tuberculosis es el peculiar cuadro epidemiológico observado (2). Mientras que el riesgo de infección en la población experimental era elevado, la incidencia de casos nuevos entre las personas no infectadas al iniciarse el ensayo fue sorprendentemente baja. Por otra parte, la incidencia fue elevada entre las personas ya infectadas. Esto a su vez podría relacionarse con el hecho de que la variante local de *M. tuberculosis* tiene una virulencia reducida, como se ha comprobado en las cepas aisladas de pacientes del Centro de Quimioterapia de Madrás (14). La virulencia reducida podría tener una relación directa con la patogenia, ya que la reinfección solo puede intervenir, como es evidente, si el primer contacto con *M. tuberculosis* no lleva a la enfermedad.

El Grupo de Estudio tomó nota de otras hipótesis explicativas de los resultados del ensayo de la India meridional (8). Se analizó la posibilidad de que la nutrición tuviera un papel importante o de que la liofilización perjudicase la vacuna o la cepa vacunal. En ninguno de los ensayos se ha podido observar que la población estuviera malnutrida, aun cuando algunos de los individuos podían considerarse desnutridos de acuerdo con las normas de Europa occidental. Las ventajas operaciona-

les de emplear vacunas deshidratadas son evidentes. Las primeras vacunas deshidratadas dieron resultados menos satisfactorios en condiciones experimentales que las vacunas líquidas, pero al mejorar la técnica de la liofilización, en particular con el uso de cultivos más jóvenes, se ha vencido esta dificultad. Las vacunas deshidratadas más recientes han dado resultados que, medidos por la sensibilidad a la tuberculina, el tamaño de la lesión y la frecuencia de complicaciones que producen, son comparables a los de las vacunas líquidas de los mismos lotes de producción. Por consiguiente, la información de que se dispone, tanto de estudios experimentales como de las observaciones en seres humanos, prácticamente invalida las mencionadas hipótesis. Más aún, en un estudio retrospectivo (15), se demostró que la vacuna deshidratada tenía la misma actividad protectora que la vacuna líquida. El hecho de que las reacciones a la tuberculina resultantes de la vacunación con BCG en el ensayo de la India septentrional parecieran disminuir antes que en otros estudios, podría indicar que grupos étnicos distintos tienen respuestas inmunitarias diferentes. Esta hipótesis merecería investigarse. El Grupo de Estudio consideró que la falta total de protección en el mencionado ensayo podría ser el resultado de una combinación de varios factores.

Mientras no se haya encontrado una explicación convincente, lo mejor será adoptar una solución puramente empírica, es decir, siempre que sea posible se practicará la vacunación en circunstancias similares a aquellas de los ensayos en que fue eficaz la BCG, y se tomarán precauciones cuando las circunstancias sean semejantes a aquellas de los ensayos en que no fue eficaz. A este respecto, el Grupo de Estudio llegó a la conclusión de que difícilmente podía ser una coincidencia el hecho de que la protección invariablemente disminuía cuando era común la infección con micobacterias distintas de *M. tuberculosis*, mientras que era elevada cuando dichas infecciones eran escasas (12). Aun cuando una elevada prevalencia de tales infecciones no explicara directamente el efecto considerablemente reducido de la vacunación con BCG, el Grupo señaló que podría influir en la patogenidad de la tuberculosis, incrementando la proporción de casos de enfermedad por reinfección exógena.

El Grupo de Estudio advirtió que la vacunación con BCG parecía dar una protección escasa o nula en condiciones en que de cualquier modo su utilidad hubiera sido dudosa, es decir, cuando la mayoría de los casos de tuberculosis ocurrían entre personas ya positivas a la tuberculina al iniciarse el ensayo.

7. POLITICAS DE VACUNACION ACTUALES

Después de revisar la información recibida del Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica francés, la legislación actual y las recomendaciones oficiales, el Grupo de Estudio tomó nota de que la vacunación con BCG es obligatoria en 64 países y se recomienda oficialmente en otros 118 países y territorios. Se aplica en alrededor del setenta y cinco por ciento de los países y territorios de los cinco continentes. Se incluyen entre estos casi todos los países en desarrollo.

La vacunación se aplica sobre todo a los recién nacidos. Muchos países también vacunan a los niños en edad escolar, y algunos nuevamente a una edad ulterior. Se han abandonado las campañas masivas que abarcaban grandes segmentos de la población y ahora los servicios básicos de salud se encargan de casi todos los programas de vacunación.

En los programas habituales, la primovacuna se aplica por lo general en forma directa, es decir, sin una prueba de tuberculina previa, incluso cuando se trata de niños en edad escolar. Sin embargo, la revacunación a menudo se basa en una tuberculinorreacción individual. La vacuna BCG puede administrarse simultáneamente con otras vacunas cuando ello sea operacionalmente ventajoso. Así, a los lactantes se les administra a menudo con la vacuna contra la difteria, tos ferina y tétanos (DPT) y con la de la poliomielitis. Al parecer, aún no se han preparado vacunas mixtas que contengan BCG.

El Grupo de Estudio ha tomado nota de la reciente observación de que la vacunación con BCG de los niños no contribuye en medida apreciable a la lucha antituberculosa (16). Ha considerado que, aunque ello sea cierto, el error puede consistir en plantear el problema de la tuberculosis en términos epidemiológicos, pues desde el punto de vista social lo importante es evitar sufrimientos y muertes, y la vacunación con BCG podría contribuir a esto, y precisamente en el grupo de menor edad.

En ciertos países, se ha divulgado la idea de que en virtud de la baja incidencia de la tuberculosis, y de que aún disminuye, el beneficio potencial de la vacunación quizá ya no justifique su costo (en términos del dinero invertido y del sufrimiento realmente causado por la vacunación). El Grupo de Estudio convino que si se llegase a un punto en que los problemas y riesgos asociados con la vacunación realmente adquiriesen mayor importancia que los que planteara la tuberculosis, se podría interrumpir la vacunación con BCG de la población general, aun cuando se siguiera considerando conveniente vacunar a grupos e individuos especialmente expuestos.

8. INVESTIGACION

La técnica de los ensayos de campo sigue siendo la más concluyente para la evaluación de los programas, así como el método de selección para estudiar los factores y determinantes que pudieran influir en la efectividad de la vacunación con BCG. El Grupo de Estudio comprendió que en la actualidad sería extremadamente difícil aclarar la situación mediante una serie de ensayos de campo controlados y coordinados. Por otra parte, consideró de la máxima importancia obtener cuando menos información concluyente de qué vacuna disponible en la actualidad pueda proteger contra la tuberculosis al ser humano, y preferentemente a los niños pequeños, que constituyen el grupo principal de población objeto de la vacunación. Aún no se ha descartado la posibilidad de que las vacunas empleadas en el ensayo llevado a cabo en la India septentrional carezcan de potencia inmunogénica en el ser humano. Por otra parte, ciertos factores (como, por ejemplo, las cepas vacunales empleadas) e hipótesis menores (como las que invocan el efecto perjudicial de la liofilización sobre las vacunas, así como las variaciones entre cepas vacunales y grupos étnicos en la respuesta inmunológica) se pueden investigar mejor en estudios no controlados o en encuestas retrospectivas.

En el orden de prioridades, la segunda investigación será, sin duda, la que intente explicar la razón de los discordantes resultados obtenidos por los diferentes ensayos. Para que se siga administrando la vacunación con BCG a escala mundial será preciso que esta cuestión se examine de inmediato. Una área prometedora para la investigación sería el estudio del papel que desempeñan las reinfecciones exógenas, que el Consejo Indio de Investigaciones Médicas está evaluando. En este estudio, la incidencia de tuberculosis entre participantes del ensayo, tuberculinopositivos al comienzo y que estuvieron en contacto con enfermos, se está comparando con la incidencia entre los tuberculino-positivos que no tuvieron contactos. El Grupo manifestó su esperanza de que así se podrían formular nuevas hipótesis plausibles. Consideró que hasta ahora se ha concedido poca atención al uso de técnicas inmunológicas modernas para resolver algunos de los problemas pendientes. Convendrá ver lo antes posible qué partido podría sacarse de tales técnicas.

En la etapa actual, los estudios que no sirvan para evaluar con precisión las hipótesis correspondientes son de importancia secundaria. Se deberá evitar todo método de orientación técnica. Por ejemplo, el Grupo de Estudio consideró que los modelos experimentales clásicos han cum-

plido su objetivo: colectivamente, han permitido clasificar las vacunas BCG, pero no parecen tener muchas más posibilidades. En particular, la idea de que algún día un modelo experimental sustituya los estudios prospectivos en el hombre es totalmente irreal, aun cuando solo fuera por el hecho de que sería imposible llevar a cabo en el ser humano los estudios precisos para dar validez a un modelo de esa naturaleza.

El Grupo de Estudio encareció la importancia de la cooperación internacional y la coordinación eficiente en las investigaciones futuras sobre la vacunación con BCG. Las actuales lagunas en los conocimientos se deben en gran parte al hecho de que hasta ahora los ensayos controlados se habían diseñado individualmente, sólo para determinar si la vacuna seleccionada proporciona protección bajo las circunstancias locales. Para asegurarse de que las futuras investigaciones se realicen con eficiencia, convendría formar un pequeño grupo directivo que formule las propuestas de investigación, diseñe los protocolos de estudio y supervise su ejecución.

9. RECOMENDACIONES

1. Después de examinar a fondo la información existente acerca de la vacunación con BCG, incluidos los resultados del ensayo que se realiza en la parte sur de la India, el Grupo de Estudio recomienda que se siga utilizando la BCG como medida antituberculosa. Por lo tanto el Grupo se encuentra en acuerdo en lo fundamental con las políticas actuales de vacunación con BCG.

La falta de efecto protector de la BCG, junto a una incidencia inesperadamente baja de tuberculosis entre los sujetos recién infectados en el área del ensayo de la India, pone de relieve el hecho, ya demostrado por los discordantes resultados obtenidos en los grandes ensayos con BCG anteriores, de que en ciertas situaciones no se puede predecir con seguridad la eficacia de la vacunación con BCG. Se deberá hacer todo lo posible por identificar los factores locales que puedan modificar el resultado de la vacunación con BCG. Mientras se obtienen los nuevos conocimientos precisos, y en vista de la inocuidad de la vacuna BCG y del hecho de que, con escasos recursos, puede que sea el único instrumento disponible para un ataque de la comunidad contra la tuberculosis, el Grupo de Estudio se manifestó convencido de que sería aconsejable continuar empleándola. La administración de esta vacuna está particularmente indicada en lactantes y niños, pues la información disponible es favorable y en nada la contradice el ensayo de la India.

2. El Grupo de Estudio tomó nota de que el problema mundial de la tuberculosis se presenta con características diferentes en los distintos países, de manera que ninguna recomendación sería por sí sola aplicable a todos los casos. El Grupo cree que el tipo de programa de BCG seleccionado (por ejemplo, en cuanto al grupo de edad para la vacunación inicial) debe basarse en la situación epidemiológica en cada país:

a) en los países con una elevada prevalencia de tuberculosis, la vacunación con BCG se debería administrar lo antes posible, puesto que existen pruebas de que puede tener un papel valioso en la prevención de formas graves de tuberculosis infantil, es decir, tuberculosis miliar y meningitis;

b) en los países con baja prevalencia de tuberculosis, las políticas vigentes de vacunación con BCG deberán continuar adaptándose a los cambios de la situación, tomando en consideración las tendencias epidemiológicas tanto locales como globales, incluidos factores tales como la migración.

3. La vacunación con BCG como medio de lucha antituberculosa no deberá considerarse hasta donde sea posible aisladamente sino que deberá formar parte de un programa de lucha completo que incluya la detección de casos y el tratamiento.

4. Deberá continuar prestándose la debida atención a la calidad de la vacuna BCG, su manejo, las técnicas de ampliación, la capacitación del personal y la cobertura de la población correspondiente.

5. Es fundamental la necesidad de una evaluación y supervisión adecuadas del programa de vacunación con BCG.

6. Además de la investigación, de la que se dan varios ejemplos en el informe del Grupo Científico (8), el Grupo de Estudio recomienda que se organicen actividades de investigación operativa con el fin de obtener información útil para mejorar la efectividad de los programas de BCG. Un objetivo importante de dicha investigación podría ser el conseguir métodos sencillos y aproximadamente cuantitativos para detectar y definir los factores locales de posible importancia epidemiológica en situaciones en que los escasos recursos disponibles impiden una vigilancia epidemiológica más precisa.

7. En vista de la importancia del Ensayo para la Prevención de la Tuberculosis en la India meridional, de su cuidadosa preparación y del análisis objetivo de los datos, y particularmente de su importancia a largo plazo, el Grupo recomienda encarecidamente que, al completarse, se conserven todos los datos acumulados.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Grupo de Estudio agradece las contribuciones especiales de los siguientes miembros del personal de la OMS a sus deliberaciones: Sr. H. ten Dam, Especialista Científico, Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. S. Endo, Asesor Regional, Enfermedades Crónicas, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Manila, Filipinas; Dr. L. J. Higy-Mandić, Especialista Científico, Productos Biológicos, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. J. Keja, Médico, Programa Ampliado de Inmunización, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. F. Luelmo, Asesor Regional, Tuberculosis, Micosis y Enfermedades Respiratorias, Oficina Regional de la OMS para las Américas, Washington, DC, EUA; Dr. G. I. Podoprigora, Médico, Inmunología, OMS, Ginebra, Suiza; y Sra. P. Wright, Enfermera de Salud Pública, Salud de la Madre y el Niño, OMS, Ginebra, Suiza.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PALMER, C. E. ET AL. *American review of tuberculosis and pulmonary diseases*, **77**: 877 (1958).
2. TUBERCULOSIS PREVENTION TRIAL. *Bulletin of the World Health Organization*, **57**: 819 (1979).
3. HEIMBECK, J. *Annales de l'Institut Pasteur*, **43**: 1229 (1929).
4. HYGE, T. *Acta tuberculosea scandinavica*, **21**: 1 (1947).
5. STEIN, S. C. Y ARONSON, J. O. *American review of tuberculosis*, **68**: 695 (1953).
6. GREAT BRITAIN, MEDICAL RESEARCH COUNCIL. *Bulletin of the World Health Organization-Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **46**: 381 (1972).
7. TEN DAM, H. G. ET AL. *Bulletin of the World Health Organization- Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **54**: 255 (1976).
8. OMS; Serie de Informes Técnicos, No. 651, 1980 (Informe de un Grupo Científico de la OMS sobre Vacunación contra la Tuberculosis).
9. TEN DAM, H. G. Y HITZE, K. L. *Bulletin of the World Health Organization-Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **58**: 37 (1980).
10. OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 290, 1964 (Octavo Informe del Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis).
11. OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 552, 1974 (Noveno Informe del Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis).
12. TEN DAM H. G. Y PIO, A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. Documento de trabajo inédito de la OMS TRI/ScG/79.14 (Se puede obtener a solicitud de: TRI, OMS, 1211, Ginebra 27, Suiza).
13. SMITH, D. W. Y HARDING, G. E. Are current strains of BCG protective in animals? Documento de trabajo inédito de la OMS TRI/ScG/79.6 (Se puede obtener a solicitud de: TRI, OMS, 1211, Ginebra 27, Suiza).
14. MITCHISON, D. A. *Bulletin of the International Union against Tuberculosis*, **35**: 287 (1964).
15. SPRINGETT, V. H. Y SUTHERLAND, I. *British medical journal*, **4**: 672 (1970).
16. STÝBLO, K. *Advances in tuberculosis research*, **20**: 1 (1980).