
Pertinencia de la Vacuna BCG en Honduras

Relevance of BCG Vaccine in Honduras

Dr. Jorge Alberto Fernandez Vasquez, Dra. Norma Patricia Rivera Scott***

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad que ha afectado a la humanidad durante siglos, y al igual que el cólera, se considera como una de las enfermedades reemergentes que se resisten a desaparecer a nivel mundial. La preocupación de la comunidad médica hondureña sobre el serio problema que representa, magnificado por la epidemia de VIH/SIDA que nos golpea dramáticamente, los cambios biológicos ocurridos en la relación entre el huésped y el parásito, con la emergencia de cepas multirresistentes, y los aspectos socioeconómicos de empobrecimiento progresivo, obliga a reflexionar sobre las medidas de prevención y control que se han puesto en ejecución y sobre su verdadera eficacia. El uso de la vacuna BCG es una de las estrategias formuladas por el Programa Nacional de Tuberculosis que esta incorporada en el Programa Ampliado de Inmunizaciones. Por tanto, se aplica en los servicios públicos de atención de salud. Sin embargo, no se aplica en los servicios privados, donde existe el criterio que su eficacia es incierta y que la reactividad a la tuberculina, resultante después de la vacunación, interfiere con el manejo de personas que pudieran estar

potencialmente infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*. En esta revisión se abordan algunos aspectos relacionados con la respuesta inmunológica que provoca la BCG, la eficacia de la vacuna y las recomendaciones para la vacunación en la población.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

La mayoría de personas infectadas por *M. tuberculosis* tienen una infección latente. En adultos inmunocompetentes infectados, el desarrollo de la enfermedad activa se estima entre 5 y 15%, siendo mayor en los primeros dos años después del contagio.

En niños, por el contrario, el desarrollo de la enfermedad activa es substancialmente más elevado, con propensión a presentaciones graves tales como TB miliar o meníngea, que amenazan la vida o pueden dejar secuelas importantes de daño. En las personas inmuno deficientes, sean niños o adultos, particularmente en el contexto del VIH, el riesgo de progreso a enfermedad activa es máximo. Otras condiciones de inmunodeficiencia, tales como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, las enfermedades malignas o autoinmunes y los medicamentos inmunosupresores, también incrementan este riesgo, aunque en un nivel menor que en el caso de infección por VIH.

* Profesor titular, Facultad de Medicina, UNAH,
Asesor, Programa Nacional de SIDA, SSH

* Coordinadora Proyecto BID/OPS/SSH,
DETSS,SSH

Durante 1996 se reportaron en Honduras 4,160 casos de TB en cualquiera de sus formas; siendo el 97% de tipo pulmonar, esencialmente en adultos. Su distribución geográfica muestra una mayor prevalencia en las áreas de influencia de San Pedro Sula, con 1,574 casos (39%), Tegucigalpa con 659 casos (16%), La Ceiba con 511 casos (12%) y la Mosquitia con 34 casos (0.8%). (figura No. 1) Aproximadamente el 68% de todos los casos se presentaron en estas cuatro ciudades, evidenciando su asociación con los conglomerados humanos y con la coinfección por el virus del SIDA. La situación real podría ser incluso mas grave, dado que los datos reportados son los obtenidos por la Secretaría de Salud y no representan la globalidad del problema debido al subregistro institucional y la reticencia en el reporte por parte de los servicios privados.

La TB meníngea en niños menores de cinco años ha descendido dramáticamente en los últimos diez años, de 22 a 6 casos (tasas de 2.6 a 0.6/100,000 habitantes para 1985 y 1996 respectivamente), (figura No. 2). Esto es congruente con el impresionante incremento en la cobertura de vacunación con BCG, de 74 a 98% en la población programática institucional durante el mismo periodo, (figura No. 3)

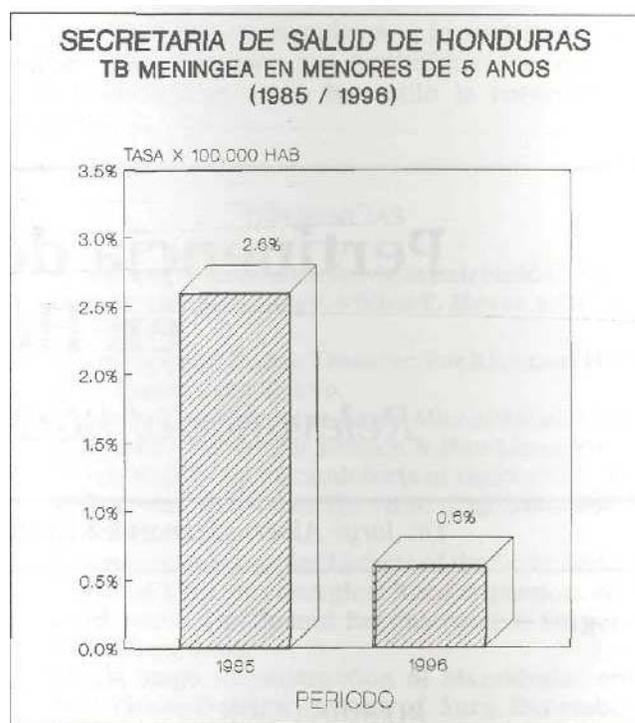


FIGURA No. 2

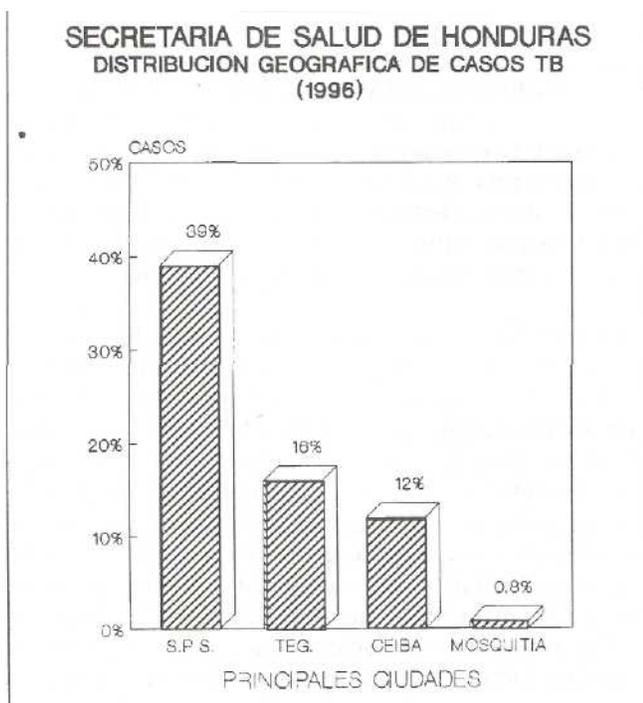


FIGURA No. 1

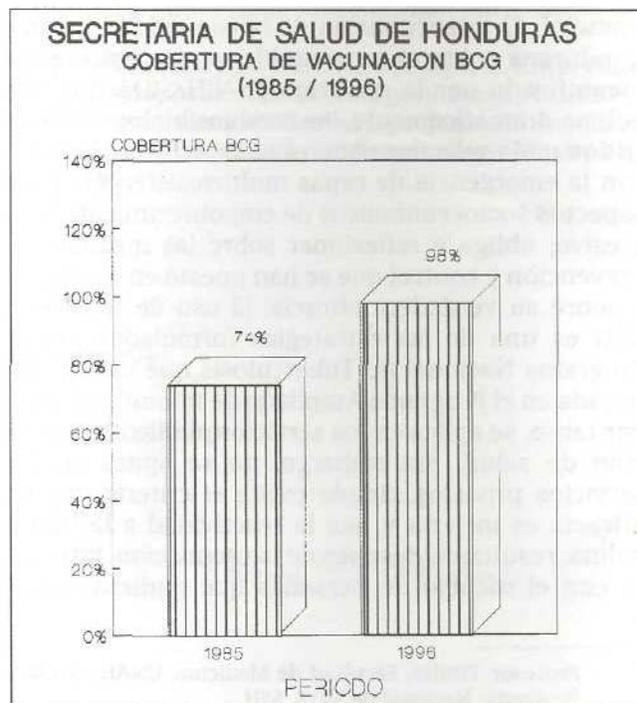


FIGURA No. 3

VACUNAS BCG

El nombre BCG (Bacilo Calmette-Guerin) se aplica a varias subcepas de la cepa original de *M. bovis* aislada en el Instituto Pasteur, Francia, en 1902 por Nocard y luego atenuada por Calmette y Guerin. Es, por tanto, una vacuna viva con diferentes variantes, según sus características de crecimiento en cultivo y su capacidad de inducir una respuesta inmunológica a la tuberculina. No produce enfermedad progresiva en el individuo, salvo algunas excepciones de inmunodeficiencia severa, pero provoca una antigenicidad adecuada que induce la inmunización protectora contra la TB. Su introducción al organismo de una persona no infectada, provoca la sensibilización y la rápida multiplicación de los linfocitos T circulantes, que son capaces de retener memoria celular para estimular a los monocitos/ macrófagos a fagocitar y destruir los bacilos virulentos que puedan llegar si ocurre una infección. Adicionalmente, en los tejidos corporales se provoca una reacción de hipersensibilidad retardada ante la reexposición antigénica, tal como ocurre al aplicar la tuberculina. Este fenómeno fue descrito originalmente por R. Koch con relación a la TB, pero ahora se sabe que ocurre en muchas otras enfermedades. Es el resultado de diferentes mecanismos inmunológicos mediados por células, en los que primero se preparan los tejidos para los efectos destructivos de las citoquinas y luego se liberan éstas, particularmente el Factor de Necrosis Tumoral. Es más, ahora se reconoce que la respuesta es una combinación de actividades celulares en las que, si predomina la actividad de los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1), se promueve la producción de una reacción de protección, pero si prepondera la actividad de los TH2, se conduce a una parálisis de la respuesta protectora o a la generación de una reacción que la antagoniza.

Desde 1966 se postuló que la "vacunación natural", debida a contactos con las micobacterias del ambiente (MA), daba cuenta de las marcadas diferencias en la eficacia de la BCG, encontradas en diversos estudios realizados a nivel mundial. Posteriormente, los experimentos en el laboratorio demostraron que la BCG podría incrementar el grado parcial de inmunidad producido por el contacto previo con MA aunque nunca por arriba del nivel que produce la BCG sola. Por otra parte, actualmente está aceptado que la reactividad tuberculínica, más que medula resistencia del individuo, es un parámetro de

hipersensibilidad. Así, se ha confirmado que los individuos con un grado pequeño de sensibilidad muestran protección, en tanto que el exceso de sensibilidad puede ser nocivo, incluso con daño mayor que en aquellos que no muestran reacción.

Una escuela de pensamiento, la escuela de "una vía", arguye que un moderado grado de reactividad mediada por células es realmente protectora, en tanto que un grado excesivo se torna dañino. De esta manera, la diferencia entre inmunidad "profiláctica" mediada por células y la hipersensibilidad "anafiláctica" nociva a los tejidos es vista solamente en el plano cuantitativo. Con base a esta teoría, se puede predecir que la vacunación con BCG sería efectiva en niños, cuya sensibilización a MA es mínima, en tanto en adultos hipersensibles resultaría inútil y podría ampliar el daño tisular.

En 1981, se postuló una diferencia cualitativa entre estas vías inmunológicas de protección y antagonismo-daño, denominadas respectivamente "tipo Lister" y "tipo Koch", lanzando la idea que algunas especies o poblaciones de MA inducen la primera, y que otras especies como *M. tuberculosis* provocan la segunda. La idea que el contacto temprano con MA influencia el patrón futuro de reactividad se planteó desde 1970 (Abrahams E.W.: *Original mycobacterial sin. Tubercle* 1970, 51:316). De acuerdo con esta teoría de "dos vías", la BCG confiere protección cuando produce o refuerza una reacción tipo Lister, pero es ineficaz, o incluso dañina, cuando produce o refuerza una reacción tipo Koch. Los proponentes de esta teoría aceptan que las MA realmente inducen una respuesta protectora en varias situaciones y que la respuesta antagónica ocurre solo en ciertas regiones donde hay contacto excesivo con MA o donde predominan especies particulares o combinaciones de éstas.

Existen dos factores que limitan seriamente el uso de esta vacuna en las campañas globales contra la TB. Primero, las variaciones considerables de su eficacia de región a región, y segundo, aunque tiene buena eficacia en prevenir formas serias de TB primaria, no previene a la persona infectada contra el desarrollo de una enfermedad post-primaria. Por ahora hace falta realizar estudios epidemiológicos que determinen la forma más adecuada de usar la vacuna y producir vacunas más eficaces basadas en BCG, quizás por medio de manipulación genética.

EFICACIA DE LA BCG

La vacuna BCG es quizás el procedimiento preventivo que ha desencadenado las mayores controversias. Primero tuvo que demostrar su inocuidad, especialmente después de la denominada "tragedia de Lubeck" cuando en 1930, por error, 251 recién nacidos fueron "vacunados" con bacilos virulentos, falleciendo 72 de ellos. Después, en un largo proceso que aun no termina, ha tenido que demostrar su eficacia real. Las tasas de protección se han visto afectadas por los métodos y rutas de administración, así como por los ambientes y características de las poblaciones en que se ha estudiado. Han sido múltiples los estudios realizados, particularmente después de la década de los 50's, con resultados muy variados. Quizás el más grande y controversial sea el de Shingleput (1968-71, Sur de la India), en el cual, aunque se usaron dos cepas diferentes de vacuna, no se demostró eficacia protectora en adultos o niños, aún cinco años después de la vacunación. Estos receptores fueron reevaluados 15 años después, encontrando una eficacia protectora de 17%, que no se incrementó en personas que se revacunaron como adolescentes o adultos.

Estudios recientes de meta-análisis de la literatura publicada referente a la eficacia que intentan calcular los estimados resumidos de protección, muestran también rangos amplios de efecto protector. Uno de ellos (Colditz G.A., et al, 1994) incorporó 14 trabajos prospectivos y 12 de casos-control y mostró protección promedio de 50% en reducción del riesgo de TB tanto pulmonar como extrapulmonar, independiente de la edad. El estudio de Wheeler J.G., et al, de 1994, concluyó que la protección contra TB meníngea en estudios casos-control y en estudios controlados al azar fue homogénea, con efecto sumario de 75% (61-84) y 86% (65-95) respectivamente. La protección contra TB pulmonar fue de 33% (25-40) para efectos fijos y 42% (10-63) para efectos al azar respectivamente. El estudio de Rodrigues L.A., et al (1993), que incluyó datos de 10 trabajos clínicos y 8 de casos-control publicados desde 1950, indicó 86% de efecto protector contra TB meníngea y miliar en estudios en niños y 75% en estudios casos-control, aunque no logró establecer el efecto sobre la eficacia contra TB pulmonar.

En resumen, los meta-análisis recientes han confirmado que la eficacia de la vacuna para prevenir

formas serias de tuberculosis en niños es alta (Le., mayor de 80%). Sin embargo, no han sido útiles para clarificar la variada información en la prevención de TB pulmonar en adolescentes y adultos. En Inglaterra y Gales, la evidencia que la BCG protege contra la tuberculosis es concluyente, con una tasa de protección por arriba de 75% gracias a la rutina de vacunar a los escolares a una edad alrededor de los 13 años.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN

Aun con todas estas consideraciones, existe el consenso que la vacuna BCG es claramente protectora en el niño menor y que debe seguir desempeñando un importante papel en el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Este Programa recomienda la vacunación de los recién nacidos para evitar las formas graves de la enfermedad que tienden a ocurrir en dichas edades. Además, propicia la re-vacunación de los niños al entrar a la escuela para alcanzar una mayor cobertura. Probablemente sea mejor plantear la re-vacunación en la adolescencia, como lo han hecho por décadas los ingleses, para prevenir las formas bacilíferas propias de los adultos jóvenes. Sin embargo, esto implicaría el desarrollo de otras tácticas de abordaje en vista del grado de deserción que se presenta entre el nivel de educación primaria y secundaria, consecuente a la temprana incorporación de los jóvenes a las actividades productivas.

Por otra parte, es prudente vacunar a grupos de alto riesgo de infección tales como los grupos indígenas (misquitos, garífunas, etc.), a los grupos cerrados tales como los privados de libertad en cárceles, hospitales psiquiátricos, centros de la Junta Nacional De Bienestar Social para niños y adultos, instituciones para discapacitados y, finalmente a los trabajadores de salud, incluyendo a los estudiantes de medicina y enfermería. En todos estos colectivos se deberían redoblar los esfuerzos de prevención mediante vacunación.

En el país, la vacuna está incorporada en el Programa Ampliado de Inmunizaciones, con amplio antecedente de coberturas ascendentes, habiéndose alcanzado cifras de 98% en recién nacidos y escolares para 1996, en la población que accede a los servicios de salud pública. Sin embargo, en el sector privado aún existen reticencias respecto a su uso, aduciendo

escasa eficacia e interferencia con el diagnóstico por tuberculina. Producto de ello ha sido la aparición de algunos casos de meningitis TB en niños de hogares de clases media y alta, pues los hospitales privados, por recomendación de sus pediatras, no aplican la norma de vacunación a todos los recién nacidos atendidos en las salas de maternidad o en la consulta ambulatoria.

En tanto la TB siga siendo el serio problema de salud que constituye en la actualidad, la vacuna BCG tendrá un papel definitivo en la disminución del número de individuos infectivos, aspecto relevante en poblaciones con acceso limitado a servicios de salud integrales, cual es el caso de nuestro país.

REFERENCIAS

- 1.-Ponnighaus J.M., Fine P.E.M., Sterae J.A.C., et al.: Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *The Lancet* 1992; 33:636-639.
- 2.-Stanford J.L., Cunningham F., Pilkington A., et al.: A prospective study of BCG given to young children in Agrá, India—a region of high contact with environmental mycobacteria. *Tubercle* 1987; 68:39-49.
- 3.-De Cock K.M. and Lucas S.B.: Global challenge of tuberculosis. (Letter) *The Lancet* 1991; 344:608-610.
- 4.-Orme I.M.: The dynamics infection following BCG and Mycobacterium tuberculosis challenge in T-cell-deficient mice. *Tubercle* 1987; 68:277-2X3.
- 5.- Pallen M.I.: Immune response to environmental mycobacteria. (Letter) *Tubercle* 1986; 67:309.
- 6.- Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, División de Epidemiología, Ministerio de Salud. Honduras, 1996. Stanford J.L., Ganapati R., Revankar C.R., et al.: Sensitisation by mycobacteria and the effects of BCG on children attending schools in the slums of Bombay. *Tubercle* 1988; 69:293-298. Citrón K.M.: BCG vaccination against tuberculosis: international perspectives. (Letter) *British Medical J.* 1993;306:222-223. Al-Kassimi F.A., Al-Haijaj M.S., Al-Orainey I.O., and Bamgboye E.A.: Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am.J.Respir.CareMed.* 1995; 152:1575-1578.
- 10.- Koch-Weser D.: BCG vaccination: Can it contribute to tuberculosis control? (Letter) *Chest* 1993; 103:1641-1642.
- 11.- Orme I. M. Roberts A.R., and Collins F.M.: Lack of evidence for a reduction in the efficacy of subcutaneous BCG vaccination in mice infected with nontuberculosis mycobacteria. *Tubercle* 1986; 67:41-46.
- 12.-McMurray D.N Mintzer C.L., Tetzlaff L., and Carlomagno M.A.: The influence of dietary protein on the protective effect of BCG in guinea pigs. *Tubercle* 1986;67:31-39.
- 13.-Belün E.: Efficacy of BCG vaccine. (Letter) *JAMA* 1994;272:765.
- 14.- Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., et al.: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271:698-703.
- 15.-ACEP and ACIP: The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR Recommendations and Reports*, 1996;45:1-18.
- 16.- Orme I.M.: Evidence for a biphasic memory T-cell response to high dose BCG vaccination in mice. *Tubercle* 1988; 69:125-131.
- 17.-De Vries R.R.P.: an immunogenetic view of de-layed type hiper sensitivity. *Tubercle* 1991; 72:161 -167.
- 18.- D'Arcy Hart P. y sutherland I.: Las vacunas BCG y BRC en la prevención de la tuberculosis durante la adolescenciaylavidaadultatemprana. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1979; 86:361-367.
- 19.-Instituto Nacional de Epidemiología: Vacunación BCG en el recién nacido. Ministerio de salud, Santafe de Bogotá, Colombia, 1986.
- 20.-Bahr G.M., Stanford J.L., Rook G.A.W., et al.: Two potential improvements to BCG and their effect on skin test reactivity in the Lebannon. *Tubercle* 1986; 67:205-218.
- 21.-Convit J., Sampson S., Zuñiga M., et al.: Immunoprophylactic trial with combined Mycobacterium leprae/BCG vaccine against leprosy: pre-liminary results. *Lancet* 1992; 339:446-451.
- 22.-Athale U.H., Luo-Mutti C. and Chintu C: How safe is BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers'? (Letter) *Lancet* 1992; 340:434-435.
- 23.- Green S.D.R., Nganga A., cutting W.A.M., and Davies A.G.: BCG vaccination in children born to HIVpositive mothers. (Letter) *Lancet* 1992; 340:799-800.
- 24.- Katila M.L., Brander E., and Backman A.: Neonatal BCG Vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle* 1987; 68:291-296.
- 25.-Simila S., Iiedes E., and Kinnunen P.: Sternal abscess as a complication of BCG-revaccination. *Tubercle* 1988; 69:67-69.
- 26.-Bonnlander H., and MacKay A.: Complications of BCG vaccinations in rural Haiti. *Am. J. Public Health* 1993; 83:583-585.

- 27.-Stone M.M, Vannier A.M., Storch S.K., et al.: Brief report: meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. *N.E.J.M.* 1995; 333:561-563.
- 28.-Martínez R.: BCGvaccination in Spain. (Letter) *Lancet* 1992; 340:1475.
- 29.-Joseph C.A., Watson J.M., and Fern K.J.: BCG immunization in England and Wales: a survey of policy and practice in school children and neonates. *British Med. J.* 1992; 305:495-498.
- 30.-Jin B.W., Hong Y.P., and Kim S.J.: A contact study to evaluate the BCG vaccination programme in Seoul. *Tubercle* 1989; 70:241-248.
- 31.-Tverdal A., and Funnemark E.: protective effect of BCG vaccination in Norway. *Tubercle* 1988; 69:119-123.
- 32.-Bahr G.M., Chugh T.D., Behbehani K., et al.: Unexpected findings among the skin test responses to mycobacteria of BCG vaccinated kuwaiti school children. *Tubercle* 1987; 68:105-112.
- 33.-Evans M.R.: Is tuberculosis taken seriously in the United Kingdom? *British Med. J.* 1995; 311:1483-1485.
- 34.-Karalliedde S., Katugaha L.P., and Uragoda C.G.: Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987; 68:33-38.
- 35.-Tidjani O., Amedome A., and ten Dam H.G.: The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an african community. *Tubercle* 1986; 67:269-281.
- 36.-Blim P., Delolme H.G., Heyraud J.D., et al.: Evaluation of the protective effect of BCG vaccination by case-control study in Yaounde, Cameroon. *Tubercle* 1986; 67:283-288.
- 37.-Ryder R.W., Oxtoby M.J., Mvula M., et al.: Safety and immunogenicity of BCG, DPT, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with HIV-1. *J. Pediatrics* 1993; 122:697-702.
- 38.-Cutts F.T.: Strategies to improve immunization services in urban Africa. *Bull W.H.O.* 1991; 69:407-413.
- 39.-Patel A., Schofield F., Siskind V. et al.: Case-control evaluation of a school-age BCG vaccination program in subtropical Australia. *Bull W.H.O.* 1991; 69:425-433.
- 40.-Schwoebel V., Hubert B., and Grosset J.: Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. (Letter) *Lancet* 1992; 340:611.
- 41.-Lugosi L, Jacobs W.R., and Bloom B.R.: Genetic transformation of BCG. *Tubercle* 1989; 70:159-170.
- 42.-Prabhakar R., Venkataraman P., Vallishayee R.S., et al.: Virulence for guinea pigs of tubercle bacilli isolated from the sputum of participants in the BCG trial, Chingleput district, South India. *Tubercle* 1987; 68:3-17.
- 43.-Fine P.E.M.: Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346:1339-1345.
- 44.-Ormerod L.P., and Palmer C: Tuberculin reactivity after neonatal percutaneous BCG immunization. *Arch. Dis. Child.* 1993; 69:155.
- 45.-Menzies R., Vissandjee B., Rocher I., and St.Germain Y.: The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann intern. Med.* 1994; 120:190-198.
- 46.-Harrington R.: Tuberculin booster reactions and conversions. (Letter) *Ann. intern. Med.* 1994; 121:387-388.
- 47.-Guo-zhi W., Balasubramanian V., and Smith D.W.: The protective and allergenic potency of four BCG substrains in use in China determined in two animal models. *Tubercle* 1988; 69:283-291.
- 48.-Orme I.: Processing and presentation of mycobacterial antigens: implications for the development of a new improved vaccine for tuberculosis control. *Tubercle* 1991; 72:250-252.
- 49.-Jagannath C, Sengupta D.N., and Kasinathan S.: Serology of tuberculosis III. Crossed immunoelectrophoretic analysis of sera from tuberculosis and leprosy patients with antigens from BCG. *Tubercle* 1985; 66:277-287.
- 50.-Brown C.A., Brown N., and Swinburne S.: The effect of oral *Mycobacterium vaccae* on subsequent responses of mice to BCG sensitization. *Tubercle* 1985; 66:251-260.
- 51.-Grange J.M.: Re-emergence of tuberculosis. (Letter) *British Med. J.* 1993; 306:514-515.
- 52.-Stanford J.L.: Koch's phenomenon: can it be corrected? *Tubercle* 1991; 72:241-249.
- 53.-Grange J.M.: Environmental mycobacteria and BCG vaccination. *Tubercle* 1986; 67:1-4.

“No se preocupe de crecer lento
preocúpese de no estancarse”

Proverbio chino