

Sección: Artículos originales

Evaluación de la efectividad profiláctica del BCG

Carlos Salgado, M.D.¹
 César Arango, M.D.²
 Gustavo Bergonzoli, M.D.³
 Jaime Arturo Roa, M.D.⁴
 Plinio Durán, M.D.¹
 Rodrigo Guerrero, M.D.⁵
 Oscar Bolaños, M.D.²
 Antonio Pío, M.D.⁶

RESUMEN

La discusión de los efectos protectores del BCG todavía no termina. Dos estudios recientes efectuados en países tropicales, así como la investigación de este trabajo, muestran evidencias consistentes en que el efecto protector del BCG contra la forma pulmonar de la tuberculosis es 53.0%, 62.5% y 71.0%, respectivamente. Así, en estos países, los programas de vacunación para los recién nacidos deben continuar hasta cuando los estudios de seguimiento suministren nuevas pruebas. Al mismo tiempo, es necesario desarrollar nuevos métodos sensibles de diagnóstico para la tuberculosis infantil.

La tuberculosis (TBC) es todavía un problema importante de salud pública en los países del tercer mundo. A fin de controlarla se han desarrollado programas especiales en todas las naciones. Tradicionalmente ha habido mucho énfasis en los adultos transmisores de bacilos, con el

propósito de cortar las cadenas diseminativas en la comunidad. Se puede decir que casi todos estos programas se han diseñado para aplicar medidas de prevención secundarias e inclusive terciarias, pero más frecuentemente para casos donde la aplicación de las medidas primarias no han tenido éxito.

Debido a las grandes dificultades para establecer un diagnóstico seguro de TBC en los niños, sobre todo por el hecho que casi todas las evaluaciones clínicas utilizadas son de sensibilidad reducida y no muy específicas (síntomas respiratorios, prueba de tuberculina, signos radiográficos, etc), la aplicación de este tipo de conducta entre la población infantil presenta dificultades serias.

Así, prácticamente la única herramienta profiláctica disponible para una aplicación masiva es la vacuna BCG. Esta se ha utilizado durante los últimos 60 años en todo el mundo a pesar de los resultados contradictorios obtenidos con referencia a su efectividad profiláctica¹.

Hay varios estudios que presentan alguna evidencia firme sobre los efectos preventivos de la vacuna²⁻⁴, pero por otra parte, algunas investigaciones en el sur de India⁵, en el sur de EE.UU^{6,7}, y en Puerto Rico⁸, no han mostrado ninguna prueba de protección contra la TBC pulmonar.

Estos últimos estudios dieron origen a dudas sobre la utilidad del BCG como una medida preventiva, por lo menos en los países tropicales. A pesar de esto, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud

1. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 3. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Social, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 4. Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 5. Profesor Titular, Departamento de Medicina Social, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 6. Asesor, Organización Mundial de la Salud.

(OMS) recomendó continuar la vacuna a los recién nacidos⁹ pues los resultados obtenidos no se aplicarían necesariamente a este grupo de edad. La población bajo estudio se había expuesto a infecciones en forma natural por medio del contacto con micobacterias atípicas. Esto podría haber inducido un cierto grado de inmunidad, en cuyo caso, la aplicación del BCG habría tenido muy poco efecto. La suposición que la vacuna BCG no protegía debido a que la TBC era el resultado de reinfecciones exógenas¹⁰ difícilmente se aplica a la TBC infantil. Algunas observaciones recientes parecen confirmar el hecho que los niños vacunados a una edad muy temprana, muestran resistencia para algunas clases de TBC presentes en adultos¹¹.

Como consecuencia de estos hallazgos contradictorios, la OMS recomendó efectuar estudios de campo en países del tercer mundo a fin de evaluar la efectividad del BCG para proteger los niños contra la TBC. Se sugirieron metodologías comparables que se pudieran aplicar a todos los países observados. La OMS se encargó del apoyo financiero y del seguimiento de los proyectos investigativos y suministró guías generales para los estudios de casos y controles y para el seguimiento de casos de niños recientemente descubiertos en contacto con transmisores activos adultos. La OMS eligió a la Facultad de Salud de la Universidad del Valle en Cali, Colombia, para efectuar el proyecto.

El estudio tuvo lugar en Cali desde enero 1985 hasta diciembre 1986. En 1985 la población de Cali, la tercera ciudad de Colombia, era de 1'350,565 habitantes.

MATERIALES Y METODOS

El Programa Ampliado de Inmunización en Cali, pretende aplicar la vacuna BCG sin considerar los resultados de la prueba cutánea de tuberculina; es más, aplica la vacuna a todo recién nacido.

Selección de casos. A todo adulto referido recientemente de uno de los 35 centros de salud en Cali, como un caso de TBC pulmonar positivo en el esputo, se le asignó una "tarjeta de caso índice", que contenía información general sobre él y sobre los niños (menores de 6 años) que hubieran estado en contacto con él en su casa. Esto se basó en el supuesto que las más altas probabilidades de transmisión estarían en el ambiente familiar.

Posteriormente se hizo una visita a la casa para identificar los niños contactos de la edad requerida y para asignarle a

cada uno la correspondiente "tarjeta de contacto". Se registró el estado de vacunación después de examinar el área habitual de su aplicación, el tercio superoexterno del deltoides izquierdo. También se pidió a la madre que mostrara la tarjeta de vacunación suministrada por el servicio local de salud. Se consideró vacunados a los niños que tenían una cicatriz atribuible a la vacunación y que estuviesen registrados. Luego se les dio una cita para hacerles un examen clínico en el centro de salud más cercano. Esto lo efectuó el pediatra del programa con base en criterios previamente acordados. Tan pronto como se llevó el niño al consultorio del médico, se le colocó sobre el deltoides izquierdo una "curita" para que no supiera si había sido vacunado o no y así evitar cualquier sesgo por parte del examinador. A cada niño se le abrió una historia clínica y se le tomó una radiografía posteroanterior de tórax. Luego, dos radiólogos leyeron independientemente la placa. Si uno de ellos informaba signos sugestivos de TBC pulmonar y si el niño mostraba más adelante signos y síntomas respiratorios que permitieran al pediatra sospechar la presencia de la enfermedad, se consideraba al niño como sospechoso. Luego se hicieron otras pruebas paraclínicas para aislar bacterias como el escobillón laríngeo, el lavado estomacal, etc.

A los sospechosos se les suministró terapia anti-TBC, según las normas del programa local. Todos los niños se volvieron a examinar 3 meses más tarde. Se les sometió a un estudio completo y a una nueva placa de rayos X. El período de seguimiento sólo fue de 3 meses para cada niño. Los niños que aún estaban bajo sospecha de sufrir TBC se remitieron al programa de control para su seguimiento.

Se registraron todas las observaciones de acuerdo con las normas de la OMS de manera que, al terminar, cada niño tenía un registro final y una clasificación tipo de la enfermedad. Los niños recibieron el BCG producido y distribuido en todo el país por el Instituto Nacional de Salud (INS) de Bogotá, Colombia.

También se registraron otras variables demográficas: socioeconómicas, culturales, educacionales, biológicas, hábitos higiénicos y dietéticos.

Durante el estudio se identificaron 235 casos índices que llevaron a la identificación de 472 contactos de niños menores de 6 años.

Métodos estadísticos. A fin de evaluar el efecto protector global de la vacuna se utilizó la razón de

desigualdades (odds ratio, OR) como estimativo del riesgo relativo, con límites de confianza de 95%, y de acuerdo con la metodología propuesta por la OMS se trató de controlar las variables de mayor importancia; todos los datos se estratificaron y el resumen del riesgo relativo se calculó por medio de la prueba de Mantel-Haenszel. Se aplicó la prueba de homogeneidad para evaluar la semejanza en los rangos de la relación OR entre los diferentes estratos y también entre los estratos se calcularon los límites de confianza para las tendencias, según la prueba que se basa en la fórmula¹⁴.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se presenta la población de contactos estudiados, de acuerdo con edad, sexo y estado de vacunación. El Cuadro 2 indica la cobertura de la vacunación con BCG. El cubrimiento global es 78.6% (80% varones, 78.6% mujeres). En el Cuadro 3 los contactos se agrupan de acuerdo con los criterios de clasificación de edad, sexo y estado de vacunación.

Cuadro 1

Población de Contactos de Acuerdo con la Edad, el Sexo, y el Estado de Vacunación.

Edad	Sexo	Vacunados	No Vacunados	Subtotal	Total
< 1	m	26	16	42	
	f	23	10	33	75
1	m	31	8	39	
	f	32	11	43	82
2	m	38	9	47	
	f	33	11	44	91
3	m	38	8	46	
	f	49	8	57	103
4	m	49	6	55	
	f	39	10	49	104
5	m	6	0	6	
	f	7	4	11	17
Subtotal	m	188	47	235	472
	f	183	54	237	
Total		371	101	472	

Las convenciones son las siguientes:

1. Grupo A: TBC improbable.
2. Grupo B: TBC posible.
3. Grupo C: TBC probable.
4. Grupo D: TBC altamente probable.

Cuadro 2

Cobertura de Vacunación según Edad y Sexo.

Edad	Niños		Niñas		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<1	26	60.4	23	69.7	49	64.5
1	31	79.4	32	74.4	63	77.2
2	38	82.6	33	71.7	71	77.2
3	37	75.5	44	77.2	81	76.4
4	51	87.9	39	81.3	90	84.9
5	5	100.0	7	63.6	12	75.0
Total	188	80.0	183	75.1	371	78.6

En el Cuadro 4 están los indicadores de prevalencia de TBC, la relación de los OR y los efectos protectores globales, de acuerdo con el estado de vacunación para las 4 combinaciones distintas de los grupos citados. El Cuadro 5 registra la prevalencia global, la relación OR y los intervalos de confianza de 95% según el sexo y el estado de vacunación.

La edad se estratificó debido a que se puede asociar tanto con el hecho de la vacunación como con el diagnóstico de TBC. Para determinar si hubo o no un aumento en el riesgo de la TBC con la edad, se ajustó el estado de vacunación. La prueba de homogeneidad también se aplicó a los riesgos relativos de los diferentes estratos para verificar si diferían o no. Esta información aparece en el Cuadro 6, donde se evalúan los dos extremos (Grupo A vs. Grupo D). Por otra parte, el Cuadro 7 muestra el procedimiento que se mencionó previamente aplicado al Grupo A vs. la suma de los grupos B, C y D.

DISCUSION

En el intento por encontrar un método viable que asegure una evaluación precisa de la efectividad del BCG en los países tropicales y que al mismo tiempo evite el sesgo inherente en la metodología clásica de los grupos de casos y controles, la OMS sugirió una metodología nueva. Las diferencias vistas entre las coberturas calculadas, sobre todo, el presente estudio (78.6%), una muestra de conveniencia calculada en 50.0%¹⁵ y una muestra probabilística de 65.0%¹⁶, se pueden explicar por el hecho que la del trabajo actual asimismo no era una muestra aleatoria sino obtenida a partir de una población de niños menores de 6 años que eran contactos de adultos con síntomas respiratorios. Estos adultos se informaron de manera espontánea en los diversos centros de salud de la ciudad. Esta muestra se considera habitualmente como una autoselección sesgada.

Cuadro 3
Clasificación de los Contactos, según Edad, Sexo y Estado de la Vacunación. Cali, 1985-1986¹.

Edad	Grupos															
	A				B				C				D			
	V ²		NV ³		V		VN		V		NV		V		NV	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
>1	20	18	10	4	2	2	2	1	3	2	2	1	1	1	3	4
1	20	21	4	5	7	3	2	1	1	4	1	0	3	4	1	5
2	24	16	2	5	8	9	4	3	4	4	1	1	2	4	1	2
3	21	28	2	4	9	9	1	1	1	7	2	2	6	5	3	1
4	36	26	4	6	2	6	0	1	9	5	2	1	4	2	1	1
5	4	5	0	3	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	125	114	22	27	28	31	9	7	11	22	8	5	16	16	9	14

A= TBC improbable B= TBC posible C= TBC probable D= TBC altamente probable

¹ Se excluyeron 8 casos cuyo diagnóstico tuberculoso no se pudo establecer dentro de las categorías mencionadas

² V= Vacunados ³ NV= No vacunados

Para llamar la atención a los hallazgos más importantes, se hará referencia al Cuadro 4 donde se puede observar que la prevalencia de TBC varía mucho de acuerdo con los criterios supuestos para definir a un niño como sospechoso. Sin embargo, se debe apreciar, que entre más cuidadoso sea el diagnóstico, es mayor el efecto protector global (1-RR)%. En el estudio de Bangkok¹⁷ el efecto protector global fue 53.0%; en el estudio que se efectuó en Lome, Africa¹⁸ 61.5%; en Argentina¹⁹ 73.0%; y así sucesivamente. Estos resultados parecen ser consistentes y capacitan al presente trabajo para sostener la recomendación hecha por el grupo de expertos de la OMS donde se afirma que los países del tercer mundo deben continuar en la aplicación de la vacuna de la BCG desde el nacimiento⁹.

Como la variable edad puede llevar a malinterpretar los resultados debido a la asociación entre la vacuna y el diagnóstico de TBC, el hecho de estar o no vacunado se ajustó para determinar si el riesgo de adquirir la enfermedad aumenta con los años. Se encontró que la relación OR global (RRg = 0.29) y el promedio ponderado de riesgo de relación OR para los diferentes estratos (RRmh = 0.27) eran notablemente similares, con intervalos de confianza de 95% desde 0.15 hasta 0.53 y desde 0.14 hasta 0.51, respectivamente.

Como se observaron las fluctuaciones dentro de la relación OR de los diferentes estratos, se calculó la prueba de homogeneidad para evaluar la importancia de estas diferencias. Se encontró que no se debía a la naturaleza

Cuadro 4
Indicadores de Prevalencia de TBC, Relación OR y Efectos Protectores Globales de Acuerdo con el Estado de Vacunación

Indicador	A	B	C	D
	I-Vs-II,III, IV	I,II-Vs-III,IV	I,II,III-Vs-IV	I-Vs-IV
Proporción de TBC	35.6	19.7	11.07	11.81
Porcentaje de TBC entre no vacunados	51.5	35.6	29.48	31.95
OR	0.52	0.44	0.33	0.29
Intervalos de confianza 95%	0.33-0.82	0.26-72	0.18-0.59	0.15-0.55
Protección (0.1-RR)%	48.0	56.0	67.0	71.0

Cuadro 5
Tasa de Prevalencia Global según Sexo y Estado de Vacunación. Cali, 1985, 1986. Grupo A vs. B, C, D.

	Total	Vacunados	No Vacunados	OR	CI 95%
Hombres	37.87	33.51	55.32	0.41	0.21-31
Mujeres	40.08	37.70	48.14	0.65	0.32-1.30
Total	39.98	35.55	51.49	0.52	0.33-82

aleatoria de la muestra ($x^2= 17.2$, 5 gl, $p < 0.05$). También se aplicó el análisis para encontrar si había una tendencia en los riesgos relativos de los diferentes estratos. El resultado fue una evidencia positiva para la tendencia ($x^2= 16.6$, 1 gl, $p < 0.05$).

Por último se debe notar que para la comparación de los dos extremos (grupos A vs. D), la prueba de significancia mostró que el efecto protector de la vacuna era evidente tanto para el análisis global como para la prueba ponderada de los estratos.

Cuadro 6
TBC Grupo A vs B, C, D y Ajuste del Estado de Vacunación, Cali, 1985-1986.

Edad	Vacunados	TBC		Total	OR
		Sí	No		
< 1	Sí	11	38	49	0.31
	No	13	14		
Total	24	52	76		
1	Sí	22	41	63	0.48
	No	10	9		
Total	32	50	82		
2	Sí	31	40	71	0.45
	No	12	7		
Total	43	47	90		
3	Sí	37	49	86	0.45
	No	10	6		
Total	47	55	102		
4	Sí	28	62	90	0.75
	No	6	10		
Total	34	72	106		
5	Sí	3	9	12	1.00
	No	1	3		
Total	4	12	16		
Global	Sí	132	239	371	
	No	52	49		
		184	288	472	

$\widehat{RR} = 0.48$ IC= 95% 0.27-0.83 $X = 6.59$, 1 gl, $p < 0.05$
 $\widehat{RR} = 0.52$ IC= 5% 0.33-0.82 $x^2 = 7.78$, 1 gl, $p < 0.05$
 Prueba de homogeneidad= 12.3, 5 gl, $p < 0.05$
 Tendencia $x^2 = 11.09$, 1 gl, $p < 0.05$

Cuadro 7
TBC Grupo A vs. D y Ajuste del Estado de Vacunación. Cali, 1985-1986.

Edad	Vacunados	TBC		Total	OR
		Sí	No		
< 1	Sí	2	38	40	0.17
	No	7	22		
Total	9	60	69		
1	Sí	7	41	48	0.25
	No	6	9		
Total	13	50	63		
2	Sí	6	40	46	0.35
	No	3	7		
Total	9	47	56		
3	Sí	11	49	60	0.33
	No	4	6		
Total	15	55	70		
4	Sí	6	62	68	0.48
	No	2	10		
Total	8	72	80		
5	Sí	0	9	9	
	No	1	3		
Total	1	12	13		
Global	Sí	32	239	271	
	No	23	49		
		55	288	343	

$RR_{mh} = 0.27$ IC= 95% 0.14-0.51 $X^2_{sm} = 16.44$, 1 gl, $p < 0.05$
 $RR = 0.29$ IC= 95% 0.15-0.53 $x^2 = 15.59$, 1 gl, $p < 0.05$
 Prueba de homogeneidad= 17.2, 5 gl, $p < 0.05$
 Tendencia $x^2 = 17.2$, 5 gl, $p < 0.05$

Cuando se aplicó el mismo análisis a la información que aparece en el Cuadro 7 (donde se compara el Grupo A con la suma de los grupos B, C y D) se encontró que la relación OR de los estratos difería entre sí ($x^2 = 12.3$, 5 gl, $p < 0.05$). En la relación OR de los diferentes estratos se observó que $x^2 = 11.09$, 1 gl, $p < 0.05$. Al comparar la relación global OR (0.52) con los riesgos ajustados para los estratos de edades de 4 y 5 años (0.75 y 1.00) se puede apreciar lo que parecen ser los comienzos de una interacción entre TBC y edad.

SUMMARY

Discussion on the BCG protective effect, has not ended yet. However, recent studies carried out in tropical countries as well as the present research show consistent evidence that the BCG protective effect against the pulmonary form of the disease is (53.0%, 62.5% and 71.0% respectively). Thus, in these countries, vaccina-

ting programs for new-born babies should continue until new evidence is provided by follow-up studies. At the same time, it is necessary to develop sensitive new methods of diagnosis for infantile tuberculosis.

REFERENCIAS

1. Ten Dam, HG. Research on BCG vaccination. *Adv Tuberc Res*, 1984, 58: 21-79.
2. Shapiro, C, Cook, N, Evans, D. et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol*, 1985, 14: 441-446.
3. Stein, SC & Aronson, JD. The occurrence of pulmonary lesions in BCG-vaccinated and unvaccinated persons. *Am Rev Tuberc*, 1953, 68: 695.
4. Hart, P & Sutherland, I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J*, 1977, 2: 293.
5. Tuberculosis prevention trial. Madras. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res*, 1980, 72: 1-74.
6. Comstock, GW & Palmer, CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am Rev Respir Dis*, 1966, 93: 71.
7. Comstock, GW & Webster, RG. Tuberculosis studies in Muscogee country, Georgia: VII. A twenty-year evaluation of BCG-vaccination in a school population. *Am Rev Respir Dis*, 1969, 100: 839.
8. Comstock, GW, Livesay, VT & Woolpert, SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am J Public*

- Health, 1974, 68: 283.
9. WHO Technical Report Series N° 652, 1980. BCG vaccination policies. Report of a WHO study group.
10. Ten Dam, HG & Pío, A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle*, 1982, 63: 225.
11. Tripathy, SP. *Ann Nat Acad Med Sci*, 1983, 19: 11-21.
12. Madhavachandran, NP & Philip, EA. Scoring system for the diagnosis of tuberculosis in children. *Indian Pediatr*, 1981, 18: 299-303.
13. Smith, PG. Case-control studies of the efficacy of BCG. Against tuberculosis. WHO. XXVI IUAT World Conference. Singapore, 1986.
14. Schlesselman, JJ. *Case-control studies: design, conduct and analysis*. Oxford University Press Inc., 1982.
15. Servicio Seccional de Salud del Valle, Coberturas de Vacunación. *Bol Epidemiol*, 1987, 13: 11-12.
16. Rodríguez, R & Guerrero, R. Evaluación epidemiológica de las primeras jornadas nacionales de vacunación en Colombia. *Colombia Med*, 1985, 16: 96-102.
17. Padungchan, S, Konjanart, S, Kasiratta, S, Daramas, C & Ten Dam, HG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. *Bull WHO*, 1986, 64: 247-258.
18. Tidjani, O, Amedome, A & Ten Dam, HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle*, 1986, 67: 269-281.
19. Micheli, I, De Cantor, NI, Colaiacovo, D et al. Eficacia de la vacunación con BCG evaluada mediante el método de casos y testigos en Buenos Aires, Argentina. *Bol Of Sanit Panam*, 1989, 104: 404-449.