

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

VACUNACION CON BCG MUERTO

Estudio en pacientes de 0 a 1 año de edad a quienes se aplica la vacuna en el Hospital Roosevelt y en el Dispensario Infantil Antituberculoso de Guatemala, durante un periodo de 1 mes en el año de 1985.

FELIPE DE JESUS CHINCHILLA GARCIA

Guatemala, Octubre 1, 1985

C O N T E N I D O

1. INTRODUCCION
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
3. REVISION DE LITERATURA
4. MATERIAL Y METODOS
5. PRESENTACION DE RESULTADOS
6. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
7. CONCLUSIONES
8. RECOMENDACIONES
9. RESUMEN
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

La vacunación con BCG es obligatoria en 64 países del mundo y recomendada oficialmente en 118, lo cual indica que es aplicada en 75% de los países en los cinco continentes- (27). En Guatemala la vacunación se inició en el año de 1955. Actualmente las campañas de vacunación fijan un 80% de cobertura en la población de 0 a 14 años pero con la implantación del programa ampliado de inmunizaciones en algunas áreas del país se espera cubrir el 100%.

Puesto que la vacuna es utilizada como medio de prevenir el padecimiento de tuberculosis pulmonar y dado que dicha protección depende de la viabilidad del producto que se usa - después de ésta condición también depende que se pongan en marcha los mecanismos inmunológicos que terminarán con la síntesis de linfocitos T, inmunocomprometidos que son los que en última instancia responden ante una nueva infección.

Por lo anteriormente dicho y porqué estudios recientes reportan que el BCG muerto, inculado en ratas produce estimulación de linfocitos T supresores que producen anergia a los antígenos del bacilo tuberculoso y la observación en nuestra práctica médica de que algunos individuos al ser revacunados 2 ó 3 veces con BCG y continúan siendo tuberculina negativos se efectúa el presente estudio en el que se evalúa la viabilidad del BCG por cultivo, en medio Löwesten Jensen con el que se vacuna en el Hospital Roosevelt y Dispensario Infantil Antituberculoso, así como la respuesta que se produce 8 semanas después a la tuberculina en 100 pacientes inculados con

3. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

BCG son las siglas que identifican a la vacuna usada durante más de 50 años, como medida profiláctica para prevenir la infección con *mycobacterium tuberculosis*, sobre todo de la forma pulmonar. El significado de cada una de las letras es "B" bacilo tuberculoso que proviene de la primera cepa a partir de la cual se preparó la vacuna, "C" Calmette uno de los dos médicos científicos que trabajó arduamente para el logro de la vacuna y "G" Guérin médico veterinario que también trabajó para la elaboración de la vacuna. El objetivo primordial de la vacunación con BCG. Es substituir la primoinfección natural por otra artificial e inofensiva pero capaz de aumentar la resistencia del individuo, tal objetivo es logrado por el bacilo vivo y atenuado del BCG.(27). Sin embargo hay ciertos factores que interfieren con el logro de la respuesta deseada, los países que actualmente usan la vacuna sabedores de esto han determinado 3 niveles en los cuales debe ejercerse un riguroso control sobre la temperatura y la exposición a la luz del sol, los tres niveles en su orden son: Un nivel central que es donde se produce la vacuna y donde la temperatura debe ser -25 grados centígrados, un nivel regional donde la temperatura debe ser de 4 a 8 grados C. y un nivel local que comprende los lugares donde se efectúa la inoculación en el cual la temperatura debe ser de 4 a 8 grados centígrados, es quizá a éste nivel donde más problemas haya para salvaguardar el producto de la luz solar y para mantener la temperatura, lo cual conlleva a la desactivación del producto por la alta sensibilidad a

los factores mencionados, y por ende la no estimulación de la respuesta inmune deseada. Algunos autores como Kato, K. et al han demostrado que el BCG muerto através de un antígeno específico y otro no específico inducen la formación de células T supresoras que inhiben el mecanismo de linfocinas mecanismo que es vital para que suceda la respuesta mediada por células, aunque esto fué demostrado en ratas de laboratorio y no en humanos, el que una persona que haya recibido BCG muerto presente reacción negativa al DPP bien podría hacernos recordar éste tipo de células.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Historia de la vacuna BCG: fué León Charles Alberto Calmette quien basado en los estudios de Clemens Von Pirquet sobre la alergia desarrollada a la tuberculina, inició la búsqueda de una vacuna efectiva contra la tuberculosis pues observó - que la enfermedad era menos intensa en pacientes que previamente habían sufrido de tuberculosis en las glándulas del cuello por lo tanto él relacionó la alergia con inmunidad y decidió siguiendo los mismos pasos que Pasteur en la vacuna contra la rabia, buscar una vacuna contra la tuberculosis pulmonar uno de los principales problemas que él enfrentó en el año 1,896 cuando fué fundador de una de las principales y primeras instituciones antituberculosas del mundo.(28). No obstante lo anterior fué hasta el año de 1,900 cuando junto con su colaborador Camille Guérin se lanzaron en forma para la elaboración de una vacuna antituberculosa efectiva.

El principal problema que encontraron fué de que el bacilo administrado en forma viva causaba la enfermedad por lo que decidieron hacer subcultivos con el resultado de que la virulencia no disminuía. La observación de que al agregar oxígeno al medio de cultivo disminuía la virulencia del microorganismo fué el punto crucial sobre el que basaron sus estudios.(28).

En 1908 comenzaron por una cepa virulenta de mycobacterium bovis aislada por Nocard efectuaron subcultivos durante 11 años después de 230 subcultivos observaron que ya no era capaz de producir la enfermedad en animales inoculados.(28). El primer ser humano que recibió la vacuna fué un recién nacido hijo de una paciente que murió de tuberculosis poco después del

parto en julio de 1921, el niño creció y no manifestó tuberculosis posterior.(8,28). Para 1928 los dos científicos decidieron que la vacuna contenía un microorganismo de virulencia atenuada y fija, la primera vacunación en masa se realizó por la cruz roja en los países de Hungría, Polonia, Alemania y posteriormente a otros países del mundo.(28).

Inicialmente la vía de administración fué la oral, a la fecha se estima que más de 500 millones de personas han recibido la vacuna, la vacunación intradérmica fué iniciada por Walgreen en niños.(27,28).

EFFECTOS DEL BCG EN LA RESPUESTA INMUNE

Cómo se dijo anteriormente el propósito de la vacunación con BCG es estimular por una vía artificial la producción de células genéticamente codificadas contra el mycobacterium tuberculosis.(14,27).

El BCG como tal constituye un antígeno, el cual está constituido por bacilos tuberculosos atenuados. Estos bacilos al ser inoculados se diseminan por todo el organismo siguiendo los vasos linfáticos, el torrente sanguíneo, los bronquios y el sistema digestivo, una vez que los organismos se establecen en los tejidos son fagocitados por monocitos y células retículoendoteliales.(14). Los macrófagos posteriormente presentan el antígeno a los receptores sobre los linfocitos T los cuales se convierten en linfocitos T sensibilizados que a su vez son los responsables de la hipersensibilidad mediada por células, en este tipo de reacción una pequeña cantidad del antígeno para el que se está sensibilizado provoca la reacción de unos cuantos linfocitos T inmunocomprometidos que reclutan otros linfocitos

y macrófagos por medio del mecanismo de linfocinas, ejemplo de este tipo de reacción es el que se da al administrar prueba de tuberculina en pacientes que han recibido vacunación con BCG.-(14).

Después de fagocitados los bacilos, se forma el complejo de "Ghon" el cual sucede habitualmente en el pulmón y en los ganglios linfáticos afectados, la lesión del pulmón amenude cura y los ganglios linfáticos sufren caseificación. Este sucede entre 3 y 6 semanas después de la infección inicial, tiempo en el cual los linfocitos genéticamente codificados para reaccionar con el bacilo tuberculoso son suficientes para dominar la infección.

Así la inmunidad lograda por BCG se manifiesta por una respuesta mediada por células, que determinan un aumento de la resistencia del organismo a una segunda infección y que se conoce como fenómeno o respuesta de tipo "Koch".(7,14,23,27).

FACTORES QUE INTERFIEREN CON LA RESPUESTA INMUNE

En toda su historia el BCG ha sido objeto de muchas controversias siendo la primera de ellas la que surgió en la provincia de Lübeck en la cual 73 niños murieron después de recibir BCG y 135 sufrieron infección, de un total de 250 vacunados, - esta tragedia sucedió según se pudo comprobar por contaminación del BCG con microorganismos virulentos, en el lugar donde se preparó la vacuna para su administración.(28).

Después de esto el mayor problema que ha tenido que enfrentar la vacuna es el probar si realmente protege o no contra la infección tuberculosa, puesto que el porcentaje que se le atribuye es de 0 a 80%.(5,27). Personas interesadas en aclarar estas

situaciones hicieron un estudio para tratar de determinar el porqué de éstas. Así montaron un estudio de las ocho pruebas mayores que se han realizado para el BCG en el mundo, siendo éstas: indios de Norte América, habitantes de Chicago, Georgia, Puerto Rico, Alabama, Mandanapalle y Chingleput. Se le ha llamado pruebas mayores pues el tiempo de seguimiento ha sido durante varios años. De éstos solo en 3 países logró demostrar una protección por arriba de 76%, no obstante lo anterior según el estudio montado sólo las 3 pruebas que mostraron protección adecuada mostraron además protección en contra de factores que favorecen parcialidad en los resultados.

Los factores que más comúnmente se han mencionado para interferir con el BCG son: estado nutricional del paciente, infección con mycobacterias atípicas, potencia del BCG utilizado, infecciones intercurrentes así como utilización simultánea de INH con la vacunación.(2,5,12,30).

INDICACIONES DEL BCG

Aunque el uso más común del BCG es como medida profiláctica contra el padecimiento de tuberculosis pulmonar, en la actualidad se le emplea para: a) Protección contra meningitis tuberculosa.(3,7,23,27).

b) Estimulación de la respuesta inmune en distintos casos de carcinoma lo que ha sido demostrado por la disminución de esta patología en países donde se ha utilizado la vacuna, efectivamente logrado por la producción de células citotóxicas.(11,27).

c) Como medio diagnóstico del padecimiento de tuberculosis ha probado ser más sensible que la tuberculina.(27).

d) Protección contra la lepra.(27).

e) En países desarrollados únicamente se encuentra indicada en personas que laberan en hospitales.

CONTRAINDICACIONES

No deben ser vacunados los niños con afecciones cutáneas graves, inmunodeficiencias, desnutrición avanzada, procesos febriles, enfermedades anergisantes, tratamiento inmunosupresor, los procesos vanales de la piel no constituyen dificultad o causa de contraindicación y sólo se debe tener la precaución de aplicarla en un área sana, prematuridad, descompatibilidad de Rh y en general todo proceso que comprometa el estado inmunológico del paciente.(27).

PREPARADOS PARA UTILIZACIÓN

La vacuna se prepara en forma líquida y liofilizada del cultivo de Calmette-Guérin, cepa BCG. En su forma líquida debe mantenerse a temperaturas que oscilen entre 2 y 8 grados centígrados y debe protegerse de la luz y del sol, aunque tiene una duración limitada especificada en el envase, en general es inferior a 15 días, la vacuna liofilizada una vez reconstituída debe ser usada en un lapso de pocas horas, el contenido de bacilos viables en la dosis recomendada es de 1.000,000 a 1.500,000.(26).

La vía de administración que actualmente se prefiere es la intradérmica y puede aplicarse con otras vacunas en forma simultánea.(10,14,21,22,26).

EVOLUCION NORMAL DE LA VACUNA

Habitualmente consiste en una pápula producto de la aplicación intradérmica que desaparece media hora después de la aplicación de la dosis. Al primero o segundo día puede aparecer un eritema en el sitio de la inoculación, que desaparece en 24 a -

48 horas más tarde.(27). Posteriormente entre la segunda y cuarta semana aparece un nódulo pequeño que aumenta de tamaño y en la mayoría de los casos la piel del centro adelgaza y se abre dejando escapar serocidad. Aproximadamente en 40% de los casos la abertura se agranda hasta convertirse en una ulceración de 4 a 10 mm. de diámetro.(26,27).

Complicaciones. Las complicaciones graves son muy raras, sin embargo los estudios efectuados al respecto reportan las siguientes como las más frecuentes: cicatriz queloides se presenta de 1 a 4%, úlcera extensa en 5%, absceso subcutáneo 2% - adenitis regional con o sin supuración 3% lupus vulgaris es poco frecuente e infección hematógena que también es poco reportada.

EFICACIA DE LA PROTECCIÓN BRINDADA POR BCG

Los rangos de protección reportados por distintos países van desde 0 a 80%.(18,19). Siendo el país donde no ha demostrado protección la India, pues se han registrado casos de tuberculosis clínica en pacientes que han recibido la vacuna.(1). Como se dijo anteriormente las fallas en la vacunación han sido atribuidas a diferentes factores, mencionándose como los principales: a) Diferencia entre las cepas que se utilizan para la vacuna, al respecto se han hecho estudios que enfatizan que la potencia de la vacuna es de vital importancia para desencadenar un buen efecto protector.(12).

- b) Deficiencias inmunogenéticas entre la población.
- c) Peculiaridades de cepas silvestres infectantes.
- d) Presencia de infección cruzada con mycobacterium atípicas.
- e) Nivel de exposición de la población al mycobacterium.
- f) Mal estado nutricional.

g) Infecciones intercurrentes.

h) Condiciones ambientales características de los distintos países.(1,27).

El consenso actual de los países que la utilizan es de que el rango de protección brindado oscila entre 76 a 80%, algunos autores recomiendan la vacunación desde el nacimiento.(27). Y algunos otros recomiendan administrarla meses después del nacimiento debido a que la respuesta inmunológica en los recién nacidos no es adecuada aún.(4). La reacción inmune puede lograrse con una dosis.(17). Pero algunos otros recomiendan la revacunación en los niños que ingresan a la escuela.(27).

Algunos estudios han demostrado que la susceptibilidad de adquirir la infección debida por la falta de vacunación con BCG es de 72 a 76%.(24). Se puede concluir que los países en donde se aplica la vacuna a individuos que no han tenido contactos previos se les brinda una protección que va de 70 a 80%.(27,31).

EFFECTOS DEL BCG MUERTO SOBRE LA RESPUESTA INMUNE

Kato, K. et al, demostraron que la inyección con BCG muerto, inducía la formación de una población de células T supresoras que interfieren con la hipersensibilidad tardía a través de un antígeno no específico, sugirieron entonces que probablemente podría estar implicada una porción adjuvante del BCG en la inducción de este tipo de células, ellos notaron que las respuestas al DPP después de la inyección con BCG muerto fue notablemente baja tanto como menor de 1 mm. Maravillados por esto montaron estudios que trataron de identificar los componentes de BCG que actuaban interfiriendo con la hipersensibilidad al DPP.

Para ello utilizaron (MDP), Muramyl di péptido, una mínima par-

te adjuvante constituyente del BCG y (TAP), péptido tuberculínico activo la porción antigénica específica de mycobacterium-tuberculosis, sus hallazgos sugirieron que la inyección de BCG muerto induce un antígeno no específico de células T supresoras por vía de la porción adjuvante y un antígeno específico de células supresoras por la porción antigénica específica, éstos antígenos inhiben y actúan en vivo interfiriendo con el mecanismo de linfocinas dependientes del reclutamiento de leucocitos efectores auxiliares no específicos, aunque todo esto en ratas.(16).

El BCG vivo contrariamente se ha observado que causa inmunestimulación lo que ha sido considerado una propiedad de la porción adjuvante del BCG.(16). El BCG vivo para inmunizar debe replicarse dentro de los macrófagos, pero el número de generaciones que se produce son menores que la infección natural permitiendo con esto a los linfocitos el dominio de la infección.(6). No obstante lo anterior dosis gravemente infectantes de BCG pueden inducir también células T supresoras.

PRUEBA DE LA TUBERCULINA

Aproximadamente 4 a 8 semanas después de que un paciente ha recibido vacunación con BCG se produce un viraje en la prueba de tuberculina por medio del fenómeno tipo "Koch". El material utilizado para la prueba puede ser: a) Tuberculina antigua que es un filtrado concentrado de caldo en el cual el bacilo tuberculoso ha crecido durante 6 semanas. Además de las proteínas tubercule reactivas, este material contiene una variedad de componentes del bacilo y del medio de cultivo. b) Puede obtenerse un derivado protéico purificado por fraccionamiento químico del bacilo tuberculoso, éste es el material preferido para la prueba-

cutánea. El DPP se estandariza en términos de su actividad biológica en unidades de tuberculina. Por acuerdo internacional la unidad de tuberculina se define como: la actividad contenida en un - pero especificado del lote DPP Seibert No. 49608, en un amortiguador también especificado. El DPP-E el estandar de la tuberculina- contra el cual debe establecerse la potencia de todos mediante análisis biológicos, es decir por el tamaño de la reacción en la gente. La tuberculina con potencia de primera tiene una unidad tuberculínica, la potencia intermedia tiene 5 unidades tuberculínicas y la potencia de segunda tiene 250 unidades de tuberculina. La bio-equivalencia de los productos DPP no está basada en el peso del material sino en la actividad comparativa.

Dosis de tuberculina. La inyección de una cantidad grande de tuberculina a un huésped hipersensibilizado puede dar lugar a reacciones locales intensas y a una exacerbación de la inflamación y la necrosis en el foco de la inoculación, por ésta razón las pruebas que se hacen a nivel colectivo utilizan 5 unidades de tuberculina, en tanto que las personas sospechosas deben ser inyectadas con una unidad para evitar reacciones de hipersensibilidad, las dosis de 250 unidades sólo se recomiendan en personas con reacción negativa. La dosis usual es de 0.1 ml. por vía intracutánea.

REACCIONES A LA TUBERCULINA

Un individuo que no ha tenido contacto con los bacilos tuberculosos no reacciona al DPP-E en tanto que una persona que ha tenido primoinfección reacciona desarrollando una induración en el lugar de 4 a 6 semanas después de la infección o de la inyección de bacilos virulentos, la lectura debe efectuarse a las 48 o 72 horas. (7,14,23,26).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Variables estudiadas.

Independientes.

BCG vivo.

BCG muerto.

Dependiente.

Hipersensibilidad tardía.

METODOLOGÍA

Para el presente estudio se tomaron pacientes de 0 a 1 año de edad a quienes se les administro la vacuna en el Hospital Roosevelt y en el Dispensario Infantil Antiuberculoso.

La vacuna en cada una de los centros fué aplicada por una sola persona con la técnica siguiente:

- Limpieza de la ampolla que contiene el liofilizado y el solvente en la región del cuello con agua.
- Mezcla de solvente y liofilizado, y agitación de la ampolla con la mezcla en forma cuidadosa hasta obtener una suspensión homogénea.
- Se cargaron las jeringas con la suspensión.
- La vía de administración que se usó fué la intradérmica.
- La dosis inyectada fué de 0.1 ml. con el bisel de la aguja en dirección tangencial a la piel.
- El lugar en que se aplicó la vacuna fué la región deltoidea derecha.

Se tomó la última dosis o el sobrante del viable utilizado en el día y se les efectuó cultivo en medio Löwesten Jensen.

La siembra, el cultivo así como la incubación se efectuó en los laboratorios multidisciplinarios de la USAC.

La incubación fué entre 36 y 38 grados centígrados y con un

10% de bióxido de carbono.

El tiempo que se observaron los cultivos fué de 8 semanas para aquellos que no mostraron crecimiento macroscópico y un tiempo menor para los que mostraron crecimiento. Las lecturas se efectuaron semanalmente a partir de la segunda semana.

Se anotó la dirección, edad y sexo de los pacientes lo que se utilizó para localizarlos con el fin de administrarles la prueba de tuberculina.

Se formaron 2 grupos de pacientes, uno de éstos fué integrado por 100 pacientes que se inocularon con BCG que no creció en cultivo y el otro grupo control formado por 100 pacientes vacunados con BCG que sí creció en cultivo.

La prueba de tuberculina se puso en la octava semana después de la vacunación con BCG.

Se tomó como positiva aquella reacción que midió entre 5 y 10 mm. de diámetro y como negativa por abajo de 3 mm. se determinó finalmente el porcentaje de pacientes que presentó tuberculina negativa al haber recibido BCG no viable.

Los resultados se presentan en cuadros de distribución simples.

6. RESULTADOS

CUADRO 1 VIABLES CULTIVADOS Y TOTAL DE NIÑOS VACUNADOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT Y DISPENSARIO INFANTIL ANTITUBERCULOSO DEL 5 DE JULIO AL 5 DE AGOSTO DE 1985.

No. de viable	Pacientes H.R.	Pacientes D. I. A.
1	23	38
2	26	40
3	53	38
4	40	40
5	36	24
6	26	50
7	29	32
8	70	49
9	42	20
10	22	24
11	24	27
12	25	35
13	30	40
14	27	50
15	37	35
16	23	28
17	36	--
18	24	--
19	25	--
20	47	--
21	35	--
22	40	--
23	50	--
24	25	--
Total	815	570

Fuente: Datos obtenidos en la investigación
H.R. : Hospital Roosevelt
D.I.A.: Dispensario Infantil Antituberculoso

CUADRO 2 PORCENTAJE DE NIÑOS REVACUNADOS POR VIABLE EN DISPENSARIO INFANTIL ANTITUBERCULOSO DEL 5 DE JULIO DE 1985 AL 5 DE AGOSTO DEL MISMO AÑO.

No. de viable	Total Vacunados	Total Revacunados	%
1	38	17	44.73
2	40	16	40.00
3	38	15	39.47
4	40	18	45.00
5	24	12	50.00
6	50	26	52.00
7	32	20	62.50
8	49	24	48.97
9	20	8	40.00
10	24	5	20.83
11	27	15	55.55
12	35	16	45.71
13	40	14	35.00
14	50	20	40.00
15	35	20	57.14
16	28	10	35.71
Total 16	570	256	44.91

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

CUADRO 3 VIABLES EN ORDEN CORRELATIVO QUE MOSTRARON CRECIMIENTO EN CULTIVO Y % TOTAL DE ACTIVADOS Y DESACTIVADOS, EN EL HOSPITAL ROOSEVELT Y DISPENSARIO INFANTIL ANTITUBERCULOSO DE JULIO 5 A AGOSTO 5 DE 1985.

No. Viable H.R.	%	No. Viable D.I.A.	%
2		3	
4		4	
6		6	
13		7	
15		8	
18		12	
19		16	
20		--	
21		--	
22		--	
23		--	
24		--	
Subtotal 12	50	7	42.00
Desactivados 12	50	9	58.00
Total 24	100	16	100.00

Fuente: Datos obtenidos de la investigación
H.R. : Hospital Roosevelt
D.I.A.: Dispensario Infantil Antituberculoso

CUADRO 4 PRUEBA DE TUBERCULINA EN PACIENTES VACUNADOS CON BCG QUE NO CRECIO EN CULTIVO EXPRESADA EN mm DE DIÁMETRO. No. PACIENTES 100

mm. Diámetro	Frecuencia	%
0	22	22
1	26	26
2	30	30
3	16	16
4	6	6
Total	100	100

Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.

CUADRO 5 PRUEBA DE TUBERCULINA EN 100 PACIENTES QUE FUERON VACUNADOS CON BCG VIABLE EXPRESADA EN mm DE DIAMETRO.

mm de diámetro	frecuencia	%
menos de 5	22	22
6	10	10
7	20	20
8	16	16
9	10	10
10	17	17
11	5	5
total	100	100

Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.

7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para el cuadro 1 se puede decir que fueron vacunados un total de 815 pacientes en el Hospital Roosevelt y 570 en el Dispensario Infantil Antituberculoso, se puede notar además que el número de cultivos hechos en el primer centro en mención fué de 24 y de 16 para el segundo, tal situación es explicable por el hecho de que en el Roosevelt se vacunan los 5 días hábiles de la semana y algunas veces se utilizan dos viables por día, en tanto que en el Dispensario sólo se vacuna 4 días a la semana, haciendo un promedio de pacientes vacunados por día en cada uno de los centros resulta en 34 pacientes para el primero y 42 para el segundo, ésta diferencia se debe a que en el Hospital los vacunados son los niños nacidos por la noche y el cual es muy variable, mientras que en el Dispensario se atiende todo el día a los pacientes que asisten para vacunarse y dentro de los cuales los hay de la capital y de los diferentes departamentos de la república.

Para el cuadro 2 puede notarse que de los 570 pacientes que fueron el total de vacunados durante el período investigado en el Dispensario Infantil Antituberculoso 256 fueron revacunados, ésta revacunación se efectúa en pacientes en lo que se detecta cicatriz de vacunación previa o bien presentan tarjeta que compruebe que ya han sido inoculados, pero los cuales al efectuarse la prueba de tuberculina presentan una reacción negativa a la misma, expresado en porcentaje el de revacunados fué de 44.5% valor que se aproxima a la mitad del total de los pacientes a los cuales se les administró la vacuna en éste centro, esto sugiere que la primera vacunación no fué efectiva por alguna causa encontrada dentro de las probables el uso de BCG no viable.

En el cuadro 3 se puede apreciar que de 24 cultivos de BCG hechos en el Hospital Roosevelt 12 mostraron crecimiento en el medio Löwesten Jensen, habiéndose comprobado por tinción de Ziehl Neelsen la presencia de bacterias ácido alcohol resistentes, el número de cultivos del Dispensario Infantil Antituberculoso que mostró crecimiento fué de 7 habiéndose hecho en total 16.

Expresado en porcentaje la prevalencia de producto no viable para el período de estudio fué de 50% para el primer centro y de 58% para el segundo, lo cual deja un porcentaje de 50% de producto viable para el Hospital Roosevelt y 42% para el Dispensario Infantil Antituberculoso, los datos anteriores muestran un 8% más de producto no viable para el Dispensario, si se toma en cuenta el tiempo que transcurre desde que se reconstituye el liofilizado hasta que se efectúa la inoculación el cual es de 2 horas para el Roosevelt en tanto que en el Dispensario el viable reconstituído por la mañana es el que se usa durante las 8 horas que comprende la jornada de trabajo, esto podría explicar ese 8% más, sin embargo, aún así el % de producto no viable medido por falta de crecimiento en el medio de cultivo para el período de estudio es alto para ambos centros, al parecer la explicación más probable para este problema lo constituye el no mantener una temperatura de 4 a 8 grados una vez reconstituído el producto, pues por lo observado durante el período de estudio, el viable es mantenido en un recipiente de madera que sí bien es cierto que protege el viable de la luz éste no mantiene una temperatura adecuada de 4 a 8 grados centígrados que es la indicada una vez reconstituída, al respecto algunos autores consideran que la

vacuna puede tardar hasta 8 horas después de haber hecho la mezcla de solvente y liofilizado esto sólo si el viable es mantenido en un recipiente con hielo que mantenga la temperatura antes mencionada. (26,27).

Otro factor que se observó pudiera influir en la desactivación del viable conteniendo el liofilizado, pues se sugiere que el hacerlo de ésta forma puede causar la destrucción de unidades viables. (27).

Otro dato importante de este cuadro lo constituye el hecho de que el % de producto no viable se encuentra cercano al 44.5% que es el porcentaje de pacientes revacunados durante el período de estudio en el Dispensario Infantil Antituberculoso, puesto que a éste centro asisten pacientes que son revacunados pero que han recibido la primera inoculación en un centro distinto al Roosevelt o al Dispensario esto nos hace pensar que el problema también existe en otras instituciones en donde también se administra la vacuna.

En el cuadro 4 se puede notar que la reacción a la tuberculina efectuada en 100 pacientes tomados como muestra y que fueron vacunados con viables que no crecieron en cultivo después de 8 semanas de incubación, se tomó una muestra de 100 debido a que los mismos se encontraban en similares condiciones o sea a 8 semanas post vacunación y entre las edades de 2 meses y 1 año, 2 meses para los pacientes vacunados en el Hospital Roosevelt y de 2 meses a 1 año para los vacunados en Dispensario.

Los resultados muestran que un total de 100 pacientes en quienes se hizo prueba de tuberculina y que habían sido vacunados 8 semanas atrás con BCG que no creció en cultivo tuvieron

una reacción a la misma entre 0 y 4 milímetros aunque hubo área palpada como indurada, muy bien puede ser explicada por inflamación local debido a la irritación que el pinchazo produjo en ese lugar.

La reacción negativa nos puede indicar dos situaciones primero que por tratarse de un producto no viable no haya desencadenado un estímulo inmunógeno que llevara a la síntesis de linfocitos T inmunocomprometidos o bien:

Segundo lo que ya han probado otros autores en ratas o sea de que el BCG cuando se administra muerto induce a través de un antígeno no específico y otro específico la formación de células T supresoras que inhiben la liberación de linfocinas que son necesarias para que se desencadenen los mecanismos que terminan con la síntesis de linfocitos T inmunocomprometidos.(16).

Al momento de terminar la investigación se puede decir únicamente que la reacción a la tuberculina en los pacientes que recibieron durante el estudio BCG no viable es negativa, pues por falta de una prueba que demuestre la inhibición de la liberación de linfocinas a nivel de laboratorio en éste estudio no se puede afirmar que ciertamente hay supresión inmunológica en éstos pacientes. Sin embargo el que la prueba sea negativa bien puede hacernos recordar que pueden existir células T supresoras que hacen que sea negativa.

En el cuadro 5 se puede observar que el porcentaje de pacientes que mostraron una prueba tuberculínica comprendida entre 6 y 11 milímetros de diámetro fue de 78%, esto al sumar el número de pacientes que mostraron las dimensiones antes mencionadas. Esta cifra de positividad que refleja que éstos individuos respondieron con el fenómeno tipo Koch y que por lo

tante poseen linfocitos T que pueden actuar ante una nueva infección y por lo cual están protegidos contra la misma, está de acuerdo con el porcentaje que se atribuye de efectividad para el BCG y que es de 76 a 80%.(18,19,27).

Se hace además la aclaración de que la prueba fue efectuada 8 semanas después de la vacunación, debido a que ese fue el tiempo que debió observarse un cultivo en incubación, para catalogarlo como no viable.

Para algunos lectores parecerá que se espero mucho tiempo sin embargo algunos autores indican que la prueba es positiva en 80% aún 6 meses después de la inoculación.(21).

8.1 CONCLUSIONES

1. La frecuencia de BCG no viable para el periodo de investigación, medida por falta de crecimiento en el medio Löwesten Jensen fué de 58% en el Dispensario Infantil Antituberculosis y de 50% para el Hospital Roosevelt.
2. El % de producto no viable en los dos centros estudiados tiene un valor cercano al % de pacientes que se han vacunados por segunda vez en el Dispensario Infantil.
3. La respuesta a la prueba de tuberculina en pacientes inoculados con BCG no viable fué en un 100% negativa en tanto que los pacientes vacunados con producto viable presentaron positiva la prueba en un 78%.

8.2 RECOMENDACIONES

1. Efectuar un estudio similar en las otras instituciones donde también se administra la vacuna así como en una campaña de vacunación a nivel rural donde probablemente existe este mismo problema y comparar los resultados con los de éste estudio.
2. Mantener el viable conteniendo BCG en un recipiente con hielo durante la jornada de vacunación con el fin de mantener una temperatura adecuada, que no permita la desactivación del producto.
3. Durante la preparación de la suspensión de BCG regirse estrictamente por la técnica que para ello está indicada.
4. Para estudios futuros que tengan los mismos propósitos que el actual, hacer cultivo al inicio y al final de la jornada de vacunación, para determinar si la desactivación sucede durante ésta o bien ya se encuentra en ese estado previo a la vacunación.

9. RESUMEN.

El presente trabajo representa un estudio efectuado en el Hospital Roosevelt y Dispensario Infantil Antituberculoso teniendo como objetivos, determinar la existencia de BCG no viable en los 2 centros mencionados durante un periodo de un mes y evaluar la respuesta al DPP en pacientes que hayan recibido tales productos no viables. Se trata además de establecer a aquellos factores que determinen la desactivación del producto en mención.

Los resultados obtenidos fueron de que la prevalencia de producto no viable fué de 50% para el Hospital Roosevelt y 58% para el Dispensario Infantil Antituberculoso, se encontró además que la prueba de la tuberculina en pacientes que fueron inoculados con producto no viable es negativa en un 100%. Se establece además que los factores que más influyen para propiciar la desactivación del producto es el no mantener una temperatura no adecuada durante la jornada de vacunación y el aplicar el solvente a presión sobre el liofilizado lo cual propicia la destrucción de unidades viables, para llegar a éstos resultados se usaron como instrumentos de medición el crecimiento en medio Löwesten Jensen y la prueba de tuberculina.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BCG: bad new from India. Lancet 1980 Jan 12; 1(8159):73-74
2. BCG vaccination in the newborn. Br Med J 1980 Nov 29; 281-(6253):1945-1946
3. Bennike, T. BCG vaccination and protection against tuberculous meningitis. Lancet 1981 Aug 15; 2(8242):373-374
4. Brunel, P.A. BCG vaccine and isoniazid prophylaxis. Pediatrics 1983 Sept; 72(3):439-440
5. Clemens, J.D. The BCG controversy. JAMA 1983 May 6; 249(17):-2362-2368
6. Crowle, J.A. Replication of lyophilized and cultured BCG human macrophages. Am Rev Respir Dis 1983 Oct; 128(4):673-679
7. Des, P.R. Tuberculosis. En: Beeson, P. y W. McDermott. Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. 14a. ed. México, Interamericana, 1977. t1 (pp. 461-462)
8. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social División de Tuberculosis. Historia del BCG, 1965. 6p. (folleto impreso)
9. _____. Informe estadístico anual. año 1984. s.p. (mimeografiado)
10. _____. Normas para vacunación con BCG. 1984. 7p. (mimeografiado)
11. Gunby, P. Answer is still out regarding BCG's possible anticancer role. JAMA 1982 Nov 12; 248(18):2209-2210
12. Hank, J.A. et al. Influence of the virulence of mycobacterium tuberculosis on protection induced by BCG in guinea pigs. J Infect Dis 1981 May; 143(5):734-738
13. Hunter, P. Specialized processes. in his: General microbiology. 2nd. ed. Saint Louis, Mosby, 1977. 366p. (p. 300)
14. Jawets, E. et al. Mycobacterias. En su: Microbiología médica. 8a. ed. México, Manual Moderno, 1979. 650p. (pp. 232-236)
15. Jhonstone, T. Cost benefit of BCG vaccination programmes. Lancet 1980 Dec 13; 2(8207):1302

16. Kato, K. et al. Suppression of BCG cell wall-induced delayed-type hypersensitivity by pretreatment with killed BCG: induction of nonspecific suppressor T cells by the adjuvant portion (MDP) and of specific suppressor T cells by the antigen portion (TAP). J Immunol 1984 Jun; 132(6):2790-2794
17. Kiger, N. et al. Study of the effect of single or multiple - doses of BCG on antibody-dependent cellular cytotoxicity. Immunology 1980 Nov; 41(3):687-694
18. Lorber, J. BCG in Britain. Br Med J 1980 Sept 27; 281(6244):-825
19. Lorber, J. BCG in Britain. Br Med J 1980 Oct 18; 281(6247):-1066
20. Meneghello, J. Tuberculosis. En su: Tratado de pediatría 2a. ed. Buenos Aires, Intermédica, 1978. t1 (p. 1600)
21. Montes, O. Infecciones bacterianas En: Meneghello, J. Tratado de pediatría. 2a. ed. Buenos Aires, Intermédica, 1978. - t2 (pp. 1614-1615)
22. Murtagh, K. Efficacy of BCG. Lancet 1980 Feb 23; 1(8165):423
23. Nelson, E.W. Tuberculosis. En su: Tratado de pediatría. 7a. - ed. Barcelona, Salvat, 1981. t1 (pp. 656-658)
24. Pérez, F.L. Bases para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en el niño. Bol Med Hosp Infant Mex 1984 Mar; 41(3):-155-159
25. Pust, E.R. The BCG controversy. JAMA 1983 Dec 2; 250(21):2928-2929
26. Repeto, G. vacunas En: Meneghello, J. Tratado de pediatría 2a. ed. Buenos Aires, Intermédica, 1978. t1 (pp. 146-147)
27. Rodarte H.M. Vacunación con BCG. Salud Pública Mex 1982 Mayo-Junio; 24(3):279-281
28. Sakula, A. Who were Calmette and Guérin. Thorax 1983; 38(25):-806-812
29. Samai, G.C. Efficacy of BCG test in diagnosis of childhood tuberculosis. Indian J Pediatr 1979 Aug; 26(379):279-282
30. Shrier, J.D. et al. Immunogenetics of BCG-induced anergy in mice: control by genes linked to the Igh complex. J Immunol 1982 Mar; 128(3):1466-1469
31. Sutherland, I. Efficacy of BCG. Lancet 1980 Mar 1; 1(8166):489

32. Travers, D.B. BCG vaccination. Lancet 1981 May 2; 1(8227):-1001-1002
33. Watson, R.S. Development of suppressor T cells in mice heavily infected with mycobacteria. Immunology 1980 Nov; 39(3):-367-372

70 Bo
Chugadecar

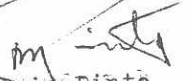
Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

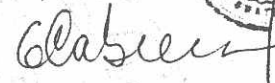
(C I C S)

NEORME:


Mario Pinto

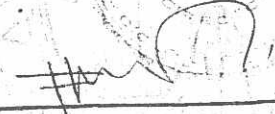
Dr. Col. 1781.
ASESOR.

SATISFECHO:


Gerardo Cabrera.
Dr.

REVISOR.

ROBADO:


DIRECTOR DEL CICS




Dr. Mario René Moreno Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.A.C.

Guatemala, 18 de octubre de 1985

s conceptos expresados en este trabajo
n responsabilidad únicamente del Autor.
eglamento de Tesis, Artículo 44).