

## Reacción Tuberculínica y Cicatriz en Lactantes Vacunados con BCG Liofilizado

Q.F. Ivana Azzini B.<sup>1</sup>; Dra. Raquel Carrasco T.<sup>2</sup>; Dra. María del Fuente H.<sup>2</sup>;  
Enf. Cecilia Latrach A.<sup>3</sup>; Enf. Ximena Ferrer S.-G.<sup>3</sup>; Matr. Pilar Rius F.<sup>4</sup>

### P.P.D. Reactions and Skin Lesions in Infants after Vaccination with Freeze-Dried B.C.G.

A field work was done on 80 infants four months old who were immunized with a freeze-dried BCG vaccine from Canada, validated by trials in the Institute of Public Health of Chile which is the Reference Laboratory for the country. The most relevant related findings were a scar similar to other fluid vaccines used in the past, PPD reactions significantly smaller than those obtained in 1976 with fluid vaccines (Mean 5,5 mm - DS 3,51 -  $p < 0,001$ ), absence of correlation between the size of the scar and PPD test response.

Aún contando con excelentes armas en la lucha contra la tuberculosis sigue siendo ésta, en el mundo entero, un motivo de preocupación<sup>1-2</sup>. En los países en vías de desarrollo es una de las enfermedades infecciosas de más alta mortalidad y en nuestro país, la más alta.

Aunque la tendencia en el último decenio es francamente descendente (56% de descenso entre 1970 y 1980), en 1981 fallecieron 1.067 personas y las tasas por edad en 1980 oscilaron entre 0,6 por 100.000 para niños de 5 a 14 años y 67,4 para mayores de 65 años<sup>3</sup>.

La vacuna BCG descubierta por A. Calmette y C. Guerin del Instituto Pasteur de Lille, comenzó a utilizarse el año 1921 en seres humanos<sup>4</sup> y fue traída a Chile en 1926 por el Dr. O. Fontecilla<sup>5</sup>.

Los numerosos trabajos realizados para medir la eficacia de la vacuna han dado resultados variables, sin embargo el del British Medical Council<sup>6</sup> sugiere que la vacuna daría protección contra la TBC a 78% de los vacunados.

En Chile se registraron 15.000 vacunaciones BCG hasta 1945. A partir de esa fecha, aproximadamente, se inició un programa sistemático y actualmente se vacuna a más del 90% de los recién nacidos de todo el país.

El Ex-Instituto Bacteriológico de Chile, ahora Instituto de Salud Pública, fue el encargado, desde 1929 hasta 1982, de proporcionar al país las vacunas BCG utilizadas. Desde Octubre de 1982 se emplean en Chile, de acuerdo con las instrucciones del Ministerio de Salud, vacunas

liofilizadas procedentes de diferentes laboratorios extranjeros<sup>7</sup>.

Los servicios locales obtienen las vacunas de la Central de Abastecimiento, nivel central de la cadena de frío, previo control de calidad de las mismas, en el Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública, usando las técnicas descritas por la Organización Mundial de la Salud<sup>8</sup>. Este organismo recomienda además, a los laboratorios de evaluación nacional, que no se limiten a efectuar controles "in vitro" sino que, periódicamente, realicen estudios "in vivo" en pequeños grupos de vacunados, usando la reacción tuberculínica para medir la respuesta a la vacunación<sup>9</sup>.

Con el propósito de contribuir al conocimiento de algunos aspectos de la vacuna BCG liofilizada en su aplicación en terreno y verificar el control de laboratorio a que se la somete, se estudiaron lactantes de 4 meses que recibieron la vacuna y se controlaban periódicamente, para determinar si quedaba una cicatriz de BCG, conocer su tamaño, la magnitud de la Reacción Tuberculínica, la existencia de correlación entre el tamaño de la cicatriz BCG y la Reacción Tuberculínica y realizar un control de calidad del lote de vacuna que se empleó.

### MATERIAL Y METODO

La población en estudio corresponde a niños nacidos entre el 15 de Junio y el 17 de Julio de 1983 en la Maternidad del Hospital del Salvador, Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Santiago.

Se estudiaron 120 niños captados en el período de recién nacido, cuyos controles de salud se realizan en el Consultorio Santa Julia, centro de atención primaria que concentra el mayor número de beneficiarios del área (95% de la

<sup>1</sup> Químico Farmacéutico, Instituto de Salud Pública de Chile.

<sup>2</sup> Pediatra docente Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Enfermera docente, Carrera de Enfermería, Universidad de Chile.

<sup>4</sup> Matrona, Maternidad Hospital del Salvador, S.S.M. Oriente.

población que le corresponde geográficamente, es beneficiaria).

Todos los niños fueron vacunados al nacer en la Maternidad del Hospital del Salvador por la matrona participante en la investigación, quién, inmediatamente después de vacunarlos explicó a las madres la importancia de la vacuna y de su control 4 meses después, procediendo a entregarles una tarjeta en la que se especificaba fecha, lugar y hora de citación. La vacunación se hizo por vía intradérmica, con jeringa Omega, y 0,1 ml. de vacuna en la cara externa del brazo izquierdo a 2 cm. del vértice del hombro. Se usó vacuna BCG liofilizada, serie 1200-1 de Laboratorios Connaught, Canadá, envasada en frascos-ampolla ámbar, sellados en atmósfera de Nitrógeno, es decir en ausencia de Oxígeno. La fecha de vencimiento del lote era Mayo de 1984.

La citación entregada en la maternidad fue reforzada con una carta a sus domicilios.

El control se hizo en dos etapas. En la primera se efectuó la prueba tuberculínica, se buscó la cicatriz BCG y la existencia de reacción ganglionar local. En la segunda etapa, 72 horas después, se leyó la reacción tuberculínica midiendo su diámetro transversal, también por la misma enfermera sin informarle los resultados de la medición de la cicatriz BCG.

Para la prueba tuberculínica se usó PPD RT-23 con Tween 80 del Instituto Estatal del Suero de Copenhagen, diluido por el Instituto de Salud Pública de Chile, inyectando 0,1 ml. equivalente a 2 Unidades de Tuberculina, en el tercio medio del antebrazo izquierdo, por vía intradérmica.

Se consideró positiva toda reacción de PPD con induración de 6 mm. o más en su diámetro transversal en menores de 6 años<sup>10</sup>.

El control de calidad, respecto al contenido de partículas cultivables de la vacuna, se efectuó en el Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública de Chile. Se analizaron dos muestras de vacuna retiradas del centro de vacunación de la Maternidad del Hospital del Salvador, al comienzo y al final del período de estudio.

Los resultados se compararon con el control de la serie de la vacuna desde muestras obtenidas en la Central de Abastecimiento. Los controles de serie son obligatorios para todas las vacunas que se producen o importan al país.

## RESULTADOS

De los 120 niños iniciales, 80 se presentaron al control del 4º mes. A ellos corresponden los resultados que se expresan a continuación.

Los inasistentes (33%) fueron estudiados con

el objeto de determinar si diferían en alguna variable de la muestra original. En relación a sexo, edad gestacional y peso del recién nacido no constituían un grupo diferente. La no asistencia a controles se debió principalmente a que las madres habían dado domicilios falsos al ingresar a la maternidad, luego no recibieron la segunda citación y las cartas nos fueron devueltas, sin embargo parece poco probable que esto sea causa de selección en la muestra.

En la Tabla 1 se muestra el tamaño de la cicatriz BCG dejada por la vacuna. El 83,8% de los niños presentó cicatriz sobre 4-5 mm. La media del tamaño de la cicatriz fue de 5,27 mm. con una desviación estándar de  $\pm 2,13$ .

Tabla 1.  
Tamaño de cicatriz BCG en niños de 4 meses.  
Servicio de Salud Metropolitano  
Oriente, Santiago - 1983

Cicatriz BCG (mm)	Nº	%
0 - 1	3	3,8
2 - 3	10	12,4
4 - 5	34	42,5
6 - 7	22	27,5
8 - 9	8	10,0
10 - 11	3	3,8
TOTAL	80	100,0

El 52,7 de los niños tuvo un PPD de 6 ó más mm. La media de la reacción fue de 5,5 mm. con una desviación estándar de  $\pm 3,46$ : Tabla 2.

Tabla 2.  
Tamaño de la reacción tuberculínica en niños de 4 meses  
Santiago 1983

PPD (mm)	Nº	%
0 - 1	13	17,6
2 - 3	13	17,6
4 - 5	9	12,1
6 - 7	14	18,9
8 - 9	14	18,9
10 - 11	10	13,5
12 - 13	1	1,4
TOTAL	74	100,0

\*: 6 niños no asistieron a la lectura del PPD.

El resultado del control de calidad de las muestras de vacuna BCG se presenta en la Tabla 3. La última muestra retirada de la Central

de Abastecimiento se hizo con el objeto de comparar la actividad de la vacuna empleada en la maternidad. Estos controles se realizaron de acuerdo a la guía técnica de la OMS utilizando el medio de Lowenstein-Jensen<sup>8</sup>.

Tabla 3.  
Control de calidad de las  
muestras de vacuna BCG

Muestra	Origen	Fecha	Resultados (partículas cultivables)
1	Central de Abastecimiento (Control de serie)	Febrero 83	6,0 mill/ml.
2	Maternidad del Salvador	Junio 83	2,9 mill/ml.
3	Maternidad del Salvador	Julio 83	2,6 mill/ml.
4	Central de Abastecimiento	Octubre 83	2,9 mill/ml.

No se encontraron aumentos de tamaño en los ganglios axilares atribuibles a la vacuna.

La correlación entre el tamaño de la cicatriz BCG y el de la reacción tuberculínica es positiva pero claramente no significativa ( $r = 0,269$ , coeficiente de determinación 7,2%).

### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Debido a que es la primera vez que se usa vacuna BCG liofilizada en recién nacidos en nuestro país, nos pareció interesante hacer una evaluación de los aspectos más relevantes en la utilización de esta vacuna en un estudio de campo.

En relación al tamaño de la cicatriz obtenida con la vacuna no hubo diferencias apreciables en comparación con la obtenida con otros tipos de vacunas en Chile y en el extranjero<sup>11-12</sup>. Sin embargo el tamaño de la cicatriz no siempre significa protección adecuada del sujeto. Experiencias anteriores demuestran que un alto contenido de gérmenes muertos puede dar una buena cicatriz sin que paralelamente se obtenga una reacción tuberculínica concordante<sup>13</sup>.

En nuestro país, es de observación frecuente la débil respuesta a la reacción tuberculínica<sup>15</sup> en comparación con la obtenida en otros países<sup>12</sup>, fenómeno que no ha sido suficientemente aclarado. En este estudio obtuvimos una media de 5,5 mm, que también es significativamente inferior ( $p < 0,01$ ) a todas las experiencias chilenas publicadas.

En los 74 niños examinados no se encontró aumento de volumen de los ganglios axilares atribuible a la vacuna, sin embargo el tamaño de la muestra no permite sacar conclusiones definitivas.

Con respecto a la vacuna Connaught, no

hemos encontrado otro estudio de campo en humanos. Existe uno en cobayos y ratones donde se compara la vacuna con otras dos preparadas con cepas en Londres y Tokio, resultando superior a ellas<sup>16</sup>, si bien es cierto, dichas cepas producían poca reacción a la tuberculina en comparación con otras<sup>17-18-19</sup>.

El estudio de calidad de esta vacuna en el control de serie dió un resultado promisorio. Sin embargo los controles sucesivos indicaron una baja en el contenido de partículas cultivables. Para constatar que no hubo mal manejo de la vacuna en la maternidad, se tomó una muestra de la Central de Abastecimiento que dió resultados similares a los anteriores. La OMS no fija límites para los títulos mínimos operantes, pues supone que son las autoridades nacionales, quienes dan las normas al respecto. Por ser la primera vez que esta vacuna se utiliza en el país, tampoco existen mayores experiencias en nuestro laboratorio sobre su estabilidad. Parece que la duración propuesta por el fabricante es muy amplia, ya que la OMS, la USP (United States Pharmacopeia) y otros documentos oficiales, indican un año de utilidad. De todos modos la vacuna fue utilizada dentro del período de eficacia declarado.

### RESUMEN

Se realiza un trabajo de campo en 80 niños de 4 meses, vacunados en el período de recién nacido, con vacuna BCG liofilizada, importada de Canadá y sometida a control de calidad por el Instituto de Salud Pública de Chile. Las características más relevantes de esta vacuna consisten en cicatriz semejante a las utilizadas en Chile anteriormente; reacción tuberculínica significativamente menor (media 5,5 mm DS 3,51  $p < 0,01$ ) que la obtenida en un estudio efectuado en 1976 en niños de similares características, vacunados con BCG líquido; Falta de correlación entre la reacción tuberculínica y el tamaño de la cicatriz BCG.

### REFERENCIAS

- 1 Leowski, J.P.: La lucha contra la tuberculosis es posible en el mundo entero Salud Mundial, Rev. ilustrada OMS; Pág. 11, Enero 1982.
- 2 Control de la Tuberculosis en la región de las Américas. Bol. Of. Sanit Panam 93: 83-87, 1982.
- 3 Medina, L., E.: Estado actual del problema de la TBC en Chile. Rev. Med. Chile 111: 323, 1983.
- 4 Weill - Halle, B.: Premiers essais de vaccination antituberculense de l'enfant par le Bacille Calmette - Guerin (BCG). Bull. Soc. Med. des Hos 49: 39, 1925.
- 5 Araya, Ch. P.: Historia de la vacunación antituberculosa con BCG en el ser humano en Chile. Bol. Médico-Social Nº 164 a 168: 187, 1948.
- 6 Fourth report. Br. Med. Research Council Bull WHO 46: 371, 1972.

- 7 Uso vacuna BCG liofilizada para recién nacidos. Rep. de Chile, Ministerio de Salud, Dpto. de Apoyo a los Programas, Circular 117, julio 1982.
- 8 In vitro assays of BCG products WHO TB Tech. Guide 9: 3, 1977.
- 9 Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 30º informe. Ser. Inf. Tec. OMS 638: 156, 1979.
- 10 Normas de Pediatría. Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis. Ministerio de Salud, Santiago de Chile, 1981.
- 11 Ferrer S-G., X.; Latrach A., C. y cols.: Presencia de cicatriz BCG y reacción tuberculínica en escolares de 1º año Básico, S.S.M. Oriente Bol. Vigilancia Epidemiol. Ministerio de Salud Chile 10: 7, 1983.
- 12 Edwards, L.B.; Gelting A.S.: Effect of Variation in Dosage of BCG Vaccine on Allergy Production and Vaccination Lesions nine Weeks after vaccination. Bull WHO 3: 279, 1950.
- 13 Nissen Meyer S.; Palmer C.E.: Field studies of the significance of dead Bacilli in BCG vaccine. Bull WHO 7: 201, 1952.
- 14 Rojas S., L.; Azzini B., I.; Ferrer S-G., X; y cols.: Vacunación BCG en recién nacidos con vacuna preparada de cultivos de 10 y 14 días. 2ª Jornadas de Microbiología U.C.V., Octubre 1976.
- 15 Botteselle O.; Rojas S., L.: Consideraciones sobre 6045 pruebas tuberculínicas en Santiago. Estudio cooperativo del comité de lucha anti - TBC de la V zona de Salud SNS-SERMENA. Material impreso. Campaña Antituberculosa. Servicio de Divulgación, 1969-1970.
- 16 Siebenmann C., O.; Bárbara C.: Quantitative evaluation of the efectivness of Connaught freeze - dried BCG vaccine in mice and in guinea- pigs. Bull WHO 51: 283, 1974.
- 17 Bunch-Christensen K., Ladefoged A.; Guld J.: The virulence of some Strains of BCG for Golden Hamsters. Bull WHO 39: 821, 1968.
- 18 Vallishayee R., S.; Shashidhara A., N.; Bunch-Christensen K. Guld J.: Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains. Bull WHO 51: 489, 1974.
- 19 Ladefoged A.; Bunch-Christensen y cols.: Tuberculin sensitivity in guinea-pigs after vaccination with vaying doses of BCG of 12 different strains. Bull WHO 53: 435, 1976.