

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

Centro Nacional de Genética Médica

Departamento de Inmunología

**CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE HUELLA VACUNAL DEL BCG EN ESTUDIANTES DE
MEDICINA**

*Antonio González Griego. Ave. 31 Núm. 18207 apto. 45, entre 182 y 184, Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2710181.

**Victoria Ramírez Albajés. Ave. 31 Núm.18207 apto. 45, entre 182 y 184, Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2710181.

***Victoria E. González Ramírez. Calle 17 Núm. 857 entre 4 y 6. El Vedado. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8325194.

****Gisela González Ramírez Ave. 31 Núm. 18207 apto. 45, entre 182 y 184, Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2710181.

*****Josué Acosta Acosta. San Lázaro Núm. 612 1er. piso entre Gervasio y Escobar. Centro Habana. Ciudad de La Habana. Teléfono: 878 7074.

*****Elsa García Castillo. Hidalgo Núm. 647 Apto. 31 entre San Pedro y Lombillo. Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 882 0085.

*Ph D. Prof. Titular y Principal de Inmunología.

**Especialista Segundo Grado. Instructores de Inmunología.

***Especialista Segundo Grado. Profesor Auxiliar Inmunología.

****Especialista Primer Grado en Medicina General Integral.

*****Especialista Segundo Grado. Profesor Auxiliar.

*****Especialista Segundo Grado. Profesor Auxiliar.

RESUMEN

Con el objetivo de conocer la caracterización cuali-cuantitativa de la huella de la vacunación con el BCG administrada al nacimiento, como indicador de potencialidades inmunológicas de forma temporal o permanente, hemos realizado un trabajo en estudiantes de Medicina, de edades entre 18 y 20 años. Se identificó presencia o no de huella y se midieron los diámetros transversales y longitudinales de las lesiones residuales, y se informó el promedio de ambas lecturas. A un subgrupo, se le realizó cuantificación de anticuerpos anti HBs mediante método inmunoenzimático, después de dosis de refuerzo de 20 •gvacuna de hepatitis B. En 103 de 123 (83,7%) de los estudiantes que habían recibido el BCG, se logró identificar huella de la vacuna, con un diámetro promedio de 7.74mm, DS de 3.85 y CV de 49.7 %

Los factores inmunológicos que justifican la huella de la vacuna aplicada en condiciones *standard* y de buenas prácticas, tienen una base genética que es totalmente individual, que demuestra la gran desviación *standard* observada. En el grupo al que se cuantificó, anti HBs, todos tenían respuesta al BCG, y tuvieron también, una magnífica respuesta de memoria inmunológica al HBsAg (987±240 UI/L promedio). Nos proponemos, como parte de un proyecto de investigación de nuestro Centro, realizar estudios prospectivos a niños de diferentes edades; y donde no aparezca huella del BCG, estudiar respuesta inmune para otras vacunas del PAI.

Palabras clave: BCG, respuesta inmune, memoria inmunológica, anti-HBs, huella de BCG.

INTRODUCCION

Las vacunas *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), son vacunas vivas atenuadas, obtenidas originalmente de una cepa de *Mycobacterium bovis* por Calmette y Guérin en el Instituto Pasteur. Además de prevenir la tuberculosis (TB), se han utilizado como inmunoestimulantes. Su efectividad para prevenir la meningitis tuberculosa en niños pequeños ha sido mayor que para prevenir la TB pulmonar en adultos.^{1, 2} Por este motivo, constituye un componente importante en los programas de vacunación.³ En la actualidad, existen además vacunas BCG candidatas recombinantes, en evaluación de modelos animales, para medir respuesta inmune.⁴ Aunque existen países desarrollados que no han realizado la universalización de la vacuna BCG en su programa de inmunización,⁵ se aplica, en general, entre el nacimiento y los 2 meses de edad,⁶ y la OMS la incluye en su programa ampliado de Inmunización (PAI), al nacimiento.

En Cuba, la vacunación con BCG se administra a todo recién nacido, como establece el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis⁷ que se integra al resto de las actividades del sistema nacional de salud (SNS), con un fuerte componente en la Atención Primaria de salud (APS). Es la primera vacuna que se administra como parte del PAI, con una gran cobertura y vigilancia de efectos adversos.^{8, 9} Existen países, donde el PAI propone una reinoculación de esta vacuna en edades posteriores, a los 5 ó 10 años (por ejemplo, Ecuador). Sin embargo, es necesario continuar desarrollando, aún más la vigilancia epidemiológica.

Se ha señalado, en modelos experimentales en animales, que la respuesta inmune específica es una respuesta CD4+, con expresión de quimoquinas, citoquinas inflamatorias y citoquinas TH1 relacionadas.¹⁰ Según nuestro criterio, la vacuna BCG está constituida por un inmunógeno particulado, y, como tal, debe dar una respuesta inmune fundamentalmente celular. Esta respuesta en el recién nacido se caracteriza por:

- La aparición de una pápula por los factores de reclutamiento celular; quimiotaxis, proliferación celular e

inhibición de la migración celular.

- La ulceración de la lesión, lo cual se justifica por la producción de citoquinas y la actividad de las células inmunes, factores éstos que, en su conjunto, se denominan de daño tisular por necrosis y/o apoptosis.
- La producción de un tejido de granulación como mecanismo reparador de la pérdida de sustancias del período precedente.

Desde el curso 2000-2001, hemos trabajado en cursos electivos de pregrado con estudiantes cubanos y latinoamericanos en escenarios docentes intra-Universidad, [11](#), [12](#) en la Cátedra de Extensión Universitaria. Pretendemos, ahora, ampliar estos escenarios a la comunidad, como parte de la universalización del aprendizaje de Inmunología Médica, desarrollando la Inmunoepidemiología entre estudiantes, profesores y el resto de la comunidad.

El presente trabajo pretende contribuir a este desarrollo. Nuestro objetivo específico es inspeccionar las características de la huella de la vacunación BCG aplicada al nacimiento, en un grupo de estudiantes de Medicina, lo cual pudieraresponder a la pregunta ¿Será la caracterización de la huella cuali y cuantitativa un indicador eficaz de potencialidades inmunológicas del recién nacido de forma temporal o permanente?

METODOS

Se trata de una investigación descriptiva de corte transversal, retrospectiva, para la huella del BCG y comparativa para el subgrupo de estudiantes de curso electivo de la Facultad Miguel Henríquez, para el inmunosistema de superficie del virus productor de la hepatitis B.

La población de estudio estuvo constituida por estudiantes de Medicina del curso 2004-2005 de las Facultades Salvador Allende (n=86), Miguel Enríquez (n=8) y Escuela Latinoamericana de Medicina (n=29), para un total de 123 estudiantes del 4º. semestre del curso 2004-2005, de edades comprendidas entre 18 y 20 años.

Los criterios de inclusión fueron: La participación voluntaria de los estudiantes en la investigación, en los cursos lectivos que impartimos en el 2004-05 en las distintas Facultades del Instituto Superior de Ciencias Médicas en el cuarto semestre, donde existiese la certeza documental de que hubiesen sido vacunados. Se excluyeron todos aquellos que no cumplieran estos requisitos.

Se estudió la presencia de la huella del BCG que se les administró al nacimiento como parte del PAI. Desde el punto de vista cualitativo, se identificó presencia o no de ésta, se midieron los diámetros transversales y longitudinales de las lesiones residuales, y se informó el promedio de ambas lecturas.

A un subgrupo del total de estudiantes, el de la Facultad Miguel Enríquez, (n=8), que participó en un curso problémico de Inmunopatología, se lerealizó un estudio de respuesta inmune cuantitativa contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), y se midieron anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti HBs) por un método cuantitativo inmunoenzimático (ELISA) tipo *sandwich*, que es parte del método para cuantificación del inmunosistema de superficie del virus de la hepatitis B, obtenido, producido y validado en nuestro Departamento. [13](#), [14](#), [15](#)

Se expresaron los valores en promedio, desviación *standard* (DS) y coeficiente de variación(CV %).

RESULTADOS

Total de estudiantes a quienes se les analizó la presencia de huella del BCG aplicado en la etapa de recién nacido, como parte del Programa Ampliado de Inmunización y características cuali y cuantitativas de la misma: 123

Desde el punto de vista cualitativo en 103 de 123 (83,7%) de los estudiantes que habían recibido el BCG se logró identificar huella de la vacuna. Los resultados por Facultad y totales se exponen en la Tabla 1.

Los resultados de la cuantificación de anti-HBs, en los estudiantes de la Facultad Miguel Enríquez, se exponen gráficamente en la Figura 1.

DISCUSION

Como se observa en la Tabla 1, las altas desviaciones *standard* justifican los altos coeficientes de variación, siempre mayores a 20%. En estudios grupales homogéneos en cuanto a edad y género, hemos observado resultados similares ¹⁶ ¿Cómo explicar estos coeficientes de variación? En este análisis se deben tener en cuenta varios elementos: 1ro. La aplicación de la vacuna es evidente, pues tiene la huella; 2do. Técnicamente, que haya sido aplicada correctamente. Este aspecto es difícil de precisar, máxime en un estudio retrospectivo; sin embargo, el entrenamiento del personal médico o paramédico que la aplica habitualmente, es inobjetable; 3ro. Que los factores inmunológicos que justifican la huella de la vacuna aplicada en condiciones *standard* y de buenas prácticas, tienen una base genética que es totalmente individual; ello demuestra, a nuestro juicio, como elemento más poderoso, la gran desviación *standard* observada; es decir, cada persona tiene un genoma diferente y 4to. El otro aspecto sería la técnica de lectura, que aún cuando, no está exenta de errores, su instrumentación y método de lectura, no podrían explicar tan grandes desviaciones. Nos proponemos en los próximos cursos, como parte de un proyecto de investigación de nuestro Centro, realizar conjuntamente con nuestros estudiantes de Medicina y sus tutores, estudios prospectivos a niños de diferentes edades; y donde no aparezca huella del BCG, estudiar la respuesta inmune *in vivo* e *in vitro* para otras vacunas del PAI.

Reiteramos que es de destacar en este trabajo, cómo a un grupo de estudiantes de la Facultad Miguel Enríquez, que participó en un curso problémico de Inmunopatología se les realizó un estudio de respuesta inmune cuantitativa contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). A estos estudiantes se les había aplicado una dosis de refuerzo de vacuna de hepatitis B, a dosis simple, de 20 µg y en todos ellos, que tenían respuesta al BCG, tuvieron también una magnífica respuesta de memoria inmunológica al HBsAg. ¿Cómo responderán los niños que no tengan respuesta al BCG? Nos proponemos estudiar la respuesta *in vitro* e *in vivo* a otras vacunas en niños con insuficiente respuesta al BCG y no sólo a los que participen en el estudio, sino también a sus padres, teniendo en cuenta la marcada influenciagenética en la respuesta inmune.

ABSTRACT

Characterization of the vaccination print with the BCG, administered at birth in students of Medicine. With the aim of knowing the qualitative -quantitative characterization of the vaccination print with the BCG administered at birth, as indicator of immunologic potentialities in a temporary or permanent way, we have carried out a work in students of Medicine, of ages between 18 and 20 years, presence was identified or not of print and the transverse and longitudinal diameters of the residual lesions were measured, being informed the average of both readings. To a subgroup, it was carried out quantification of antibodies anti HBs by means of an immunoenzymatic method, after a booster dose of 20 µg of hepatitis B vaccine. In 103 of 123 (83,7%) of the students that had received BCG it was possible to identify print of the vaccine, with a diameter average of 7.74mm, DS 3.85 and CV of 49.7 %

The immunologic factors that justify the print of the vaccine applied under standard conditions and of good practical, they have a genetic base that is completely individual that explains, the great standard deviation observed, In the group to which was quantified, anti HBs, all had response to the BCG, and they also had, a good immune response to the HBsAg (987±240 UI/L average). We intend, as part of a project of investigation of our Center, to carry out prospective studies to children of different ages; and where print of the BCG doesn't appear, to study immune response for other vaccines of the EPI.

Key words: BCG, immune response, immunologic memory, anti-HBs, BCG print.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Bannon MJ, BCG and tuberculosis. Arch Dis Child. 1999; 80: 80.
- 2 Tripathy SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. In: International Union Against Tuberculosis (Ed) Proceedings of the XXVith IUAT World Conference on Tuberculosis and Respiratory Diseases. Singapore: Professional Postgraduate Services International; 1987, p. 69.
- 3 ColditzGA, Berkey CS, Mosteller F, BrewerM, Wilson E, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: met analyses of the published literature. Pediatrics. 1995; 96: 29-35.
- 4 Dennehy M, Williamson AL. Factors influencing response to foreign antigen expressed in recombinant BCG vaccines. Vaccine. 2005; 23 (10): 1209-24.
- 5 Romanus V, Svensson A., Hallander H.O. "The impact of changing BCG Coverage on tuberculosis incidence in Swedeshborn children between 1969 and 1989". Tubercle and Lung Disease. 1992; 73: 150-16.
- 6 Artan R, Erol M, Velipasaoglu S, Yegin O The effect of concurrent use of hepatitis B and Bacille Calmette-Guerin vaccination on anti-hepatitis B response Saudi Med J. 2004 Dec;25 (12):1939-42.
- 7 Marrero Figueroa A. Tuberculosis: situación actual en el contexto mundial y nacional. RESUMED. 1998;11 (4):196-209.
- 8 Berdasquera CD, Suárez LCL, Jiménez S L. Vigilancia de efectos adversos a vacunas. Un problema de salud en la comunidad. Rev Cubana Med Gen Integr. 2000;16(4):379-83.
- 9 Galindo MA, Galindo B, Pérez A, Delgado G, Santín M. El sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación. La Habana: MINSAP; 1999, p. 5-11. (Cruz G. Eventos adversos a VA MENCOG BC. La Habana: Facultad de Salud Pública; 1999, p.6-39).
- 10 Mitsuyama M, Akagawa K, Kobayashi K, Sugawara I, Kawakami K, Yamamoto S. [Up-to-date understanding of tuberculosis immunity]Kekkaku. 2003;78 (1): 51.
- 11 González RG, González Griego A, Ramírez AV, González R VE. Estudio de inmunidad en Estudiantes de Medicina paraguayos. Presentado en Jornada Nacional de la Colaboración Médica en Asunción. Paraguay: Abril, 2005.
- 12 González Griego, A. Cursos electivos de Inmunopatología. Extensión Universitaria. ICBP Victoria de Girón. Universidad Médica de La Habana. Cursos 1999 a 2005.
- 13 Ramírez Albajés V. González Griego A, Alerm A, Izquierdo M. Immunoenzimatic method for the quantification of anti-HBs BiotecnolAplicada. 1993; 10: 17; 6.
- 14 González Griego A, Alerm A, Vega I, Ramírez V. Quantification of the surface antigen of HBV (HBsAg) in

biological simples for healthcare and preparative purposes . *Biotechnol Aplicada*. 1993; 10: 17;7.

15 Izquierdo M. Validación de un sistema inmunoenzimático (ELISA) para la cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepa-titis B (HBsAg). *Biotecnología*. Habana 94: 1994, v.2, p. 42.

16 Ramírez Albajés V, González Griego A, Alerm A, Vega I. Seguridad de la vacuna cubana Heberbiovac HB en poblaciones de América, Europa, Africa, y Asia. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2000; 19(1): 26-32.

ANEXOS

Tabla 1. Características de la huella del BCG aplicado al nacimiento en el total de estudiantes

| Características de huella del BCG | | | | | |
|--|-----|----------------------------|--------------------------|-----------|-------------|
| | | Cualitativas | Cuantitativas | | |
| <i>n</i> | | <i>Presencia de huella</i> | <i>Diámetro promedio</i> | <i>DS</i> | <i>CV %</i> |
| | | <i>(mm)</i> | | | |
| <i>Total</i> | 123 | 103/123 (84%) | 7.74 | 3.85 | 49.7 |
| <i>Fc. SA</i> | 86 | 72/86 (86%) | 7.09 | 2.61 | 36 |
| <i>ELAM</i> | 29 | 23/29 (79%) | 9 | 8 | 88 |
| <i>Fc. ME</i> | 8 | 8/8 (100%) | 10.07 | 3.15 | 31 |

Niveles anti-HBs y cicatriz BCG

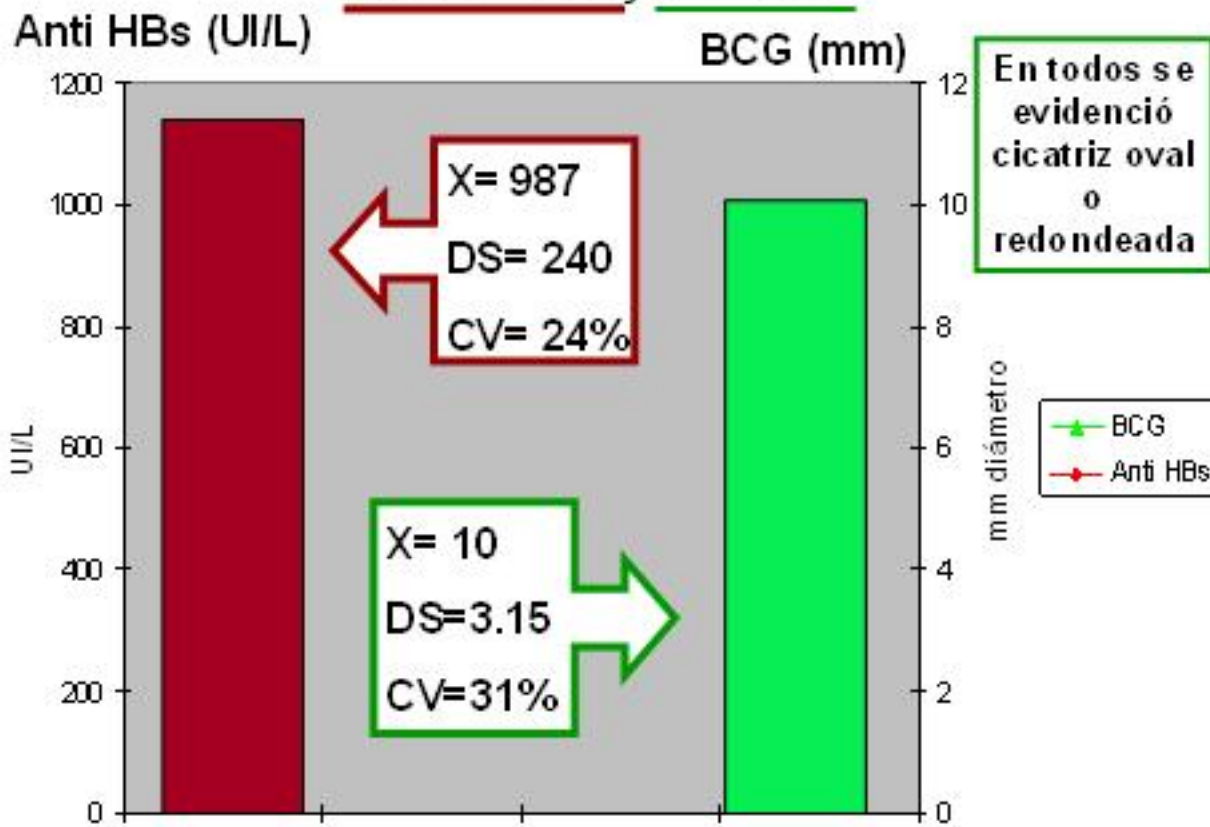


Figura 1. Respuesta de memoria de antiHBs: (valor promedio X: 987 UI/L, DS240 y CV 24%; Evidencia de huella del BCG en 100%, diámetro promedio del horizontal y transversal, 10 mm, DS 3.15, CV 31% .