

11212

6 2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Curso de Especialización en Dermatología

Centro Dermatológico S.S.A. "Dr. Ladislao de la Pascua"

Director: Dr. Fernando Latapí C.

**MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA VACUNA**

**B.C.G. A PROPOSITO DE UN CASO**

**TESIS DE POST-GRADO**

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

Presenta la Dra.

**María Eugenia Moreno Aguilar**

México, D. F.



1980-82



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

- I. INTRODUCCION
- II. DEFINICION
- III. SINONIMIA
- IV. GENERALIDADES
- V. BACTERIOLOGIA
- VI. INMUNOLOGIA
- VII. MANIFESTACIONES CUTANEAS
- VIII. CASO CLINICO
- IX. DISCUSION
- X. BIBLIOGRAFIA

## I N T R O D U C C I O N

La exitosa vacuna (B.C.G.) de León Charles Albert Calmette (1863-1933) y Camille Guérin (1872-1961) del Instituto Pasteur, París, fue utilizada para vacunación humana en 1921- y a partir de esa fecha ha continuado la inmunización en gran escala.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud el nombre internacional que debe recibir dicho biológico es el de Vaccinum Tuberculosis Cryodesiccatum es una preparación la cual contiene bacterias vivas derivadas del cultivo de la cepa original Mycobacterium bovis, existe evidencia considerable que la inmunización en el hombre con tal vacuna, proporciona un grado substancial de protección contra la infección tuberculosa; sin embargo no siempre resulta inócua. Por suerte los efectos colaterales manifestados por la BCG son poco frecuentes, a pesar de eso es innegable su existencia por lo que resulta de vital interés tener un panorama general de la entidad, inicio de la misma, evolución, etiopatogenia, terapéutica y diagnósticos diferenciales.

No menos importante es el conocimiento de los recursos con los que se cuenta en la actualidad con el fin de ubicarse en la patología a tratar; conocer las edades en las que

ciertas manifestaciones son habituales.

Desde el punto de vista dermatológico, si bien es cierto que los efectos indeseables de la vacunación tienen una expresión mínima, no por tal motivo serán de menor interés, por el contrario es indispensable estudiar más a fondo su verdadera etiología, y de esa manera evitar complicaciones más severas.

Por otro lado vale la pena saber el o los mecanismos de acción de la vacuna y por ende deducir las indicaciones de la misma.

En cuanto a panorama epidemiológico, es bien sabido que en nuestro país la Tuberculosis pulmonar es endémica, por lo que se hace hincapié en que varias de las lesiones expresadas posterior a la vacunación con BCG son reacciones que nos indican existencia de un foco latente que de acuerdo a las circunstancias del paciente puede crear dificultades.

DEFINICION.- Son complicaciones o reacciones que se presentan posterior a la inoculación del biológico, que semejan un cuadro tuberculoso cutáneo de morfología diversa, la cual varía desde la presencia de nódulos a francas placas ulceroinfiltrativas acompañadas de compromiso ganglionar, en personas con terreno predisuesto llámese activación de un foco fímico latente o deficiencia del sistema inmunológico, de evolución benigna y de respuesta satisfactoria a la terapéutica.

SINONIMIA.- B.C.G.-osis, B.C.G.-itis, Síndrome crónico de B.C.G.-itis.

## HISTORIA DE LA VACUNACION BCG.

En base al descubrimiento del agente causal de la tuberculosis por Koch en 1882, se efectuaron varios trabajos -- con el objeto de encontrar la manera de producir una vacuna - eficaz contra dicha enfermedad. Entre estos trabajos se encuentran los realizados por Cavagnis en 1886, quien llevó a - cabo el primer intento de vacunación con bacilos tuberculosos vivos; los realizados por Marfan; Hericourt, Richet y Graucher empleando bacilos del tipo aviario; los hechos por Dem--siki y Sato con bacilos muertos por calor el primero, y el se gundo por desecación. Mc Fayden, Graucher y Martin lo inten- taron con bacilos envejecidos de virulencia atenuada. Shiga- hacía perder la ácido resistencia del bacilo, mediante culti- vos en medios colorantes (citrasina y tripafavina), con el ob- jeto de hacer perder la virulencia.

Vallée y Rosignol notaron que los bovinos que daban - la tuberculinorreacción positiva, presentaban cierta resisten- cia a reinfecciones con el bacilo tuberculoso, de tal manera- que los llevó a pensar que podría lograrse la prevención de - la enfermedad, por medio del empleo de gérmenes vivos de viru- lencia atenuada.

Calmette y Guérin observaron que los grupos bacila- res se desintegraban cuando al medio se agregaba bilis; supu- sieron que a partir de Mycobacterium tuberculosis se podría -

obtener un nuevo tipo de germen. El 7 de febrero de 1908 -- efectuaron el primer cultivo de bacilos del tipo bovino, a partir de una cepa cultivada por Nocard (1902). El medio de cultivo fue preparado con papa tratada durante tres horas con una solución de bilis de buey y glicerina al 5% a una temperatura de 75 grados centígrados.

Posteriormente efectuaron pases en nuevos medios de cultivo en lapsos de 15 días; después de 15 pases notaron que 1 mg de bacilos inyectados por vía intraperitoneal al cobayo causaba tuberculosis visceral, pero de evolución retardada.

Ya para 1910 y después de 30 pases, los bacilos ya no eran patógenos para los bovinos, en cambio seguían siendo para los equinos y roedores.

No fué sino hasta los 230 pases, al cabo de trece -- años de trabajo, que se logró la obtención de una cepa de bacilos tuberculosos con las características deseadas, es decir, bacilos de virulencia atenuada, no tuberculógenos fijos e -- irreversibles, que producían defensas contra tuberculosis en los animales a los que administraba, como se comprobó en numerosos trabajos experimentales, el primero de ellos efectuado por el mismo Calmette, quien comprobó que las terneras vacunadas con BCG resistían la tuberculosis, de tal manera que un año después podían resistir la inyección intravenosa de bacilos tuberculosos virulentos.



Calmette empleó el término de "premonición" a la resistencia que el individuo vacunado con BCG presentaba a la infección tuberculosa, dicho vocablo fué creado por Edmond -- Sergent para designar el estado de defensa a la sobreinfección en que se encuentra el organismo cuando está parasitado con Sífilis o Paludismo.

Comprobada ya la inocuidad del bacilo Calmette-Guérin se hizo la primera aplicación al hombre en la ciudad de París en 1921. El candidato fué un pequeño que por sus condiciones, se encontraba en peligro de contraer la enfermedad.

Calmette y Weill Hallée prosiguieron vacunando y lograron inmunizar a 230 lactantes y más tarde en 1924 en la Academia de Medicina demostraron el éxito alcanzado en sus investigaciones clínicas y experimentales.

A partir de 1924, se expandió la vacunación BCG a otros países, pero en 1929 fue interrumpida a causa de la catástrofe de Lübeck, en la que por una confusión, un gran grupo de pequeños recibieron bacilos tuberculosos humanos en lugar de BCG. La mayoría de los niños contrajeron la enfermedad y varios de ellos fallecieron; afortunadamente el caso se dilucidó y se hizo del conocimiento público la realidad de los hechos evitándose de esa manera el desprestigio de la vacuna.

El empleo del BCG en campañas masivas de vacunación,-

ha sido posteriormente aprobado y recomendado en numerosos - congresos y reuniones médicas, como son: Conferencia Internacional de Tuberculosis de Oslo (1930), Academia de Medicina - de París (1931), el 6° Congreso Panamericano de la Tuberculosis (1944).

En 1929 el Dr. Alfonso Castrejón, quien estudiaba en el Instituto Pasteur de París condujo a México una cepa de -- BCG bajo su responsabilidad, propuso la realización de experimentos antes de iniciar la vacunación y más tarde formuló un plan de vacunación pero limitado únicamente a los hijos de madres tuberculosas, dicha idea no se llevó a cabo pues fue removido de su cargo de Director del Instituto Nacional de Higiene. En el mismo año el Dr. Octavio Rojas Avendaño recibió del mismo Instituto Pasteur otra cepa de BCG, y se tienen noticias que desde 1926 fue traída a México una cepa BCG por el Dr. Escondría proporcionada por el mismo Calmette, también se sabe que por aquellos años se hacían resiembras de las cepas - en medios de Sauton y papa glicerinada.

En 1924 el Dr. Alberto P. León presentó un trabajo titulado "El BCG debe emplearse en México como una medida de -- profilaxis de la Tuberculosis" en el que propuso a dicha vacuna como el medio más adecuado en nuestro país para la lucha - antituberculosa, así como el estudio científico de la misma; - iniciándose más tarde los estudios preliminares para el empleo de BCG en el país a cargo del citado Dr. León y en 1949-

se inauguró el Laboratorio de BCG y de la Oficina de Control-Clinico de BCG encargados de la producción y control de la vacuna, respectivamente.

Dicho laboratorio fué sometido a la crítica de la Comisión de Peritos sobre Normalización Biológica de la O.M.S.; juicio el cual resultó aprobado.

Por otra parte la vacuna fué sometida a un estudio -- comparativo con la preparada en los laboratorios de la I.T.C. de Copenhague, Din., en donde se comprobó que su calidad y potencia era semejante prácticamente a la elaborada en dicho -- país.

La cepa utilizada por el laboratorio de BCG de México procede del Instituto Pasteur con la signación 870-serie-1, - recibida el 6 de enero de 1949 y sometida inmediatamente a la determinación de pureza, inocuidad y potencia; la cepa se conserva mediante resiembras bisemanales en patata caldo glicerinado durante 2 meses y en patata bilis glicerinada por el mis-mo lapso, en forma alterna.

En 1949 posterior a la muerte de varios niños en el - Hospital Infantil de México causa atribuida a la vacunación - BCG, desencadenó una campaña periodística desfavorable para - la misma, que produjo tal hostilidad por parte del sector pú- blico y cuerpo médico, que culminó con la suspensión de la -- campaña de vacunación en noviembre de 1950. Fué así como el-

país sufrió un retraso de casi 10 años, y no fué sino hasta 1959 cuando la dirección General de Higiene Escolar de la S.E.P. a través del dispensario antituberculoso escolar reinició la vacunación en masa en D.F., extendiéndose a los Estados de la República en 1962, y diez años más tarde se utiliza la cepa Danesa, 1331.

## B. C. G.

B.C.G. (Bacilo Calmette-Guérin) se deriva de una cepa de Mycobacterium bovis atenuada a través de los años mediante cultivos en serie (231 pases) enriquecido o no con bilis de buey; se ha utilizado como vacuna contra la tuberculosis humana desde 1921. Ha sido aplicada extensamente en diversos países y el número de individuos vacunados a la fecha sobrepasa los 500 millones.

Actualmente existen muchas vacunas BCG disponibles en todo el mundo y todas ellas derivadas de la cepa original pero varían en inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad; la variación probablemente ha sido el resultado de los cambios genéticos de la cepa bacteriana, las diferencias en cuanto a la preparación de la misma, vías de administración, idiosincrasia y el ambiente son factores importantes que influyen en las características antes mencionadas; se dispone de vacuna tanto líquida como liofilizada cuyo objetivo es el de proporcionar resistencia a la infección tuberculosa en forma de inmunidad celular, lo cual se ha probado que es más efectivo -- con la presencia de bacilos vivos, por lo tanto una dosis de vacuna BCG debe contener el mayor número posible de organismos vivos con un mínimo de bacilos muertos aunque éstos últimos realizan la reacción de hipersensibilidad a la tuberculina, sin embargo provocan lesiones más severas en el sitio de aplicación.

Las cepas más frecuentemente usadas en estos tiempos son: cepa japonesa Tokyo 172 y la Danesa 1331, ésta última - utilizada en México a partir de 1972, por ser la más efectiva y con menor índice de complicaciones, las suspensiones de vacunas se preparan todavía de acuerdo con el método original - formulado hace varias décadas, los adelantos recientes se han referido principalmente al detalle cuantitativo.

### PREPARACION DE LA VACUNA

#### Medios de Cultivo

Para mantenimiento de la cepa se utiliza el medio de Sauton papa (sales minerales, ácido cítrico, glicerina y asparagina, con pH de 7.2).

Para producción se utiliza medio de Sauton.

Para control bacteriológico medio de caldo tioglicolato y medio de Sabouraud.

Para cuenta viable medio de Ogawa. (medio sólido con huevo coagulado).

Para control de contaminación ambiental medio de glosa sangre y chocolate.

#### Semilla

Origen Cepa 1331 del Staten Seruminstitute de Copenhagen Dinamarca. Esta cepa se recibe liofilizada y se reconstituye con agua destilada o solución salina, para efectuar -- esta operación es necesario efectuar la desinfección externa-

de la ampollita rompiendo la ampollita con un trozo de polietileno con el fin de evitar la entrada brusca de aire, ya que se encuentra al vacío. Posteriormente se siembra 0.1 ml de la suspensión en Sauton papa, se incuban a 37 grados centígrados, en este primer paso el desarrollo se presenta a los 40 ó 45 días, de esta operación se efectúan nuevos pases a medio de Sauton papa, en estos pases el desarrollo se lleva a cabo en aprox. 7 a 12 días, esta cosecha temprana es importante para asegurar buena supervivencia después de la liofilización, a partir de estos cultivos se hacen trasplantes de los velos que se forman en la parte líquida del medio a matraces que contienen medio de Sauton, este pase se denomina Sauton I, presenta desarrollo alrededor de los 11 días, edad a la cual son transferidos a un segundo matraz de Sauton a partir del cual después de 8 días se hace la separación de la masa bacilar.

### Producción

De los matraces Sauton II se seleccionan aquellos que presentan crecimiento abundante y homogéneo, se colocan en el refrigerador durante 30 min. y se procede a tomar muestras de la parte profunda del cultivo, se escogen los medios de cultivo que tengan un pH de 7.4 a 7.6, se procede a efectuar filtración para separar masa bacilar y se lavan con glutamato de sodio al 1.5% de agua, comprimiendo la masa con el fin de extraer la mayor cantidad de líquido y obtener un pastel de masa bacilar dentro de cada matraz de molido; agitando lentamente

te con bolas de acero hasta disgregar completamente, una vez conocidos los resultados de las pruebas se seleccionan las -- suspensiones para efectuar la mezcla final y se diluye el doble para obtener la suspensión de trabajo cuya concentraciones de 10 mg/ml.

La dilución final se distribuye en cantidades de 0.5 ml por ampolleta, esta operación se efectúa con una llenadora automática y en una mesa de flujo de aire laminar pasando de inmediato a la cámara de liofilizadora permaneciendo aprox. - 20 a 23 hrs., posteriormente se efectúa el sellado al vacío - de las ampolletas e inmediatamente se hace la comprobación - del vacío; de cada lote se separan 40 ampolletas que van a -- ser utilizadas para las pruebas de control interno, en todas las etapas de fabricación y control se evita la luz natural.

Pruebas de control. Comprenden prueba de identidad, - de contaminación, inocuidad a cobayos, la estimación de la ma sa bacilar total (opacidad, peso en seco), viabilidad (adsorción de oxígeno, tasa de germinación, recuento de colonias), - termoestabilidad, humedad y una muy importante es la prueba - de potencia (tuberculina) y ésta nos reporta el grado de pro- tección de la vacuna inyectada; todas éstas pruebas tienen -- particular importancia para asegurar la uniformidad de los lo tes.



## VIAS DE ADMINISTRACION

1.- Vía oral (Método de Calmette) este método fué utilizado desde 1921 en los niños recién nacidos y fué abandonada debido a la alta incidencia de otitis media.

2.- Vía transcutánea

a) Escarificación (Método de Negré y Betrey) aplicado en la región deltoidea, con una aguja roma se practican dos - escarificaciones horizontales paralelas, con una separación - entre sí de 2 a 2.5 mm, y otras dos en sentido vertical, a - igual separación hasta obtener sangrado mínimo y se coloca -- 75 mg de gérmenes por ml.

b) Multipuntura (Método de Rosenthal)

c) Intradérmico (Método de Walgreen)

d) Intralesional

e) Tópico

3.- Intravenoso4.- Intrapleurial

## RECOMENDACIONES PARA EL USO DE VACUNA BCG

La inmunización con BCG debe considerarse seriamente en los siguientes grupos:

- (1) En niños tuberculinonegativos en contacto íntimo con personas bacilíferas.

- (2) En grupos de individuos sanos que viven en zonas-endémicas.
- (3) Personal tuberculino negativo con riesgo elevado de exposiciones repetidas al bacilo.

### Contraindicaciones

BCG está proscrita en las siguientes condiciones:

- a) Individuos inmunodeficientes.
- b) Personas bajo terapia inmunosupresora.
- c) Infecciones de la piel.
- d) Quemaduras.

### Complicaciones

Una inyección intradérmica correcta de una vacuna potente produce una úlcera superficial, rara vez abierta, que por lo común queda cubierta por una costra, la cual cura y en su lugar aparece una cicatriz redonda permanente, muy levemente excavada, con un diámetro de aproximadamente 4 a 8 mm. Por ser este el curso normal de la vacunación no se le debe considerar como una complicación. Con una dosis excesiva la lesión local y la cicatriz pueden ser considerablemente más amplia y de tamaño irregular; una dosis baja de vacuna es posible que en una proporción sustancial de los vacunados no muestre cicatriz alguna.

Ocasionalmente se observan complicaciones locales como son: linfangitis severa, abscesos subcutáneos, úlceras pro

fundas y extensas cicatrices queloides e hipertróficas muy -- desarrolladas, dichos efectos colaterales se ha observado -- que son causados en su mayoría por una inyección demasiado -- profunda a una dosis elevada; la aparición de Lupus vulgar se produce poco, y por lo común responde bien a la terapia anti-fmica.

Las reacciones regionales de las más comunes se en- - cuentra adenitis, la cual en la mayor parte de las personas- vacunadas pasa desapercibida, sin embargo en cierto porcenta- je la palpación de la región revela adenopatías, las cuales - en un momento dado se hipertrofian exageradamente que puede - existir confusión y pensar en un problema maligno (linfoma o leucemia); en otros casos el proceso ganglionar adquiere ca- rácter supurativo, seguido por adhesión de la piel y fistuli- zación. La tasa de incidencia de esta complicación guarda es- trecha relación con la edad del niño y la dosis de vacuna con la cepa BCG, típicamente se produce cuando una dosis perfecta- mente tolerada en niños mayores se aplica a la cobertura de - recién nacidos o cuando una vacuna más potente, bien tolerada en otros países, se incorpora a un programa donde anteriormen- te se utilizaba una vacuna menos potente.

Poca duda cabe de que un factor asociado a las compli- caciones es la técnica de vacunación imprecisa; si los vacuna- dores están acostumbrados a una vacuna de baja potencia, vir- tualmente sin complicaciones, se muestran menos prudentes res-

pecto de la dosis excesiva; cuando la misma técnica imprecisa se utiliza para una vacunación más potente, o en un grupo de edad más susceptible invariablemente se producirán reacciones adversas.

En cuanto a las complicaciones generales como son: osteomielitis, osteftis tuberculosa, hepatitis granulomatosa, tuberculosis diseminada y otras más están íntimamente relacionadas con el estado inmunológico del huésped.

## BACTERIOLOGIA

Generalidades. Las mycobacterias son bacterias que se tiñen con dificultad, pero una vez teñidas resisten la decoloración por los ácidos o alcoholes, por ende resulta de gran interés conocer su origen y el por qué de su nombre.

Existe una clasificación elaborada en 1943 por Waksman y Henrici, vigente actualmente. La mycobacteria pertenece al Orden Actynomicetales. Familia Mycobacteriaceae. Género Mycobacterium. Micobacterias productoras de tuberculosis: M. tuberculosis, M. bovis, M. avium y M. kansasii.

El orden Actynomicetales es uno de los más interesantes grupos taxonómicos de bacterias, ya que engloban no solo importantes agentes patógenos, sino un conjunto de microorganismos muy particulares por su participación en la producción de antibióticos; incluyen bacterias que tienden a formar filamentos ramificados, que en algunas familias llegan a constituir micelios. Los filamentos pueden ser extremadamente cortos como en Mycobacteriaceae, el diámetro varía de 0.5 a 2 micras, más comúnmente menos de 1 micra.

Los filamentos no siempre se observan, porque en ciertas familias tienden a fragmentarse y únicamente pueden ser -

vistos en ciertas etapas de desarrollo o en los tejidos del huésped como en el caso de Mycobacterium. La fragmentación del filamento lleva a la formación de elementos cocoides, - - elongados o difteroides, en algunas familias se forman verdaderas esporas sobre el subsustrato aéreo o en las hifas.

"Son Gram positivos, aunque su reacción con el colorante puede variar con la edad, ácido alcohol resistentes, -- aerobios, facultativamente anaerobios o aerobios".

"Actynomicetales". Son comúnmente aislados del suelo y menos comúnmente de agua dulce. Existen formas patógenas - tanto para el hombre como para los animales, y en un momento dado ser alérgenos en los humanos.

La composición de la pared celular, ha sido ampliamente aceptada como una ayuda en la identificación de géneros. - Cuatro tipos de pared celular se toman en cuenta, aunque han sido propuestas otras.

La relación de bases de ADN también puede ser un auxiliar taxonómico para situar algunos organismos atípicos en el género apropiado.

Los Actynomicetales a pesar de su crecimiento filamentosos son considerados bacterias y no hongos. Las propiedades que los identifican como bacterias son: ausencia de una mem--

brana nuclear, el pequeño diámetro de las hifas, sensibilidad a la lisozima, naturaleza química de la pared celular, sensibilidad a agentes antibacterianos y la presencia de flagelos de tipo bacteriano.

Familia Mycobacteriaceae, bacilos rectos o ligeramente encurvados de 0.2 a 0.6 por 1 a 10 micras, en ocasiones ramificados; que pueden presentar un crecimiento filamentosos o pseudomicelial pero tan frágiles que pequeños traumas los fragmenta en elementos bacilares o cocoides, no fácilmente teñidos por el método de Gram, pero usualmente considerados como Gram positivos, inmóviles, no forman esporas, conidias, cápsula, ni hifas aéreas visibles.

El género incluye formas parásitas obligadas, saprofitas, crecen sobre sustratos muy simples; otros requieren medios más complejos o suplementos alimenticios (micobactina) y otros no han sido aún cultivados fuera de las células vivas. Las especies difieren en cuanto a la actividad de algunas de sus enzimas tales como anudasa, catalasa y otras, todas aerobias, aunque si se siembran dispersas en medio gelosa, algunas especies solo crecen en las profundidades del medio.

El contenido de lípidos de las células y especialmente de la pared celular es alto; en ellos están incluidos ceras que poseen unos componentes solubles en cloroformo llamados micólicos que son como su nombre lo dice ácidos grasos --

con cadenas largas y ramificadas de alrededor de 80 átomos de carbono. Los pigmentos difusibles son raros.

Las colonias de algunas especies son de forma variada de color amarillo o naranja, usualmente debido a pigmentos carotenoides, la formación de los cuales puede requerir o no la exposición a la luz. Los glucopéptidos de la pared celular contienen ácido mesodiaminopimélico, alanina, ácido glutámico, glucosamina, ácido murámico, arabinosa y galactosa (tipo pared IV). Mycobacteria hidroliza el disulfato de fenolftaleína, aunque algunas especies solo lo hacen lentamente.

El crecimiento es lento o muy lento, se producen colonias fácilmente visibles a partir de un inóculo diluido después de una incubación de dos días a ocho semanas a la temperatura óptima de cada especie, que puede ser de 30 grados a 40 grados centígrados. Aunque no se establece ninguna división taxonómica en base a la velocidad de crecimiento, los términos de crecimiento rápido o crecimiento lento se emplean con frecuencia porque facilita la identificación.

Las enfermedades que producen los miembros de esta familia y género incluyen tuberculosis, lepra y otros granulomas, generalmente crónicos, más o menos necrosantes limitados o extensos.

Se encuentran en el suelo, agua, animales de sangre fría y caliente.



El contenido de G + C del ADN está entre 62 y 72 moles por ciento.

Crecedores lentos. Las colonias fácilmente visibles solo aparecen después de 7 o más días sobre medios sembrados con inóculo fresco diluido suficientemente para obtener colonias aisladas. Pruebas de microcolonias positiva y este grupo incluye:

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium bovis

Mycobacterium avium

Mycobacterium kansasii y otros más.

Habitat: los bacilos tuberculosos son esencialmente patógenos y de esa manera es difícil que se multipliquen fuera del cuerpo animal. Los bacilos humanos, bovinos y murinodan origen a la tuberculosis de mamíferos; el aviario es el encontrado principalmente en aves produciendo el mismo tipo de lesiones, aunque puede presentarse espontáneamente en cerdos y bovinos.

Morfología y coloración. Aunque en la descripción del género y familia, ya se han dado datos sobre su forma y dimensiones, hay algunas características peculiares del grupo que vale la pena hacer énfasis: el primero sobre la ácido resistencia, desde que Ehrlich en 1882 mejoró el método lento de

coloración que había ideado Koch por contacto con azul de metileno durante 24 hrs. y usó fuscina como colorante y aceite de anilina como mordente, decolorando los ácidos minerales, se estableció prácticamente el método que ahora se conoce como Método de Ziehl-Neelsen, ya que Ziehl cambió el motor empleando ácido fénico y Neelsen aumentó la concentración de fenol y lo combinó con fuscina, este método pone en evidencia la ácido resistencia.

La ácido resistencia parece ser debida a la presencia en el bacilo de ceras insaponificables que tienen la característica de alcoholes superiores y les fué dado el nombre de micol por Tamura. Es un alcohol que contiene oxhidrilos libres y que actualmente ya no se conoce como micol, sino como ácido micólico. Cuanto mayor es la cantidad de cera soluble en cloroformo que tiene el bacilo, mayor es la ácido resistencia del mismo. El bacilo tuberculoso tiene más de esa sustancia que los bacilos saprofiticos. Sin embargo no puede explicarse totalmente la ácido resistencia por la presencia de ácido micólico ya que una vez extraído éste con solventes aún queda ácido resistencia, en tanto que destruyendo mecánicamente las células, a pesar de conservarse el ácido micólico se hace perder esa característica.

Otras estructuras interesantes son los gránulos de Much, que son formas granulares no ácido resistentes en las que M. bovis puede persistir en los tejidos.

En una ternera inyectada por Much con M. bovis virulento no encontró formas ácido resistentes, pero sí encontró por su método de coloración consistente en una tinción lenta con violeta de genciana anilina durante 24 a 48 hrs. seguido por lugol y decoloración con ácido diluido en los tubérculos encontró un gran número de bacilos finos acompañados de pequeños gránulos redondos, en pares o cortas cadenas que semejan bacilos perlados.

Los gránulos han sido considerados como una etapa del ciclo de crecimiento del bacilo, como formas degeneradas y como artefactos producto de la destrucción del bacilo durante la ejecución del frote. Por otra parte Porter y Legian encontraron que el aspecto granular del bacilo teñido por el método de Ziehl-Neelsen puede ser producido añadiendo 0.5% de NaCl al colorante y así se considera que tanto el aspecto granular como los gránulos de Much podrían ser interpretados como artefactos productos de la insolubilidad del colorante en ciertas condiciones.

Característica que vale la pena mencionar en M. tuberculosis y M. bovis es una peculiar forma de agrupación que Middlebrook, Dubos y Pierce describieron en 1947 al cultivar los bacilos en medios líquidos. Ellos observaron que las cepas virulentas de M. tuberculosis y M. bovis formaban largos cordones en los que los bacilos se agregaban en forma paralela, contrastando con las formas avirulentas en las que no ha-

bía una forma regular de agrupamiento. Bloch en 1950 extrajo un componente lípido de las cepas virulentas, aparentemente responsable de la formación de cordones y por ello se llamó "factor cuerda" que en alguna forma estaba relacionado con la virulencia exhibida por la cepa que lo posea.

Constitución química.- Se ha dedicado un gran esfuerzo para deslindar cuál es la constitución química de los bacilos tuberculosos y hasta donde cada uno de los componentes químicos, llámense lípidos, polisacáridos y proteínas participan en las propiedades peculiares de estos bacilos o en su actividad patógena. Anderson y cols. extrajeron grandes masas de estos organismos con solventes orgánicos y fueron capaces de separar el material lípido en tres fracciones: glicéridos, fosfátidos y ceras.

Los fosfolípidos consistían en dos tipos de compuestos que son los glicerofosfáticos y los inositolfosfátidos. De los primeros el más importante es el difosfotidilglicerol, aparentemente idéntico con la cardiolipina de tejidos animales. En la fracción de inositolfosfátidos hay fosfotidilinositol y compuestos llamados manósidos.

Entre los ácidos grasos saturados existen sólidos como el palmítico y, entre los no saturados, líquidos como el oléico, M. bovis contiene ácido graso líquido saturado llamado ácido tuberculoestearico.

Se han reportado que varias fracciones de lípidos del Mycobacterium bovis inducen la formación de granulomas como son: cera D(23), trehalosa-6, 6-dimicolato (TDM también llamado factor cuerda), pared celular (2,4), esqueletos de pared celular (14), P3 y trehalosa micolato (14,15).

Metabolismo y factores de crecimiento. El pH óptimo en caldo glicerolado al 3% es de 6 a 6.5; pero Ishimori considera que es de 7.4 a 8 para el bacilo tuberculoso humano y -- 5.8 a 6.9 para el bovino, crecen mejor a temperaturas de 37 y 40 grados centígrados.

En cuanto a factores de crecimiento necesarios para el bacilo son en realidad pocos, ya que este organismo tiene gran capacidad biosintética, pero existen una serie de sustancias que son útiles para iniciar crecimiento de pequeños inóculos o para obtener un gran rendimiento en biomasa bacilar. El glicerol, por ejemplo, a concentraciones del 5% mejora el crecimiento de muchos bacilos, pero puede inhibir a M. bovis. A esta característica se refiere cuando los bacilos tuberculosos se clasifican en eugónicos o sea cuando el glicerol estimula el crecimiento; y disgónicos cuando es inhibido.

La glucosa y el ácido pirúvico son buenas fuentes de carbono y energía, con la salvedad de no calentar la primera, ya que la caramelización produce sustancias tóxicas al bacilo; sin embargo asegura Hedgecock que la mejor fuente de carbono-

es el ácido oléico, cuando éste ácido está contenido en el -- Tween 80 no solo proporciona una fuente de carbono, sino asegura el crecimiento disperso. El efecto de la sangre es benéfico cuando se agrega sangre lisada a un medio líquido, sucediendo lo contrario al añadirse a un medio sólido en el caso del bacilo humano, en cambio parece este último un medio para el cultivo del M. bovis como lo propone Tarshis. El suero -- sanguíneo estimula en dos formas: por contener una fracción soluble en etanol y por tener albúmina que absorbe los ácidos grasos tóxicos contenidos en el medio, particularmente cuando éste contiene agar.

El bacilo tuberculoso puede crecer en un medio sintético, pero es preferible un medio semisintético que contenga sales minerales, asparagina, hidrolizado de caseína, albúmina bovina (fracción V) y tween 80 como propusieron Dubos y Davis o glicerol y suero sanguíneo o plasma en el medio de Kirchmer. También se dice que aquellos materiales que contengan vitamina B como el extracto de levadura, jugo de tomate o de col -- son buenos promotores del crecimiento. El extracto de embrión de pollo o yema de huevo y la esfingomielina tienen efecto similar.

Los requerimientos de nitrógeno varían según la especie, pero éste puede ser derivado del nitrógeno amoniacal, como lo hacen M. tuberculosis y M. bovis.

Existen una gran variedad de medios sólidos propues--

tos para los bacilos tuberculosos, basados en la utilización de huevo, sangre o suero. Cada uno de ellos contiene sus ventajas, por lo que se hacen encuestas periódicas para conocer cuáles ofrecen mayor utilidad, sobre todo en el diagnóstico - donde frecuentemente se cultivan productos pausibacilares y - el inóculo ser pequeño. Cuando se sospecha que el agente causal pudiera ser M. bovis es preferible suprimir el glicerol, otro medio empleado es el de papa glicerolada, de papas viejas y ennegrecidas. De los pocos medios con agar que se han propuesto existe el de Tarshis, quien emplea sangre a mayor concentración de la habitual y agrega penicilina. También se puede cultivar el bacilo en embrión de pollo, ya sea en membranas corioalantoideas o en saco vitelino, así como en cultivos de tejidos empleando células Hela o células de ríñon de mono.

Al efectuar el cultivo hay que tener en cuenta algunos detalles técnicos como el riesgo de perder el cultivo, ya sea porque caigan al medio filamentos de algodón, cuyos ácidos grasos pueden inhibir el crecimiento, el jabón, cuando quedan restos en el material de vidrio empleado, así como los restos de detergentes pueden tener efecto similar al algodón.

La velocidad de crecimiento de los bacilos tuberculosos es lento y así Youmans y Youmans calcularon que el tiempo de generación oscilaba entre 14 y 24 hrs. dependiendo del medio empleado.

La apariencia del bacilo tuberculoso en medio sólido es bastante característico por ejemplo en el caso de M. bovis es menos elevado, más húmedo e inhibido por el glicerol (disgónico), las colonias son coherentes, friables y difícil de emulsificar.

Resistencia. Aunque los bacilos tuberculosos tienen o menos la misma resistencia al calor que otras bacterias, es más resistente a los desinfectantes y agentes químicos probablemente por poseer la cubierta cérica que ya se ha descrito. Esta propiedad se emplea en descontaminación y tratamiento de especímenes. El fenol y formaldehído requieren tiempo prolongado para ejercer su acción, en cambio el etanol es más efectivo al igual que la acetona por ser buenos solventes de grasas.

En cuanto a la susceptibilidad a los antibióticos y agentes quimioterápicos, existen numerosos medicamentos efectivos contra el bacilo; sin embargo los más efectivos en la práctica son: estreptomina, ácido paraminosalicílico (PAS) y la hidrazida del ácido nicotínico (INH). Menos comunmente usada es la cicloserina, tiosemicarbamazona, kanamicina, viomicina, etionamida y pirasinamida; la susceptibilidad varía con la cepa y aunque la mayoría de ellas proceden de individuos no tratados son sensibles a: INH, Estreptomina y PAS, se encuentran con frecuencia cepas resistentes a uno o varios de estos quimioterápicos y esto puede presentarse durante el tratamiento y al mismo tiempo pierden su poder de sintetizar catalasa y peroxidasa.



Estructura antigénica. Numerosos han sido los métodos probados para dilucidar la estructura antigénica de las micobacterias, pero ninguno de ellos ha sido satisfactorio -- por diversas circunstancias. Por ejemplo, la obtención de un antígeno homogéneo para reacciones de aglutinación y esto es difícil por su autoaglutinación y la dificultad de disgregar grupos para obtener una suspensión uniforme. Se ha propuesto el fenómeno de Schultz-Dale encontrándose insuficientemente sensible para la tipificación. La hemaglutinación pasiva con glóbulos rojos lanizados ha revelado la naturaleza protéica de algunos antígenos. Los antígenos de pared celular cruzan con Nocardia y Corynebacterium, son de naturaleza polisacárida.

La tipificación fágica también ha sido empleada tanto para la diferenciación de M. tuberculosis y M. bovis. Bates y Fitzhugh propusieron en 1967 el uso de tres fagos denominados A, B y C, de los cuales A lisaba también al bacilo bovino.

Patogenicidad a animales. En condiciones naturales M. bovis produce tuberculosis en el ganado bovino, cerdos, caballos, hombres, ocasionalmente en perros, gatos y borregos, la virulencia de estos bacilos varía con la cepa y con la naturaleza del medio en que se encuentre. En ocasiones se pueden observar cepas naturalmente atenuadas y estos cambios de virulencia pueden ir acompañados o no con modificaciones en los caracteres morfológicos o fisiológicos; por ejemplo las cepas atenuadas que se aíslan después del tratamiento prolon-

gado con INH frecuentemente pierden su capacidad de sintetizar catalasa y peroxidasa.

Se han obtenido también algunas cepas atenuadas por pase a través de medios artificiales, como es el caso del BCG, originalmente virulento que fué atenuado por pases hechos durante varios años en medio de patata biliada y glicerolada.

Se ha observado que la inyección subcutánea de 0.1 a 1.0 mg de bacilo bovino en el conejo causa la muerte en 2 a 3 meses, en tanto que la inyección de 1 a 100 mg de bacilo humano, por la misma vía y en la misma especie animal, nunca dá lugar a una tuberculosis fatal.

Cuando se emplea la inoculación por vía intraperitoneal, ruta que algunos prefieren usar por no presentar lesiones externas peligrosas para el experimentador, la inyección de bacilos tanto humanos como bovinos da lugar a abscesos caseosos locales situados en la pared abdominal; los ganglios superficiales inguinales están agrandados y caseosos; el epiplón está enrollado, engrosado y caseoso; los ganglios portales y frecuentemente los mediastinales son grandes y caseosos, el bazo e hígado pueden mostrar pequeños focos necróticos.

## I N M U N O L O G I A

Inmunología de la infección bacteriana. El contacto huésped-agente da por resultado una serie de mecanismos tanto específicos como no específicos por parte del afectado; dentro de los factores no específicos se encuentran las células fagocíticas (macrófagos circulantes y tisulares) así como - - sustancias químicas que interactúan con el microorganismo para su destrucción, dicho mecanismo es raro que suceda en ausencia de inmunidad específica; existen dos elementos importantes dentro de la misma como son: la inmunidad humoral (anticuerpos) y la inmunidad celular (linfocitos).

Respuesta Humoral. La síntesis de anticuerpos es estimulada por estructuras antigénicas situadas en la superficie de la bacteria, sustancias elaboradas por la misma o detritus del microorganismo resultado de su desintegración. En general la IgM es la primera en producirse, y en una secuencia normal cede el paso a la IgG, dicho anticuerpo es el principal en esta batalla; la IgM parece ser filogenéticamente y ontogenéticamente la primera, además de ser una eficiente opsonina desintegra la bacteria y la aglutina; no menos importante es la gammaglobulina G, es la encargada de la neutralización de los productos tóxicos de la bacteria, se une a las estructuras químicas de la misma eliminándolas y finalmente -

la estimulación de la IgA cuyo papel es proporcionar una barrera protectora en las superficies de las mucosas.

Respuesta celular. Es menos lo que se conoce acerca del papel que desempeña este tipo de respuesta con respecto a la resistencia hacia la infección bacteriana; el modelo de bacteria que frecuentemente se menciona es Mycobacterium tuberculosis, ya que es la más conocida. La inmunidad a la tuberculosis es un fenómeno muy complejo, pero se asienta primordialmente en el desarrollo de inmunidad celular, manifestada como una reacción de hipersensibilidad retardada a la tuberculina.

#### TIPOS DE INMUNIDAD

Inmunidad pasiva. Puede llevarse a cabo pasivamente mediante la administración de células o suero inmunoreactivo o activamente por medio de estímulos antigénicos adecuados para el sistema inmune del huésped. Actualmente se cuenta con sueros hiperinmunes los cuales contienen predominantemente  $\gamma$  globulina G. Este tipo de inmunización es útil en individuos incapaces de formar anticuerpos o en personas sanas en quienes en un momento dado pueden desarrollar enfermedad antes de que la inmunización activa pueda desencadenar la producción de sus propios anticuerpos, dicho suceso se lleva a cabo aproximadamente de 7 a 10 días.

Riesgos de la inmunización pasiva. Las reacciones -- que se presentan tienen diversos grados de severidad que van desde anafilaxia aguda, shock e incluso la muerte por enfermedad del suero con sus típicas manifestaciones clínicas.

Inmunidad activa. Es importante mencionar que esta clase de inmunización se desarrolla más lentamente que el período de incubación de muchas infecciones y por lo tanto debe ser inducida antes de exponerse al agente etiológico. La inmunización activa puede ser llevada a cabo por la administración de materiales vivos o muertos.

Usualmente se utilizan antígenos no viables como pueden ser: componentes estructurales del organismo infectante - los cuales inducen producción de anticuerpos que previenen la infección, o productos detoxificados bacterianos (toxoides) - encargados de la estimulación de antitoxinas, que evitan la enfermedad sin inhibir al agente etiológico patógeno.

Riesgos de la inmunización activa. Puede causar fiebre, mal estado general y eritema en el sitio de la inyección, algunas reacciones son específicas de determinadas vacunas, - por ejemplo linfadenopatía y ulceración en el caso de vacuna BCG, artralgia y artritis postvacunación a rubeola y como estas reacciones existen muchas más a diferentes biológicos.

Vale la pena redundar que este último tipo de inmunización pertenece el tema que nos ocupa: Vacuna B.C.G.

## BACILO CALMETTE-GUERRIN (BCG) E INMUNOTERAPIA

En la actualidad se han efectuado diversos experimentos relacionados a la inmunoterapia del cancer, especialmente con adyuvantes, inmunoestimuladores y drogas con efectos específicos e inespecíficos.

BCG. Es un inmunoestimulador y se ha utilizado ampliamente en padecimientos inmunodeficientes, infecciosos y en especial en cáncer. Se sabe que es una cepa viable de Mycobacterium bovis obtenida por reducción progresiva de su virulencia, en medios de cultivo enriquecidos con bilis de buey.

### MECANISMOS DE ACCION

Mecanismo inmunológico. La primera aplicación clínica exitosa de la vacunación fue contra tuberculosis; se piensa que BCG actúa estimulando sistema reticuloendotelial, dudando si éste es un efecto primario o secundario mediado por células T y B, el factor cuerda atrae macrófagos y los activa aparentemente con la participación de linfocitos. Se ha visto que bajo ciertas circunstancias el bacilo Calmette retarda la presencia, disminuye la incidencia, inhibe el desarrollo e incluso induce regresión de tumores malignos causados por virus o agentes químicos; hallazgos recientes demuestran que en un momento dado estimulan a las llamadas células asesinas, -- las cuales probablemente eliminan diferentes células neoplásicas. Otro mecanismo que se ha postulado es la activación de-

macrófagos quienes evolucionan a células más eficientes en la eliminación de antígenos y complejos inmunes. También son capaces de inducir la participación de otras células del mismo sistema inmune a la lucha contra la proliferación de partículas tumorales.

La formación de granulomas posterior a la aplicación de BCG refleja el tipo de defensa mencionado anteriormente, esta actividad granulogénica se debe a tres familias de glucopéptidos serológicamente activos que según Reggiardo (48) son: A1, B2, B3 y C aislados de Mycobacterium bovis; de acuerdo con los resultados obtenidos de experimentos efectuados en cerdos de guinea, el glucolípido A1 es el más granulogénico.

Mecanismo no inmunológico. BCG puede incrementar el contenido celular por ejemplo: enzimas, aparato de Golgi, lisosomas y de esa manera ser aún más potentes y actuar en algunos carcinógenos, se ha sugerido que para que exista un efecto óptimo es necesario el contacto íntimo entre BCG y células neoplásicas.

Cabe mencionar que no siempre el efecto de BCG es benigno, se ha observado lamentablemente que en ciertas circunstancias induce crecimiento de la tumoración y este hecho se ha relacionado con la presencia de abundantes complejos inmunes, los cuales bloquean la actividad linfocítica.

Un hecho importante es el papel preventivo de BCG en cuanto a cáncer, se ha visto que en niños inmunizados con dicha vacuna presentan menor incidencia de leucemias agudas.

La inmunoterapia se clasifica según Goodnight (25) en:

- 1) No específica
- 2) Específica activa
- 3) Pasiva

La inmunoterapia no específica es la administración de agentes tales como B.C.G. (con células muertas o bacterias atenuadas), factor cuerda (trehalose-6, 6-dimicolato), Coryne bacterium parvum, los cuales son potentes activadores de múltiples mecanismos de defensa del huésped.

La inmunoterapia específica activa es un intento para inducir respuesta inmune específica contra la tumoración por medio de vacunación de células o antígenos tumorales.

La inmunoterapia pasiva es la transferencia de células inmunocompetentes o sueros de un huésped sensibilizado a un paciente con cancer. Existen dos técnicas de terapia para llevar a cabo lo mencionado:

A) Micrometástasis. Aquí BCG se utiliza como tratamiento adyuvante posterior a terapia citoreductiva.

B) Macrometástasis. El bacilo se administra combinado con quimioterapia, es recomendable que en este tipo de terapia, las dosis se proporcionen por períodos ya que podría -



provocar tolerancia inmunológica.

Aplicaciones clínicas. Actualmente el bacilo Calmette-Guérin ha tenido gran auge en cuanto a tratamiento de tumoraciones malignas y de éstas la más experimentada ha sido - Melanoma maligno primario y con metástasis cutáneas con resultados bastante halagadores Wybran (58), Goodnight (24), Micosis fungoide Cohen (9), epitelomas espinocelulares, queratosis premalignas, leucoplasias, verrugas plantares, leucemias-linfoblásticas, linfomas, cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinomas mamarios con lesiones cutáneas, cáncer pulmonar, leucemias mieloblásticas, carcinoma uterino y vaginal, osteosarcoma, neuroblastoma, linfoma de Burkitt, hepatocarcinoma - -- Goodnight (25), enfermedad de Crohn Rahban (46).

Para fines prácticos la vacunación BCG se aplica intralesional a excepción de algunos casos como sucede en enfermedad de Crohn en la cual se prefiere la vía oral, micosis fungoide en donde ha dado mejores resultados tópicamente (ungüento).

Resulta de bastante interés mencionar que la regresión de alguna o varias tumoraciones solo se presenta en pacientes quienes han sido catalogados como inmunocompetentes - de acuerdo a las pruebas de PPD de Mycobacterium bovis y la de dinitroclorobenceno.

## MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA VACUNACION CON BCG

Es bien sabido que las reacciones colaterales de la vacunación con BCG han sido reportadas desde hace aproximadamente tres o cuatro décadas, sobre todo por aquellos países en donde ha sido necesario llevar a cabo campañas masivas de vacunación con el Bacilo Calmette Guérin; estadísticamente dichas complicaciones se presentan en un 5 a 10% de la población total y ocupando un porcentaje aún más bajo se encuentran los efectos adversos diseminados y fatales.

Afortunadamente, las más de las veces se presentan complicaciones benignas de fácil solución terapéutica. Sin embargo el desarrollo patológico tan peculiar de las mismas da cabida a pensar en un proceso inmunopatológico.

Para fines prácticos las complicaciones se clasifican en:

### Específicas

#### 1) Locales

- a) Linfadenitis severa
- b) Abscesos subcutáneos
- c) Ulceras profundas y extensas
- d) Cicatriz queloide e hipertrófica
- e) Lupus vulgar
- f) Tuberculosis verrugosa
- g) Fenómeno de Koch
- h) Líquen nítido

- i) Nevo de Becker
  - j) Epitelioma basocelular
- 2) Regionales
- a) Scrofuloderma
  - b) Adenitis supurativa
- 3) Generales
- a) Osteomielitis
  - b) Osteitis tuberculosa
  - c) Tuberculosis generalizada
  - d) Hepatitis granulomatosa
  - e) Dermatomiositis
  - f) Iridociclitis
  - g) Sarcoidosis
  - h) Eritema multiforme
  - i) Eritema nudoso

#### No específicas

- a) Herpes Zoster
- b) Varicela
- c) Acné vulgar
- d) Eczema deshidroticum
- e) Impétigo vulgar
- f) Pitiriasis rosada
- g) Urticaria
- h) Granuloma anular
- i) Petequias y equimosis
- j) Quistes epidérmicos.

#### Manifestaciones Específicas locales

Dentro del término específico se incluyen todas aquellas complicaciones con hallazgos bacteriológicos, clínicos-

e histológicos característicos (inflamación granulomatosa con sus típicas células epitelioides), los cambios patológicos generalmente son localizados al sitio de inoculación, tomando la forma de infiltración, ulceración, adenopatía y en ocasiones formando abscesos fríos.

Cicatriz queloide e hipertrófica. Es indispensable distinguir perfectamente tanto clínica como histológicamente la una de la otra, en un principio resulta difícil. Queloide crece más allá del traumatismo original, tiene color rosado, forma redondeada, superficie lisa con telangiectasias, dolor o prurito, histológicamente tiene una actividad fibroblástica y ausencia de fibras elásticas, cicatriz hipertrófica aquella cuyo relieve eleva por encima del contorno o superficie de piel circundante, sus bordes se continúan insensiblemente con la misma.

Se han señalado algunos factores que favorecen la evolución de las cicatrices hipertróficas y queloides, su incidencia es mayor en niños reactivos que en no reactivos a la tuberculina, por lo cual es más común que se formen después de la revacunación que en primovacunas según Orges Gonzalez (43), también son más frecuentes en el sexo femenino, y en ciertos grupos raciales como asiáticos y africanos, entre los europeos con queloides se ha encontrado un 10% de historia familiar en la niñez y vejez los queloides son menos frecuentes, también es frecuente observarlos en pacientes tiroidectomizados, acromegalia, sarcoidosis y durante el embarazo;

se ha llegado a la conclusión de que el sitio de aplicación también influye; queloides e hipertróficas son más frecuentes en sitios sometidos a tensión como son: región deltoidea, brazo, mentón, región presternal; según Ruiz Maldonado (49) el sitio óptimo para la aplicación de la vacuna es la región interescapulo vertebral, ya que la incidencia de cicatrices es mínima.

Lupus vulgar. Se han reportado en la literatura mundial aproximadamente 60 casos de dicha complicación y la mayoría de los autores están de acuerdo de que existe una probabilidad biológica de que ciertas cepas de BCG pueden producir lupus vulgaris, otra observación es que el Mycobacterium bovis cultivado en patata-bilis puede tener la misma patogenicidad que cualquier otra cepa causante de tuberculosis, incluso la infección de la piel y ganglios linfáticos producida por el bacilo Calmette-Guérin clínica y patológicamente es indistinguible de tejido granulomatoso tuberculoso, scrofuloderma o tuberculosis colicuativa los cuales con frecuencia preceden a lupus vulgar.

A menudo este padecimiento es diagnosticado tardíamente debido a lo desapercibido de sus síntomas; el reconocimiento de lupus vulgar causado por BCG toma demasiado tiempo y requiere de muchos años de observación de un gran número de personas vacunadas. En general resulta difícil la demostración del agente causal, sin embargo se ha llegado a cultivar de la lesión. Dostrowsky (17), Marcussen (38), Nagaraj (39).

El tratamiento de este tipo de complicación es a base de antifímicos de primera línea (INH, etambutol) a dosis habituales y durante un período de seis meses con curación completa.

Tuberculosis verrugosa. Hay poco que aclarar de esta manifestación clínica, ya que solo hay reportados dos casos y sin comprobación de la etiología, sin embargo, en ambos casos no hubo historia fímica y sí antecedente de inmunización con BCG. Dostrowsky (17).

Fenómeno de Koch. La existencia de dos tipos de reacción ganglionar como es: adenitis simple específica y la adenitis colicuvativa, son de difícil explicación, se sabe que ambas son reacciones al bacilo ácido alcohol resistente. Si a un individuo no tuberculoso mantoux negativo se le aplica vacuna BCG siguiendo todos los lineamientos, y dicha persona -- responde con el desarrollo rápido y severo de los ganglios -- linfáticos e incluso fistulizarse, entonces se cataloga como reacción hiperérgica o segunda fase del fenómeno de Koch.

Líquen nítido. Es una manifestación de las menos frecuentes, pero histológicamente presentó imagen tuberculoide y remisión de la misma con tratamiento antifímico. Dostrowsky (17).

Nevo de Becker. Reporte de un caso, en el cual se -- presentó dicha alteración en un joven de 19 años y con antecedentes de vacunación con BCG en el sitio donde se desarrolló el nevo; la histopatología reveló patrón francamente lupoides.

con células epitelioides especialmente en la periferia, es de importancia mencionar que previo a la presencia del nevo, hubo lesiones nodulares perifoliculares semejando liquen scrofulosorum, no se encontró bacilo tuberculoso, aunque este hallazgo no descarta la etiología mycobacteriana, ya que es bien sabido que cuadros francamente tuberculosos es difícil encontrar el bacilo; más aún en los casos reportados en la literatura de nevos de Becker ninguno menciona la estructura granulomatosa lupoides y sí mencionan los sitios más frecuentemente afectados como son: hombro, cara anterior de tórax, región interescapulovertebral, todos estos lugares son los que se prefieren para efectuar la vacunación con BCG, sin embargo los trabajos publicados sobre nevo de Becker no mencionan inmunización previa. Por lo tanto el nevo de Becker podría corresponder a otra variante morfológica de las tantas formas clínicas de tuberculosis cutánea y tuberculides. Svindland (53).

Epitelioma basocelular. Resulta difícil hablar de esta complicación porque se sabe que entre las indicaciones de la vacunación BCG se encuentra la de ser inmunoestimulador para problemas de neoplasias malignas, sin embargo en Israel reportaron un par de casos de epiteliomas basocelulares en el lugar de aplicación del biológico, con comprobación clínica e histopatológica. Se cree que la posible causa de la degeneración haya sido que en el sitio previo a la implantación de la tumoración, existiera reacción granulomatosa exagerada (con patrón lúpico) aunada a la constante irritación; propiciaron-

dicha manifestación. Ben-Hur (3).

En cuanto a las complicaciones regionales encontramos: escrofulodermia llamado también líquen escrofulosorum y adenitis supurativa.

Líquen Scrofulosorum. Se encuentra clasificada dentro del grupo de las tuberculides, causado por diseminación hematógena del bacilo tuberculoso de foco extrapulmonar, casos clínicos de dicha entidad son difíciles de observar y más aún posterior a la inoculación de BCG; en la histopatología del líquen scrofulosorum es semejante el patrón visto tanto en tuberculosis como en BCG, caracterizado por la presencia de tubérculos dérmicos no caseificados.

En una tuberculide verdadera, siempre está presente infección tuberculosa activa; sin embargo aún quedan dudas acerca de la etiopatogenia de estas complicaciones ya que en los casos reportados no ha habido evidencia de tuberculosis congénita, por otro lado los autores de dichos trabajos han observado esta manifestación en lactantes menores. Dostrowsky (17), Evans (20), Hartston (29).

No menos importante es la adenitis supurativa porque forma parte del complejo primario cutáneo, y dependiendo de diferentes factores como son: estado nutricional, inmunológico, genético; tomará dos rutas, la primera remitir sin dejar secuela alguna y la segunda evolucionar a cualquiera de las complicaciones antes mencionadas.



### Manifestaciones Generales (BCG-osis)

Osteomielitis y osteitis. Henrikson y cols. reportaron cinco casos de osteomielitis por BCG y todos ellos acompañados de lupus vulgar con comprobación clínica, radiológica e histopatológica, cuya topografía en orden de frecuencia es la siguiente: peroné, esternon, codo, radio, astrágalo y fémur, las complicaciones óseas ceden perfectamente bien con tratamiento antifímico durante seis meses. Nagaraj (39).

Tuberculosis generalizada y hepatitis granulomatosa. Estas entidades al igual que Sarcoidosis y Eritema multiforme son complicaciones muy frecuentemente vistas en pacientes inmunodeficientes, en especial con neoplasias malignas y bajo tratamiento con BCG; se ha observado infección persistente -- del Bacilo Calmette-Guérin en los sitios de vacunación, ganglios linfáticos, médula espinal, pleura, tuberculosis miliar, disfunción hepática temporal, la cual puede ser leve o hasta presentar hepatomegalia con ictericia. Es importante mencionar otros factores que influyen en la presentación de estos efectos colaterales por ejemplo para la inmunoterapia el tipo de BCG que se utiliza es diferente al resto de la BCG habitualmente usada, y varía en el número de bacilos viables (90% de organismos) comparado con 1 a 10% del resto de la BCG, la dosis usada en estos pacientes es elevada y el tercer hecho que favorece lo antes mencionado es el sitio de la inyección, y la lesión inoculada; no resulta lo mismo aplicar la vacunación en un melanoma maligno primario que en un recurrente, ya

que el primero es más vascularizado que el segundo, y por ende favorece más la diseminación.

BCG es sensible al tratamiento con INH en un lapso de seis semanas a seis meses, tal es el caso de sarcoidosis y eritema multiforme dichos padecimientos han cedido completamente con tratamiento antifímico, sucediendo lo contrario con las complicaciones antes mencionadas. D'Alessandri (13), Rosenberg (47), Tschen (54).

Dermatomiositis e iridociclitis. Son complicaciones poco frecuentes, especialmente en niños; varias observaciones indican que ambas enfermedades tienen implicación inmunológica, y otros estudios han demostrado que BCG estimula aparato inmune, resulta difícil establecer la relación entre vacunación y dermatomiositis, sin embargo aunque la patogénesis de dermatomiositis es aún desconocida hay contacto íntimo con sistema inmunológico, por ejemplo en pacientes con este padecimiento se han encontrado hipergamaglobulinemia policlonal, factor reumatoide, anticuerpos antinúcleo, anticuerpos anti-músculo esquelético, por otra parte la inmunidad celular parece ser el factor patogénico más allegado según Johnson y Kakulas.

Se sabe que la vacunación BCG estimula la inmunidad celular por mecanismos aún no conocidos, y parece posible que la exacerbación de la respuesta inmune celular inducida por BCG realce dicho procedimiento y conducirlo a provocar dermatomiositis, este hallazgo inmunológico es de vital importan-

cia en la etiología de la iridociclitis la cual se asocia a dermatomiositis.

Vale la pena mencionar otro factor inmunológico encontrado que es la existencia de antígenos de histocompatibilidad: HLA-B8, B15 y DR3; en individuos afectados. Ehrengut (19), Kass (34).

Eritema nudoso. Poco se ha hablado de este problema, hay autores que afirman que debería de incluirse dentro de las manifestaciones locales y otros apoyan su sitio en las generales, sin embargo cualquiera que sea su clasificación, se dice que en países endémicos con tuberculosis, el eritema nudoso usualmente se considera como una reacción de hipersensibilidad asociada a padecimientos fímicos; esta complicación cutánea se ha visto en otras entidades como son: lepra, infecciones reumáticas, dermatomicosis. Dostrowsky (17).

#### Manifestaciones no específicas.

Se les dá este nombre debido a dos condiciones, una es que representen una reacción alérgica inflamatoria a la inoculación de sustancias vivas o muertas como es el caso de: pitiriasis rosada, herpes zoster, varicela, acné vulgar, eczema dishidroticum, impétigo vulgar y quistes epidérmicos; y otro factor es la reacción postvacunal en personas predispuestas a esta condición por ejemplo en granuloma anular, urticaria y petequias. Todas estas complicaciones ceden con tratamiento a base de INH a dosis habituales. Dostrowsky (17).

## PRESENTACION DE UN CASO

Se trata de paciente masculino pre-escolar de tres -- años de edad, originario y residente del Estado de México; an te ced entes per son ales y her edo fa m ilia res sin im por tan cia, co mo dato de tom ar en cuenta es la in m un iza ción con vacuna BCG en el mes de octubre de 1980.

Inició su padecimiento en febrero de 1981 posterior a la aplicación del biológico antes mencionado, manifestado por hipertermia no cuantificada, calosfríos, crecimiento ganglionar axilar izquierdo, con desarrollo progresivo del mismo hasta adherirse a la piel y provocar una fístula drenando material blanquecino, fétido en cantidad moderada, indoloro; por tal motivo acude a centro hospitalario en donde se hace el -- diagnóstico de BCGosis en base a los antecedentes y morfología de la lesión, se prescribe rifampicina e isoniacida a dosis de 10 mg/Kg/día y 15 mg/Kg/día respectivamente, el cuadro remitió durante dos meses para más tarde reaparecer coincidiendo con la suspensión de los antimicrobianos. En esta ocasión el enfermo presentó una gran placa eritematosa, escamocostrosa, con abundantes nódulos pequeños amarillentos, acompañados de salida de material purulento, fétido, además hipertrofia ganglionar del lado afectado, dicha lesión localizada en miembro torácico izquierdo, abarcando región deltoidea, lí

neas axilar anterior, media y posterior. En el mes de julio de 1981 acude al Centro Dermatológico Pascua en las condiciones antes mencionadas, se hace diagnóstico presuntivo de tuberculosis luposa vs becegeosis.

Exámenes efectuados: historia clínica completa, biometría hemática, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular, histopatología, cultivo en medio de Lowenstein-Jensen, PPD, inhibición de la migración de macrófagos -- (MIF) y radiografía de tórax. Resultados: PPD y MIF normales, por lo que se cataloga como paciente inmunocompetente, cultivo negativo, tele de tórax muestra cardiomegalia grado I, resto de exámenes normales, histopatología muy característica -- del padecimiento.

Actualmente continúa con tratamiento antifímico a base de rifampicina e isoniacida a dosis antes mencionadas.

**Pre-escolar de 3 años de edad.**

Placa eritematosa, escamo - costrosa, con nódulos pequeños amarillentos en el centro de la misma, nótese la gran extensión de la lesión.

Otro aspecto de la lesión en donde se aprecia el crecimiento ganglinar.

Control a los tres  
meses posterior al  
tratamiento.  
Octubre 1981.

Control en el mes  
de diciembre de -  
1981.



Control en el mes de febrero de 1982, mostrando notable mejoría, se aprecia atrofia.

Otro aspecto de la misma.

Cardiomegalia grado I, no se apre  
cia foco pulmonar activo.

Epidermis con acantosis discreta, presencia en dermis superficial y media de un infiltrado -- formado por linfocitos y grupos de células gigantes multinucleadas de tipo

Langhans, así como células epitelioides. Se advierte intenso edema entre las células, anexos hipotróficos.

La epidermis no presenta alteraciones importantes, en dermis superficial se observan pequeños focos de linfocitos con escasos histiocitos, observándose desembocadura de un

anexo dilatado y lleno de queratina, rodeado por -- linfocitos y zonas de hemorragia, no se observan -- formaciones específicas. Proceso inflamatorio inespecífico, puede corresponder a un estado de regresión.

A mayor aumento se -  
observan los detalles  
antes mencionados.

Otro aspecto del  
mismo corte.

## D I S C U S I O N

Las lesiones específicas descritas tienen atributos clínicos bacteriológicos e histológicos característicos, los cambios patológicos generalmente se localizan en el sitio de inoculación y toman forma de infiltración con ulceración acompañada de linfadenitis regional severa formando abscesos - fríos; la semejanza con verdaderas lesiones cutáneas tuberculosas es demasiada que a éstas condiciones se les ha denominado "fenómeno semejante a tuberculosis provocado por vacunación BCG". En términos generales estas reacciones tuberculosas son de curso benigno, la variada naturaleza y la intensidad de estas formas son similares a las vistas en dermatosis tuberculosas. En autopsias efectuadas en personas fallecidas sin causa aparente y con el antecedente de vacunación con el bacilo Calmette-Guérin. Gormsen encontró inflamación granulomatosa con células epitelioides típicas, en la opinión del autor, estos cambios encontrados sugirieron etiología BCG.

Parece ser que las complicaciones cutáneas de BCG representan un tipo de tuberculosis benigna, la cual se puede encuadrar en un síndrome especial llamado "BCG-itis crónica", Jablonska creía que dichas complicaciones de la piel son producidas por la activación de un verdadero foco tuberculoso, pero Horwitz piensa que es solo una posibilidad teórica.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Por otra parte la piel no resulta ser un ~~estadio~~ propicio para el desarrollo del bacilo tuberculoso, en muchos de los casos en los cuales el bacilo tuberculoso vivo ha logrado atravesar la piel de un individuo sano, aparece en el sitio inoculado un complejo primario específico, tal complejo consiste en la presencia de una úlcera de cicatrización tórpida, más hipertrofia ganglionar regional. La infección primaria de la piel puede ocurrir posterior a la contaminación de una herida con bacilo tuberculoso por medio de esputo u otras fuentes.

El curso de la lesión es diferente al presentarse infección masiva o superinfección; tal es el caso de tuberculosis cutánea y de BCG-itis, primero que nada aparece infiltración no específica en el sitio de entrada, dos semanas más tarde una úlcera con borde delgado e infiltrado, simultáneamente los ganglios linfáticos aparecen hipertróficos y cuya evolución será la formación de "abscesos fríos".

Las lesiones tuberculosas cutáneas primarias son raras en el paciente adulto, en quienes la tuberculosis de la piel generalmente es de tipo secundaria, llámese infección tuberculosa latente o activa. En algunos casos la piel del huésped tuberculoso se encuentra comprometida por desarrollo directo de un foco tuberculoso asintomático ganglionar, de huesos, articulaciones, intestinos, por diseminación hematogena o a través de superinfección exógena.

La diferencia entre la reacción primaria de BCG y el-

complejo primario cutáneo tuberculoso posiblemente depende de la desigualdad constitucional del *Mycobacterium tuberculosis* y las cepas bovinas atenuadas. A pesar de la disminuida virulencia del BCG aún retiene su habilidad de estimular tanto la formación de tubérculos como la hipersensibilidad a la tuberculina e inducción de la inmunidad específica.

Las reacciones del BCG en el sitio de inoculación es similar a la primera etapa del fenómeno de Koch, aproximadamente a los 14 días de la aplicación del biológico aparece un pequeño nódulo con infiltración e hiperemia, más tarde adquiere un tamaño de 11 mm en un lapso de seis semanas, se ulcera y deja una cicatriz, que en ocasiones puede ser queloide o hipertrófica; el tiempo requerido para el establecimiento de inmunidad efectiva post BCG es de 5 a 6 semanas; las variaciones en el tamaño y la intensidad del complejo primario BCG son diferencias cuantitativas y no cualitativas. Una posible explicación la cual pudiera ser la responsable de la mayoría de las complicaciones mencionadas es propuesta por Birkaug y es la siguiente: el inóculo depositado muy profundamente (subcutáneo) dá por resultado una reacción más rápida y por ende más severa; otra observación es la de Ruiz Maldonado quien ha mostrado que el sitio de aplicación favorece la diseminación del bacilo Calmette-Guérin como es el caso de la región deltoidea, dicha topografía motiva fiebre, tuberculosis, infecciones piógenas, ulceración, adenitis, otitis, lesiones oculares, lesiones neurológicas y metástasis óseas.

Tanto la tuberculosis cutánea como las complicaciones de BCG dependen del desarrollo incompleto del mecanismo inmu-noalérgico específico; tal inmunidad incompleta es producto - de factores inmunológicos generales y condiciones inmunes ad-quiridas cercanas al sitio de inoculación; estas formaciones-patológicas causadas por la vacunación, se desarrollan más rá-pido, son más afables y sanan más pronto en comparación con - las verdaderas tuberculosis de la piel.



## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Agadzi, V.K.: BCG complications: an analysis of 36 cases. Dev. Biol. Stand. 41: 75-8, Mayo 1978.
- 2.- Agerholm, P.: Viability of BCG suspensions, freshly prepared in different ways. Bull. Wld. Hlth. Org. 12:727-49. 1955.
- 3.- Ben-Hur, N.: Basal Cell Carcinoma following BCG vaccination report of two cases. Diseases of the chest. 44(6): 653-55, December 1963.
- 4.- Berksdale, L.: Mycobacterium clasification. Mycobacterium Bacteriolog. Rev. 41: 217-372.
5. Bulletin of World Health Organization: Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first trial.
- 6.- Bulletin of World Health Organization: Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: second trial.
- 7.- Bunch-Christensen, J.: Evaluation of BCG vaccines in children the effects of strain and dose. J. Biol. Stand. 5(2): 159-64, March, 1977.
- 8.- Burgel, M.: BCG vaccines. Center for Disease Control. Morbidity and Mortality Weekly report. 28(21): 725-26. June, 1979.
- 9.- Cohen, Haim.: Treatment of Mycosis fungoides with Heat-Killed BCG and Cord Factor. Dermatologica 158: 104-16, 1979.
- 10.- Cohen, S.: Immunization. Br. Med. Bull. 25:2, 1969.

- 11.- Cohen, S.: Vitiligo Associated with BCG-Methanol Extraction Residue in Malignant Melanoma. *Dermatological* - - 58: 8-12. 1979.
- 12.- Czarnetzki, BM.: Cat- Scratch Disease Skin Test. *Arch -- Dermatol Vol. 111: 736-739, June 1975.*
- 13.- D'Alessandri, MR.: Granulomatous Hepatitis in a Healthy-Adult Following BCG Injection into a Plantar Wart. *American Journal Gastroenterology 68: 392-95, October, 1977.*
- 14.- Dam ten, MG.: Estado Actual de los Conocimientos Técnicos sobre la inmunización contra Tuberculosis. *WHO/TB/ - Nov. 1976.*
- 15.- DC/DCD-AMRO-0400- Bol-5. Boletín de tuberculosis. *Organización Mundial de la Salud.*
- 16.- DC/DCD-AMRO-0400-Bol.10. Boletín de tuberculosis. *Organización Mundial de la Salud.*
- 17.- Dostrovsky A.: Dermatological Complications of BCG Vaccination Br. *Journal of Dermatology. 75(6): 180-2, May --- 1963.*
- 18.- Emori, E.: Una estructura química del bacilo tuberculoso responsable de la formación de granuloma epiteloideo. *Boletín de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis,- Vol. 54(2): 178-179, Junio, 1979.*
- 19.- Ehrengut, W.: Dermatomyositis and vaccination (Letter).- *Lancet 1(8072): 1040-1, May 1978.*
- 20.- Evans, G.: Liquefied Scrofulosorum Following BCG. *Arch. -- Dis. Childh 42: 448, October 1967.*
- 21.- Fellner, MH.: Lupus vulgaris like reaction following BCG vaccination. *J. Mt Sinai Hospl 30(2): 161-65, April 1963.*
- 22.- Fujiwara, A.: A case of Lupus vulgaris. II caract. of the isolated strain (Japanese). *Tuberculosis (Tokyo). -- 37(2): 73-74, 1962.*

- 23.- Gerstl, F.: Skin necrosis following the use of quaternary ammonium salt for desinfecting injection needles. Med. - Wschr. 114(5): 95-97, 1964.
- 24.- Ghosh, S.: Prophylactic value of BCG. Indian Journal of Derm. 11(4); 159-53, 1966.
- 25.- Goodnight, J.: Immunotherapy of Cancer: Current Status.- Prog exp. Tumors Res. 25: 61-68, September, 1980.
- 26.- Guinto, S.: Reactivity of Children to lepromin and various tuberculins, as affected by recent and older BCG - vaccination. International Journal of Leprosy. 30(6): - 284-90, 1963.
- 27.- Gunardi, AS.; Suyaka, B.: A study on BCG vaccination -- using bifurcated needles in babies. Paediatrica Indonesi- sia. 19: 295-301, Nov. 1979.
- 28.- Harrison, R.; Vincent, P.: Bacterial Immunization. Am J. Dis. Child Vol. 134: 184-192, Feb. 1980.
- 29.- Hartston, W.: Uncommon skin reactions after BCG vaccination. Tubercle (London). 40(4): 265-70, Feb. 1959.
- 30.- Hashimoto, T.: B.C.G. Symp. Series immunobiol. Standard, 17:39-59, 1975.
- 31.- Helander, I.; Häkkinen, IP.: Prolonged BCG Treatment of melanoma: does it suppress the immune capacity?. British Journal Association of Dermatologists, 101: 421-27, 1979.
- 32.- Horwitz, O.; Bunch. Christensen, K.: Correlation between tuberculin sensitivity after two months and five years - among BCG vaccinated subjects. Bull. Wld. Hlth Org, 41, - 63-73, 1972.
- 33.- Kass, E.: Dermatomyositis Associated With BCG Vaccina- tion. Scand J. Rheumatology 8: 187-91, 1979.
- 34.- Kass, E.: Dermatomyositis after BCG. The Lancet, 8:772,- April, 1978.

- 35.- Krone, CH.: Liquen Scrofulosorum and BCG vaccination. Z. Haut-Geschl. K.R. (Budapest). 42(43): 891-94, 1967.
- 36.- Lehmann, HG.; Engelhart, H.: BCG vaccination of neonates, infants, schoolchildren and adolescents. Safety of a -- vaccine with strain 1331 Copenhagen. Dev. Biol. Stand.- 43: 133-36, 1979.
- 37.- Leider, M.; Marion, B.: Studies In The Allergy of Infection Acta tuber. Scandinav., 119: 249-62, 1945.
- 38.- Marcussen, PV.: Lupus vulgaris following BCG vaccination. Br. Journal of Dermatology. 66: 120-27, April 1954.
- 39.- Nagaraj, M.: An un-usual complication following BCG - - vaccination Indian Pediatrics, 18: 140-41, February 1981.
- 40.- Nair, PNM.: Studies on immunotherapy in oral cancer patients with BCG and Tumour antigens. Indian J. Med. Res., 70: 252-63, August, 1979.
- 41.- Naraian, R.; Villishayee, R.: Suppression of tuberculin- allergy bay simultaneous BCG vaccination. Indian J. -- Med. Res. 69: 1-5, January 1979.
- 42.- OPC/DCD-AMRO 0400 - Bol. 17. Tuberculosis, Micosis y enfermedades respiratorias. Organización Panamericana de la Salud. 1980.
- 43.- Orges Gonzalez, A.: Prevalencia de cicatrices hipertróficas y queloides según sitio de aplicación de la vacuna - BCG intradérmica. Bol. of Saint. Panam. 88(6): 481-87, - 1980.
- 44.- Parish, HJ.: A History of Immunization 2da. edición. Editorial Livinstone LTD. London, England, 1965.
- 45.- Pollock, TM.: BCG Vaccination IN Man. Tubercle, Lond. -- 40: 399-409, December, 1959.
- 46.- Rahban, S.: BCG Treatment of Crohns Disease. American - Journal Gastroenterology, 71: 196-201, February 1979.

- 47.- Rosenberg, S.; Seipp, C.: Clinical and Immunological studies of disseminated BCG infection. *Cancer*. 41: 1771-79, May 1978.
- 48.- Reggiardo, Z.: Granulomagenic Activity of Serological y-Active Glycolipids from Mycobacterium bovis BCG. *Infection and Immunity*. 14(6): 1369-73, June 1976.
- 49.- Ruiz Maldonado, R.: Sitio de aplicación de la vacuna BCG y desarrollo de cicatrices hipertróficas. *Bol. Med. Hospital Infantil de México*, Núm. 1, Febrero 1977.
- 50.- Santana, R.; Isibasi, A.: Informe wobre la toxicidad de la vacuna BCG. *Bol, Hospital Infantil de México*, Núm. 8, 1973.
- 51.- Sanouding, G.: Lupus vulgaris following BCG vaccination. *Nord Med*. 55(27): 948-50, 1956.
- 52.- Saye, L.: Técnica de diagnóstico de la infección tuberculosa por las pruebas cutáneas a la tuberculina y al bacilo. *Actas Dermosifilográficas*, 63(5): 157,67, 1945.
- 53.- Sosa Martínez, J.: Métodos utilizados en el estudio de la vacunación BCG. *Actas dermo-venereológicas*. 63: 345-58, 1965.
- 54.- Svindland, BH.: A case of pigmentary hair naevus (Naevus of Becker). *Actas Dermatovener (Stockholm)* 55: 141-45, -1975.
- 55.- Tschén, HE.: Erythema Multiforme as a Complication of -- BCG Scarification Technique. *Arch Dermatol* 115: 614-15, My 1979.
- 56.- Von Magnus, P.: Tuberculosis and BCG. *Medical Clinics of North America* Vol. 51(3): 753-63, May 1967.
- 57.- Wasz. Hockert, O.: Study on complication induced by BCG. IUAT. Committee on Prophylaxis, Meeting 1975.

- 58.- Wasz-Hockert, O.: Local reactions after BCG vaccination in newborns. IUAT. Comitee on Prophylaxis, Meeting 1975.
- 59.- World Health Organization Tecnique report Series, Núm. - 638, 1979.
- 60.- World Health Organization Tuberculosis, Núm. 80, 1970.
- 61.- Wybran, J.: Experimental aspects of Immunotherapy. Cancer 13: 704-09, 1979.