

11237
2ef
31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Dirección General de Servicios Médicos del D. D. F.
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Posgrado
Curso Universitario de Especialización en
PEDIATRIA MEDICA

**Tuberculosis: Estudio Comparativo entre
BCG y PPD como pruebas Diagnósticas
en Desnutridos de Tercer Grado**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P R E S E N T A :
DRA. MA. DE LOURDES CARRANZA BERNAL
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DIRECTOR DE TESIS
DR. GUSTAVO A. MANRIQUE LEE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

| | |
|--------------------------|--------|
| INTRODUCCION | Pág. 1 |
| GENERALIDADES | 4 |
| MATERIAL Y METODOS | 12 |
| RESULTADOS | 14 |
| DISCUSION Y CONCLUSIONES | 26 |
| BIBLIOGRAFIA | 31 |

INTRODUCCION

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, contagiosa, causada por agentes del género Mycobacterium, que tiene predilección sobre tejido pulmonar y de cuadro clínico variable. Su importancia proviene de siglos, teniéndose conocimiento de ella antes del año 1,000 A.C., prevaleciendo hasta el momento actual en nuestra población (1, 2, 3, 4, 7). En México la tuberculosis es un problema de salud pública y ocupa el tercer lugar entre los de mayor mortalidad en América Latina. En México se notifica una tasa de 13.2 por 100 000 habitantes en 1983 y se localizó entre las 10 principales causas de defunción. Las tasas más altas se encontraron en los estados de Baja California Norte y Sur, Coahuila, Colima, Chiapas, Chihuahua, Guerrero, Hidalgo, San

Luis Potosí, Sonora, Tamaulipas y Veracruz. Con respecto a la población infantil se revelan cifras de mortalidad aún más elevadas, del orden - del 15% por procesos fímicos. Las causas que con dicionan la enfermedad se encuentran con toda se guridad en las condiciones socioeconómicas, san idad y recursos de salud con que cuenta el país. - No se conoce cual es la incidencia real, sin embar go, la prevalencia de "tuberculosis infección" es de aproximadamente 42.7% en la población total, en contrándose en la edad pediátrica un 21.1% (1, 2, 3, 7, 8).

La población infantil se encuentra en un medio altamente infectado y adquiere tempranamente la in fección convirtiéndose en un gran reservorio que, - en la adolescencia y en la edad adulta, puede dar -

manifestaciones de tuberculosis activa. Se ha observado que los procesos fímicos van aunados en gran parte a la desnutrición y condiciones socio-económicas precarias, siendo características predominantes en nuestra población (2, 7, 8, 9). El diagnóstico inmunológico de tuberculosis se dificulta en estas condiciones, considerando que el individuo desnutrido cursa con un estado anérgico que negativiza su respuesta a la intradermorreacción del PPD. Sin embargo parece ser que el BCG, como prueba diagnóstica, es capaz de inducir la participación activa de otras células del sistema inmunitario, por lo que se ha orientado este hallazgo al diagnóstico precoz de proceso fímico en estas situaciones. Existe en la literatura médica múltiple bibliografía apoyando este proceso -

diagnóstico, siendo la India el país que más estu
dios ha realizado con trabajos completos como los
de Udani, Bhandari, Rupani y Sharma, incluyendo -
más de 1000 pacientes en cada trabajo con positi-
vidad del BCG en el 100% de los casos, en comparau
ción a la positividad obtenida con PPD oscilando
entre 40 y 70%. En México se han llevado a cabo
estudios basados en la experiencia de estos auto-
res indues, realizados en el Hospital Infantil de
México por Karam, obteniéndose resultados simila-
res (9, 12, 13, 14).

Características de la vacuna BCG.- Está cons
tituida por una suspensión de bacilo Mycobacterium
bovis variedad BCG, que corresponde a una cepa de
virulencia atenuada por selección en medios de culu
tivo. La vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin),

fue introducida en Francia en 1921 y en México en 1950. La vigencia de la vacuna estándar líquida es sólo de 15 días a partir del día en que se prepara. Después de este tiempo, su efectividad disminuye en un 50% y rápidamente desaparece. Debe ser conservada a una temperatura estable de 4°C. Las cepas de esta vacuna son sometidas a medio alcalino y a no más de 12 pases, para evitar que la cepa original sufra una posible variación genética, cambiando sus propiedades y para conservar una calidad homogénea del producto. La vacuna liofilizada que se emplea actualmente, tiene una vigencia mayor, hasta de un año, pero debe usarse en un lapso de 12 horas una vez combinada para -- aplicarse. La luz solar, directa o indirecta inactiva la vacuna rápidamente, por lo que siempre debe

usarse en lugares protegidos del sol, de preferencia en el interior de un salón bien iluminado con luz artificial, se emplea la vía de administración intradérmica, inyectando 0.1 ml. a nivel de la inserción del deltoides, con jeringa tipo tuberculina y agujas cortas número 26 ó 27 y previa asepsia de la piel (2, 3, 5, 9, 13, 14, 15, 16).

La reacción inmunológica del BCG corresponde al tipo II de carácter citotóxico, según clasificación de mecanismos inmunitarios realizada por Gell y Coombs en 1963. La acción desencadenada por el BCG, es a través de la estimulación de los linfocitos de estirpe tímica con receptores para los productos inmunogénicos del BCG, los cuales son estimulados a reproducirse y ante encuentros ulteriores con el bacilo tuberculoso o sus productos anti

génicos, reaccionan con acciones citotóxicas ante el *Mycobacterium tuberculosis* o las células donde se encuentran. Los macrófagos elaboran productos solubles (linfocinas), que favorecen la reacción inflamatoria, reclutan células mononucleares, lo que produce una infiltración de células mononucleares sostenida, que al través de los macrófagos conduce a la formación de granulomas y aparición de células gigantes. La aplicación de la vacuna como prueba diagnóstica precoz de tuberculosis, corresponde a una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada, respondiendo a la acción de un antígeno y no necesariamente implica la infección activa. Deben considerarse en la interpretación de esta prueba los estados de anergia, entendiéndose ésta, como la incapacidad para reaccionar a una batería de

antígenos cutáneos comunes. La respuesta inicial del BCG es mediada por células, sin embargo requiere de la respuesta humoral para completar su acción adicionando la propiedad del BCG como inmunoestimulante, siendo este el principio básico para ser utilizada como prueba diagnóstica en pacientes sospechosos de tuberculosis, que cursen con proceso anergizante, como es la desnutrición. Se menciona en la literatura médica, una sensibilidad del BCG en un 80% para detectar la presencia de infección tuberculosa (3, 6, 7, 8, 15).

Derivado proteínico purificado (P.P.D. purified protein derivative).- Consiste en un principio proteínico activo obtenido de filtrados de cultivos de bacilos tuberculosos esterilizados al autoclave, cultivos que son obtenidos en un medio sintético, despro

vistos de albúmina y extraídos por ácido tricloroacético o por precipitación con sulfato neutro de amonio. Este último es el usado tanto en México, como en los Estados Unidos de América y que produce una substancia ligeramente más pura y además ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud como el estándar internacional de tuberculina, designándolo con la sigla P.P.D.S. (3, 6, 7, 8, 15).

El PPD esta estandarizado en términos de su reactividad biológica en "unidades de tuberculina" (UT). Una UT es la actividad contenida en un peso específico de un lote Seibert de PPD No, 49608 en un amortiguador específico (PPD-S). La tuberculina de primera fuerza tiene 1 UT, la de fuerza intermedia tiene 5 UT y la tuberculina de segunda fuerza tiene 250 UT de actividad.

Las diluciones de PPD se deterioran gradualmente con el tiempo y deben usarse estando frescas; conservarse refrigeradas y protegidas de la luz. La lectura de la prueba debe registrarse en las primeras 24, 48 y 72 horas posterior a su inoculación, y debe medirse de acuerdo a la induración que produce: se considera prueba positiva cuando la induración es mayor de 10 mm. de diámetro. La respuesta positiva a la reacción intradérmica es indicativa que el paciente ha tenido contacto con el bacilo tuberculoso o con un organismo similar y que ha desarrollado anticuerpos contra este antígeno; sin embargo, su positividad no indica la presencia de infección activa y se pueden presentar también reacciones cruzadas en casos en que el individuo nunca ha te

nido contacto con el bacilo (2, 3, 4, 5). Existen situaciones multifactoriales que pueden negativizar el PPD, siendo las más frecuentes: mala técnica de aplicación, caducidad del antígeno, desnutrición, enfermedades virales como sarampión y varicela, enfermedades linfoproliferativas malignas como leucemia o linfomas, administración de esteroides, uso de inmunosupresores o radiaciones, tuberculosis avanzada (miliar o meníngea), administración de isoniacida por más de 6 meses, último trimestre del embarazo y síndrome nefrótico (2, 3, 4). Estas situaciones nos motivaron a estudiar otro procedimiento de diagnóstico que no se alterara con los factores antes mencionados. Siendo el método propuesto, la aplicación de BCG.

El objetivo de este trabajo es determinar la -

utilidad del BCG para el diagnóstico precoz de tu
berculosis en desnutridos de III grado, estudiados
en las Unidades de Servicios Médicos del Departa-
mento del Distrito Federal. Tomando como base del
estudio la población de los Hospitales Pediátricos,
que concentran gran número de pacientes que reúnen
los requisitos para este estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 niños que ingresaron al servi-
cio de Infectología de los Hospitales Pediátricos -
Azcapotzalco, San Juan de Aragón y Tacubaya, depen-
dientes de Servicios Médicos del Departamento del -
Distrito Federal; en el período comprendido entre -
el mes de Mayo a Septiembre de 1986, con el diagnós-
tico presuntivo de tuberculosis, entre 5 meses y 5

años de edad. Todos ellos tenían diagnóstico de desnutrición de tercer grado, de acuerdo a la clasificación de Gómez (16, 17, 18). Se les practicó estudio de Combe (16, 17, 18), BAAR en jugo gástrico, en sedimento urinario y en líquido cefaloraquídeo a pacientes con alteración neurológica; se les practicó radiografía de tórax, y de columna vertebral en niños sospechosos de tuberculosis en dicha zona. A todos los niños en estudio se les aplicó PPD y BCG de acuerdo al siguiente esquema: 1.- BCG se aplicó 0.1 ml por vía intradérmica con inoculación en cara anterior de deltoides izquierdo, 2.- PPD se aplicó 4 unidades por vía intradérmica en cara anterior de antebrazo derecho. Se valoraron las reacciones a las 24, 48 y 72 horas después de su aplicación, quedando como criterio de diagnóstico

co de certeza la induración de 10mm. de diámetro o más, independientemente del tiempo de lectura, tanto para el PPD como para el BCG.

RESULTADOS

La edad del paciente más pequeño fue de 5 meses y el más grande 5 años, con promedio de 2 años 9 meses (33 meses); 19 correspondieron al sexo femenino, siendo el 47.5% de los pacientes y 21 de - sexo masculino comprendiendo el 52.5%, resultando prácticamente sin predominio de sexo en el grupo de estudio. El grupo de edad más afectado fue entre - los 51 y 60 meses de edad, comprendiendo 12 pacientes (30%), como se detalla en cuadro número 1.

El 100% de los pacientes tenían desnutrición - de tercer grado, con déficit ponderal promedio de -

48.92% y una desviación estándar de ± 4.55 , según se muestra en la gráfica número 1 el déficit porcentual de peso de cada paciente, registrándose el de mayor peso con déficit ponderal de 42% y el de menor peso con déficit ponderal de 58%.

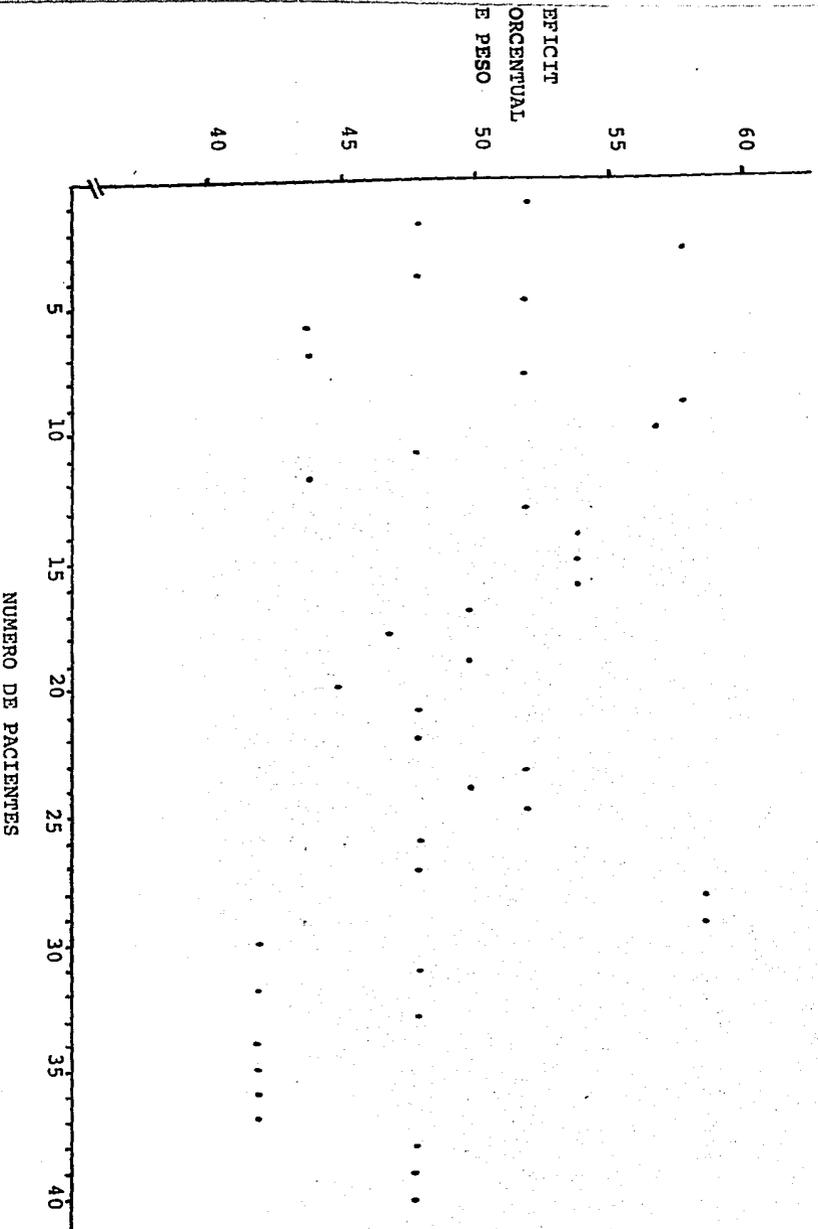
Cuadro 1

EDAD DE PACIENTES SOSPECHOSOS DE
TUBERCULOSIS

| Edad meses | Número de casos | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|---------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 1 - 10 | 4 | 10.0% | 10.0% |
| 11 - 20 | 7 | 17.5% | 27.5% |
| 21 - 30 | 5 | 12.5% | 40.0% |
| 31 - 40 | 5 | 12.5% | 52.5% |
| 41 - 50 | 7 | 17.5% | 70.0% |
| 51 - 60 | 12 | 30.0% | 100.0% |

La sintomatología más frecuente fue fiebre de larga evolución que se presentó en 17 pacientes entre 1 y 7 meses de duración, la tos se presentó en

GRAFICA 1



GRAFICA 1.- Deficit porcentual de peso en 40 pacientes sospechosos de tuberculosis.

8 pacientes entre 1 y 2 meses de duración, la diarrea en 5 pacientes, disnea y convulsiones en 4 pacientes y 2 refirieron dolor abdominal (Cuadro 2, Gráfica 2).

Cuadro 2

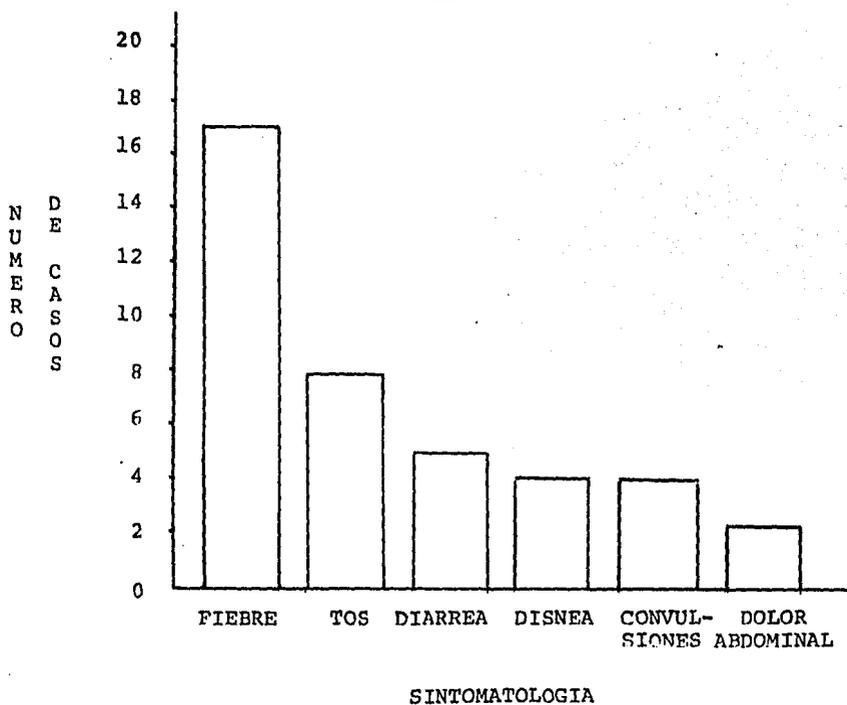
SINTOMAS PRINCIPALES EN 40 NIÑOS
SOSPECHOSOS DE TUBERCULOSIS

| Síntoma | Número de casos |
|-----------------|-----------------|
| Fiebre | 17 |
| Tos | 8 |
| Diarrea | 5 |
| Disnea | 4 |
| Convulsiones | 4 |
| Dolor abdominal | 2 |

Las formas clínicas de tuberculosis observadas en los casos con BCG positivo fueron en orden decreciente: tuberculosis primaria pulmonar 15, meningitis 7, miliar 4, ganglionar 4, peritoneal 1, mal de

Pott 1, empiema 1, con un total de 33, y resultado negativo en 7 de los 40 pacientes en estudio.

GRAFICA 2



Gráfica 2.- Síntomas principales encontrados en 40 niños sospechosos de tuberculosis.

La entidad nosológica más frecuentemente encontrada fue la tuberculosis pulmonar, la cual se presentó en 15 niños, comprendiendo las edades de 10 meses a 2 años. Los 7 pacientes que no se diagnosticaron como tuberculosos, presentaron otra patología de tipo infeccioso (Cuadro 3).

Cuadro 3

FORMAS CLINICAS DE TUBERCULOSIS
EN 40 NIÑOS SOSPECHOSOS

| | Número de casos | % |
|-----------------|--------------------|------|
| Pulmonar | 15 | 37.5 |
| Meningitis | 7 | 17.5 |
| Miliar | 4 | 10 |
| Ganglionar | 4 | 10 |
| Peritoneal | 1 | 2.5 |
| Mal de Pott | 1 | 2.5 |
| Empiema | 1 | 2.5 |
| No tuberculosos | 7 | 17.5 |
| T o t a l | 40 | 100 |

La lectura de intradermorreacción a las 24 horas con BCG se presentó en 24 pacientes, con una induración promedio de 12 mm. de diámetro, siendo la induración mínima encontrada 10 mm. y la máxima de 14 mm.; a las 48 horas en 4 pacientes, el promedio de induración fue de 13 mm. y a las 72 horas la lectura resultó positiva en 5 pacientes con induración promedio de 13 mm., haciendo un total de 33 pacientes positivos a BCG (Cuadro 4, Gráfica 3).

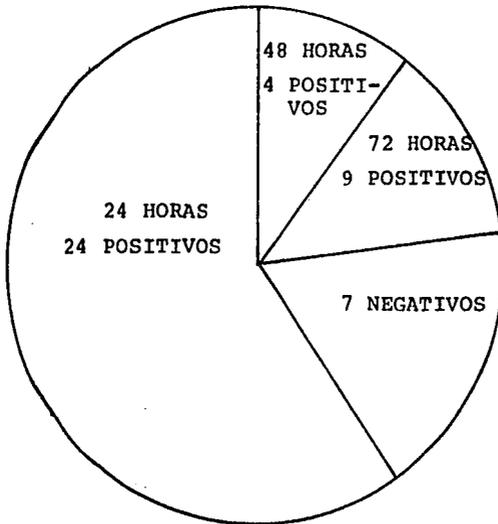
Cuadro 4
LECTURA DE INTRADERMORREACCION
CON B. C. G.

| Positividad en horas | Número de pacientes | Induración en mm. | Induración Promedio en mm. |
|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|
| 24 | 24 | 10 a 14 | 12 |
| 48 | 4 | 12 a 14 | 13 |
| 72 | 5 | 12 a 14 | 13 |
| T o t a l | 33 | | |

En relación al PPD, de los 40 pacientes estudia

GRAFICA 3

LECTURA DE INTRADERMORREACCION CON
B. C. G.



Gráfica 3.- Lectura de intradermorreacción en 40 pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis a los cuales se aplicó BCG.

dos, solo se presentó positividad en 21 de ellos; en ninguno fue positivo a las 24 horas, en 10 se presentó positividad a las 48 horas y en 11 a las 72 horas de la inoculación, siendo la induración mínima registrada de 10 mm. y la máxima de 14 mm. el promedio de induración fue de 12 mm. (Cuadro 5, Gráfica 4).

Cuadro 5
LECTURA DE INTRADERMORREACCION
CON P. P. D.

| Positividad en horas | Número de pacientes | Induración en mm. | Induración Promedio en mm. |
|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|
| 24 | - | - | - |
| 48 | 10 | 10 a 11 | 10.5 |
| 72 | 11 | 11 a 14 | 12.5 |
| T o t a l | 21 | | |

De los 33 pacientes tuberculosos, la sensibilidad del BCG fue del 100% con especificidad obtenida del 63%, exactitud predictiva positiva 75% y exacti

GRAFICA 4

LECTURA DE INTRADERMORREACCION CON
P. P. D.



Gráfica 4.- Lectura de intradermorreacción con aplicación de PPD a 40 pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis.

tud predictiva negativa del 100%, como se demuestra aplicándose la condición confirmada de la prueba (Cuadro 6).

Cuadro 6
CONDICION CONFIRMADA DEL
B. C. G.

| | Diagnóstico confirmado | Diagnóstico sospechoso | |
|----------|------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | 21 | 19 | |
| POSITIVO | Positivo real | Falso positivo | Exactitud predictiva positiva |
| | 21 | 7 | 75% |
| NEGATIVO | Falso negativo | Negativo real | Exactitud predictiva negativa |
| | 0 | 12 | 100% |
| | Sensibilidad | Especificidad | Total de pacientes |
| | 100% | 63% | 40 |

De los 40 pacientes en estudio, 21 tenían diagnóstico confirmado de tuberculosis por obtención de BAAR positivo en secreciones bronquiales 10 pacien-

tes, en jugo gástrico 5 pacientes, y BAAR en sedimento urinario positivo en 6 pacientes (Cuadro 7)

Cuadro 7
PACIENTES BAAR POSITIVOS

| BAAR | Número de pacientes |
|-------------------------|---------------------|
| Secreciones bronquiales | 10 |
| Jugo gástrico | 5 |
| Sedimento urinario | 6 |
| Líquido cefalorraquídeo | 7 |
| Líquido peritoneal | 1 |
| Empiema | 1 |

el número de pacientes BAAR positivos fue de 21, de los cuales 9 pacientes presentaron positividad en diferente material de estudio para búsqueda de BAAR.

De los 21 pacientes confirmados como tuberculosos, el PPD diagnosticó 12 y 9 resultaron PPD ne

gativos. De los 19 pacientes sospechosos clínicamente de la enfermedad, se obtuvo positividad en 12 y 7 negativos reales, aplicándose la condición confirmada de la prueba (Cuadro 8).

Cuadro 8
CONDICION CONFIRMADA DEL
P. P. D.

| | | | |
|----------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | Diagnóstico confirmado 21 | Diagnóstico sospechoso 19 | |
| POSITIVO | Positivo 12 | Positivo 12 | Exactitud predictiva positiva 50% |
| NEGATIVO | Negativo falso 9 | Negativo real 7 | Exactitud predictiva negativa 43% |
| | Sensibilidad 57% | Especificidad 36% | Total de pacientes 40 |

La sensibilidad del PPD fue del 57%, especificidad del 36% exactitud predictiva positiva del 50%

y exactitud predictiva negativa 43%.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

1. La reacción intradérmica positiva acelerada con BCG, en las 72 horas posterior a su aplicación, es de gran utilidad para detectar la presencia de infección tuberculosa.
2. La aplicación de BCG a desnutridos de tercer grado, aunado a otros medios como son los de laboratorio y gabinete, permite el diagnóstico temprano de tuberculosis, ya que no se negativiza en procesos anergizantes.
3. No se presentó ninguna complicación en el grupo de estudio, con la aplicación de PPD ni BCG. Sin embargo, la literatura médica refiere una probabilidad de 0.00001% de producir -

tuberculosis enfermedad, secundaria a la aplicación de BCG, en pacientes inmunocomprometidos (2, 3, 4, 6, 8, 12, 20).

4. La especificidad de la vacuna BCG para la detección de tuberculosis es alta, en comparación a la registrada con el PPD, ya que no hubo un solo caso falso positivo, con lo que se permite descartar el diagnóstico de tuberculosis, ante una reacción cutánea BCG negativa, mencionada en forma similar por otros investigadores (2,3, 4, 8, 12).

5. El diagnóstico de certeza se estableció en la totalidad de los pacientes tuberculosos con la aplicación de BCG y en la mitad de éstos con PPD, lo cual señala que este método, con sensibilidad similar referida en la literatu-

ra médica, se puede considerar como bastante útil para el diagnóstico de tuberculosis (3, 6, 7, 8, 15).

6. La ventaja del PPD como prueba diagnóstica de tuberculosis ante la vacuna BCG, es su fácil obtención y mayor aprovechamiento del biológico. (1, 2, 5, 6).
7. El PPD se negativiza ante procesos anergizantes, y al igual que la vacuna BCG, existen -- múltiples factores que pueden influir en una reacción cutánea negativa (2, 4, 5, 8, 11).
8. El PPD aunado a estudios de laboratorio y gabinete, resulta de utilidad en el diagnóstico de tuberculosis, debiéndose considerar los -- probables falsos positivos y negativos de esta prueba.

9. El PPD tiene una exactitud predictiva negativa del 43%, obtenida en el presente estudio, lo cual significa que de 100 pacientes tuberculosos, 43 probablemente tengan tuberculosis no detectada por esta prueba. Sin embargo, según la literatura médica, se informa un mayor número de casos tuberculosos diagnosticados por este método, puntualizando que se trata de pacientes sin proceso anérgico agregado, en contraste a nuestra población de investigación (2, 4, 5, 8, 11).
10. El uso de la vacuna BCG como prueba diagnóstica de tuberculosis, presenta el inconveniente de gran residuo de material biológico, ya que se inactiva rápidamente, requiere de manejo cuidadoso y así mismo, entrenamiento de personal pa-

ra una aplicación intradérmica real y efectiva

(1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 18).

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

1. Torales TA, González SN, Tuberculosis, en - González SN, Infectología Clínica, Ed. Trillas, 2a. Ed., México, 1984; 107-114.
2. Karam BJ, Tuberculosis, en Karam BJ, Neumología Pediátrica, Ed. Francisco Méndez Cervantes, 2a. Ed., México, 1986; 179-186.
3. Karam BJ, La vacunación con BCG como prueba diagnóstica de tuberculosis. Bol Med Hosp - Infant Méx 1983; 40 (3):171-174.
4. Pérez F, Bases para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en el niño. Bol Med Hosp Infant Méx 1984; 41 (3):155-161.
5. Friedmann E, Diagnosis of tuberculosis today. Comp Therapy 1977; (3):25-31.
6. Udani P, Evaluation of tuberculin test in - pediatric practice. Indian Pediatr 1982; 19 (6):569-586.
7. Rupani M, BCG versus tuberculin test in the diagnosis of childhood tuberculosis. Indian Pediatr 1982; 19 (2):141-146.

8. Sharma U, Evaluation of BCG test in the mal-nourished. *Ind J Ped* 1982; 49 (396):123-127.
9. Reichman B, Tuberculin Skin Testing. *Chest* 1979; supl. 764-767.
10. Medlar J, Primary and reinfection tuberculosis as the cause of death in peiiatric age. *Amer R Tubercle* 1977; 55 (3): 517-518.
11. Falk M, Diagnostic, standards and classifica-tion of tuberculosis. U.S.A. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association. 19a. Ed. 1969; 10-23.
12. Alvarez A, Principales problemas de salud pública en México. *Gac Med Méx* 1973; 104 (4):381-384.
13. Nesbitt FC, Complicaciones de la vacuna BCG. *Bol Med Hosp Infant* 1977; 34 (6):1263-1279.
14. Zeitz SJ, Humoral and cellular immunity in the anergic tuberculosis patient. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53 (1):20-26.
15. Wells JV, Mecanismos inmunitarios en el daño de los tejidos, en Fudenberg H, *Manual de Inmunología Clínica*, Ed. El Manual Moderno, 2a. Ed., - México, 1978; 252-349.

16. Garzón MA, Tuberculosis, en Martínez R, La Salud del niño y del adolescente, Ed. Salvat, la. Ed. México, 1983; 809-834.
17. Arrieta MR, Desnutrición proteico-calórica en el niño, en Rodríguez RS, Nueva Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico, - Ed. Francisco Méndez Cervantes, 5a. Ed. México, 1983; 149-182.
18. Berlanga BL, Tuberculosis, en Valenzuela RH, Manual de Pediatría, Ed. Interamericana, 10a. Ed. México, 1985; 491-507.
19. Karup PF, Fatal BCG Infection in an immunocompetent girl. Acta Pediatr Scand 1978; 67 :519-523.
20. Dixit KP, BCG test for diagnosis of childhood -- tuberculosis. Indian Pediatr 1976; 13 :687-690.