

11237

15  
2y.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**Hospital Infantil de México "Federico Gómez"**

**LINFADENITIS POR BCG**

**UN ESTUDIO DE CORTE DE DOS AÑOS  
DE EXPERIENCIA EN EL HIM**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS DE POSTGRADO**

Para obtener la Especialidad en:  
**PEDIATRIA MEDICA**  
**P R E S E N T A :**

**DR. ARNULFO ANTONIO AYALA URIBE**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. Demostenes Gómez Barrete**



México, D. F.

1991



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 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.

## C O N T E N I D O

	PAGINA
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- CRONOLOGIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA VACUNA.....	2
III.- GENERALIDADES DE LA VACUNA BCG.....	4
IV.- MATERIALES Y METODOS.....	22
V.- RESULTADO.....	24
VI.- ANALISIS.....	30
VII.- CONCLUSIONES.....	35
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	69

## I.- INTRODUCCION

La *Lindadenitis* BCG es una complicación debida principalmente a errores -- humanos y debido a que es una vacuna en la cual existe gran controversia por su -- efecto protector debemos dar a conocer algunas pautas como evitarlas para darle -- derecho a cada niño a ser vacunado, debido a que las vacunas descubiertas eviten -- que millones de niños mueran y un número incontable quede incapacitado apoyando-- nos en el Programa Ampliado de Inmunizaciones el cual se inicio en 1977 y la res-- ponsabilidad es de los padres de familia, el sector salud y la sociedad, para -- alcanzar las metas de vacunación de cada país con el objeto de proteger al niño-- con las enfermedades inmunoprevenibles.

El propósito de este estudio es dar a conocer a las personas que manejan -- la vacuna BCG los efectos indeseables que se pueden presentar por descuido en su -- manipulación y el tratamiento expectante que se debe seguir debido a que la in-- tervención terapéutica no beneficia al paciente, ni modifica el curso de la en-- fermedad.

## II.- CRONOLOGIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS VACUNAS

### 1.- Primeros descubrimientos.

- 1721 Introducción de la variolización en Gran Bretaña.  
1798 Publicación de la obra de JENNER.  
1885 Vacuna antirrábica de PASTEUR y tratamiento post-exposición de Joseph - -  
Meister.

### 2.- Vacunas microbianas.

- 1892 Vacuna coltada de HAFKINE.  
1896 Vacuna tífica de WRIGHT.  
1913 Inmunización diftérica, toxina anatoxina de BEHRING.  
1921 Vacuna tuberculosa de CALMETTE y GUERIN (BCG).  
1923 Anatoxina diftérica de RAMON y GLENNY.  
1923 Vacuna coqueluchosa de MADSEN.  
1927 Anatoxina tetánica de RAMON y ZÖELLER.

### 3.- Vacunas virales descubiertas antes de la elaboración de las técnicas - de cultivo de tejidos.

- 1932 Vacuna contra la fiebre amarilla de SELLARD y LAIGRET.  
1937 Vacuna antianarilla 17 D de THEILER: primera vacuna preparada sobre huevo-  
embrionado.  
1937 Primera vacuna inactivada antigripal de SALK.  
1949 Vacuna contra la paperas de SMORODINTSEV (vacuna viva atenuada).

### 4.- Vacunas virales descubiertas después de la elaboración de las técnicas de cultivo de tejidos.

- 1949 Cultivo tisular de virus poliomiéltico (ENDERS, ROBBINS, WELLER).  
1954 Vacuna antipoliomiéltica de SALK.  
1957 Vacuna oral antipoliomiéltica viva atenuada de SABIN.  
1960 Vacuna antisarampionosa, primero la EDMONSTON B (ENDERS) luego la SCHWARS.  
1962 Vacuna antirubeólica (WELLES, NEVA y PARKMANN).  
1967 Vacuna rábida cultivada sobre células diploides humanas (WIKTOR).  
1973 Vacuna contra la varicela (TAKAHASHI).  
1976 Empleo por la primera vez de la vacuna contra la hepatitis B (MAUPAS, luego  
HILLEMANN).

5.- Vacunas de polisacáridos.

- 1968 Vacuna contra el meningococo C (GOTSCHLICH).
- 1971 Vacuna contra el meningococo A (GOTSCHLICH).
- 1978 Vacuna contra la infección neumocócica.
- 1980 Vacuna contra el *Hemofilus influenzae*, tipo B,

6.- Vacunas en curso de estudio.

- Vacuna contra el herpes.
- Vacuna contra la infección citomegálica.
- Vacuna contra la gonococias.
- Vacunas parasitarias: paludismo, toxoplasmosis.
- Vacunas sintéticas.
- Vacunas por genio genético.
- Vacuna idotípica.
- Vacunas contra la hepatitis A.
- Vacuna contra las caries dentales.
- Vacuna contra la lepra.
- Vacuna *Pertussis* acelular.

7.- Erradicación de la viruela y supresión de la vacunación.

- 1977 Último caso de viruela registrado en el mundo en Somalia, en la pequeña - Villa de Merka.
- 1979 Declaración oficial por la OMS de la erradicación total de la viruela en el mundo.

### III.- GENERALIDADES

#### VACUNA BCG

##### 1.- ANTECEDENTE:

En países donde la tuberculosis permanece aún en estado endémico y el riesgo de adquirir la enfermedad es alto, con en México, la vacunación con BCG ofrece un medio simple de conferir protección a las personas que todavía no han sido infectadas por el bacilo de Koch. [2]

Se designa BCG (Bacilo Calmette-Guerin) a una variedad de subcepas derivadas de una misma cepa de *Mycobacterium bovis*, aislado en Francia en 1902 por -- NOCARD y atenuado hereditariamente en su virulencia por Calmette y Guerin en 1908 y 1920, a través de un proceso de 230 resiembras en un medio de papas con glicerrina y bilis de buey. El biológico fue administrado por primera vez en 1921 por -- Weill-Halle quienes recibieron bacilos vivos atenuados por vía oral, pero enfatizada la forma de realización del estudio en los errores que se presentaron por -- GREENWOOD, teniendo como consecuencia que los resultados informados por CALMETTE en Inglaterra no fueran convincentes teniendo como factor negativo en la aceptación el accidente ocurrido en Lübeck, Alemania debido a que se administró *M. Tuberculosis* virulento en lugar de BCG lo cual desencadenó rechazo hasta mediados -- de la década de los 40'. [3]

##### 2.- DESCRIPCIÓN:

Es una vacuna replicativa liofilizada, cuyo contenido es una suspensión de bacilos vivos [CALMETTE-GUERIN] que corresponde a una cepa de *Micobacterium bovis* atenuada, preparada por el Instituto Pasteur de París. La cepa original de BCG -- utilizada y ya depositada en el Instituto Pasteur de París y las cepas utilizadas en 50 laboratorios de BCG en el mundo, cada una tiene características propias de -- conocimiento, antigenicidad, efectos indeseables motivo por el cual a cada cepa -- se debe hacer control de elaboración y producción. Pero se han hecho estudios --- comparativos en los cuales no ha habido diferencias significativas en relación a la virulencia, alogenicidad e inmunogenicidad. [4]

##### 3.- MECANISMO DE ACCIÓN:

La BCG no puede producir enfermedad progresiva en el ser humano excepto en las personas con defectos en el sistema inmunitario y en un solo caso en una niña

con sistema inmunitario competente, pero tiene la antigenicidad suficiente para lograr la inmunidad protectora contra la tuberculosis. Su inoculación en el organismo no infectado produce multiplicación y sensibilización rápida de los linfocitos plasmáticos derivados del timo, los cuales van por bacilos virulentos de tuberculosis, estos linfocitos transforman a los monocitos del organismo en macrófagos activos que a su vez fagocitan y destruyen los bacilos y este es un ejemplo de resistencia adquirida. Los tejidos manifiestan una reacción de tipo de hipersensibilidad retardada si se exponen de nuevo al mismo antígeno (FENOMENO DE - - KOCH). Por lo tanto cuando se efectua una prueba de tuberculina a un individuo vacunado por BCG, se desarrolla en ese sitio una zona de induración cutánea 48 a 72 horas después de la prueba, pero hay muy pocas personas que no reaccionan a la prueba. En diversos experimentos en animales se ha demostrado que también hay no-reactores que manifiestan protección contra la dosis sensibilizante de bacilos de tuberculosis. [5]

#### 4.- INDICACIONES:

- a). Tuberculosis. [1] [24].
- b). Melanoma maligno con metastasis subcutánea [6].
- c). Carcinoma de células transicionales in situ de vejiga. [7]
- d). Infección de vías urinarias bajas recurrentes en mujeres [8]
- e). Lepra tuberculoide-lepra borderline polo tuberculoide [9].

#### 5.- EFECTO PROTECTOR:

La eficacia de la vacunación se expresa como el porcentaje de reducción en la incidencia de tuberculosis entre los sujetos vacunados con BCG en comparación con los testigos no vacunados equivalentes. [10]

En los estudios controlados se excluyen los pacientes ya infectados con -- bacilos de la tuberculosis o en algunos estudios con microbacterias atípicas. Los individuos no infectados restantes se dividen al azar en grupos que recibe la vacunación y en otro de testigos no vacunados que recibe un placebo. Los estudios - en que se han efectuado para determinar la eficacia de la vacunación antibacteriosa con BCG muestra una gran variación en los resultados con valores entre 0 y 80%. En el siguiente cuadro 1, se presenta los resultados de nueve encuestas controladas sobre la eficacia de la vacunación con BCG contra la tuberculosis. Los estudios efectuados con indígenas, estadounidenses y lactantes de Chicago, y el estudio



dio del Consejo de Investigaciones Medicas (MRC) de Gran Bretaña en los niños que dejaban la escuela en Inglaterra la vacuna confirió protección hasta el 80% hasta durante 10-15 años. En contraste con las pruebas igualmente válidas efectuadas en dos Estados de Estados Unidos, Georgia y Alabama y en dos localidades del sur de la India, Madanapalle y Chingleput, la protección lograda fue nula o baja. Se han investigado las posibles causas de los resultados obtenidos en las pruebas controladas. Se expresaron ciertas dudas sobre la potencia antigénica de la cepa BCG utilizada para preparar la vacuna, sobre la dosis de unidades viables que se introducían en realidad en el organismo en el momento de la vacunación, y sobre la sensibilización previa (y de la protección parcial subsecuente) como resultado de la infección por micobacterias ambientales atípicas. En el estudio de Chingleput se emplearon dos productos potentes de BCG liofilizado y se aplicaron a potencia normal de 1/10 según la práctica de doble ciego para estudiar el efecto de la posología. Pero como el BCG no confirió protección no se planteó el problema de estudiar este aspecto. No han podido dilucidarse los factores ni la alteración de factores causantes de estos resultados tan ampliamente variables.

En este estudio los resultados desalentadores, la mayor parte de la incidencia se encontró en sujetos ya infectados. No está claro porque fué tan baja -- la incidencia en los que no estaban vacunados infectados, puesto que la prueba se efectuó en una población seleccionada con prevalencia alta. Quizás esto señale diferencias en la epidemiología de la tuberculosis en las distintas regiones. En el estudio de Chingleput no pudo observarse el efecto de la vacunación en niños porque éste no se diseñó para valorar la protección para estos grupos de edad. (11)

En dos reuniones de expertos de la Organización Mundial de la Salud en 1987, en su sede se analizaron los resultados obtenidos en la India entre 1968 y 1980 sobre este tema se llegó a la conclusión de que este tipo de estudios controlados son extremadamente onerosos y prolongados y que aun en el caso en que se repitieran no aportarían una respuesta satisfactoria al problema, recomendándose que se realizarán ensayos retrospectivos a nivel regional, a fin de obtener en un tiempo relativamente corto información válida sobre la eficacia de la vacuna BCG en especial acerca de la aplicación de los recién nacidos en países en desarrollo. En 1982 se propuso utilizar el método de CASOS Y TESTIGOS (12) para llevar a cabo estudios en las regiones en donde la vacuna BCG se hubiera administrado en campañas de vacunación.

En Buenos Aires (Argentina) en un estudio subsidiado por la Organización Panamericana de la Salud, en cooperación con el Ministerio de Salud Argentina, -- Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO), Organización Mundial de la Salud, Unidad de Tuberculosis y Enfermedades respiratorias, Ginebra, Suiza, se realizó estudio retrospectivo de casos y testigos en tres hospitales de la zona oeste de -- Buenos Aires entre 1981 y 1984 donde la cobertura de vacunación era del 55% y se demostró la eficacia para prevenir la tuberculosis que se manifiesta en los preescolares después de la infección y la necesidad de aumentar esa cobertura especialmente en los recién nacidos. La sensibilidad por micobacterias atípicas es relativamente baja 3.3%. La magnitud del efecto varió entre 62 y 82%. La protección -- más alta se obtuvo en la prevención de la tuberculosis meningea, y las formas -- ganglionares y ótica. En San Paulo (Brasil), se estudiaron 73 niños menores de 5 años internados en dos hospitales por meningitis tuberculosa, para cada caso se -- seleccionaron siete testigos, se observó que el 52% de los casos y el 90% de los testigos estaban vacunados, el efecto protector aproximado fue del 90%. Los resultados de estos estudios indican que el grado de protección alcanzado con BCG -- es mayor para las formas graves de tuberculosis especialmente contra la Tb meningea. En general las formas graves (meningea, miliar, pulmonar avanzada) se diagnostican con mayor precisión que las formas leves y por consiguiente los resultados de los estudios que incluyen una mayor proporción de casos leves son menos -- precisos. Los estudios realizados en grupos de casos leves son menos precisos.

Los estudios realizados en grupos de niños pequeños permiten analizar el -- valor de la vacunación administrada poco después del nacimiento y su efecto en -- los primeros años de vida, época en la cual la susceptibilidad a la infección es alta y la proporción de formas primarias graves es más elevada. Sin embargo cuando el niño nace en un ambiente infectado por la presencia de un sujeto bacilífero no tratado y se infecta antes de ser vacunado, la vacunación no cumple su función. -- (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Entre las otras utilidades de la vacuna BCG en 1976 Morales, Eidenger y -- Bruce informaron por primera vez su empleo con éxito en el tratamiento del cancer vesical superficial (7), debido a que su administración intravesical induce reacción inflamatoria y es un adyuvante inmunológico inespecífico que contiene sustancias antigénicas que pueden evocar reacciones variadas en el huésped, ayudando a la proliferación local de las células T. La vacuna BCG también se ha utilizado -- hace muchos decenios en el tratamiento de la leucemia.

La vacuna BCG incluye como agente terapéutico local intravesical y sobre la adherencia con el melanoma maligno (16) con metastasis subcutánea en los cuales han producido regresión hasta de un 90% (1).

#### 6.- CALIDAD.

La calidad de los productos empleados en la elaboración de la vacuna es fundamental para conseguir que la vacunación alcance la máxima eficacia. Se produce vacuna BCG líquida en Ecuador y Uruguay, la liofilizada en Argentina, Brasil, Colombia, Cuba y México. La principal ventaja de la vacuna liofilizada frente a la líquida es su mayor estabilidad, es decir su contenido de bacilos vivos se mantiene durante un tiempo más prolongado mientras que el de las vacunas líquidas refrigeradas se reduce generalmente a la mitad al cabo de un mes. Estas últimas vacunas solo pueden usarse durante las dos o tres semanas después de su elaboración. Los laboratorios productores de vacunas realizan sus propias pruebas de control de calidad. Además algunos países como México tienen laboratorio central de control de calidad con capacidad fiscalizadora.

El laboratorio de referencia internacional de la Organización Mundial de la Salud para la vacuna BCG es el Instituto del Suero de Copenhague y el laboratorio regional para la Organización Panamericana de la Salud es el Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO). En relación a los requisitos de calidad (4) lo más importantes son: viabilidad y estabilidad térmica que es la cantidad de unidades viables (bacilos vivos), llamadas también unidades formadoras de colonias por ml de vacuna reconstituida y a la proporción de unidades formadoras de colonia que se pierde cuando la viabilidad y la estabilidad térmica varían de acuerdo a la subcepa utilizada.

Las vacunas líquidas de BCG recién preparadas deben contener unidades formadoras de colonia de acuerdo a la concentración y su estabilidad es muy baja. -- Otros factores que se deben tener en cuenta son: proporción de bacilos muertos -- que la vacuna contiene, los cuales deben ser bajos debido a su baja capacidad protectora y que empezaran la lesión vacunal y también debe considerarse la variación de las unidades formadoras de colonia entre distintos lotes de vacuna elaborado por un mismo laboratorio y no debe superar la relación 1:4.

Cada país debe establecer sus propias internacionales, las características y necesidades de cada país. (4) La incidencia y la respuesta a la tuberculina --

tras la aplicación de la BCG puede variar en función de la población vacunada y de la subcepa de BCG empleada para elaborar la vacuna.

#### 7.- NORMAS PARA LA VACUNA BCG DESECADA.

Fueron aprobadas por el Comité de Expertos en patrones biológicos en su 18 reunión y se ha visto complicada su formulación debido a la utilización de diferentes cepas derivadas de la cepa original, también a los diferentes métodos de fabricación e inspección; tampoco existe un laboratorio aprobado para valorar la actividad protectora de las vacunas que difieren en el contenido bacteriano total y el número de partículas cultivables y se preparan vacunas a administrarse por vías diferentes. En relación a las cepas de BCG en los estudios de laboratorios se observan pequeñas diferencias entre unas y otras, pero no difieren mucho en su capacidad para proteger al hombre.

Tampoco se sabe que ninguna de ellas sea preferible ó francamente superior a las demás. En los estudios de laboratorio se deben hacer pruebas de protección, de las lesiones vacunales y de conversión tuberculínica. La eficacia de la inmunización debe medirse por el grado de protección conferida a los animales contra una dosis infectante de *Mycobacterium tuberculosis* totalmente virulento. La capacidad de sensibilización se medirá por la dosis media de la vacuna que convierta una reacción tuberculínica negativa en positiva en el cobayo y por la velocidad, en que produzca esta conversión. En relación a las normas de fabricación, la denominación internacional será "VACCINUM TUBERCULOSIS (BCG) CRYODESICCATUM" a la vacuna BCG desecada que contiene bacterias vivas derivadas de un cultivo del bacilo Calmette y Guérin, conocida como vacuna BCG y destinada a la administración intradérmica.

La vacuna desecada para administración por vía percutánea se denominará -- VACCINUM TUBERCULOSIS (BCG) CRYODESICCATUM PERCUTANEUM. Las preparaciones se conservan en el laboratorio Internacional de Patrones Biológicos establecido en el Instituto Estatal de Sueros de Copenhague que facilita gratuitamente las muestras a los laboratorios nacionales de inspección que las solicita.

#### 8.- PRODUCCION.

La producción de la vacuna (20) se basa en los lotes de siembra (cantidad de bacterias de composición uniforme obtenida en una sola operación y el cual se conservará en forma desecada), el cual debe ser inocuo y capaz de producir una --

buena sensibilidad a la tuberculina en los ensayos clínicos practicados en el hombre y haber demostrado que las pruebas pertinentes que protege a los animales -- contra la infección tuberculosa. Si se utiliza un lote de siembra secundario (lote de siembra de trabajo preparado a partir del lote de siembra primario con el menor número de partículas posibles, destinado a inocular medios de cultivo para la preparación de suspensiones individuales, el número total de partículas para la producción de una suspensión individual no será superior a 12. El total de --- siembra utilizado se someterá a las pruebas de identificación, a la de ausencia -- microorganismos contaminantes y de inocuidad. El lote de siembra se considerará -- exento de micobacterias virulentas sin ninguno de los animales presenta signos de tuberculosis evolutiva, los cuales fueron inoculados previamente y tenidos en observación durante 6 meses como mínimo y si por lo menos el 60% de ellos sobreviven la terminar el período de observación.

El medio de cultivo utilizado en la producción de la vacuna no contendrá -- sustancias que causen reacciones tóxicas o alérgicas en los seres humanos. Durante todas las fases de producción y hasta el momento de la rotulación de los lotes -- acabados se tomarán precauciones especiales para evitar que por accidente se mezclen envases correspondientes a distintos lotes de vacunas. Los cultivos de cada -- recipiente serán objeto de inspección visual y se desecharán todos aquellos que -- se hayan desarrollado de una manera atípica. El producto de acabado a granel se -- preparará a partir de una suspensión individual o una mezcla de varias suspensiones individuales y se someterá a las pruebas de esterilidad bacteriana y micótica.

La muestra del producto acabado a granel tomada para la prueba de ausencia de micobacterias virulentas y se almacenarán a 4°C durante 72 horas como máximo, -- desde el momento de la cosecha a 4°C. Para conocer el indicio de viabilidad del -- lote se utilizará la prueba de absorción de oxígeno. Se tomarán medidas para que el producto acabado a granel se mezcle bien y continuamente durante el llenado de los envases definitivos, una vez cosechadas las suspensiones, se procederá lo antes posible al llenado de los envases y a la liofilización; los recipientes de -- deberán cerrarse herméticamente en vacío o después de llenarlo con nitrógeno puro, -- seco, exento de oxígeno o con otro gas que no tenga efectos perjudiciales sobre -- la vacuna.

Todos los envases cerrados en vacío deberán someterse a una prueba de impermeabilidad a los 2 meses, como mínimo del cierre y se desecharán todos los que resulten defectuosos. Las pruebas del lote final se efectuarán después de reconstituida la vacuna, con este fin debe usarse el líquido que se suministre o se re-

comienda para esa reconstitución. A este lote final se le realizará prueba de -  
de identificación de ausencia de micobacterias virulentas, de ausencia de microor-  
ganismos contaminantes, de inocuidad, de viabilidad, de estabilidad. La fecha de  
caducidad de la vacuna BCG no será posterior en más de 12 meses a la fecha de -  
distribución, siempre y cuando no hayan transcurrido más de 24 meses desde la fe-  
cha de la última determinación satisfactoria de partículas cultivables y la vacu-  
na se haya conservado constantemente a la temperatura de almacenamiento especi-  
ficada y haya estado debidamente protegida de la luz natural, la cual no será poste-  
rior a 4 años a la fecha en que se recogió la suspensión. No se autorizará la cir-  
culación de ningún lote de vacuna BCG desecada que no cumpla con las normas esta-  
blecidas en lo anteriormente expuesto. La inspección de la vacuna BCG se hace co-  
rrectamente organizando a intervalos regulares estudios en niños de algunos de --  
los lotes finales preparados. Se anexa protocolo resumido de fabricación e inspec-  
ción de la vacuna BCG desecada.

En relación a la orden de producción se hace la apertura de la ampollita -  
que contenga la cepa Danesa BCG 1331 que es la utilizada actualmente en México, -  
se hidrata con 0.25 ml. de medio de cultivo de Sauton-papa en dilución 1:3 y agi-  
tar para homogenizar, a partir de esta suspensión sembrará la superficie de la --  
papa del medio de cultivo de Sauton-papa (primer paso), incubar durante 20-30 días  
a 37°C, hasta que se presente un desarrollo homogéneo, después se continúa con la  
preparación de la semilla, realizando una segunda resiembra en el medio de culti-  
vo Sauton-papa (segundo pase), proseguir las resiembras en 8-10 tubos de medio de  
cultivo Sauton-papa hasta el pase número ocho, en donde se desecha esa línea y se  
procede entonces a abrir otra ampollita liofilizada para iniciar el proceso nueva-  
mente! El medio de cultivo que se utiliza es el Sauton, posteriormente se hace la  
siembra del lote del medio de cultivo de Sauton, y se incuba a 37°C durante 8-9 -  
días y se realiza al azar prueba de pureza, luego se hace la siembra de Sauton 11,  
se incuba a 37°C durante 6-7 días, se realizan las pruebas de pureza y en el paso  
siguiente que es la cosecha se seleccionan los mejores cultivos en base a su cre-  
cimiento de la segunda resiembra en medio Sauton 11.

Se toman dos o tres cultivos para determinar la pureza y pH. Después se --  
realiza la compresión de la masa bacilar para eliminar la mayor humedad posible, -  
después se homogeniza manualmente, se decanta y se almacena en refrigeración, des-  
pués se coloca en la estufa a 37°C durante 48 horas para determinar la humedad de  
la masa bacilar, posteriormente son envasados y liofilizados. En resumen en el --

en el proceso de producción se inicia, con el sistema del lote de semilla, con cepa Danesa 1331, luego la rehidratación, siembra en medio de cultivo Sauton papa 1, a los 25 días siembra en medio de cultivo Sauton papa-2, a los 18 días siembra de medio de cultivo Sauton papa-8 máximo 8 pases, siguiendo en la orden de producción con la cosecha, molido, suspensiones individuales de vacuna BCG líquida, posteriormente granel, llenado, liofilización, sellado el producto final el cual debe conservarse entre 2 y 8°C protegidas de la luz del día, hasta el momento de hacer las pruebas de identidad, pureza, humedad, opacidad, cuanta viable, estabilidad, seguridad de ausencia de micobacterias virulentas, atoxicidad, hermeticidad, inspección visual y pruebas de control para la solución salina isotónica de bajo volumen, la cual debe ser estéril, apirógena, libre de cloruros, pH entre 4,5-7.0 y la inspección visual. En el caso de ocurrir un derrame accidental de la vacuna, se recomienda aplicar una solución de fenol al 2% y en lugar del accidente el material de vidrio utilizado durante las diversas actividades de producción y control de calidad deben sumergirse en solución de fenol al 2% o bien someterse a esterilización en autoclave, antes de pasar al área de lavado de material y se debe establecer la fecha de caducidad del producto final a partir de la fecha de la última determinación de cuanta viable, el período de vigencia es de 24 meses, a continuación se presenta el siguiente esquema. ver figura 14.

#### 9.- TÉCNICAS DE VACUNACION.

Para lograr el efecto protecto completo la vacunación debe efectuarse con una técnica adecuada de vacunación. La potencia bacteriana total, la proporción de partículas cultivables por ml de vacuna en el momento de su introducción en la piel, de la eficiencia de la preservación contra los daños por el calor o la luz en tanto se aplica la vacuna, de que se emplee la vacuna antes de la fecha de expiración que se señala en el envase. De las diferentes técnicas de vacunación, la mejor es la inyección intradérmica con jeringa y aguja y es la que se debe emplear siempre. La jeringa de tuberculina Omega microstat de 1 ml (o cualquier jeringa similar equipada con una aguja hipodérmica de platino o acero) no experimenta fugas entre el émbolo y el cuerpo y permite la aplicación de una dosis precisa de vacuna por vía intradérmica, ventaja que no poseen los dispositivos mecánicos como la pistola dérmica de inyección o la pistola de multipunción de Heaf, que además son caros y difíciles de mantener en los países en desarrollo.

La vacunación con la pistola de Heaf y la escarificación con la técnica de

aguja bifurcada simple requieren de una vacuna concentrada. En relación a la técnica en sí se saca la ampolla con la vacuna líquida reconstituida del recipiente térmico y agite la ampolla con suavidad, someta la aguja de la jeringa con vacuna BCG a la llama luego se enfría, se toma la jeringa con la mano, se introduce la jeringa en la ampolla y llene la jeringa con la mano, se introduce la jeringa en la ampolla y llene la jeringa tirando el émbolo hacia atrás con los dedos del pulgar e índice de la otra mano, teniendo cuidado de no tocar la pared del émbolo; - extraiga la aguja y se coloca de nuevo el bloque de madera en el recipiente térmico, expulse cuidadosamente el aire de la jeringa y colóquela cargada en la caja - de jeringas bajo la cubierta, se debe repetir todas estas operaciones cada vez -- que se cargue de nuevo la jeringa. Luego se limpia la piel. Para la vacunación se pasa la jeringa de BCG cargada a través de una llama de alcohol hasta que se escuche un sonido como de resaca de jabadura, se expulsan dos gotas de la vacuna para enfriar la jeringa y con ella en la mano derecha se sostiene la parte de arriba - del brazo del niño desde atrás con la mano izquierda, se selecciona un sitio sobre la parte baja de la región deltoide libre de cicatrices, erupciones o vasos -- sanguíneos superficiales, se estira la piel con los dedos índice y pulgar, con el bisel de la aguja hacia arriba y las calibraciones del cuerpo de la jeringa totalmente visibles, se introduce la aguja casi paralela a la superficie de la piel, - con lecititud, en las capas más exteriores de la misma hasta que desaparezca el -- bisel, se coloca el dedo pulgar izquierdo sobre la piel a nivel de la aguja para prevenir que esta se desaloje; mientras se sostiene el cuerpo de la jeringa entre los dedos índice y medio derecho, se empuja el dedo gradualmente hacia adelante con el pulgar derecho hasta que se haya depositado dentro de la piel la cantidad de vacuna. Si la inyección se ha aplicado correctamente intradérmica aparecerá -- una roncha con aspecto de "carne de gallina" en la piel suprayacente.

Si no se produce la roncha la inyección probablemente se ha administrado - por vía subcutánea. Debe observarse que es la calibración del cuerpo de la jeringa, y no el tamaño de la roncha, lo que indica el momento en que se ha aplicado una dosis de 0,1 ml. No debe haber fugas a lo largo del cuerpo de la jeringa o -- entre esta y la cabeza de la aguja. En relación a la reconstitución de la vacuna deben seguirse las instrucciones del fabricante antes de aplicarla. Se debe verificar la fecha de expiración, debe revisarse el envase, que el polco dentro de la ampolla no se haya decapnado a esté adherido a las paredes.

La reconstitución se efectúa bajo condiciones estricta de esterilidad. Se-



emplea la ampollita de solución salina fisiológica estéril de 2 o 5 ml. que acompaña a las ampollas de 20 o 50 dosis que se expenden normalmente, luego se efectúa raspadura horizontal con la sierrita de ampolla en el cuello de cada una de ellas, después de limpiar el cuello con alcohol, se cubre la ampolla de vacuna con papel oscuro. Según el fabricante cada ampollita de 20 dosis debe reconstituirse con -- 2 ml de líquido Sauton, una vez diluida la vacuna, debe evitarse la luz y no se utiliza después de 6 horas de hidratado. La vacunación con BCG se efectúa siempre dentro de un edificio o a la sombra, nunca bajo el sol.

#### 10.- ESTRATEGIAS DE VACUNACION CON BCG.

La vacunación después de la prueba tuberculínica (21) es la estrategia -- técnica clásica (11) y se emplea en la actualidad en situaciones seleccionadas, - debido a que no es una guta confiable para seleccionar los individuos negativos a la tuberculina. Se prefiere la vacunación directa, es decir sin prueba tuberculínica previa, por sus muchas ventajas operativas, se requieren menos horas hombre, no se pierden sujetos a causa de la falta de retorno para la lectura de prueba y - la omisión de la prueba reduce el costo en cerca del 50%. La vacunación múltiple -- es decir la administración del BCG al mismo tiempo y de preferencia por la misma -- persona que la inmunización con DPT, sarampión, poliomielitis ofrece también muchas ventajas operativas y ninguna desventaja técnica. No hay interferencia con - el efecto protecto y no se incrementan los efectos colaterales ni las complicaciones. La vacunación de los recién nacidos es ideal y es posible efectuarla cuando los niños nacen en Instituciones de Salud.

Sin embargo existen dificultades en los países en desarrollo en los cuales la maternidad institucional es de hecho inexistente fuera de las grandes ciudades. Los recién nacidos deben recibir vacunación con BCG a pesar de las posibilidades -- de que en el momento del nacimiento, el sistema reticuloendotelial se encuentre - listo para reaccionar de manera completa al estímulo antigénico del BCG y también de la proporción más elevada de complicaciones en los neonatos. No debe desperdiciarse la oportunidad de vacunar a un lactante con BCG al nacer. En algunos países desarrollados se vacuna con BCG a los recién nacidos cuando los padres provienen de zonas de alta endemicidad de tuberculosis, cuando hay duda sobre contactos, niños tuberculinicos negativos contacto de pacientes infectados.

La vacunación escolar se practica en muchos países y se realiza como medida práctica en los países en lo que el ingreso a la escuela abarca por completo -

el grupo de 5-6 años y también es conveniente cuando la vacunación al nacer se practica con la mitad de la dosis ordinaria de la vacuna y es desechable la revacunación temprana y más aun brinde la oportunidad de conferir protección a los niños antes que estos se expongan a un riesgo más elevado de infección. De todas maneras la vacunación escolar debe tener una prioridad más baja que la vacunación de los niños de 0-4 años en los cuales es importante la protección contra la forma postprimaria temprana grave de tuberculosis. La vacunación primaria al dejar la escuela es útil cuando la prevalencia de infección es baja en los grupos de menores edad y existe un riesgo relativamente mayor después de la edad en que se deja la escuela. [22, 23].

Las campañas masivas de vacunación puede ser la estrategia inicial cuando se introduce la vacunación con BCG en un país por primera vez cuando la cobertura global del grupo de 0-14 años es insuficiente. La vacunación por concentración -- consiste en reunir a las personas elegibles para la vacunación en un solo centro adecuado. También se utiliza la vacunación casa por casa y se diseñan programas de mantenimiento, después de haber terminado la cobertura comunitaria adecuada -- por BCG de un grupo seleccionado por lo general 80% o más de los casos.

Como la vacunación es parte del Programa ampliado de Inmunizaciones el cual tiene como meta propuesta para los países miembros de la OMS/OPS garantizar la accesibilidad a los servicios de inmunización a todos los niños del mundo. Son seis las enfermedades de inmunización preventiva: Difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis, sarampión y tuberculosis. La estrategia actual del programa ampliado de inmunizaciones consiste en una combinación de servicios de inmunización en los cuales todas las Instituciones ofrecen estos servicios a los neonatos y a los menores de un año.

#### 11.- CRITERIOS DE LA OMS SOBRE LA VACUNACION CON BCG.

Debido a las controversias sobre la eficacia de la vacuna BCG, se mencionan los criterios actuales. [11].

- 1.- Como medida contra la tuberculosis debe proseguirse con la vacunación con BCG.
- 2.- En ciertas situaciones epidemiológicas no puede predecirse en la actualidad la eficacia de la vacuna BCG. En los países interesados que quieran identificar cualquier factor causal local de la incertidumbre, sin interrumpir, sin embargo, el programa de vacunación, especialmente en lactantes y niños en los que son mayores las posibilidades de que la vacuna le confiera protección especial y eficaz.

Hay estudios de que la vacunación con BCG aplicada al principio de la vida podría contribuir de manera importante la prevención de la tuberculosis infantil en los países en desarrollo.

3.- Es necesario seleccionar los grupos de edad para la vacunación inicial y la revacunación después de consideraciones apropiadas sobre la situación epidemiológica, que no es la misma de un país a otro. Debe conservarse la vacunación del recién nacido como el denominador común de todos los programas de los países.

4.- La vacunación con BCG debe seguir perteneciendo al programa de control de tuberculosis, aunque su ejecución quedará principalmente dentro del programa amplio de inmunizaciones (PAI).

5.- Se prestaría siempre la atención más adecuada a la calidad de la vacuna BCG empleada,

6.- Deben vigilarse y evaluarse periódicamente en cada país los efectos de la vacunación con BCG.

## 12.- EVOLUCION DE LA LESION VACUNAL:

1.- A los 30 minutos desaparece la elevación de la piel que produce la inyección intradérmica de la vacuba BCG.

2.- Después de 24-48 horas aparece una púpula en el sitio de inyección que desaparece también.

3.- De 2-4 semanas después de la inyección se forma un nódulo que aumenta de tamaño, después se vuelve eritematoso, se edematiza y termina en pustula, que por último se abre y deja una úlcera redondeada e indolora de 4-8 mm de diámetro, que exuda líquido seroso. En cerca del 40% de los casos esta úlcera se seca con prontitud y queda cubierta por una costra que en el momento oportuno se desprende. Se observa mayor persistencia de la úlcera si hay infección secundaria.

4.- A la 10 semana curación de la úlcera.

5.- 6-12 semanas curan la mayor parte de las lesiones vacunales y dejan -- una cicatriz la cual es normal y es redondeada ligeramente deprimido con bordes irregulares 4-7 mm de diámetro. En ocasiones se eleva unos cuantos milímetros por arriba de la piel como resultado de la formación de tejido fibroso y es dura al tacto (cicatriz hipertrofica) o especialmente después de formación de absceso local y al sanar puede acompañarse de cicatrización fibrosa (cicatriz retraída). -- Rara vez crece hacia arriba y hacia al exterior para volverse cicatriz en forma -

de hongo con bordes sobresalientes (cicatriz queiloide). En menos del 5% de los sujetos y vacunados con la dosis ordinaria no habrá cicatriz residual. En los sujetos ya infectados por medios naturales el proceso completo ocurre en menos tiempo (reacción acelerada) y la lesión es ligeramente más notable y la úlcera y cicatriz son 1-3 mm. mayores. (11)

Es importante que el personal de salud relacionada con el manejo de la vacuna BCG conozca la evolución de la lesión vacunal para poder dar información a los padres de familia debido a la preocupación y alarma entre los padres.

### 13.- EFECTOS COLATERALES.

Los efectos colaterales son variaciones de la evolución normal de la lesión vacunal de gravedad suficiente para producir molestias.

1.- REACCIONES LOCALES:- Las reacciones locales pueden ir desde una cicatriz levemente hipertrofica, sin significación estética.

A).- LOS QUELOIDES:- Estos últimos parecen tener diferente frecuencia según los grupos de población. Es necesario distinguir los queloides de las cicatrices hipertroficas normales. Siempre tienen bordes sobresalientes, la piel suprayacente esta tensa y brillante y pueden haber telangiectasias. Como consecuencia del crecimiento constante la cicatriz puede ser muy grande. Ocurren queloides entre personas que tienen disposición genética peculiar, a menudo después de una o varias revacunaciones o cuando se administra BCG a individuos infectados de manera natural, o también si el sitio de la inyección está cerca del acromión del omóplato. Puede llegarse a la cicatrización en 6-8 semanas y las lesiones pueden alcanzar hasta 15 mm.

B).- HIPERREACCIONES:- Frecuente en personas tuberculinicos positivos al recibir la inoculación o en los vacunados en las campañas donde se desconoce el dato de haber sido vacunado. Se ha tratado de explicar en las personas sanas el roce continuo de la ropa sobre el sitio de la vacuna. Estas lesiones ceden exponéticamente y sin ningún tratamiento.

C).- LESIONES ULCERADAS:- Son frecuentes cuando son aplicadas en el extremo del acromión debido al fácil traumatismo continuo que pueden recibir y se pueden volver sangrantes.

D).- LESION ABSCEDADA: (25, 26) Ocurre cuando se aplica a nivel subcutáneo,

dando lugar a la formación de abscesos localizados que frecuentemente se fistulizan y provocan la formación de ulceraciones. A veces pueden formarse abscesos localizados por infección piógena agregada. La lesión generalmente se localiza en uno de los bordes de la lesión, cede rápidamente y cicatriza al drenar la secreción purulenta. La mayoría son producidos por *Staphylococcus albus*.

E).- LESION IMPETIGINIZADA: Se produce cuando el paciente generalmente se rasca con las manos sucias, el cual produce una inflamación con infección cutánea superficial aguda, con secreción melicérica típica de impétigo y causada siempre por estreptococo. También se puede impetiginizar cuando se cubre la piel adyacente con apósito. Se debe dar tratamiento específico para la causa de la infección.

F).- LESIONES SATELITES:- Casi siempre de la vacuna original, más pequeña y de evolución más tardía que se deben a inoculación probablemente de uñas o dedos contaminados al rascarse la lesión primaria. Ceden sin ningún tratamiento y casi siempre son únicas.

G).- LESION ECCEMATOSA:- Ocurre cuando las lesiones son cubiertas y se desarrolla posteriormente una dermatitis de contacto que luego pasa a una lesión eczematososa con piel reseca, pruriginosa, que causa molestia intensa al vacunado. Habitualmente ceden con pasta inerte.

H).- LESION GRANULOMATOSA:- Cuando son cubiertas las lesiones y en personas con idiosincrasia aparecen reacciones granulomatosas y con reacción inflamatoria local. Cede sin tratamiento en largo tiempo hasta de 6 meses.

I).- INFILTRACION LUPICA: Aparece generalmente 1.3.100 vacunados, parece en forma tardía, después de la cicatrización de una úlcera y aumenta en forma radial hasta formación de placas, dura de 2-3 años y desaparece espontáneamente.

J).- TUBERCULIDES GENERALIZADO:- El cual se presenta descamación alrededor de las lesiones y adenitis regional.

K).- EXANTEMA GENERALIZADO:- El cual se presenta unos días después de aplicarse la vacuna, dura dos meses y ceden espontáneamente.

2.- REACCIONES GENERALES:- Entre las principales tenemos:

A).- LINFADENITIS [27]:- Cuando la vacunación con BCG simula una infección primaria y produce linfadenitis regional a más de una lesión local. En un alto --

porcentaje cerca al 80% las adenopatías son indoloras, de tamaño moderado, que se resuelven espontáneamente. En algunos casos el proceso ganglionar adquiere carácter supurativo seguido por adhesión de la piel y fistulización. Esto suele ocurrir en unos 3 a 6 meses después de la vacunación. El proceso es benigno, cede sin tratamiento. La tasa de incidencia de esta complicación guarda una estrecha relación con la edad del niño y la dosis perfectamente tolerada en niños mayores se aplica en campañas masivas a recién nacidos, o cuando una vacuna más potente, se incorpora a un programa donde anteriormente se utilizaba una vacuna menos potente (11). Hay poca duda sobre un factor asociado: es la técnica de vacunación imprecisa, especialmente relacionado con la técnica de asepsia, reconstitución de la vacuna y aplicación subcutánea. También puede estar relacionada con la presencia de acúmulos de bacilos viables en la vacuna. Tiende a ocurrir especialmente en neonatos y lactantes. Algunos autores las han clasificado en simples o cerradas supuradas o abiertas. Las simples: aparecen después de 4-6 semanas, son duras, indoloras, perduran hasta dos meses y desaparecen lentamente. Las supuradas, aparecen entre 2-4 meses después de la inoculación, casi siempre como complicación de la adenitis cerrada. Es frecuente encontrar como germen contaminante el *estafilococcus albus*.

B).- OSTEOMIELITIS:- Después de la vacunación con BCG ha ocurrido principalmente (28, 29, 30) en los países escandinavos y es posible que en estos casos se relacione con propiedad de la cepa local. Se caracteriza por lesiones líticas, normalmente no está asociado con cambios inmunológicos y es de buen pronóstico. Puede presentarse en 1:80.000 niños vacunados. Aparece después de 5 meses hasta los 5 años de vacunados. Los estudios patológicos pueden establecer el diagnóstico de tuberculosis, pero no pueden distinguir específicamente si la lesión es causada por el bacilo de Koch, Calmette-Guerin. Se debe dar tratamiento para esta forma de osteitis por BCG, con antibiótico y según evolución tratamiento quirúrgico. Los huesos más comúnmente afectados son el húmero y el fémur. Como complicaciones adicionales podemos encontrar Artritis, abscesos a distancia en el mismo miembro afectado.

3.- REACCIONES FATALES: Son pocas, pero con la característica de un cuadro clínico muy severo de sepsis tuberculosa aguda sin respuesta al tratamiento, con lesiones diseminadas a todo el organismo pero con falta de formación definida de tuberculos y con miríadas de bacilos en casi todas las lesiones. Se han documentado presentación de casos de infección generalizada por BCG en pacientes immuno-

comprometidos, 134, 35, 36, 37, 38, 39, 40), en los cuales inicialmente se desarrolla una adenitis local y después la diseminación, suele acompañarse de fiebre de larga evolución, hipotónia y diarrea, se ha podido aislar el BCG en ganglios linfáticos y en LCR en estos pacientes, algunos tienen el antecedente de importancia de haber nacido de padres con HIV positivo. La Organización Mundial de la Salud, recomienda no vacunar a estos pacientes infectados con HIV quienes se encuentran sintomáticos. Pero considera que en poblaciones con alto riesgo de tuberculosis, los niños con HIV asintomáticos pueden recibir la vacuna con BCG tan pronto como sea posible. También se ha descrito como complicación en pacientes con deficiencia de la inmunidad celular como en las Enfermedad Granulomatosa Crónica (31) los cuales desarrollaron linfadenitis supurada y debido a su difícil manejo en pacientes con defecto en la quimiotaxis reconsideran algunos autores la vacunación con BCG hasta después de los tres meses de edad hasta cuando no se haya descartado alguna inmunodeficiencia. También se ha notificado en un homosexual de 36 años adenitis por BCG después de 30 años (32) de haber recibido la vacuna debido a la aparición de sarcoma de Kaposi, el cual pudo haber producido una reactivación del bacilo. Se ha reportado sepsis fatal después de la perfusión intravesical (33) de BCG en un paciente sin datos de inmunodeficiencia con Cáncer transicional de vejiga que no respondió a tratamiento antifímico. Los casos reportados de infiltrado neumónico por BCG ya no se observan desde que se suspendió el empleo de la BCG por vía oral.

#### 14.- CONTRAINDICACIONES:

No existe una contraindicación absoluta para la vacunación con BCG excepto los niños con enfermedades con inmunodeficiencias sintomática con el HIV y en aquellos en los que puede estar suprimida la reacción inmunitaria a causa de enfermedades malignas o tratamiento con cortico esteroide, inmunodeficiencias congénicas. Contraindicaciones relativas con peso al nacer menor de 2000 gramos, - prematuridad, desnutrición grave, enfermedades exantemáticas y cualquier enfermedad grave que requiera hospitalización. Cuando se afirma que la negativa a vacunar - los niños en las que existe estas contraindicaciones es solo diferirlo, debe recordarse que a menudo es limitado el acceso a los servicios de salud y que la vacunación diferida puede convertirse en realidad a una vacuna denegada. No existen inconvenientes técnicos en la aplicación simultánea de BCG y otras vacunas. - La BCG tampoco debe aplicarse cuando existe quemaduras y evitar su uso durante el embarazo.

Tampoco debe administrarse durante el tratamiento con INH ya que ésta inhibe la multiplicación y por tanto la efectividad de la BCG. En los recién nacidos prematuros y con peso tanto la efectividad de la BCG. En los recién nacidos prematuros y con peso menos de 2000 grs. se aplazará la vacunación hasta que se observe que el niño tiene una curva de crecimiento adecuada para él durante el primer trimestre de la vida. También se debe aplazar la vacunación del recién nacido con trauma obstétrico.

#### 15.- CARACTERISTICAS DE LA VACUNA:

La BCG liofiliza según la casa productora puede encontrarse en ampollas de 10, 20 y 50 dosis que se reconstituyen ya sea con solución salina al 0,9%, o agua destilada, o líquido Sauton. A temperatura ambiente, se mantiene durante un mes y pierde menos del 50% de la viabilidad. En refrigeración a 2-8°C se conservan -- durante 1-2 años. Una vez reconstituida la vacuna debe utilizarse durante 4-6 horas algunos autores consideran máximo hasta 8 hs., pero la OMS hasta 6 hs., descartando el excedente. No se debe exponer la vacuna a la luz solar, debido a que pierde su potencia rápidamente (mata el 50% de los bacilos en 5 minutos y el 99% en 60 minutos), según experimento realizado en Dinamarca. La técnica utilizada es la intradérmica en la inserción deltoidea izquierda, con dosis de 0,05 ml a 0,1 ml. Si el niño no es vacunado al nacer, debe hacersele vacunar en el primer año de vida y se revacuna al entrar a la escuela con igual dosis. La dosis de 0,05 a 0,1 ml es según la casa productora y se deben seguir las recomendaciones del fabricante figura 1-B.

#### 16.- DURACION DE LA INMUNIDAD:

Hasta por 10 años, pero por razones operacionales conviene revacunar en la edad escolar (41).

#### 17.- CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA VACUNA BCG:

No se pueden considerar las afecciones renales como contraindicación sistémica a la vacunación en el caso de albuminuria ortostática, nefropatía en remisión (1). Tampoco existe contraindicación en diabéticos. En relación a las personas alérgicas no se debe vacunar durante un brote evolutivo. El intervalo legal a respetar entre la BCG y otra vacunación es solamente un mes. La BCG puede estar -- asociada al mismo día, a otras vacunas bacterianas o virales. (42,43).



#### IV. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte en el cual se estableció una relación de estudio retrospectivo en el periodo comprendido entre el 15 de enero al 15 de diciembre de 1989, haciendo corte del 16 de diciembre al 14 de enero de 1990, utilizando la información anterior obtenida en el corte para el punto de partida del estudio descriptivo longitudinal prospectivo entre 15 de enero al 15 de diciembre de 1990. El método utilizado en el estudio retrospectivo fué la revisión de expedientes clínicos de la consulta de pre-infectología de pacientes con diagnóstico de linfadenitis por BCG, atendidos en el Hospital Infantil de México, Dr. Federico Gómez, durante el período de tiempo antes mencionado. En el corte se analizó la información obtenida y se hicieron las correcciones necesarias para que en el estudio prospectivo se buscará intencionalmente las variables a estudiar utilizando la observación directa de los síntomas y signos, según la secuencia en que consultaban los pacientes. Se emplearon las siguientes modalidades diagnósticas: 1) Presuntiva: que comprendió los diagnósticos epidemiológico y clínico. El primero se basó en el antecedente de que los pacientes habían sido vacunados con BCG, antes del inicio de los síntomas. El segundo en el cuadro clínico de linfadenitis: indolora, eritema local, dura, aumento de tamaño. 2) Certeza: Mediante la comprobación de haber sido vacunado solicitando la cartilla de vacunación y la búsqueda de la lesión vacunal. La información se procesó manualmente.

Se analizaron los siguientes datos:

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.- Fecha de consulta.
- 4.- Motivo de la consulta.
- 5.- Diagnóstico de clasificación de consulta de urgencias.
- 6.- Diagnóstico de la consulta de preinfectología.
- 7.- Tiempo de evolución de síntomas post-aplicación de BCG.
- 8.- Tiempo de inicio de síntomas postaplicación de BCG.
- 9.- Sintomatología que presentaron los pacientes.
- 10.- Tamaño de la linfadenopatía al 3, 6 y 9 mes.
- 11.- Sitio de aplicación de la BCG.
- 12.- Medicamentos utilizados antes de consultar al HIM-FG.
- 13.- Medicamentos utilizados en la consulta de Preinfectología.

- 14.- Estado nutricional de paciente, según la clasificación del Dr. Federico Gómez.
- 15.- Esquema de vacunación del paciente según la edad, al ser vacunado.
- 16.- Sintomatología acompañante no relacionada con la aplicación de BCG.
- 17.- Institución de salud donde fue aplicada la vacuna BCG, y quien la aplicó.
- 18.- Hallazgos físicos que presentaron los pacientes.
- 19.- Complicaciones que presentaron los pacientes.
- 20.- Hallazgos de laboratorios encontrados.
- 21.- Repercusiones de la vacunación en los padres del paciente.
- 22.- Controles realizados a los pacientes.
- 23.- Estudios epidemiológicos realizados.
- 24.- Estudio histopatológicos de un paciente.
- 25.- Tratamiento recibido, expectante o quirúrgico.
- 26.- Los resultados de dicho tratamiento se clasificaron: Curación, sin mejoría,--  
y deserción.

## V.- RESULTADOS

Se encontró un total de 74 pacientes con diagnóstico de linfadenitis por BCG en un periodo de dos años, contemplándose análisis de variables en relación al antecedente epidemiológico, contemplándose análisis de variables en relación al antecedente epidemiológico, cuadro clínico, pruebas de laboratorio, gabineta y tratamiento recibido.

De los datos obtenidos del estudio retrospectivo 1989, en relación a la edad por grupos etareos al momento de ser vacunados, señaló el más alto índice a los menores de un año, al del 4 y 9 mes, cada uno con 5 casos (14.2%), seguido por los de 8 meses con 4 casos (11.4%), al 1,5 y 17 meses con 3 casos (8.5%), con 2 casos (5.7%) a los pacientes de 7, 14, 14 meses y por último con 1 caso a los pacientes de 15 días, 6, 10, 11, 12 meses (ver figura 2), así mismo se encontró una relación de 2.1 a 1.0 de 24 niños (68.5% contra 11 niñas (31.4%). (ver figura 3).

El grupo etareo donde se presentó mayor incidencia de linfadenitis por BCG fueron los menores de un año: 18 casos (51.4%, de 1-2 años 11 casos (31.4%), después el de 2-3 años con 4 casos (11.4%) y por último el de 3-4 años con 2 casos (5.7%). (Ver figura 4).

De la procedencia de los casos se observó en primer lugar al Distrito Federal con 27 pacientes (77.7%), Estado de México 4 pacientes (11.4%), Morelos 2 (5.6%), y con 1 paciente (2.8%) Hidalgo, Toluca y Puebla. (ver figura 5).

Lo observado en cuanto al tiempo de evolución para el inicio de la sintomatología: 12 pacientes (34.2%), al segundo mes, 10 pacientes al 1 mes (28.5%), 4 pacientes a los 15 días y al tercer (11.4%), 3 pacientes al 4 y 9 mes (8.5%) - (ver figura 6).

En relación a la evolución del diámetro de la adenopatía axilar 17 pacientes inicialmente tenían 3 cm. al 3 mes, disminuyó a 2 cm. al 6 mes y a un 1 cm al 9 mes; 5 pacientes al 3 mes fue de 2 cm. y al 6 y 9 mes permaneció en un 1 cm 6 pacientes el tamaño fue de 1 cm. al 3 mes y disminuyó a 0.5 cm. al 6 y 9 mes; 2 pacientes inicialmente 3,5 cm. al tercer, disminuyó a 2.5 cm. al 6 mes y 1 cm al 9 mes y finalmente dos pacientes al 3 mes tenían 4,5 cm. y los controles al 6 mes 2,5 cm y al 9 mes 1 cm, es decir disminución del tamaño de la adenopatía axi

lar en un 50% al 6 mes y al 9 mes fue menor del 10% en relación a su tamaño inicial (ver figura 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

El mes del año en que más se presentaron casos fue el de julio con 5 casos (14,2%), seguidos por 4 casos en marzo (11,4%), igualmente en junio, hubo 3 casos en agosto, noviembre y diciembre (8,5%), 2 casos (5,7%) en abril septiembre y 1 caso (2,8%) en enero, febrero y octubre (ver figura 14).

En cuanto al diagnóstico de clasificación del Servicio de Urgencias 27 fue de BCG-9x9s, 3 tumuración axilar, 2 adenopatía axilar, 2 absceso axilar y 1 tumor quístico axilar.

El diagnóstico en la consulta de preinfectorología el 100% fue de BCG-itis.

Los síntomas y signos que presentaron los pacientes: masa incolora en región axilar derecha, que llegó a aumentar de tamaño hasta 4.5 cm. acompañándose de eritema local, indolora, consistencia dura, móvil sobre planos superficiales y profundas sin calor local, no limitación de movimientos de extremidad superior derecha y fue en el 100% de los pacientes.

El sitio de aplicación de la BCG fue el recomendado por la OMS en un 97%, es decir en 34 pacientes y 1 paciente le fue aplicada en región deltoidea izquierda desconociéndose la razón, (3%).

Los medicamentos utilizados antes de acudir a la consulta de preinfectorología: 9 habían recibido Isoniácida durante dos meses (25%), 3 ampicilina (8,5%), ibuprofen 3 pacientes (8,5%), 2 pacientes dicloxacilina (5,7%), estos tres últimos medicamentos durante 15 días, y no influyeron en la duración y tamaño de linfadenopatía.

El tratamiento utilizado en la consulta de preinfectorología fue expectante en un 100%, sin tener ninguna complicación en los pacientes.

El esquema de vacunación se encontraba completo en tres pacientes (8,5%) e incompleto 32 pacientes (91,5%) para la edad del paciente.

Según la Clasificación del Dr. Federico Gómez el 25% de los pacientes pre-

sentó desnutrición de primer grado de los cuales el 85% de los pacientes fueron los que les persistió la adenopatía axilar hasta el 9 mes.

En la sintomatología no relacionada cuando los pacientes consultaron por Linfadenitis por BCG, el 15% presentaba cuadro clínico de rinosinusitis y fue en el periodo de invierno y no influyó en la persistencia y disminución del tamaño de la adenopatía.

El 100% de los pacientes fueron vacunados en Instituciones correspondiente a Salubridad y por enfermeras.

Un solo paciente le drenó el absceso en el sitio de la linfadenitis a los 15 días de evolución y al mes en segunda ocasión, los resultados de cultivo fueron negativos y cicatrizó sin ningún tratamiento a los tres meses de haberse formado el absceso.

Entre los hallazgos de laboratorio se encontró en un 45% aumento de los monocitos, los cuales volvieron a sus cifras normales al 3 mes en un 80% y al 6 mes en 90%. Las Rx de Tórax que se solicitaron a 3 pacientes para estudio de Combee interpretada por Servicio Radiología HIM FG fueron normales, igualmente el anterior estudio epidemiológico fue negativo para esos 3 pacientes.

A ningún paciente se le hizo tratamiento quirúrgico y por lo tanto estudio histopatológico.

Durante el periodo de corte se analizó el tratamiento dado en el servicio de Cirugía, donde en algunos casos son estudiados por tumuración axilar, se incluyeron variables si los pacientes fueron vacunados en campañas de vacunación, a cuales se les realizó drenaje quirúrgico, biopsia excisional, ténica de aplicación observada por los padres y las reacciones ante la evolución vacunal y -- sus complicaciones.

En el estudio prospectivo a 1990, en relación a la incidencia por grupo -- etareo de Linfadenitis por BCG fue el 2-3 años con 10 casos (25,6%), seguido -- por el de 3-4 años con 4 casos (10,2%), luego el de 1-2 años con 3 (7,6%), (ver figura 15). En cuanto al sexo se presentaron 21 casos de sexo masculino en un -

56,5% y 18 de sexo femenino (45,5%), (ver figura 16).

La procedencia de los pacientes 29 (74,3%) del Distrito Federal, 9 del Estado de México (23%), 1 de Oaxaca (2,7%). (Ver figura 17).

La edad en que los pacientes fueron vacunados con BCG, 15 pacientes al año (38,4%), 6 pacientes a los dos años (15,3%), 4 pacientes a los 2 y 4 mes (10,2%) 3 pacientes a los 3 años (7,6%), 2 pacientes al mes, 6 mes; y 1 paciente al 5, 7, 9 meses (ver figura 18).

En relación a la evolución del diámetro de la adenopatía axilar 25 pacientes inicialmente tenían 3 cm. al 3 mes, 2 cm. al 6 mes y 1 cm. al 9 mes, 7 pacientes al tercer tenían 2 cm. y después al 6 y 9 mes 1 cm; 5 pacientes al tercer mes media 4 cm, 2 cm. al 6 mes y 1 cm. al 9 mes; 2 pacientes 5 cm. al 3 mes, 3 cm. al 6 mes y 1 cm. al 9 mes, dando como resultado disminución del 50% de la adenopatía al 6 mes y menos del 10% del tamaño inicial al 9 mes. (ver figuras -- 19, 20, 21, 22, 23).

Lo observado en cuanto el tiempo de evolución para el inicio de la sintomatología: 20 pacientes al mes (51,2%), 7 pacientes (17,9%) al 3 mes; 6 pacientes a los 2 meses (15,3%), 3 pacientes a los 15 días (7,6%), 1 paciente al mes y medio 5 y 6 meses (2,5%). (ver figura 24).

El mes del año en que más se presentaron consultas por Linfadenitis BCG fue en agosto con (20,5%), 6 casos en julio (15,5%), 5 casos en octubre (12,8%) 4 ca sos en septiembre (5,1%) y 1 caso en junio (2,5%) (ver figura 25).

Los signos y síntomas que se presentaron fue semejante que en el estudio retropectivo.

El sitio de aplicación de BCG fue el recomendado por la OMS en un 97% es de cir en 38 pacientes y en un 3% correspondiente a 1 paciente al cual le fue en ambas regiones deltoideas.

Los medicamentos utilizados antes de acudir a la consulta de pre-infectología ampicilina en 1, diclorocilina en 1, naproxen en 1, acetaminofen en 1 duran

te 7 días, isoniacida durante 15 días en un paciente y no influyeron en tamaño y persistencia de la linfadenopatía.

En la preconsulta de infectología 3 pacientes recibieron isoniacida a 10 - mg/k/día durante 1 mes y 1 rifampicina a igual dosis durante 1 mes y no influyeron en el diámetro y persistencia de la linfadenopatía, coincidió con nueva rotación de residentes de Pediatría Médica. El 89% restante de los pacientes el -- tratamiento fue expectante sin presentar ninguna complicación.

El diagnóstico de clasificación 33 pacientes (84,6%), 3 tumuración axilar (7,7%), adenitis superativa 2 (5,1%) y Tb ganglionar 1 (2,5%).

El diagnóstico de la preconsulta de infectología 060% BCG-itis, 40% linfadenitis por BCG.

En los cuadros clínicos acompañantes un paciente tenía otitis externa derecha y 5 rinosinitis y el tratamiento instaurado no influyó en el diámetro y persistencia de la linfadenitis BCG.

Como hallazgos físicos concomitantes 1 paciente presentaba adenopatía cervical, 1 inguinal, 1 axilar contraletaral en los cuales se le descartó intencio nadamente patología alguna.

En 1 paciente en el cual se abscedó el sitio de la linfadenitis se cultivó Stafilococco coagulasa negativa y cicatrizó al mes sin complicaciones y sin recibir tratamiento médico.

Entre los hallazgos de laboratorio en la biometría hemática se encontró monocitosis en un 54%, los cuales volvieron a sus cifras normales al 3 mes en un - 75% y al 6 mes en un 87%. Los estudios epidemiológicos que se solicitaron en 4 - pacientes con Combe dudoso fueron normales y en 2 de ellos en la placa de tórax se observó el ganglio axilar calcificado y se descartó patología existente.

En 1 paciente valorado en el Servicio de Cirugía se hizo diagnóstico de Es-crofulosis, se descartó en la preconsulta de infectología Tb ganglionar y el resultado de la biopsia reportó linfadenitis granulomatosa compatible con Tb y en

La revaloración del paciente por Infectología se hizo diagnóstico de Linfadenitis-BCG.

De las Instituciones de salud 2 pacientes provenían del IMSS, con tratamiento con isoniacida a 10 mg/k/día el cual se suspendió y los 37 restantes fueron -- atendidos y vacunados en Salubridad, fueron vacunados por enfermeras.

La actitud de los padres frente a la enfermedad fue de preocupación y rechazo parcial en 60% a seguir vacunando a sus hijos.

Clinicamente el inicio de la enfermedad se caracterizó por masa axilar derecha, seguido por eritema, induración, aumento de tamaño y regresión paulatina. -- Cuando se presentó complicación el aumento de tamaño mayor de 2 cm. al inicial, se producía el drenaje espontáneo, cicatrizando en menos de 1 mes, sin tratamiento -- alguno, sólo expectante.

Un 35% de los pacientes presentaban desnutrición de primer grado de acuerdo a la clasificación del Dr. Federico Gómez.



## VI. - ANALISIS

La revisión de 74 pacientes con *linfadenitis* por BCG analizando diversas variables desmóstró algunos datos interesantes, tales como el predominio de sexo masculino sobre el sexo femenino, pero no en forma significativa para considerarlo como factor de riesgo.

Al analizar el año de 1989 la mayor incidencia se presentó en los menores de 1 año debido a edad de aplicación de la vacuna y en el cual sí estaban cumpliendo con las indicaciones de la OMS en las estrategias de vacunación en los grupos - - prioritarios, no así ocurrió en el año de 1990 donde se presentó una mayor incidencia en los grupos mayores de dos años, siendo estos grupos no muy prioritarios en relación a los menores de 1 año y escolares, el cual, puede reflejar fallas en -- las estrategias de vacunación con BCG de acuerdo al Programa Ampliado de Inmuni-- zaciones, en la cual la vacunación es derecho de cada niño, en la cual el sector - salud debe cumplir que los lactantes estén vacunados, ofreciendo enseñanzas y capacitación en la comunidad, igualmente los padres de familia deben asegurarse que sus hijos estén inmunizados a los intervalos apropiados y a los diversos sectores de la sociedad deben comprometerse a colaborar más y desplegar un nuevo esfuerzo.

El estado nutricional del paciente debido a su estado inmunológico contribuyó en una tercera parte de los pacientes en la persistencia y diámetro de la *linfadenitis*, probablemente a que causa depresión de la inmunidad celular y afortunadamente no se aplicó la vacuna BCG en pacientes con desnutrición de tercer grado - según la clasificación del Dr. Federico Gómez, y con inmunodeficiencias, procesos neoplásicos de los cuales se ha descrito en la literatura casos de sepsis por BCG.

La correlación de los diagnósticos de la preconsulta de infectología y clasificación de urgencias es significativa la cual indica la preocupación del médico residente por esta complicación con el fin de proteger la salud del niño y aclarar la expectativa que trae el padre, al consultar de esta entidad clínica y concientizarlo para que el niño continúe con su esquema de inmunizaciones.

La procedencia de los casos, la mayoría fue del Distrito Federal debido a la ubicación del Hospital, domicilio de los pacientes y por ser un hospital de concentración.

En relación al tiempo de inicio de los síntomas postaplicación de BCG fue -- del más del 50% al mes y mayor del 34% a los dos meses lo que nos indica el estado inmunológico de los pacientes correlacionado con su estado nutricional del - -

cual hasta de un 35% presentaba desnutrición de primer grado.

Debido a que la vacunación con BCG hay muchas controversias, hay que evitar el mayor número de efectos indeseables, los cuales pueden ser debido a la falta de capacitación del personal de salud que en este estudio se evidencia por la aplicación en un paciente de dos dosis de BCG con intervalo de 1 semana en ambas regiones deltoideas, en otro paciente la aplicación de BCG en el sitio no recomendado por la OMS. En el estudio ninguno de los pacientes fue vacunado en el H1M FG -- pero esto no quiere decir que no se hayan presentado y que probablemente hayan -- acudido a consulta a otra Institución de Salud, así como vinieron de otros centros asistenciales, por lo que es difícil establecer una tasa de incidencia y prevalencia y realizar un estudio sobre las posibles causas que estén produciendo esta complicación y de las cuales podemos considerar: 1.- Falla en la cadena del frío: el cual es el proceso de conservación, manejo y distribución de la vacuna y el -- cual debe estar bien controlado de acuerdo a los niveles operativos como son central, seccional, regional y local, estos niveles están íntimamente relacionado y -- conectados a través de una vía de transporte por la cual circulan las vacunas del programa aplicado de inmunizaciones hasta llegar al objetivo final que es la -- protección del niño con vacunas efectivas y bien conservadas (ver figura 26)., por eso cada vacuna debe conservarse constantemente a temperaturas correctas o pierden su actividad por lo tanto debe verificarse diariamente de acuerdo a las normas generales de vacunas (cuadro 2) conociendo las zonas de seguridad de las vacunas -- (figura 27), sin descuidar en las neveras la rueda de control en refrigeradoras -- eléctricas, la forma de colocación de las vacunas en las bandejas (figura 28), llevar una gráfica de control de temperatura y después el conocimiento de los recipientes para el transporte adecuado de las vacunas (ver figura 29, 30, 31, 32, 33) y como resumen en el siguiente cuadro 3, se dan las recomendaciones sobre la cadena del frío. [5].

- 2.- Constitución inadecuada de la vacuna.
- 3.- Tiempo mayor de 6-8 horas después de haber reconstituido la vacuna.
- 4.- Utilización de jeringa inadecuada.
- 5.- Falta de asepsia al aplicar la vacuna.
- 6.- No seguir las instrucciones del fabricante.
- 7.- Desconocimiento del tiempo de crecimiento de la vacuna.

- 8.- Protección de la vacuna de la luz solar en su aplicación.
- 9.- Que el polvo o masa dentro de la ampolla se encuentre decolorado.
- 10.- Sobredosis de vacuna como resultado de una técnica deficiente.
- 11.- Presencia de acúmulos de bacilos viables en la vacuna.

12.- En relación específica a la linfadenitis BCG se ha descrito que es debida a la mala técnica de aplicación, especialmente por la no aplicación intradérmica sino subcutánea. Esto es debido a lo anterior la mayoría de los efectos indeseables son por causa de error humano.

En relación de la linfadenitis BCG en cuanto el diametro, el 50% disminuyó al 6 mes menos del 10% persistia hasta el 9 mes, el cual esta de acuerdo nuestro estudio, de acuerdo a los reportes de la literatura. Su localización más frecuente es sobre el sitio de irrigación linfática de la región acromio deltoidea que -- compre los ganglios axilares y los supraclaviculares. En nuestros pacientes el 90% se localizó en la región axilar derecha, 5% supraclavicular en región infraclavicular. La presencia de bacterias piógenas fué muy baja lo cual coincide con estudios antes descritos. Igualmente la adenitis supurada fué menos del 10%, de los -- cuales se cultivó estafilococos coagulasa negativa, los cuales no requirieron tratamiento medico y cicatrización en menos de 1 mes sin complicaciones posteriores.

En el enfoque diagnóstico de los pacientes el antecedente epidemiológico es de vital importancia, con la corroboración posterior del sitio de aplicación y de la cartilla de vacunación más el cuadro clínico que presentaba el paciente el cual -- se comprobó en el 100% de los pacientes. Menos del 15% de los pacientes requirieron estudio Combee el cual fue negativo, igualmente en biometria hemática en la -- que el hallazgo sobresaliente fué la monocitosis y en las placas del torax la --- calcificación del ganglio debido al proceso granulomatoso de esta entidad. En los pacientes en el que se práctico el PPD presentaron reaccion normal, aunque es conocida la falta de correlación en muchos individuos entre la hipersensibilidad a la tuberculina y la protección inmunológica para el desarrollo de la tuberculina. Así personas que padecieron la tuberculosis y son fuertemente reactivos a la tuberculina, pueden padecer una reactivación a la enfermedad.

Tienen ellos hipersensibilidad a la tuberculina pero la inmunidad celular no los protege contra las reactivaciones de la tuberculosis. Una hipótesis para explicar la discrepancia entre hipersensibilidad e inmunidad se basa en el concepto de

que la capacidad para responder específicamente a una variedad de antígenos depende del control genético (ver figura 34). El tratamiento de la linfadenitis BCG algunos autores han utilizado (44, 45, 11, 27, 46, 47, 48, 49 50) eritromicina, isoniácida, rifampicina, esteroides tópicos, terapia antituberculosa local o oral, antibióticos sistémicos, esteroides sistémicos, excisión quirúrgica con el fin de -- tener una resolución temprana de la linfadenitis pero han tenido resultados que no altera el curso de la adenitis, no acortando la evolución, ni disminuyendo el tamaño, ni acelerando el drenaje solamente está recomendado tratamiento fímico en -- pacientes con desnutrición de tercer grado y en los inmunodeficientes cuando han -- sido vacunados por falta de conocimiento por el riesgo de desarrollar sepsis por -- BCG. En nuestro estudio los pacientes en mas del 90% el tratamiento fué expectante, evolucionaron en forma benigna sin ninguna complicación, con disminución del -- tamaño en un 50% al 6 mes y menos del 10% al 9 mes, independientemente del tamaño a su inicio.

Los pacientes que recibieron tratamiento médico antifímico en esta Institución, se le suspendió al mes de haberse iniciado debido al protocolo de estudio, explicándole a los familiares en que consistía esta reacción vacunal de sus hijos y se les concientizó para que completarán el esquema de vacunación y no hubo de -- los pacientes del protocolo de estudio.

Debido a las anteriores consideraciones sobre la vacuna BCG las bases epidemiológicas para el control de la tuberculosis, debemos tener en cuenta que los niños a medida que crecen se exponen a las fuentes de infección existentes en la comunidad. La vacunación con BCG, es una medida importante de control de tuberculosis sobre todo en niños, precede a la infección natural, se reduce el riesgo de -- que se contraiga la enfermedad.

Los cuatro índices epidemiológicos [fig. 35] [11] principales son:

1.- Riesgos de infección: es una función de la prevalencia de las fuentes -- de infección en la comunidad.

2.- Riesgo de enfermedad: es una medida de proporción de personas infectadas en las que se desarrollará tuberculosis manifiesta. Se estima en un 10-20%. En -- cerca del 80% de estos casos de enfermedad aparece en un plazo de 2-3 años después de la infección, cualquiera que sea su forma, la edad a la que ocurrió ésta. Después de tres años cada individuo experimenta un riesgo anual bajo de enfermear de tuberculosis, a causa del número acumulado de personas infectadas este grupo pro--

ducirá 50%, o más de los casos nuevos. En cerca del 50% de los sujetos tuberculosos identificados la enfermedad adopta la forma pulmonar con frotis del esputo - - positivo.

3.- La probabilidad de curar espontáneamente: es la proporción de personas - con esputo positivo que se vuelven espontáneamente con esputo negativo sin trata- - miento alguno.

4.- Proporción de casos mortales: es la proporción de pacientes con tuber- - culosis activa que fallecen cada año a pesar de la quimioterapia específica o por- - que no han tenido tratamiento. En ciertos se ha demostrado que mueren en un plazo- - de 2 años cerca del 50% de los pacientes no tratados.

## VII.- CONCLUSIONES

*La Linfadenitis BCG es debido a diferentes factores relacionados con la - - técnica de aplicación, subcepa utilizada, bacilos viables, experiencia del vacunados, sobredosis de vacunas y principalmente por la aplicación subcutánea.*

*El manejo de la Linfadenitis BCG es tratamiento expectante sin ninguna intervención el cual no modifica su evolución.*

*Se hace necesario un manejo conjunto con el Servicio de Cirugía con el fin de estudiar bien los aspectos de esta enfermedad en beneficio de los pacientes.*

**CUADRO I**  
**RESULTADOS DE NUEVE ENCUESTAS CONTROLADAS SOBRE LA EFICACIA DE LA VACUNACION CON BCG**  
**CONTRA LA TUBERCULOSIS (11)**

Grupo de población y período	Grupo de edad	Duración de la vigilancia (años)	Número de vacunados negativos a la tuberculina (-)	Eficacia de la protección (%)
Indios estadounidenses. 1935 a 1938	0 a 20 años	9 a 11	1 551	80
Lactantes de Chicago, áreas de alto riesgo. 1937 a 1948	3 meses	12 a 23	1 716	75
Niños escolares de Georgia, EUA, 1947.	6 a 17 años	20	2 498	Nula
Retrasados mentales de Illinois, EUA, 1947 a 1948	Adolescentes y adultos jóvenes	12	531	Nula
Población general de Puerto Rico. 1949 a 1951	1 a 18 años	6,3 (media)	50 634	37
Población general de Georgia y Alabama, EUA, 1950	5 años	14	16 913	14
Adolescentes de Inglaterra 1950 a 1952	14 a 15,5 años	15	13 598	78
Población rural de Madanapalle, sur de la India, 1950 a 1955	Todas las edades	12,3 (media)	5 069	31
Población rural de Chin- gleput, sur de la India 1968	Todas las edades	7,5	77 000	Nula

INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE  
SUBDIRECCION DE PRODUCCION  
DEPARTAMENTO DE VACUNA B C G

SISTEMA DE LOTE SEMILLA

CEPA DANESA 1331

REHIDRATACION

SIEMBRA MEDIO DE CULTIVO  
SAUTON PARA - 1

(25) PUREZA (14)

SIEMBRA MEDIO DE CULTIVO  
SAUTON PARA - 2

(18) PUREZA (14)

SIEMBRA DE MEDIO DE CULTIVO  
SAUTON PARA - 8 \*

( ) DURACION EN DIAS DE LA ETAPA DE PRODUCCION  
O CONTROL DE CALIDAD.

\* MAXIMO 8 PASES.

FIG 1 A

10 ENERO 89



Viabilidad de la vacuna BCG comercial liofilizada según la temperatura y la duración del almacenamiento. (Prácticamente no ocurre pérdida de viabilidad cuando el almacenamiento se efectúa entre 2 y 6°C.

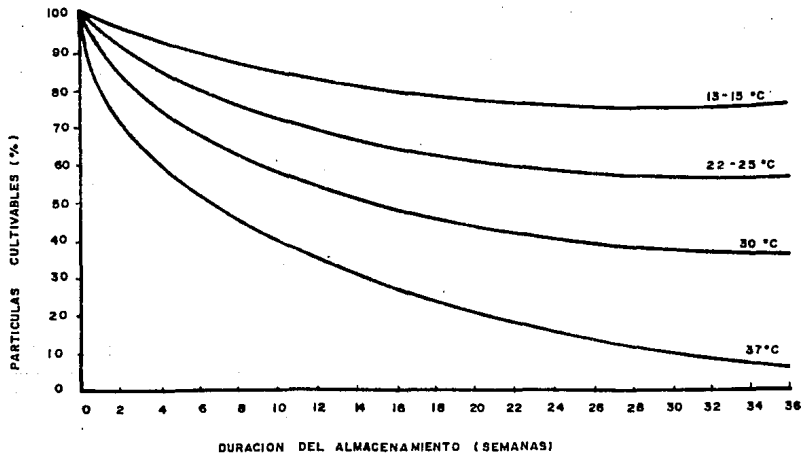
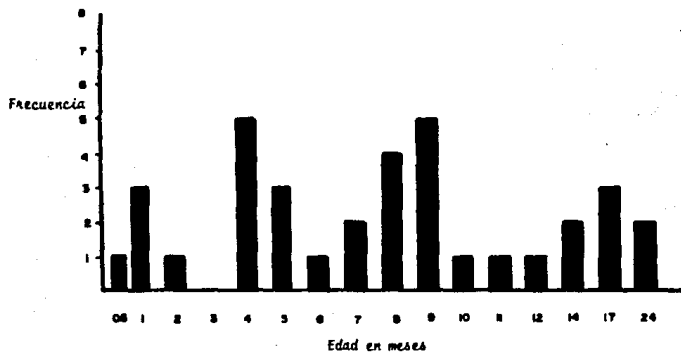


Fig. 18

DISTRIBUIDOR DE LIFADENITIS BCG POR EDAD AL SER VACUNADOS EN HIA FO  
AÑO 1989 ENERO-DICIEMBRE MEXICO-D.F.

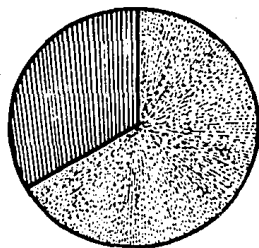


	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23	23-24	TOTAL
#	1	3	1	0	5	3	1	2	4	5	1	1	1	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	2	25
%	2.0	6.0	2.0	0	10.0	6.0	2.0	4.0	8.0	10.0	2.0	2.0	2.0	4.0	6.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	100

Fde: Archivo Clínico.

Figura 2.

DISTRIBUCION DE LINFADENITIS BCG POR SEXO EN EL HIM FG  
AÑO 1989-ENERO-DICIEMBRE-MEXICO, D.F.



FEMENINO 31.4 %

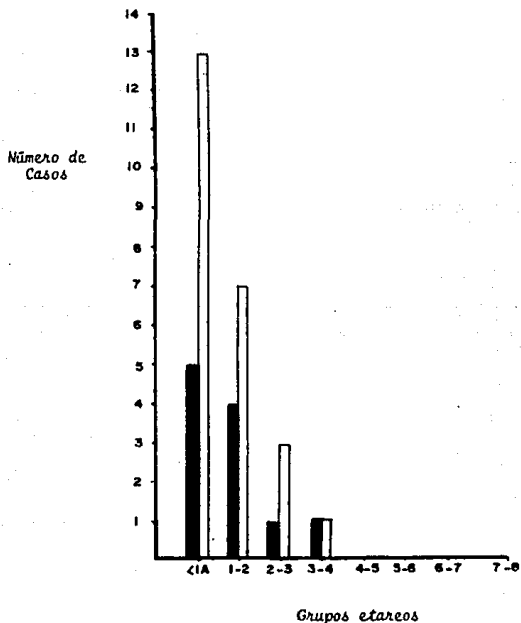


MASCULINO 68.5 %

Fte. Archivo Clínico

Fig. 3

DISTRIBUCION DE LINFADENITIS BCG POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO EN HIM FG  
AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE-MEXICO, D.F.

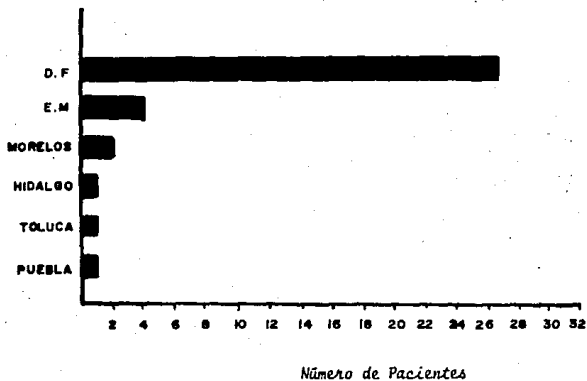


	$\leq 1A$	1-2	2-3	3-4	TOTAL
F	5	4	1	1	11
M	13	7	3	1	24
T	18	11	4	2	35

Fte; Archivo clinico.

Fig. 4

PROCEDENCIA GEOGRAFICA DE 35 PACIENTES CON LINFADENITIS BCG  
 HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE-MEXICO, D.F.

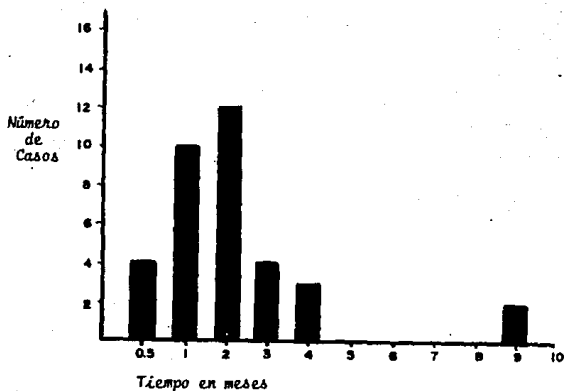


CIUDAD	#	%
DF	27	77.7
EM	4	11.4
MORELOS	2	5.6
HIDALGO	1	2.8
TOLUCA	1	2.8
PUEBLA	1	2.8
TOTAL	35	100

Fte: Archivo Clínico

Fig. 5

TIEMPO DE EVOLUCION PARA INICIO DE SINTOMATOLOGIA DE LINFADENITIS BCG EN  
 HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE- MEXICO, D.F.



	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	T	
#	4	10	0	12	0	4	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35
%	11.4	28.5	0	34.3	0	11.4	0	8.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100

Fte., Archivo Clínico

Fig. 6

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR EN EL GRUPO C

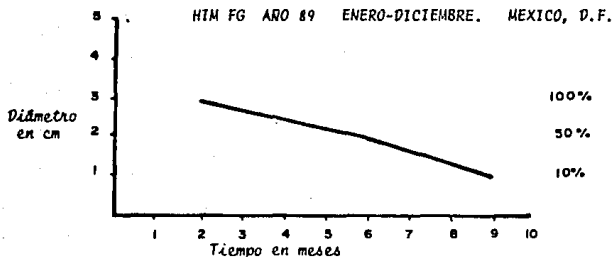


Fig. 7

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR EN EL GRUPO B HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE-MEXICO, D.F.

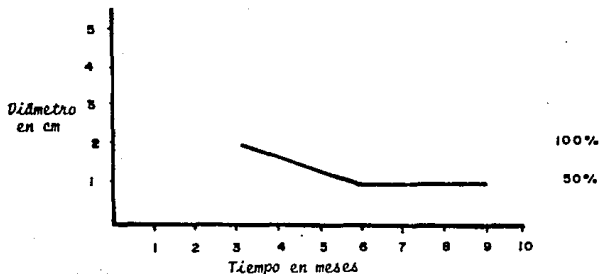


Fig. 8

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR EN EL GRUPO A HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE. MEXICO, D.F.

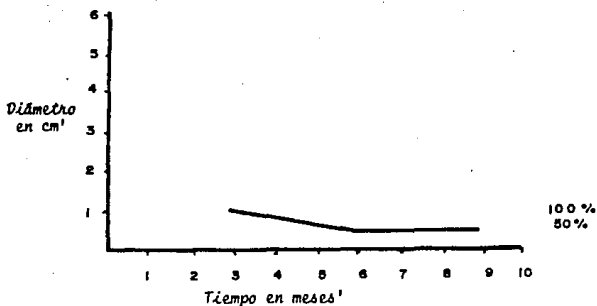


Fig. 9

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR DEL GRUPO D  
HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

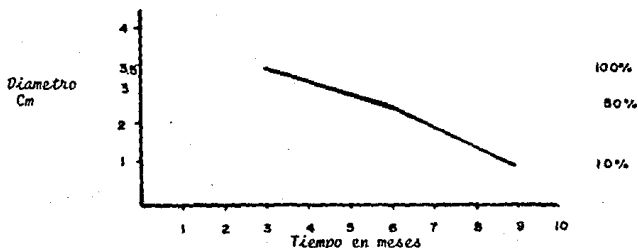


Fig. 10

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR DEL GRUPO E  
HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

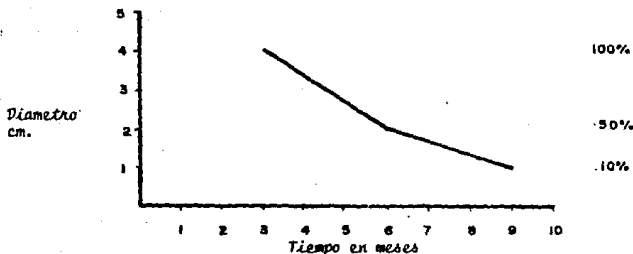


Fig. 11

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR DEL GRUPO F  
HIM FG AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

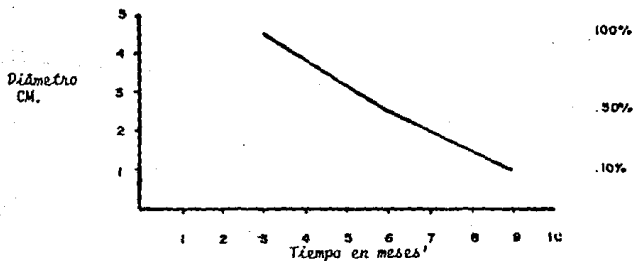
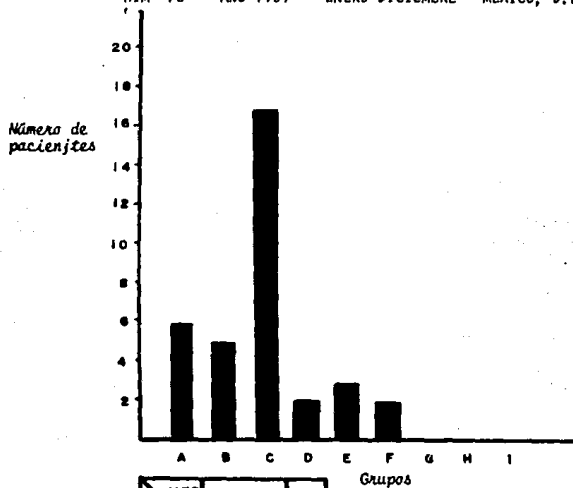


Fig. 12

Fte: Archivo Clínico.



EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR SEGUN LOS GRUPOS  
 HIN FG AÑO 1989 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

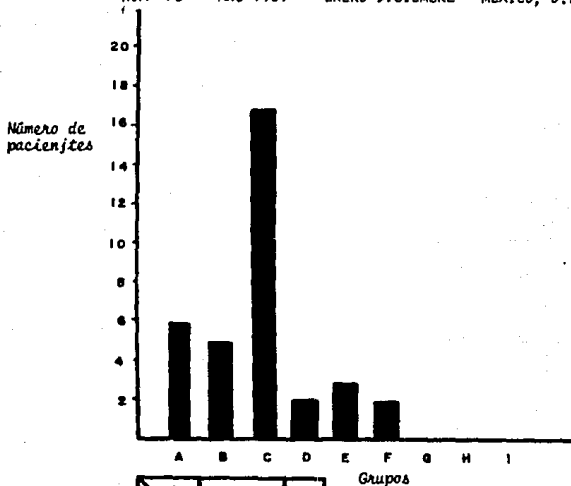


MES GRUPO	3 6 9	#
	DIAMETRO	
A	1 0.5 0.5	6
B	2 1 1	5
C	3 2 1	17
D	3.5 2.5 1	2
E	4 2 1	3
F	3.5 2.5 1	2
G	0 0 0	0
	TOTAL	35

Ftes Archivo clinico.

Fig. 13

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR SEGUN LOS GRUPOS  
 HIM FG AÑO 1989 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

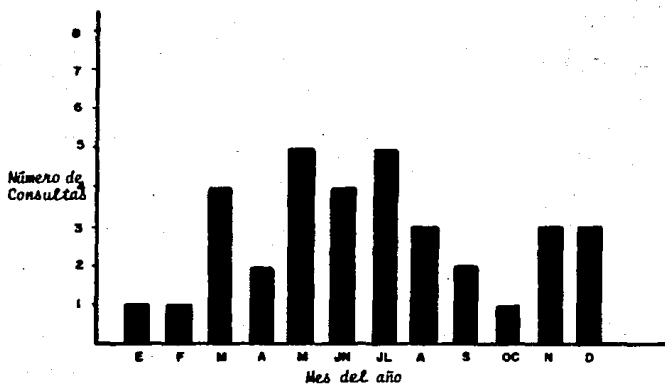


GRUPO	MES			#
	3	6	9	
A	1	0.5	0.5	6
B	2	1	1	5
C	3	2	1	17
D	3.5	2.5	1	2
E	4	2	1	3
F	3.5	2.5	1	2
G	0	0	0	0
	TOTAL			35

Fte: Archivo clínico.

Fíg. 13

NUMERO DE CONSULTAS POR LINFADENITIS BCG POR MESES EN EL HIM FG  
 AÑO 89 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

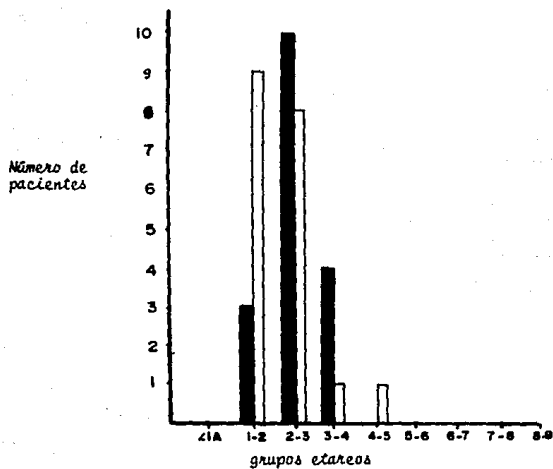


MES	E	F	M	A	M	JN	JL	A	S	OC	N	D	TOTAL
#	1	1	4	2	5	4	5	3	2	1	3	3	35
%	2.8	2.8	11.4	5.7	14.2	11.4	14.2	8.5	5.7	2.8	8.5	8.5	100

Fte: Archivo clínico.

fig. 14

DISTRIBUCIÓN DE LINFADENITIS BCG POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO EN HIMFG  
 AÑO 1990 ENERO-DICIEMBRE. MEXICO, D.F.

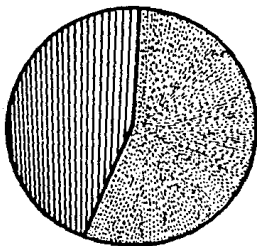


E/S	1A	1-2	2-3	3-4	4-5	5-7	T	%
F	0	3	10	4	1	0	18	43.5
M	0	9	8	1	2	1	21	56.5
T	0	12	18	5	3	1	39	100

Fte: Archivo clínico.

Fig. 15

DISTRIBUCION DE LINFADENITIS BCG POR SEXO EN EL HIM FG  
EN EL AÑO 1990 MEXICO, D.F.



FEMENINO 33.5

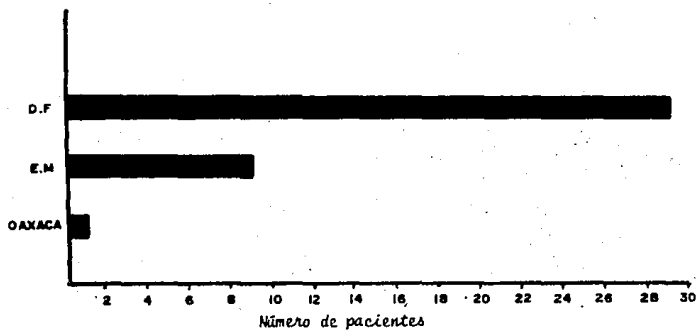


MASCULINO 66.5

Fte: Archivo Clínico.

Fig. 16

PROCEDENCIA GEOGRAFICA DE 39 PACIENTES CON LINFADENITIS BCG  
 HIM FG AÑO 90 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.

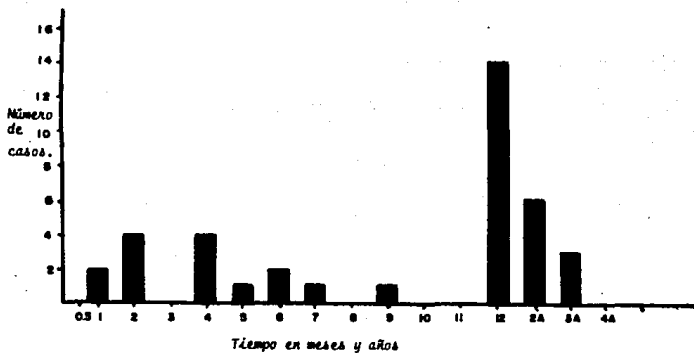


PROCEDENCIA	#	%
D.F.	29	74.3
E.M.	9	23
OAXACA	1	2.7
TOTAL	39	100

Fte: Archivo clínico.

Fig. 17.

DISTRIBUCION DE LINFADENITIS BCG POR EDAD AL SER VACUNADOS EN HIM FG  
 AÑO 1990  
 ENERO\_DICIEMBRE MEXICO, D.F.

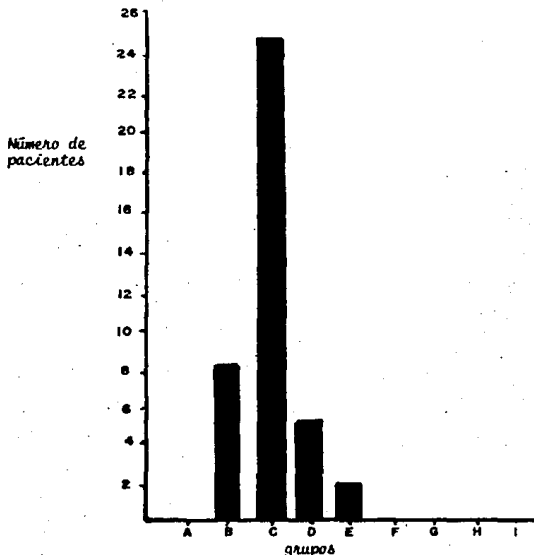


TIEMPO	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	2A	3A	4A	TOTAL
#	0	2	4	0	4	1	2	1	0	1	0	0	14	6	3	0	39
%	0	5.1	10.2	0	10.2	2.5	2	1	0	1	0	0	35.4	15.3	7.6	0	100

Fu: Archivo clinico.

Fig. 18

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR SEGUN LOS GRUPOS  
 HIM FG AÑO 1990 MEXICO, D.F.



MES	3	6	9	TOTAL
GRUPO	DIAMETRO		CM	
A	1	0.5	0.5	0
B	2	1	1	7
C	3	2	1	25
D	4	2	1	5
E	3	3	1	2
	TOTAL			39

Fte: Archivo clínico

Fig. 19



EVOLUCION DE DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR DEL GRUPO B  
HIM FG AÑO 1990 MEXICO, D.F.

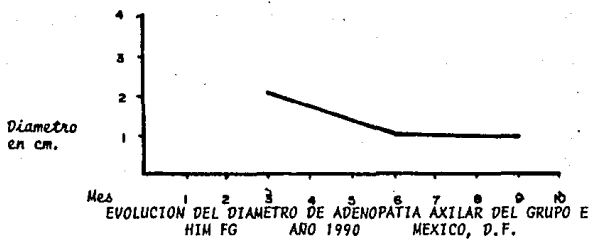


Fig. 20

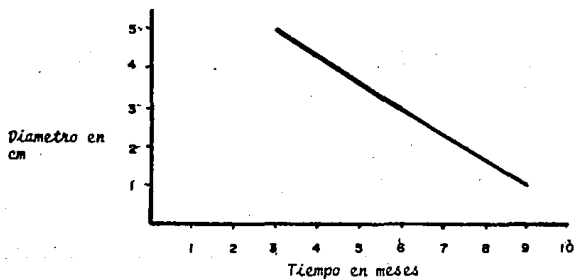


Fig. 21

Fte; Archivo clinico.

EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR DEL GRUPO C  
 HIM FG ARO 1990 MEXICO, D.F.

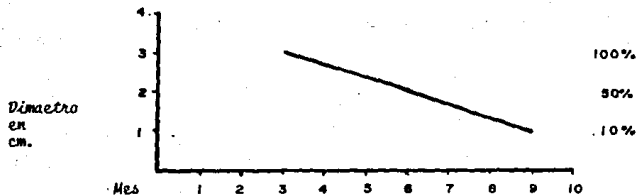
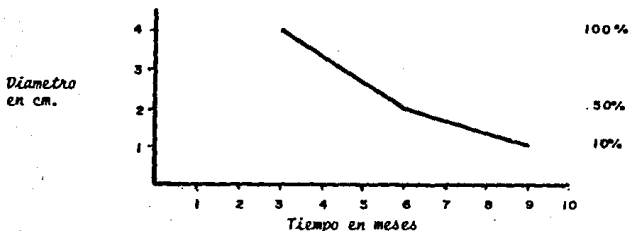


Fig. 22

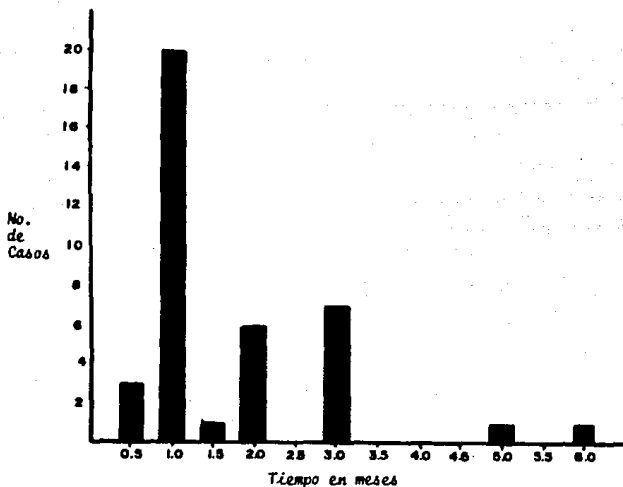
EVOLUCION DEL DIAMETRO DE ADENOPATIA AXILAR DEL GRUPO D  
 HIM FG ARO 1990 MEXICO, D.F.



Fte: Archivo Clínico.

Fig. 23

TIEMPO DE EVOLUCION PARA INICIO DE SINTOMATOLOGIA DE  
 LINFADENITIS BCG EN HIM FG AÑO 90 ENERO-DICIEMBRE  
 MEXICO, D.F.

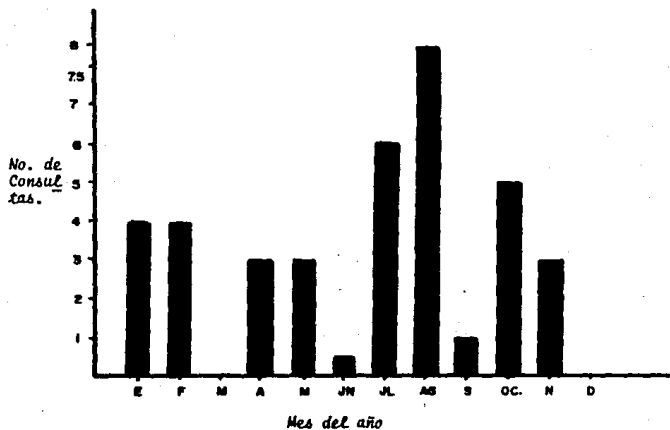


MES	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0	6.0	TOTAL
#	3	20	1	6	0	7	0	1	1	39
%	7.6	51.2	2.5	15.3	0	17.9	0	2.5	2.5	100

Fte: Archivo Clínico

Fig. 24

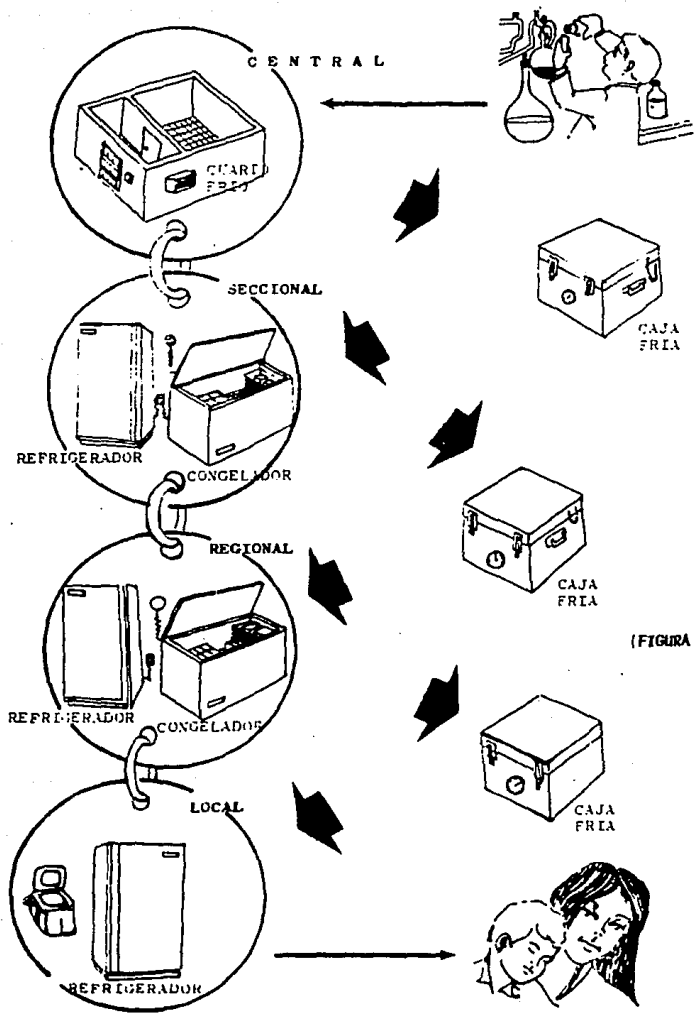
NÚMERO DE CONSULTAS POR LINFADENITIS BCG POR MESES EN EL HIM FG  
AÑO 1990 ENERO-DICIEMBRE MEXICO, D.F.



MES	E	F	M	A	M	JN	JL	AG	S	OC	N	D	TOTAL
#	4	4	0	3	3	1	6	8	2	5	3	0	39
%	10.5	10.5	0	7.6	7.6	2.5	15.5	20.5	5.1	12.8	7.6	0	100

Fte: Archivo clínico

Fig. 25

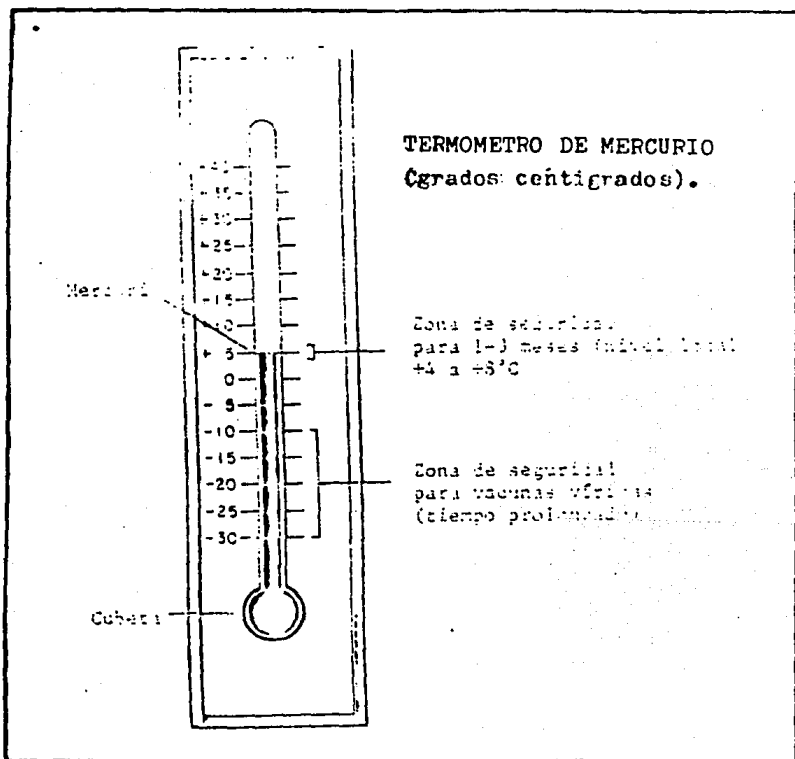


**NORMAS GENERALES DE CONSERVACION DE LAS  
VACUNAS.**

VACUNAS	NIVEL	CENTRAL	REGIONAL	LOCAL
	TIEMPO	6 A 18 MESES	3 A 6 MESES	1 A 3 MESES
ANTISARAMPIONOSA ANTIPOLIOMIELITICA		-15°C	A -25°C	
DPT BCG TT			+4°C	A +8°C

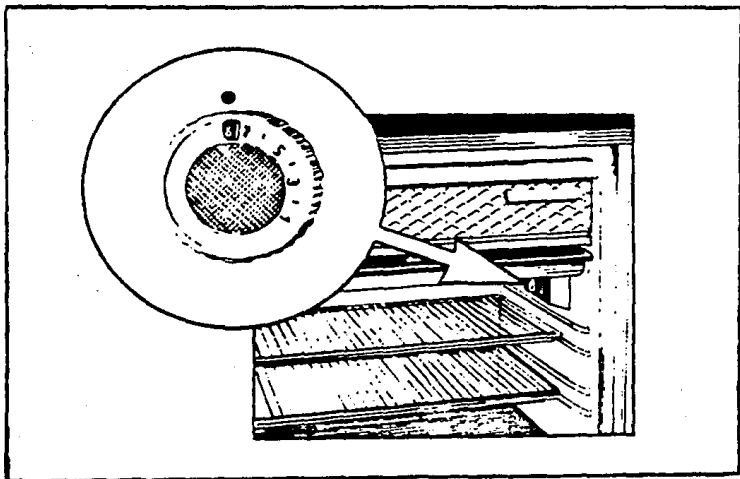
(CUADRO 2)

# TEMPERATURA DE CONSERVACION DE LAS VACUNAS.



(FIGURA 27)

RUEDA DE CONTROL DE TEMPERATURA DE REFRIGERADORAS ELECTRICAS.



(FIGURA 28)



1911, 1912

MINERA DE COPIAPO, DE FORTALEZA, MAQUINA Y TIPO DE LA FUNDICION O CEMENTALERIA

MESES

PERIODO DEL EMPLEO DEL SALARIO

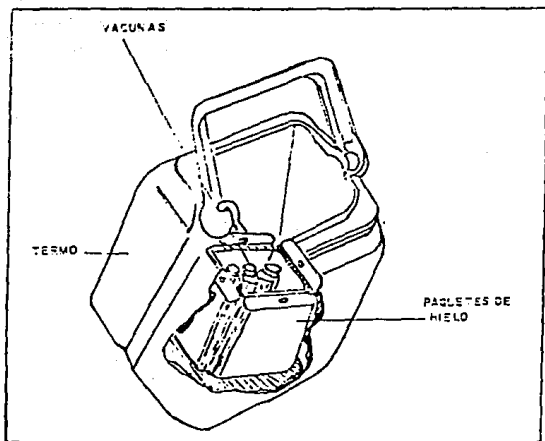
AÑOS

PERIODO DEL EMPLEO

Días		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
REPOSICION	11																																			
	10																																			
	9																																			
	8																																			
	7																																			
	6																																			
	5																																			
	4																																			
	3																																			
	2																																			
CANTIDAD DE ORO	11																																			
	10																																			
	9																																			
	8																																			
	7																																			
	6																																			
	5																																			
	4																																			
	3																																			
	2																																			
1																																				

(FIGURA 29)

## RECIPIENTE DE CONSERVACION DE VACUNAS

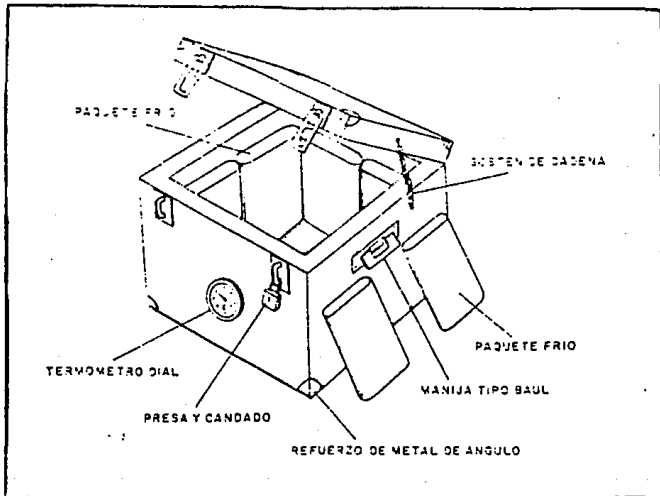


(FIGURA 30)

Los termos se utilizan para el transporte y conservación de pequeñas cantidades de vacuna.

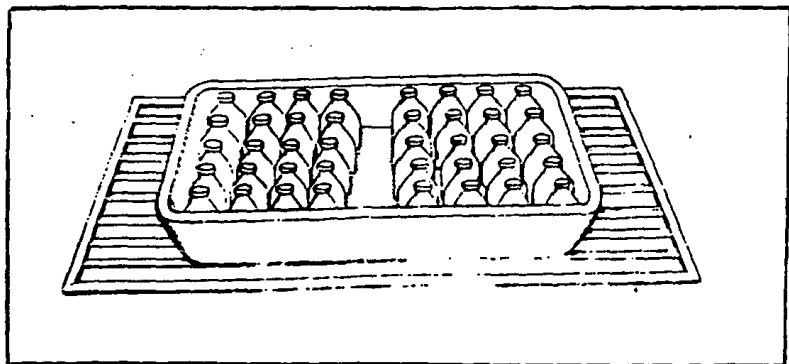
CAJA FRIA

Para el transporte y conservación de cantidades mayores de vacuna se utiliza la caja fría.



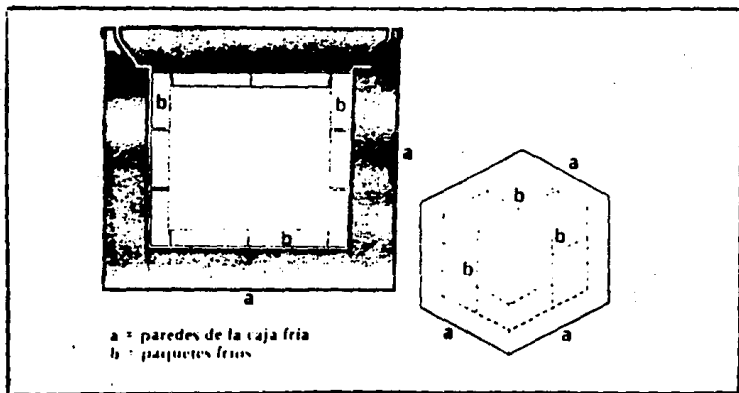
(FIGURA 31)

CCLOCACION DE VACUNAS EN BANDEJA



(FIGURA 32)

CORTE TRANSVERSAL Y PERSPECTIVA TRIDIMENSIONAL DE UNA CAJA  
CON PAQUETES FRIOS DEBIDAMENTE DISPUESTOS PARA EL TRANSPORTE  
DE VACUNAS



(FIGURA 33)

## Tiempo de Almacenamiento, Temperatura y Transporte de Biológicos por Niveles Operativos

MARGEN DE SEGURIDAD

-40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 °C

BIOLÓGICO	Temperatura de Vida Normal	Temperatura de Vida Real	Temperatura de Vida Normal	Temperatura de Vida Real	Temperatura de Vida Normal de Referencia	Temperatura de Vida Normal de Referencia de Seguridad (1)	Temperatura de Vida Normal de Referencia de Seguridad (1)
Antibióticos	Temperatura de -15° a -20° C	-20° a -4° C	Temperatura de -15° a -20° C	-20° a +4° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C
Anticancerígenos	Temperatura de -15° a -20° C	-20° a -4° C	Temperatura de -15° a -20° C	-20° a +4° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C
Antiparasitarios (oral)	Temperatura de -15° a -20° C	-20° a -4° C	Temperatura de -15° a -20° C	-20° a +4° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C
B.C.C.	Temperatura de +4° a +8° C	+4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	+4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C
D.P.T.*	Temperatura de +4° a +8° C	+4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	+4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C
Vacunas Tríples*	Temperatura de +4° a +8° C	+4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	+4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C	Temperatura de +4° a +8° C

Reservar: Nunca sea la máxima desviación de la fecha de almacenamiento indicada en el prospecto. El nivel local debe tener prioridad sobre el otro.

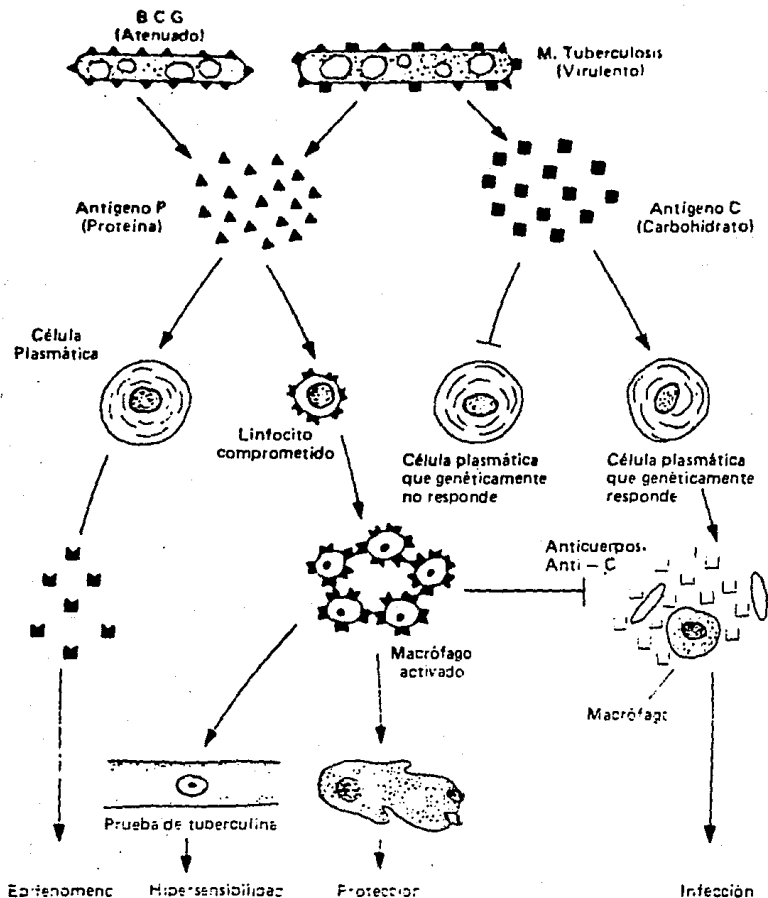
(\*) Marca comercial de DPT y la vacuna Tríples Tríples. Mantener el máximo de tiempo a temperatura de 4° C.

(1) Se refrigerar.

MINISTERIO DE SALUD

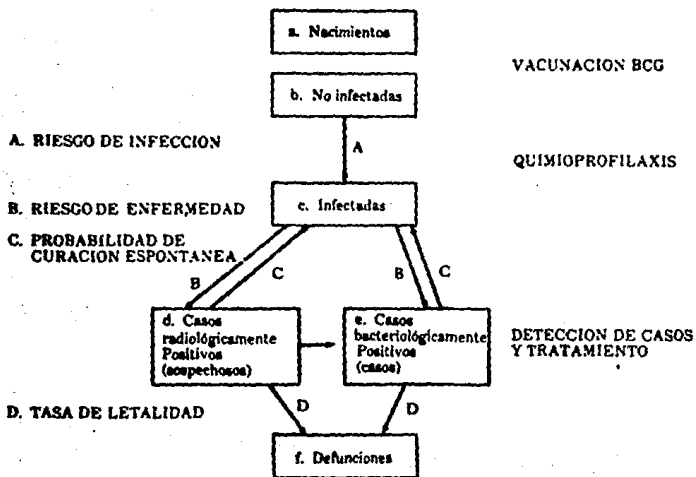
(CUADRO No. 3)

INMUNIDAD EN TUBERCULOSIS



(FIGURA 34)

**Figura** Representación esquemática de la evolución natural de la tuberculosis y los sitios de aplicación de medidas específicas de control.



(FIGURA 35)



BIBLIOGRAFIA

- 1- Ajjan N, Las vacunaciones, Instituto Merieux, 1987.
- 2- Pacheco C, Olvera R, Control de la tuberculosis en México, Bolet OPS 105, (1), 1988.
- 3- OPS/OMS, Boletines 4,5,6, PAI, 1, 1990.
- 4- OMS, Normas para vacuna BCG desecada-Normas para las sustancias biológicas 11, revisión 1985.
- 5- OPS/OMS Enfermedades inmunoprevenibles, 1986.
- 6- Morton D, BCG immunotherapy of malingam melanoma, Ann surg, Oct 24, pág 635.
- 7- Studer U, Casnova G. Percutaneous bacillus Calmette G erin perfusion of the upper urinary tract for carcionoma, the J. Urology, 142, pág. 975, 1989.
- 8- Morales J. Infección de vías urinarias bajas recurrentes en mujeres ensayo de prevención intravesical, Boll col. MEX. Urology 7, 1986.
- 9- OPS-Efecto inmunomodulador de BCG, boletín 2, 1989.
- 10- Calvette C, Domínguez G, Evaluación del efecto protector de la vacunación - con BCG, Boll OPS, 100 (3), Pág 300, 1986.
- 11- OPS-Control de tuberculosis, publicación científica N. 198, 1987.
- 12- Miceli I, Kantor I, Eficacia de la Vacunación con BCG, evaluada mediante el método de casos y testigos en Buenos Aires, Argentina, Boll OPS 104 (5) - 1988.
- 13- Grawschaw, Thomson H, Head test after neonatal BCG, ADC, 63, Pág 1490, 1988.
- 14- Editorial, BCG vaccination in the newborn, BMJ, 281, Pág 1445, 1980.
- 15- Grinduls B,S, octt P. Tuberculum response two year BCG vaccination at birth, ADG, 59, Pág 614, 1984.
- 16- Sepulveda R, Burr C, Booster effect of tuberculum testing in healthy 6 year old school children vaccinated with calmette-Gerén at birth in Santiago - Chile, Ped Inf Dis, 7, (8), Pág 578, 1988.
- 17- Editorial, Sensitivity of neonates to tuberculin after BCG vaccination 292, Pág. 990, año 1986.
- 18- Romanos V, Tuberculosis in Bacillus Calmette-Gerén immunized and unimmunized, in Sweden; a ten year evaluation following the cesation of general bacillus Calmette-Gerén immunization of the newborn in 1985, Ped inf dis, 6, Pág, - 272, 1987.
- 19- Packe G, Innes J, Protective effect of BCG vaccination infant Asians case - control study, ADC, pág 277, 1988.

- 20- Normas del Instituto Nacional de Higiene de México para la producción de - vacuna BCG liofilizada.
- 21- Azzini I, Carrasco R, Reacción tuberculínica y cacatriz en lactantes vacunados con BCG liofilizada, Rev Chil de 55 (5), Pág 313, 1984.
- 22- Jaramillo A, Dios R, respuesta de la tuberculosis en escolares de pacasmayo Bolt OPS Perú, 107 (5), pág 388, 1989.
- 23- Cárdenas V, Bernal J, Encuestas tuberculínicas y nuevas estimaciones de la magnitud de la infección tuberculosa en México, Salud Pub de Méx. 31 (1) - 1989.
- 24- MMWR-Use of BCG vaccine the control of tuberculosis, JAMA, 260 (20) 1988.
- 25- Evans R, Warner J, Lichen scrofulosorum following BCG, ADC, 42, Pág, 448, 1967.
- 26- Sinha S, Jones D, Caseating regional lymphadenitis complicating BCG vaccinations, AJDC, 12, Pág. 952, 1982.
- 27- Victoria M, Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature, ped Inf Dis, 4 (3) 1985.
- 28- Arias F, Rodríguez M, Osteomyelitis deriving from BCG vaccination, Ped Radiology 17, pág. 166, 1987.
- 29- Henrikson By Hirsch G, BCG, Osteomyelitis, J Pedt Surg, 9 (1) 1984.
- 30- Bottiger M, Osteitis and other complications caused by generazed BCG-itis, - Act ped Scabd, 71, Pág. 471, 1982.
- 31- Kobayashi Y, Namazawa V, Presumed BCG infection in a boy with Chronic Granulomatous Disease, Clinical Ped, 23 (10) Pág. 586, 1984.
- 32- Reynes J. Pérez C. Bacillus Calmette-Guerin, 30 year after immunization in a patient with AIDS, J. Inf Dis 160 (4), Pág. 727, 1989.
- 33- Rawls W. Ramm D, Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer, the J. U oligy, 1, 1990.
- 34- MMWE, Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome -New York Cyty JAMA 259, (3), 1988.
- 35- González B, Moreno F, Clinical presentation of bacillus calmette-Guerin infections in patients con AIDS, ped inf Dis 8 (4), 1989.
- 36- Boudes R, Sobel A, Disseminated Mycobacteriou, bovis infection from BCG vaccination and HIV infectin, JAMA 262 (17) 1969.
- 37- Karup F, Engb H, Fatal BCG infection in an immunocompetend girl, Act Ped Scg dn 67, pág 519, 1978.

- 38- ACIP-Immunization of children infected with human T-lymphotropic virus Tipe III/Lymphadenopathy associated virus, *Ped Inf Dis* 6 [2] pág. 210, 1987.
- 39- Reyn C, Clements C, Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation, *Lancet*, sep 19, 1987.
- 40- Mackay A, Alcorn M, Fatal disseminated BCG infection in an 18 year old boy, *Lancet* 20 [27], 1980.
- 41- Grymonprez A, Niname J, Disseminated BCG in HIV infection, *ADC*, 63, 1988.
- 42- Pabst H, Grace M. Effect of breastfeeding on immune response to BCG vaccination, *Lancet*, feb 11, 1989.
- 43- Clemen C, Choung J, The BCG controversy, *JAMA* 249 [17] pag 2362 1983.
- 44- Sing G, Sing M, Erytromycin for BCG col abscess, *Lancet*, oct 27, 1984.
- 45- Caglayan S, Vegin O, Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination, *AJDC*, 141, 1987.
- 46- Belin R, Richardson, Diagnosis and management scrofula in children, *J. Ped Surg* 9 [1], 1974.
- 47- Schuit K, Dwight P, Mycobacterial Lymphadenitis in Childhood, *AJDC*, 132, 1978.
- 48- Knight P. Airline, When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes 2, *Pediatrics* 69, [4], 1982.
- 49- Lake A, Osky E, Peripheral Lymphadenopathy in childhood, *AJDC*, 132, pag 357, 1978.
- 50- F ne P, Rodriguez L. Mycobacterial diseases, *Lancet* 335, pag 1916, 1990.
- 51- Snider D, Hans M, Tuberculosis en niños, *Ped Inf Dis*, 7 [4], 1988.
- 52- Conway S, BCG vaccination in children, *BMJ*, 301, 1990.