

WS 135
6589
1990

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE NIÑOS J.M. DE LOS RÍOS
POSTGRADO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

SENSIBILIDAD TUBERCULÍNICA
EN LACTANTES SANOS VACUNADOS CON B.C.G AL NACER.
Trabajo Especial de Investigación para optar al Título Universitario de
Especialista en Pediatría y Puericultura.

Dra. Gloria Gonzalez Solórzano
Dr. Jorge Rísquez Thielen

Caracas, abril de 1990.

PROFESOR GUIA:
Dr. MANUEL SANCHEZ.

ASESORES OPCIONALES:
Dra. GLADYS VELASQUEZ DE AVILA.
Dr. LEONARDO ANSELMI.

AGRADECIMIENTOS:
Dr. FABIO ARIAS.
Dr. JESUS R. RISQUEZ T.
PERSONAL DE ENFERMERIA DE LA CONSULTA DE NIÑOS SANOS
DEL HOSPITAL DE NIÑOS J.M. DE LOS RIOS.

INDICE DE CONTENIDO

	Página
Introducción	1
Marco Teórico	3
Material y Métodos	13
Resultados	16
Discusión	18
Conclusiones	21
Anexos	22
Glosario, Sinónimos y Abreviaturas.....	27
Bibliografía.....	29

RESUMEN

Se sometió a la Prueba de Mantoux un total de 91 niños sanos entre los tres y los veinticuatro meses de edad, que habían recibido la vacuna B.C.G. en el período neonatal y que acudieron a la consulta de Niños Sanos del Hospital de Niños J.M. de los Ríos de Caracas. El promedio de la racción fué bajo: 3,173 mm. El 91% tenía cicatriz visible, sin embargo, el 23% resultó anérgico a la tuberculina. Los que no presentaron cicatriz, no tuvieron respuesta a la prueba. Se encontró una correlación positiva entre la cicatriz y la prueba. En el presente grupo existe la tendencia de disminuir la respuesta al aumentar la edad. Se observa que la vacunación rutinaria con B.C.G. al nacer, al parecer interfiere poco con el valor diagnóstico de la Prueba de Mantoux en lactantes.

PALABRAS CLAVE:

Tuberculosis, Tuberculina, P.P.D., B.C.G..

INTRODUCCION

La Tuberculosis sigue siendo un problema de Salud Pública en la mayor parte de los países del mundo. Según estimaciones de la O.M.S. en 1986, la TBC causó no menos de tres millones de muertes, a lo que se sumó cuatro a cinco millones de casos infectantes nuevos y el mismo número de no infectantes⁽¹⁾.

Dado que esta enfermedad es eminentemente social y que depende directamente de la "calidad de vida" es lógico encontrar cifras elevadas en países menos desarrollados, como los de los continentes Africano, Asiático y América del Sur. Sin embargo, en países como los Estados Unidos se ha observado un incremento de la Incidencia en los últimos años lo cual ha sido atribuido a la Prevalencia de la infección por el virus H.I.V.⁽²⁾.

En Venezuela, a comienzos del siglo XX, la TBC era la primera causa de muerte (con una tasa estimada de 600 a 700 por 100.000 habitantes). La lucha oficial antituberculosa se inició en 1928 y desde entonces la mortalidad ha disminuido progresivamente, pasando a ser en 1987 la décimo cuarta causa de muerte diagnosticada, con una Tasa de Mortalidad de 0,9 por 100.000 habitantes. La vacunación con B.C.G. se inició en 1923 pero en forma muy limitada; la cobertura para el año 1984 fué de 3.477,7 por 100.000 habitantes. Si observamos como se ha distribuido la mortalidad de acuerdo a los diferentes grupos etarios, tenemos que para 1938, la TBC, era la tercera causa de muerte en el grupo de 1 a 4 años, y esta mortalidad se ha desplazado a grupos de mayor edad (el 83% de las muertes ocurrió en mayores de los 30 años en el año de 1979). Además, la tasa de mortalidad por Meningitis Tuberculosa en menores de 5 años disminuyó de 2,3 por 100.000 habitantes en 1964 a 0,3 en 1979.

Desde hace más de 60 años se viene empleando la vacuna BCG en la lucha antituberculosa, pero su efectividad ha sido uno de los problemas mas debatidos en la historia de la medicina del presente siglo, ya que en diferentes ensayos se ha visto, que la BCG no previene la enfermedad en ciertos individuos y aunque es efectiva en algunos grupos de población, no lo es en otros^(3,4). Muchos de los programas antituberculosos han adoptado la política de vacunar al recién nacido, tendencia que se ha acentuado con el Programa Ampliado de Inmunización de la O.M.S.⁽⁴⁾. Las ventajas de esta estrategia son la extensión de la cobertura y la protección temprana del niño. Ensayos controlados realizados en los últimos años, han confirmado que la vacunación con B.C.G. en este grupo etario ha inducido un nivel considerable de protección⁽⁴⁾, especialmente, en las formas graves como la TBC-miliar y la Meningitis Tuberculosa (propagación hematogena), que aún son fatales incluso

con la quimioterapia moderna^(3,4,5,6,7). Los resultados de otros estudios controlados, han mostrado un efecto protector de la B.C.G. que varía entre 0 y 80%, las razones se desconocen aún cuando existen varias hipótesis, entre las que se destacan: Aspectos genéticos y nutricionales de la población; Situación epidemiológica local respecto al índice de infección por micobacterias tuberculosas y atípicas; Variación de la virulencia de los bacilos TBC, y ; La potencia de las diferentes vacunas empleadas^(3,4,8,9).

La vacuna B.C.G. induce el desarrollo de sensibilidad a la tuberculina, perdiendo valor como método en la pesquisa de la TBC, aunque el grado de sensibilidad post – vaccinal es muy variable entre los diferentes trabajos. Internacionalmente se ha establecido que el tamaño del P.P.D. posterior a la vacunación con B.C.G. oscila entre 10 y 15 milímetros. En estudios recientes no se ha observado una respuesta tuberculínica tan alta, después de la vacunación con B.C.G. en el período neonatal^(8,10,11). En los momentos actuales no existe un criterio específico para distinguir la reacción tuberculínica posterior a la B.C.G. de aquella originada por la infección de micobacterias⁽¹²⁾.

El presente trabajo tiene como **objetivos**:

- a. – Medir la sensibilidad tuberculínica en lactantes sanos vacunados con B.C.G. durante el primer mes de vida.**
- b. – Determinar la frecuencia con que se presenta la cicatriz vaccinal.**
- c. – Observar si hay relación entre la presencia de cicatriz dejada por la B.C.G. y el grado de sensibilidad tuberculínica.**

Para esto se evaluó a un grupo de lactantes sanos que asistieron a la Consulta Externa de Niños Sanos del Hospital de Niños J. M. de Los Ríos en Caracas, durante los meses de Octubre a Diciembre de 1988.

MARCO TEORICO:

Se agrupan bajo la denominación de tuberculina a los productos de autólisis espontánea de bacilos tuberculosos en los medios que han sido cultivados ⁽¹³⁾.

En 1882 Robert Koch descubre y cultiva el bacilo tuberculoso. Ocho años después anuncia el descubrimiento de una sustancia que creía podía curar la tuberculosis. Este producto consistía en un filtrado de caldo de cultivo de bacilo tuberculoso, al cual llamo **tuberculina**. La inyección de este compuesto via subcutánea en pacientes tuberculosos ocasionaba fiebre, escalofrío, vómito y otros síntomas generales que tardaban horas en desaparecer. Cuando la inyección se colocaba a personas sanas, los síntomas eran muy leves o de mediana intensidad. Estas observaciones le sirvieron para usarlas posteriormente como método de ayuda en el diagnóstico de la T.B.C. ⁽¹²⁾.

La experiencia de la Tuberculina en casi un siglo de uso, ha permitido ahondar en el conocimiento de la T.B.C., de infecciones por otras micobacterias y hongos, así como del funcionamiento de Sistema Inmunológico. Sin embargo, la comprensión de la respuesta tuberculínica a veces resulta complicada, debido a las múltiples variables que intervienen en ella, y el clínico debe estar familiarizado con la serie de factores que pueden afectar en un momento dado la magnitud de la respuesta tuberculínica, específicamente cuando esta es usada como medio diagnóstico.

Dos tipos de tuberculinas son usadas corrientemente en diferentes países. La Tuberculina bruta o vieja (O.T.) y la Tuberculina purificada (P.P.D.).

TUBERCULINA BRUTA

La tuberculina bruta o vieja se obtiene a partir de cultivos de bacilos de Koch de seis a ocho semanas. La técnica original de Koch ha sufrido en los diferentes Institutos algunas variaciones. En líneas generales, los cultivos se preparan en caldo de Buey o de Ternera adicionados de 1% de NaCl y 5% de glicerina; al cabo de seis a ocho semanas son muertos mediante calor, concentrados por evaporación en baño de María hasta 1/10 de su volumen original y luego son filtrados. La mayor parte de las tuberculinas brutas provienen de mezclas de cultivo bovino y humano. La tuberculina bruta del Instituto Pasteur de París contiene 3/4 de tuberculina de origen bovino y 1/4 de tuberculina de origen humano. La tuberculina bruta por lo tanto es un producto compuesto, que además de las sustancias provenientes de la autólisis de los bacilos, contiene proporciones variables de sales minerales, glicerina y albúmina del caldo que pueden ser en ciertos casos origen de reacciones inespecíficas ⁽¹³⁾.

TUBERCULINAS PURIFICADAS

El P.P.D. fue obtenido por primera vez por la Dra. Florencia Siebert, se prepara precipitando las proteínas del bacilo tuberculoso, después de su crecimiento en medios sintéticos carentes de proteínas. La Dra. Siebert elaboró un gran lote de P.P.D. en 1952, que fue adoptado por la O.M.S. como estandar internacional de tuberculina (P.P.D. — S.).

Las soluciones concentradas de tuberculina vieja (O.T.) contienen 1000 mg/cc. La potencia de una tuberculina se expresa en unidades Tuberculina (U.T.). Una U.T. es aproximadamente igual a 0,01 mg de O.T. y a 0,00002 mg de PPD — S⁽¹⁴⁾.

Las diferentes tuberculinas purificadas, aún en igual número de UT, no dan resultados idénticos en el hombre. No es posible por lo tanto, confiar completamente en los procedimientos de estandarización adoptados hasta ahora y es deseable que estos procedimientos sean mas rigurosos. En los momentos actuales, un estudio científico basado en la utilización de una tuberculina purificada tendrá validez solo si se precisa el origen de la tuberculina y su actividad antigénica en relación a un patron aceptado por todos⁽¹³⁾.

Desde hace algunos años se ha venido utilizando la tuberculina RT 23 Tween 80 del Seruminstitute de Copenhague, 2 Uds. equivalen a 5 Uds. de PPD — S⁽¹⁵⁾. Esta tuberculina no es superior a otras tuberculinas purificadas, ni es más específica, su originalidad y ventaja residen esencialmente, en el hecho de haberse preparado una gran cantidad de una sola vez, suficiente para cubrir las necesidades del mundo entero por un período de 10 años. La actividad del producto permanece estable mientras sea conservada en forma liofilizada. Su empleo permite hacer estudios comparables de un país a otro y de una época a otra.

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL P.P.D.

1. — SIEMBRA: La siembra del mycobacterium bovis se hace en un medio de cultivo sintético desprovisto de proteínas (medio de Sauton) el cual tiene en su composición Asparnagina, sales minerales, glicerina neutra y agua bidestilada con pH 7,2 a 7,3. Después de inoculado el medio se incuba por espacio de 5 semanas.

2. — COSECHA: Al finalizar el período de incubación los cultivos se mezclan y se esterilizan al calor, luego se filtran y el líquido desprovisto de gérmenes se somete a ultrafiltrado, se dializa para separar los componentes de bajo peso molecular; el dializado se cubre con una capa de Tolueno para prevenir la contaminación, manteniendose a baja temperatura (de 0 a 1,5 grados centígrados). Los restos del Tolueno se separan filtrando a través de papel húmedo.

3. — PRECIPITACION DE LA PROTEINA ESPECIFICA: El filtrado libre de Tolueno se reduce a la décima parte de su volumen original y se precipita la proteína específica con Sulfato neutro de Amonio;

se lava con agua y éter, se seca a estufa a 37 grados centígrados, por otro período corto de tiempo y el polvo así obtenido se diluye en Buffer fosfatado con Quinosol al 0,1% como preservativo.

Posteriormente se procede a la estandarización. Las tuberculinas comerciales se obtienen en varias potencias a saber:

POTENCIA	CONCENTRACION	UNIDADES
Primaria	0,00002 mg/dosis	1
Intermedia	0,0001 mg/dosis	5
Secundaria	0,005 mg/dosis	250

El PPD comercial que actualmente se usa en el país se prepara a partir de una solución concentrada del Statens Seruminstitute de Copenhague con 50.000 Uds. por cc.; se diluye hasta una concentración final de 2 U.T./0,1cc en solución salina estabilizada a pH 7,38, se le añade Quinosol al 0,1% como preservativo y solución Tween al 0,05% como estabilizador de la proteína específica. Para investigaciones especiales también se preparan en el Instituto soluciones con una concentración final de 5 a 250 U.T. ⁽¹³⁾.

La solución de PPD debe conservarse en frascos de cristal protegidos de la luz y refrigerada, no congelada, para mantener su actividad por espacios de seis meses. No debe ser transferida de un frasco a otro; y una vez llena la jeringa debe aplicarse lo más pronto posible.

ADMINISTRACION Y LECTURA DEL TEST.

La tuberculina usualmente se aplica en forma intradérmica (Mantoux) o mediante punciones múltiples (Tine y Heaf), sin embargo otros métodos han sido usados como la cutireacción de Pirquet, la reacción de Tanubusti, la percutireacción de Moro Hamburger, el timbre de tuberculina fresca o Moro Patch Test. La intradermoreacción de Mantoux se considera el mejor método aplicable a todas las edades, tanto en exámenes individuales como en investigaciones epidemiológicas.

TEST DE MANTOUX.

La intradermoreacción de la tuberculina fue descrita por Mantoux en 1908 ⁽¹³⁾. La ventaja esencial está en su precisión y la posibilidad de medir el grado de alergia tuberculínica en forma cuantitativa. Consiste en la inyección intradérmica de una cantidad determinada de tuberculínica vieja o PPD. Cuando el antígeno entra en contacto con la piel, se sensibiliza el linfocito, el cual libera linfoquinas que producen la reacción inflamatoria ⁽¹³⁾.

La técnica es muy simple pero debe ser muy rigurosa, precisa y es necesario disponer de un antígeno de buena calidad, así como de cierto entrenamiento. La jeringa debe tener bien ajustado tanto el émbolo como la aguja; ésta última debe ser de un centímetro de largo, bisel muy corto y de calibre 26

ó 27. La inyección puede ser hecha en la cara anterior o ventral del antebrazo, así como en la parte externa del brazo.

Después de limpiar la piel con alcohol se introduce la aguja bisel arriba tangencialmente a la piel. En cuanto el bisel ha desaparecido, se introduce suavemente 0,1 cc. de la solución elegida, que debe producir inmediatamente una pequeña pápula con aspecto de "piel de naranja"; si eso no sucede es porque la inyección ha sido demasiado profunda y debe repetirse en otro lugar. La pápula edematosa desaparece en diez a treinta minutos. La inyección es poco dolorosa, produciendo sólo, durante uno a dos minutos, una sensación parecida a la de una picadura de insecto.

La lectura no se debe realizar antes de las setenta y dos horas de aplicada. Cualquier reacción que aparezca durante las primeras veinticuatro (24) horas y desaparezca antes de las setenta y dos (72) horas no tiene valor. Si la reacción es negativa, no se observa ninguna modificación de los tegumentos; a veces, sin embargo, persiste una pequeña mancha roja del tamaño de una cabeza de alfiler en el punto de penetración de la aguja. Para facilitar la búsqueda del punto donde ha sido realizada la inyección, se sugiere trazar un pequeño círculo con tinta en el sitio de la aplicación.

Si la reacción es positiva, se observa y se palpa con los dedos una zona roja e infiltrada alrededor del sitio de la inyección. El cambio de coloración por sí sólo, no permite en ningún caso afirmar que la reacción sea positiva, el elemento esencial es la induración. Cuando la reacción es intensa puede haber prurito y en el centro de la induración puede observarse flictenas.

La lectura precisa de la reacción se realiza delimitando la induración y midiendo su diámetro transversal en milímetros, con la ayuda de una pequeña regla transparente.

Se aprecia igualmente la calidad de la induración que puede clasificarse en cuatro (4) grupos según Palmer y Edwards. El "Tipo I" corresponde a la reacción francamente indurada con límites de demarcación muy netos. La reacción del "Tipo IV" es la menos delimitada, parece más una tumefacción palpable que una real induración y puede pasar inadvertida; los "Tipos II y III" constituyen reacciones intermedias. Esta clasificación es arbitraria, pero proporciona una información valiosa y permite definir uno de los caracteres de más interés de la reacción intradérmica⁽¹³⁾.

Pueden ocurrir lesiones locales importantes y reacciones sistémicas cuando se inyectan dosis excesivas del antígeno. Algunos individuos pueden responder presentando flictenas, reacciones ulcerativas locales, adenomegalia y fiebre. En estos casos se recomienda cubrir las lesiones con gasa y no aplicar esteroides, puede darse aspirina en caso de fiebre.

INTERPRETACION DE LA PRUEBA.

La interpretación de la prueba debe hacerse en relación del propósito que se persiga⁽¹²⁾.

La prueba de Mantoux está sujeta a una variedad de influencias relacionadas con la misma prueba y con el sujeto a quien se le aplica.

La cuestión clave es: cual tamaño de induración debe ser considerado significativo para definir con certeza un caso de tuberculosis. Este límite varía con la población estudiada y depende de factores epidemiológicos. La exposición a micobacterias no tuberculosas puede dar como resultado sensibilidad cruzada y falsos positivos del PPD. En áreas donde éstas son comunes, sólo un cinco por ciento (5%) de los niños que presentan de cinco (5) a nueve (9) milímetros de induración tendrán *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, en niños con la misma reacción, pero con un contacto tuberculoso conocido la probabilidad de infección aumenta a un cincuenta por ciento (50 %).

Para una mejor comprensión de como se ubica el límite de positividad del PPD en una población dada ver gráfico 1.(Anexos).

La localización y grado de entrecruzamiento en las curvas de aquellos pacientes con o sin infección tuberculosa, varía con las características de la población estudiada. Dado que las curvas usualmente se entrecruzan, algunos falsos positivos y algunos falsos negativos pueden ocurrir. Un límite de diez (10) milímetros es válido para la población general con una baja incidencia de tuberculosis. En aquellas personas con clínica sugestiva de tuberculosis, en contactos con casos conocidos o en inmunosuprimidos, el punto podría ser cinco (5) milímetros. En áreas donde la micobacterias tuberculosas son prevalentes, el punto podría ser de quince (15) milímetros. Sin embargo, en cualquier comunidad con una alta incidencia de tuberculosis, indiferentemente de la presencia de micobacterias no tuberculosas en el ambiente, el punto debería ser de diez (10) a doce (12) milímetros⁽²⁾.

CAUSAS DE FALSO NEGATIVO A LA REACCION TUBERCULINICA:

1.- FACTORES RELACIONADOS AL HUESPED:

1.1. – Infecciones:

Virales: Sarampión, Parotiditis, Varicela^(2,12,13,17).

Bacterianas: Fiebre Tifoidea, Brucelosis, Típhus, Tosferina, Tuberculosis fulminante,

Pleuresía tuberculosa^(2,12).

Hongos: Blastomycosis⁽²⁾.

1.2. – Vacunas a virus vivo: Sarampión, Parotiditis, Polio^(12,17-21).

1.3. – Enfermedades metabólicas: Insuficiencia renal crónica⁽¹²⁾.

1.4. – Factores nutricionales: Desnutrición severa^(2,18,22,23).

1.5. – Enfermedades que afectan el sistema linfático: Linfomas, Leucemia Linfocítica crónica, Sarcoidosis.

1.6. – Drogas corticoesteroides e inmunosupresoras⁽¹²⁾.

1.7. – Edad: Recién Nacidos y ancianos.

1.8. – Tuberculosis reciente.

1.9. – Miscelaneas: Dermatitis Atópica, Estrés, cirugía, quemaduras, injertos, Enf. Mentales⁽¹²⁾,

2. – FACTORES RELACIONADOS A LA TUBERCULINA:

2.1. – Almacenamiento inapropiado(exposición a la luz y al calor)^(12,13,24),

2.2. – Diluciones inadecuadas^(12,24),

2.3. – Desnaturalización química⁽¹²⁾,

2.4. – Contaminación⁽¹²⁾,

2.5. – Adsorción a la superficie^(12,15,24),

3. – FACTORES RELACIONADOS AL METODO DE ADMINISTRACION:

3.1. – Inyección de poco antígeno.

3.2. – Retardo en la inyección después llenar la jeringa.

3.3. – Inyección profunda.

4. – FACTORES RELACIONADOS A LA LECTURA DE LA PRUEBA:

4.1. – Inexperiencia de los lectores.

4.2. – Error al anotar.

4.3 – Prejuicio consciente o inconsciente.

5. – CAUSAS DESCONOCIDAS DESDE EL PUNTO DE VISTA INMUNOLOGICO,

CAUSAS DE FALSO POSITIVO A LA REACCION TUBERCULINICA:

1. – Errores en la lectura.

2. – Administración de grandes dosis.

3. – Sensibilización con Mycobacterium no tuberculoso.

4. – Transmisión transitoria de sensibilidad tuberculínica a través de la leche materna.

5. – Efecto Booster.

LACTANCIA MATERNA Y SENSIBILIDAD TUBERCULINICA:

El calostro y la leche temprana abundan en factores humorales, macrófagos y linfocitos que son transferidos al recién nacido. Los linfocitos T y B están presentes en proporciones similares en el calostro humano, están asociados con mitogenesis y con la síntesis del IgA secretora. Se han encontrado linfocitos T tuberculínico – reactivos en el calostro y las leche temprana de madres cuyo PPD era positivo. En estos mismos niños la prueba PPD han arrojado valores positivos⁽²⁵⁾.

EFEECTO BOOSTER:

Este fenómeno fue descrito por primera vez por Steel en 1934 y ha sido estudiado subsecuentemente por otros investigadores. El efecto consiste en un marcado incremento en el tamaño de la reacción cuando se repite la prueba. El fenómeno ocurre en pacientes que han recibido la vacuna BCG, en individuos con infección remota con micobacterias tuberculosas y no tuberculosas; ha sido atribuido también a la potencia del alérgeno, errores en la administración y en la lectura de la prueba, así como a propiedades del huésped. Puede ocurrir a cualquier edad pero se incrementa en forma progresiva con ella, tal vez por el mayor contacto de estas personas con micobacterias. Se ha observado igualmente cuando el intervalo entre las pruebas es corto (una semana) o largo (un año o más). Debe considerarse siempre esta posibilidad cuando se repite la prueba tuberculínica. No se ha establecido con certeza cual es el tiempo que debe esperarse para repetir la prueba a un paciente vacunado con BCG. ^(26,27)

YACUNA B.C.G.

En 1901 Calmette, Guérin y Massol comienzan con el cultivo de una cepa de *Mycobacterium bovis* obtenida de una vaca con mastitis tuberculosa, atenuándola por 231 pasos seriados a lo largo de 13 años. En 1921 se aplicó la vacuna por vía oral. Un accidente ocurrido en Lübeck (Alemania) en los años treinta, por inoculación de una micobacteria virulenta en lugar de una cepa atenuada costó la vida de setenta y dos lactantes y produjo el descrédito de la vacuna. A raíz de esto, se realizaron una gran cantidad de trabajos en distintas partes del mundo para demostrar la eficacia y el poco riesgo de la vacuna y actualmente hay pocas dudas sobre la efectividad de la vacuna B.C.G. ⁽²⁸⁾

Los resultados de ocho ensayos controlados realizados antes de 1960, mostraron que la protección conferida por la vacuna variaba de 0 a 80%. Se han sugerido algunas hipótesis para explicar estos resultados: según la primera, en aquellas zonas donde las micobacterias atípicas son prevalentes, únicamente se puede esperar que la vacuna B.C.G. complemente la inmunidad cruzada ya existente. La segunda hipótesis se basa en la demostración de mayor eficacia en las zonas de mayor prevalencia de T.B.C. y plantea la necesidad de superinfección con bacilos tuberculosos virulentos para evidenciar una protección adecuada por B.C.G.. Una tercera hipótesis señala que todas las vacunas B.C.G. no son idénticas, aunque todas derivan de la cepa original preparada en el Instituto Pasteur. Estas cepas se distribuyeron a cientos de laboratorios en muchos países, manteniéndose por cultivos seriados y transformándose en muchas cepas diferentes de " B.C.G. hijas " con diferencias en su morfología macroscópica, características de crecimiento, actividad bioquímica, sensibilidad, potencia y virulencia. En las dos últimas décadas, la mayor parte de los laboratorios han adoptado un sistema de siembra de

lotes y liofilización, lo que tiende a disminuir la variación genética. Sin embargo, las vacunas de B.C.G. existentes siguen siendo variables en su inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad⁽²⁹⁾.

Teniendo en cuenta estos factores, en 1968 se inició una investigación de grandes proporciones en Madras, al Sur de la India, con la colaboración del Indian Council of Medical Research, la O.M.S., y el United States Public Health Service, en la cual participaron 260.000 personas. Se seleccionaron vacunas preparadas en dos laboratorios, entre las de empleo más potente en años recientes. El propósito era demostrar si una vacuna de alta calidad aplicada intradermicamente podía proteger a la población de un área donde las mycobacterias ambientales eran muy prevalentes, y resultó que no se pudo demostrar ningún efecto protector después de siete años y medio de seguimiento en los participantes. No se logró identificar errores en la metodología o baja calidad de la vacuna a los cuales poder imputar los resultados negativos. El estado de nutrición tampoco influyó significativamente en estos resultados⁽⁹⁾. Sin embargo se encontraron una serie de peculiaridades en el área de ensayo, como la larga demora entre el momento de la infección y el desarrollo de la enfermedad. Eliminación de bacilos tuberculosos de baja virulencia por los pacientes y el rápido desvanecimiento de la sensibilidad tuberculínica inducida por la B.C.G.. Se concluyó que el resultado negativo no podía ser aplicado a otras partes del mundo. Más importante aún, fue el hecho de que el estudio fue realizado en personas de diferentes edades y las formas de tuberculosis infantil no fueron observadas en el ensayo; en consecuencia, sus conclusiones no pueden ser aplicadas a lactantes y niños pequeños, que son las edades en que se piensa que la B.C.G. ofrece mayor protección.

En base a estas observaciones, las antiguas hipótesis han sido reformuladas y otras nuevas han sido concebidas; por lo que la O.M.S. auspicia un programa cooperativo de investigación para evaluar la efectividad de la vacuna en niños de áreas Subtropicales y Tropicales, para identificar los factores que causan la variación en la eficacia del B.C.G. y aplicar la tecnología inmunológica moderna para desarrollar pruebas confiables que midan la resistencia adquirida a la tuberculosis⁽³⁰⁾.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la vacunación de los Recién Nacidos es de imperiosa necesidad, cuando la prevalencia de la infección en una comunidad es mayor del 10% en los primeros 6 años de vida. Por otra parte, la vacunación B.C.G. es segura y sus efectos adversos son raros, de manera que en los actuales momentos se recomienda su uso en países con alta incidencia de T.B.C.
(7,31,32)

En Venezuela la lucha oficial antituberculosa se inició en 1926 con la creación del Dispensario Antituberculoso de Caracas. Las primeras vacunaciones se realizaron en forma limitada en 1923, hasta llegar a emplearse en forma rutinaria, constituyendo el arma antituberculosa más efectiva para proteger a la población infantil en esa época. No es sino hasta 1947 que el programa de vacunación se extendió a escala nacional⁽⁵⁾.

Actualmente el programa de vacunación sigue vigente, utilizándose la vacuna B.C.G. del Statens Seruminstitut de Copenhague, Dinamarca. Se presenta en ampollas de 20 ó 50 dosis, liofilizada, acompañada de diluyente. Una vez reconstituida debe utilizarse durante la jornada de trabajo descartándose el excedente. La ampolla debe mantenerse en nevera a una temperatura de 4 a 8 grados centígrados. La luz solar directa mata el 50% de los bacilos en 5 minutos, por lo que debe protegerse tanto de la luz solar directa como la indirecta. No se ha podido establecer cual es la dosis óptima de la vacunación con B.C.G.. Se sabe sin embargo, que la respuesta humana según se refleja en la sensibilidad tuberculínica es una función de la dosis. Como una solución práctica se ha recomendado administrar la más alta dosis que sea aceptable para la población, en el sentido de que produzca una incidencia relativamente baja de reacciones locales y complicaciones. Por lo tanto, la vacuna debe ser administrada dentro de un margen de variación muy limitado de la dosis. Se logra así mismo, un nivel de sensibilidad más intenso y de menor variación cuando la vacuna se administra en forma intradérmica^(3,9,30).

Según recomendaciones del Instituto Nacional de Tuberculosis, se aplica 0,1 cc via intradérmica en la piel del brazo derecho a nivel de la inserción de músculo Deltoides; se elige esta zona, ya que se observan menos cicatrices, queloides o hipertróficas en ella^(33,35).

La jeringa cargada con vacuna debe cubrirse cuando no esta en uso y agitarse periódicamente para mantener la mezcla homogénea. Antes de recargar la inyectora se recomienda mover la ampolla para mezclar la vacuna.

La evolución normal de la vacunación con B.C.G. es como sigue: inmediatamente a la inyección aparece una pápula con aspecto de corteza de naranja que desaparece en media hora, a la que sigue posteriormente un eritema transitorio. Entre la segunda y cuarta semana, aparece un nódulo rojizo que aumenta de tamaño y suele eliminar un líquido seroso. En más de la mitad de los casos, se forma una úlcera de 4 a 8 milímetros de diámetro que se cubre de una costra. Entre las seis y las doce semanas cae la costra y queda una cicatriz algo deprimida.

La vacuna está contraindicada en las siguientes circunstancias:

1. — Recién Nacidos pretérminos o de bajo peso al nacer.
2. — Recién Nacidos con enfermedades congénitas, trauma obstétrico y otras enfermedades asociadas, su aplicación queda a criterio del pediatra.
3. — Deficiencias del sistema inmunológico.
4. — Tratamiento con corticoesteroides o inmunosupresores.
5. — Enfermedad grave febril aguda o convalescente de enfermedad grave.
6. — Enfermedad grave de la piel.

Complicaciones locales:

Son atribuibles a errores de la técnica de aplicación (dosis mayor de 0,1 cc) o a trastornos inherentes del huesped.

- . – Ulceración mayor de 10 mm que persiste por más de 12 a 16 semanas.
- . – Absceso local subcutáneo, rojo caliente, doloroso, que aparece en las primeras 48 horas. Se debe a infecciones inespecíficas y amerita tratamiento con antibióticos.
- . – Cicatriz queloidea, la cual es más frecuente cuando la vacuna se coloca en la región interescapular.
- . – Adenitis, que puede ser única o múltiple, no supuradas, se presentan en la región axilar permaneciendo por tres meses o más y luego involucionan espontáneamente. No deben ser extirpadas ni tratadas sino mantenerse bajo observación.

Complicaciones sistémicas:

- . – Osteitis, diseminación general en inmunosuprimidos (Becegeitis).
- . – Lupus Vulgaris (poco frecuente, ocurre después de inyecciones repetidas intradérmicas, y suele manifestarse entre 4 meses a tres años después de la vacuna).

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, en un grupo de 132 lactantes que acudieron a la Consulta Externa de Niños Sanos del Hospital de Niños J.M. de Los Ríos de Caracas Venezuela, entre los meses de Octubre y Diciembre de 1988, cuyas edades estaban comprendidas entre los 3 y los 24 meses, vacunados con B.C.G. en el período neonatal. Si la técnica de la vacunación fué correcta, esperaríamos encontrar en la mayoría de los casos, algún tipo de respuesta a la tuberculina al cabo de tres meses. Para ello se aplicó y midió el P.P.D. al grupo de lactantes, y se observó y midió la presencia de la cicatriz dejada en el sitio de la vacuna.

Con el objeto de evitar los posibles resultados falsos positivos o negativos, se cumplieron en forma rigurosa los **criterios de inclusión** que se especifican a continuación:

- a. — Niños entre los 3 y 24 meses de edad inclusive, que hubieran recibido la B.C.G. durante los primeros treinta días de edad.
- b. — Que no hubieran sido niños de Peso Bajo al nacer (menos de 2.500 gramos).
- c. — Estado nutricional adecuado. Se incluyeron aquellos lactantes que se encontraron entre los percentiles 03 al 97, tanto para el peso como para la talla, según TANNER.
- d. — Antecedentes negativos para TBC.
- e. — Antecedentes negativos para enfermedades anergizantes tales como Sarampión, Tosferina, Varicela, Parotiditis, Fiebre Tifoidea, Micosis, en los 2 meses anteriores al día en que se realizó la prueba.
- f. — Que no hubieran recibido esteroides tópicos o sistémicos 4 a 6 semanas antes.
- g. — Que no hubieran recibido vacunas a virus vivos 8 semanas antes de la prueba.
- h. — Antecedentes negativos para enfermedades metabólicas, degenerativas o crónicas.
- i. — Antecedentes negativos para enfermedades que afectaran al tejido linfoide.
- j. — Ausencia de Dermatitis Atópica e infecciones en la piel en el área de aplicación de la prueba de Mantoux.

Fueron excluidos del presente trabajo los lactantes que no cumplieron con alguno de los criterios anteriores. A cada paciente se le llenó una ficha de recolección de datos, donde se precisó mediante el interrogatorio de los representantes, de la revisión de la historia clínica y del certificado de vacunación, las circunstancias de la vacunación con B.C.G., si al niño se le había aplicado del P.P.D. con anterioridad y otros datos de interés (Anexo A). Además, se le notificó a los familiares el objeto del estudio y se les pidió su consentimiento. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital.

METODOS:

Se utilizó la prueba de intradermorección de MANTOUX ⁽¹³⁾, se administró 0,1 ml equivalente a 2 U.T. de P.P.D. RT 23 con Tween 80 del SERUN-INSTITUT de COPENHAGUE, suministrado por el INSTITUTO DE TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES PULMONARES DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL, Lote No. 112 . Para su administración se utilizaron jeringas estériles para tuberculina, marca Inyectoplast[®], de un mililitro (1 ml ó cc), plásticas, desechables, con aguja de acero de 10 mm de longitud, calibre 26, tal como lo sugiere el M.S.A.S.. Se probó previamente la jeringa antes de ser utilizada, a fin de constatar la adaptación del émbolo. Setrazó en la piel un círculo con tinta en el lugar de la Prueba de Mantoux con el fin de constatar el sitio en el caso de que la prueba fuese negativa. Todas las lecturas del P.P.D. se realizaron a las 72 horas de su aplicación. Se midió el diámetro transversal de la induración, la cual se determinó por la palpación suave de la zona, y se midió con una regla transparente, expresando su tamaño en milímetros (mm.). Tanto la aplicación del P.P.D. como la lectura del mismo, la realizaron los Médicos responsables de este estudio.

Al mismo tiempo se precisó la presencia o no, de la cicatriz dejada por la B.C.G., midiendo su diámetro transversal con la misma regla, y se expresó el resultado en milímetros (mm.).

Para los efectos del presente Ensayo, toda induración provocada por el P.P.D. inferior a un milímetro (1 mm.) se consideró como " P.P.D. negativo" o " Anérgia a la Tuberculina ", todas las demás mediciones se consideraron como " positivas ". Toda cicatriz de B.C.G. inferior a un milímetro (1 mm.), se consideró como " Ausencia de Cicatriz ".

Para analizar el comportamiento del P.P.D. según la edad y su evolución en el tiempo, se dividió el grupo de lactantes en subgrupos :

De 3 a 6 meses.

De 7 a 12 meses.

De 13 a 18 meses.

De 19 a 24 meses.

Además se realizó otra división en base a la dosis de B.C.G. recibida, ya que aquellos niños que fueron vacunados en el Hospital de Niños recibieron una dosis de la mencionada vacuna, de 0,05 ml, siguiendo las especificaciones de la casa fabricante , mientras que los vacunados en otros Centros: Maternidad Concepción Palacios, Maternidad Santa Ana, Hospita Universitario de Caracas, y otros , recibieron la dosis de 0,1 ml.

Las condiciones socio-económicas del grupo estudiado se establecieron mediante la Estratificación de Graffar, modificada por Méndez Castellanos ⁽³⁷⁾.

En aquellos pacientes cuyo P.P.D. fué de 10 mm. , se complementó la evaluación con las siguientes investigaciones :

- a. — Estudio Radiológico de Torax.
- b. — Estudio epidemiológico más detallado.
- c. — En ningún caso hubo necesidad de realizar estudio bacteriológico de B.K..

Los análisis estadísticos de los datos se hicieron con las Medidas de Tendencia Central y de Dispersión, Coeficiente de Correlación de Pearson, Análisis de Regresión Múltiple, contenidos en el programa EPISTAT de la I.B.M. PC. versión 2 de 1980.

RESULTADOS:

Se aplicó P.P.D. a un total de 132 lactantes, de los cuales 99 acudieron a la lectura del mismo a las 72 horas, de ellos 91, habían recibido la vacuna B.C.G. en el período neonatal (0 a 30 días de edad) y 7 no habían sido vacunados.

La mayoría de los lactantes (51%) pertenecían al estrato social IV, el 44% se ubicaba en los medios y altos (estratos III y II), el 5 % correspondían al estrato V de Graffar.

Al evaluar en el grupo la frecuencia de las observaciones, de acuerdo a la sensibilidad tuberculínica, se apreció que el 79% de las mismas osciló entre los 0 y 5 mm., siendo la más frecuente en 0 mm. (23 %). Solo el 3 % tuvo un valor de 10 mm. y no se registró ningún valor del P.P.D. mayor de esta cifra (cuadro No. 1).

Al analizar la sensibilidad tuberculínica de acuerdo a los diferentes grupos de edad, la Media (X) del tamaño de la reacción del P.P.D., fué mayor en el subgrupo de 3 a 6 meses, y alcanzó su valor menor en el de 19 a 24 meses. En la gráfica No. 2 se aprecia que a mayor edad disminuye la respuesta tuberculínica en el grupo estudiado.

La mayor frecuencia de P.P.D. negativos se observó en lactantes menores de 12 meses.

La Media (X) del tamaño de la reacción de Mantoux para todo el grupo, fué de 3,173 mm., con un Error Estandart de 0,297, una Desviación Estandart de 2,949 y la Mediana igual a 3.

Al relacionar el tamaño de la cicatriz de la vacuna B.C.G. con la intensidad de la respuesta tuberculínica, el Coeficiente de Correlación fué significativo ($p = 0,0006$), ver gráfico No. 3.

No se encontró una correlación significativa al relacionar el tamaño del P.P.D. (en mm.) con la edad en días en que el lactante fué vacunado ($p = 0,59$), ver gráfica No. 4. Un resultado similar se obtuvo al relacionar el tiempo transcurrido desde el momento de la vacunación hasta la fecha de la lectura del P.P.D. ($p = 0,06$), ver gráfico No. 5. Nótese que en ambos casos la "p" fué mayor del 5 %.

De los 91 lactantes con antecedentes de haber recibido la B.C.G., no se encontró cicatriz visible en el 8,79 %, la mitad de ellos mostró alguna reacción al P.P.D. (de 1 a 3 mm.), con un promedio del tamaño del P.P.D. de 0, 875. El tamaño promedio de la cicatriz fué de 4,5 mm..

No hubo antecedentes de P.P.D. previos al estudio, según la encuesta.

A ninguno se le encontró P.P.D. mayor de 10 mm., solo 3 con un valor similar, en cuyos casos, los estudios Radiológicos y Epidemiológicos fueron negativos para Tuberculosis.

Para el grupo evaluado de lactantes, la Sensibilidad del P.P.D. para reaccionar a la vacuna B.C.G. fué del 76,9 %, con una Especificidad del 37,5 %.

La Media del tamaño del P.P.D. en aquellos lactantes vacunados en el Hospital de Niños (n=10), fué de 4 mm. y no se observó en ellos P.P.D. negativo.

DISCUSION:

En el presente estudio el 79 % de los lactantes mostró alguna respuesta a la tuberculina y más de las dos terceras partes de las observaciones presentaron un valor del P.P.D. menor o igual a los 5 mm.. Esto evidencia una aparente dificultad o limitación en la mayoría de los lactantes para desarrollar una fuerte sensibilidad tuberculínica posterior a la vacunación con B.C.G. en el período neonatal. El hecho de no encontrar P.P.D. superior a los 10 mm. es contrario a lo reportado en otros ensayos controlados y a los valores de 10 a 15 mm. aceptados internacionalmente después de la B.C.G. ⁽¹²⁾, aún cuando es consistente con el estudio realizado en Sri Lanka, donde se evaluó la respuesta tuberculínica en 740 niños entre los tres meses y los once años, los cuales recibieron una dosis de 0,05 ml. de B.C.G. al nacer y si esta vacuna interfería con el valor diagnóstico del P.P.D. (1 T.U. P.P.D. RT 23), también se encontró un grado bajo de alergia (Media del P.P.D. igual a 3,4 mm. en menores de 2 años) ⁽¹¹⁾. En 1984, otro estudio realizado en Birmigham en 149 niños asiáticos en quienes se evaluó la respuesta tuberculínica dos años después de la vacunación con B.C.G. (0,1 ml), mostró una respuesta inadecuada a 10 T.U. de P.P.D. RT 23 ^(8,11). Igualmente Tidjani y Col. al evaluar el efecto protector de la vacunación del B.C.G. en una comunidad africana, la prueba de tuberculina (3 T.U. de P.P.D. RT 23) no logró revelar ninguna sensibilidad inducida por la B.C.G. ⁽¹⁰⁾. Por el contrario en los estudios de Chicago en 1937 y el de Inglaterra en 1950, se encontró una alta conversión del P.P.D. en los neonatos vacunados ^(8,11,28).

Para tratar de explicar la variación de la respuesta tuberculínica post-vaccinal, diferentes investigadores y expertos de la O.M.S., después de una revisión cuidadosa de los diferentes trabajos publicados, han seleccionado un grupo de factores que pueden contribuir a explicar esta variabilidad; entre ellos se destacan los siguientes:

a. — Fallas operativas en el lugar y en el momento de la vacunación con B.C.G.. Se sabe que una vez reconstituida la vacuna liofilizada, en solo 5 minutos de exposición a la luz solar, se produce un reducción en el número de unidades viables por 0,1 ml. entre el 50 y el 99 % ^(3,4).

b. — Calidad de la vacuna empleada. En muchos estudios se han encontrado diferencias significativas entre las diferentes vacunas ^(3,9). La vacuna que se usa en Venezuela tiene una eficacia reconocida ⁽¹³⁾.

c. — Dosis de la vacuna, ya que aunque no se ha podido establecer con certeza cual es la dosis óptima, se sabe que la respuesta humana, según se refleja en la sensibilidad tuberculínica, es una

función de la dosis ^(3,8). En nuestro país se usa la dosis de 0,1 ml. de B.C.G.. Sin embargo, en la consulta externa del Hospital J.M. de Los Rios, se utiliza la mitad de la dosis, siguiendo las recomendaciones de la casa fabricante. Se trató de comparar este grupo, con el que recibió la dosis completa de 0,1 ml., pero la disparidad en cuanto al número de cada uno de los grupos hizo imposible comprobar si la dosis introducía una variedad en la intensidad de la respuesta.

d. — Las micobacterias del medio ambiente interfieren con la interpretación del P.P.D., porque inducen reacciones cruzadas y se han asociado con un aumento de la resistencia del bacilo tuberculoso. Por todo esto, se cree que las micobacterias ambientales pueden disminuir pero no ocultar, el efecto protector de la vacuna B.C.G.. Las micobacterias del ambiente son altamente prevalentes en las áreas calidas y húmedas ^(3,4,8). Sin embargo, no se encontraron registros o trabajos previos en Venezuela acerca de la prevalencia de micobacterias atípicas, aún cuando se podría suponer que las características ambientales y climáticas de Caracas puedan favorecer la presencia de estas, y que de alguna manera, interfieran en la reacción tuberculínica que se obtuvo en los lactantes del presente estudio.

e. — La eficacia de la vacunación con B.C.G. depende, entre otros muchos factores del estado nutricional del niño. Satyanarayana y Col. ⁽¹⁸⁾, encontraron que los grados leves de desnutrición no afectan la sensibilidad tuberculínica posterior a la B.C.G. (5–10 T.U. de P.P.D.). Sinha y Bang ⁽²²⁾, encontraron una depresión severa en la desnutrición de tipo Kwashiorkor, una depresión significativa en la forma Mixta y normal o baja en el tipo Marasmático. En nuestro estudio todos los lactantes peso y talla adecuados para su edad y ninguno tenía el antecedente de peso bajo al nacer.

f. — Una serie de estudios documentan una depresión temporal de la respuesta tuberculínica que oscila entre 4 días hasta 8 semanas después del estado febril del Sarampión, después de la administración de la vacuna contra la Parotiditis, anti-sarampionosa a virus vivo atenuado, polio virus a virus muerto (Salk) y Fiebre Amarilla ^(16, 17). Berkovich y Starr ⁽²¹⁾, encontraron una depresión de hasta 6 semanas después de la vacuna anti-polio a virus vivo tipo I, y de 4 semanas con los tipos II y III. En trabajos mas recientes como el de Brickman y colaboradores ⁽²⁰⁾, no encontraron una diferencia significativa con la administración simultánea de P.P.D. con vacunas a virus vivos atenuados del Sarampión, Rubeola y Parotiditis. En nuestro estudio la aplicación del P.P.D. ocurrió 8 semanas después de la última inmunización.

g. — La respuesta del huésped a la vacunación puede variar entre los diferentes grupos étnicos, lo cual podría indicar que grupos étnicos distintos tienen respuestas inmunológicas diferentes ^(3,4). En Venezuela somos el resultado de una mezcla de razas (Negro, Amerindio y Caucasoides), este

mestizaje nos confiere unas características genéticas que podrían explicar la baja respuesta del P.P.D., cuyo análisis escapa de la presente discusión.

h. — La experiencia ha demostrado que es un hecho que la respuesta del Recién Nacido a la B.C.G. no es necesariamente la misma que en niños mayores y en adultos, a pesar de recibir la misma dosis de la vacuna. Esto podría indicar una respuesta inmunológica relativamente baja e incluso con un nivel de protección menor, esto también es apoyado por las diferentes formas clínicas de la TBC entre los diferentes grupos etarios⁽³⁾. Narain y colaboradores^(8,11), reportaron un bajo grado de alergia post-vaccinal a la B.C.G. en el Recién Nacido y un aumento considerable de esta alergia durante un período de 12 meses. A diferencia de nuestro ensayo donde encontramos un mayor grado de alergia en los primeros 6 meses pero que disminuyó a medida que aumentó la edad. Vale la pena resaltar que Hart y Sutherland^(11,30) en su trabajo de la respuesta inmune inducida por el B.C.G., encontraron que la ausencia de sensibilidad tuberculínica post-vaccinal, no excluye la presencia de inmunidad inducida por la vacuna.

La presencia de la cicatriz dejada por la B.C.G. es usada como un criterio para la cobertura del programa de la vacunación⁽¹¹⁾. En el presente estudio la cicatriz apareció en el 91% de los lactantes y no se observó en el 9%, de los cuales solo el 50% tuvo alguna reacción al P.P.D. (1 a 3 mm.) con un tamaño promedio de 0,87 mm, lo que puede considerarse en este grupo como una anergia a la tuberculina.

Además, se encontró una correlación positiva al comparar el tamaño de la cicatriz con la intensidad de la respuesta tuberculínica, pero no así cuando se comparó el tamaño del P.P.D. con la edad, ni tampoco cuando se relacionó el tiempo transcurrido entre la aplicación del B.C.G. y la fecha de la lectura. Estos resultados difieren de los reportados en Sri Lanka, donde no encontraron relación entre la respuesta de la prueba de Mantoux y el tamaño de la cicatriz; sin embargo, ellos también encontraron que los niños que no desarrollaron cicatriz tampoco tuvieron una respuesta favorable al P.P.D.⁽¹¹⁾. Las diferencias encontradas en nuestro trabajo podrían atribuirse a las características inmunológicas distintas, diferentes condiciones sociales y económicas, metodología del estudio, diferentes formas de cicatrización, etc.

En relación al análisis epidemiológico se puede decir que la Sensibilidad del P.P.D. del 76,9% es alta aún cuando su especificidad es baja, esto sugiere que existen otros factores que pueden dar reacciones cruzadas diferentes a la B.C.G. como la presencia de micobacterias atípicas en el medio ambiente, estado inmunológico de la madre contra la Tuberculosis y el paso de linfocitos sensibilizados contra micobacterias a través de la lactancia materna^(2,25) que estuvieron al fuera del alcance de nuestro trabajo. Este hecho hace que se tenga reserva en cuanto a la eficacia del P.P.D. para medir la respuesta inmunológica a la vacuna B.C.G.

CONCLUSIONES:

1. Nuestras observaciones señalan que podría ser posible continuar con el actual programa de inmunización con B.C.G. al nacer, sin llegar a perder el valor de pesquisa del P.P.D. ante la sospecha de Tuberculosis en los lactantes.
2. La Tuberculina tipo P.P.D. RT 23 con Tween 80, a una concentración de 2 U.T., tiene una buena sensibilidad, pero es poco específica en la determinación de la respuesta a la B.C.G.
3. La intradermoreacción de Mantoux debe ser analizada en forma individual ante la sospecha de Tuberculosis o la verificación de la efectividad de la vacuna B.C.G., tomando en cuenta los factores que podrían influir en esta prueba mencionados anteriormente en la discusión.
4. La cicatriz de la vacuna puede considerarse un buen índice de cobertura de la vacunación con B.C.G.

" Aunque en ensayos recientes se ha observado que la vacunación con B.C.G. en recién nacidos no contribuye en forma apreciable a la lucha anti-tuberculosa, creemos que el problema no debe tratarse en términos epidemiológicos, pues desde el punto de vista social lo importante es evitar sufrimientos y muertes, y la vacunación con B.C.G. podría contribuir a esto, y precisamente en el grupo de menor edad. "

Grupo de estudio sobre políticas de vacunación con B.C.G. 1980.
Ginebra.

ANEXO A,

PROTOCOLO: SENSIBILIDAD TUBERCULINICA EN LACTANTES DE 3 A 24 MESES

NOMBRE:

No.HISTORIA:

FECHA DE NACIMIENTO:EDAD:.....

LUGAR DE NACIMIENTO:

PROCEDENCIA:

RECIBIO BCG ? : SI... ; NO... EDAD:..... FECHA:.....

TIENE CICATRIZ BCG: SI... ; NO... DIAMETRO (mm):.....

REACCION A LA VACUNA: SI... ; NO... ADENITIS: SI... ; NO...

ULCERA ? : SI... ; NO... SECRECION : SI... ; NO...

TIEMPO de secrecion :.....

CENTRO DE VACUNACION:.....

PPD PREVIO ? : SI... ; NO... FECHA:..... RESPUESTA:.....

ESTADO NUTRICIONAL ACTUAL: PERCENTIL (TANNER):

PESO:

TALLA:

APLICACION DEL PPD

FECHA APLICACION:.....FECHA LECTURA:.....

LECTURA (mm.):.....

REACCION LOCAL ? : NO... ; SI... TIPO:.....

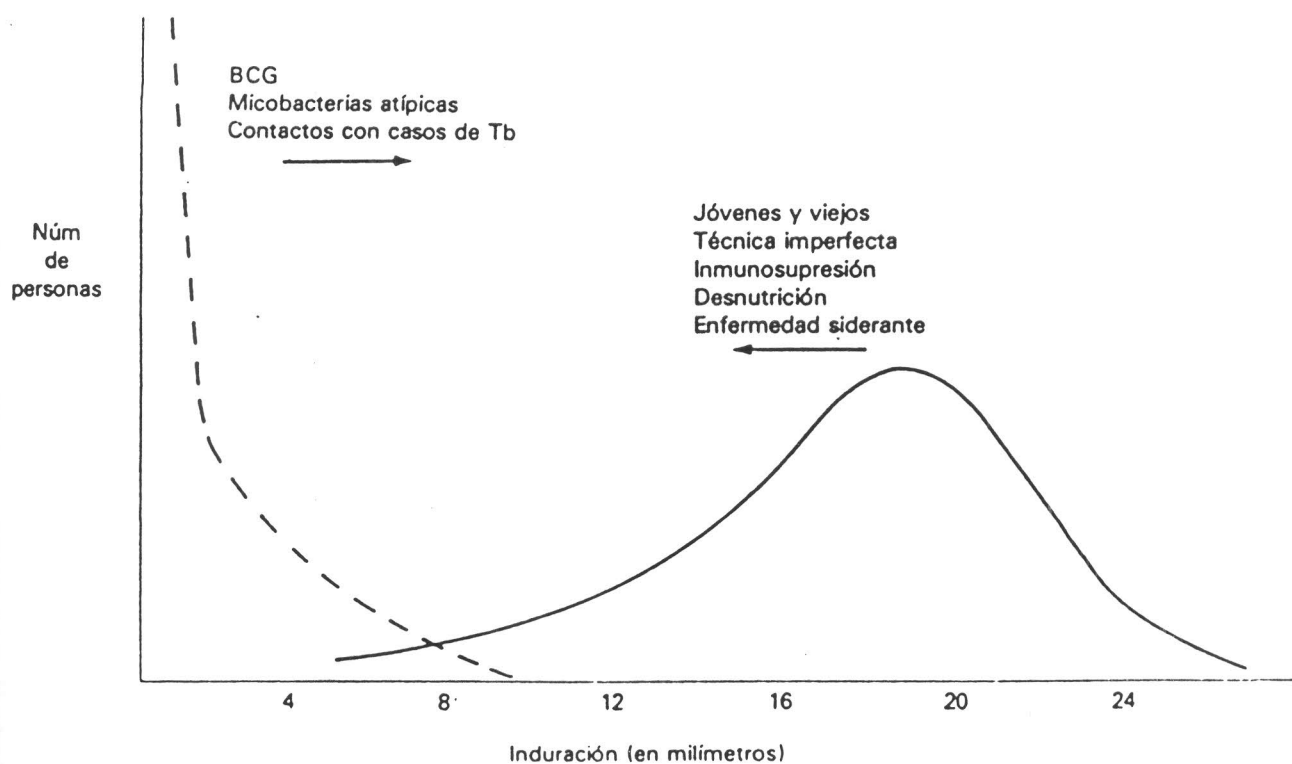
CUADRO No.1
DISTRIBUCION DEL PPD, SEGUN EL NUMERO DE OBSERVACIONES Y SEXO.
(SE EXCLUYEN LOS NO BECEGIZADOS)

PPD (mm)	Frecuencia	SEXO		%	% acumulado
		M	F		
0	21	10	11	23,076	23,076
1	9	5	4	9,89	32,966
2	13	7	6	14,285	47,251
3	12	7	5	13,186	60,437
4	11	4	7	12,087	72,524
5	6	4	2	6,593	79,117
6	2	2	0	2,197	81,314
7	2	1	1	2,197	83,511
8	8	2	6	8,791	92,302
9	4	2	2	4,395	96,697
10	3	2	1	3,296	99,993
TOTAL	91	46	45	99,993	

CUADRO No. 2
MEDIA DEL P.P.D. POR GRUPOS ETARIOS

Edad (meses)	3 - 6	7 - 12	13 - 18	19 - 24
P.P.D. en m.m.	4,34	2,59	3,75	1,92
D.S.	1,29	1,31	2,00	0,92

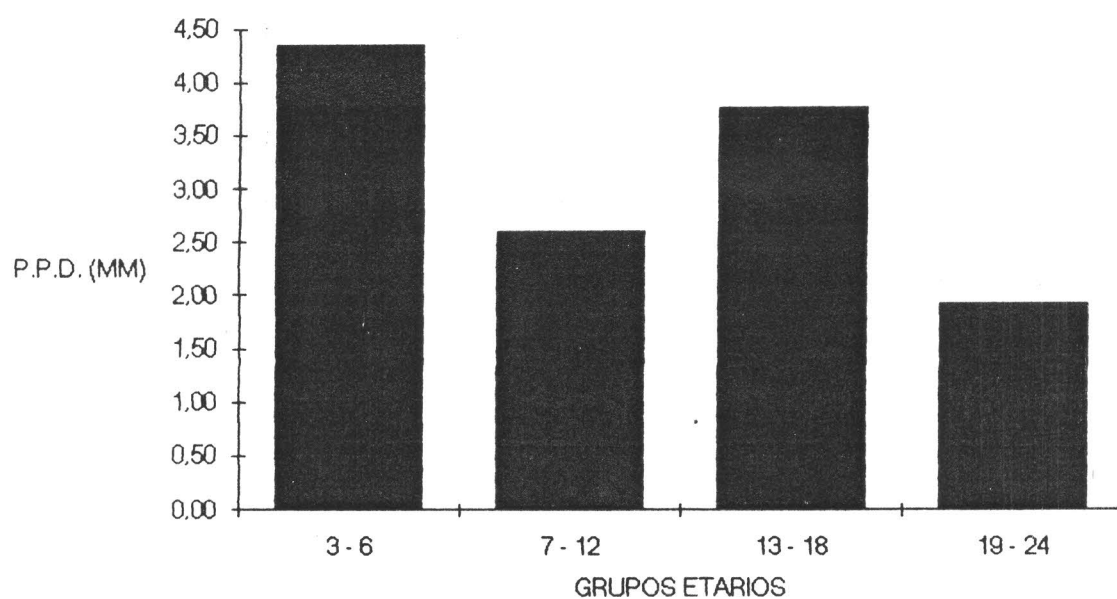
GRAFICO 1: Límite de positividad del P.P.D. en una población determinada.



FUENTE: Starke Jeffrey R. Técnicas para diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis durante a la Infancia, Clin Pediatr. 1988; 3: 486.

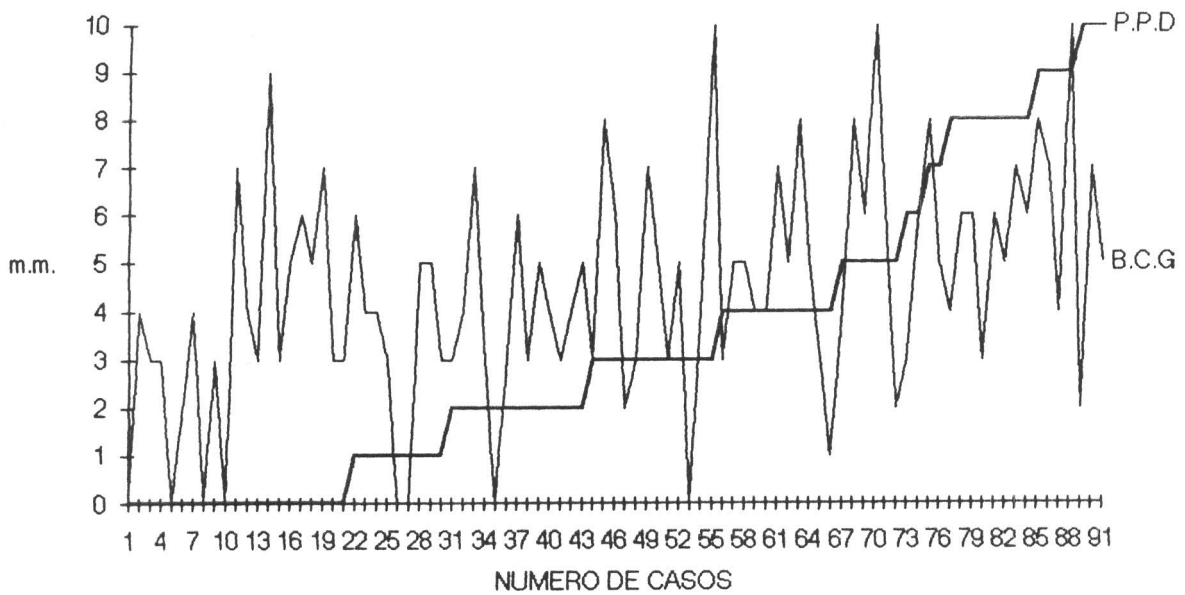
ANEXOS

GRAFICO No. 2. MEDIA DEL P.P.D. POR GRUPOS ETARIOS



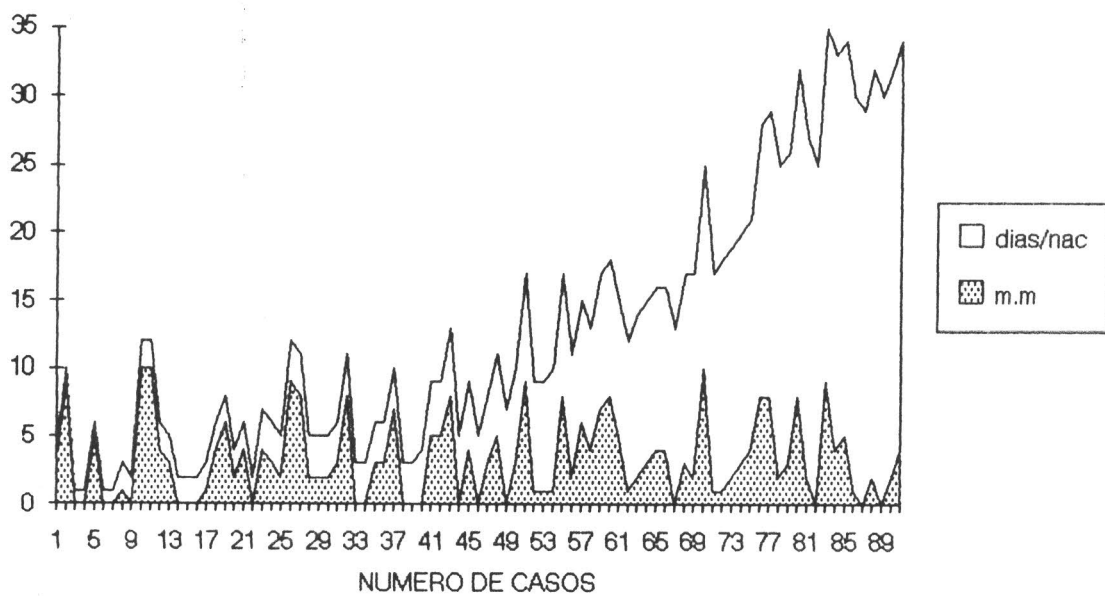
ANEXOS

GRAFICO No. 3. RELACION DEL P.P.D. (mm) CON CICATRIZ DE B.C.G. (mm).



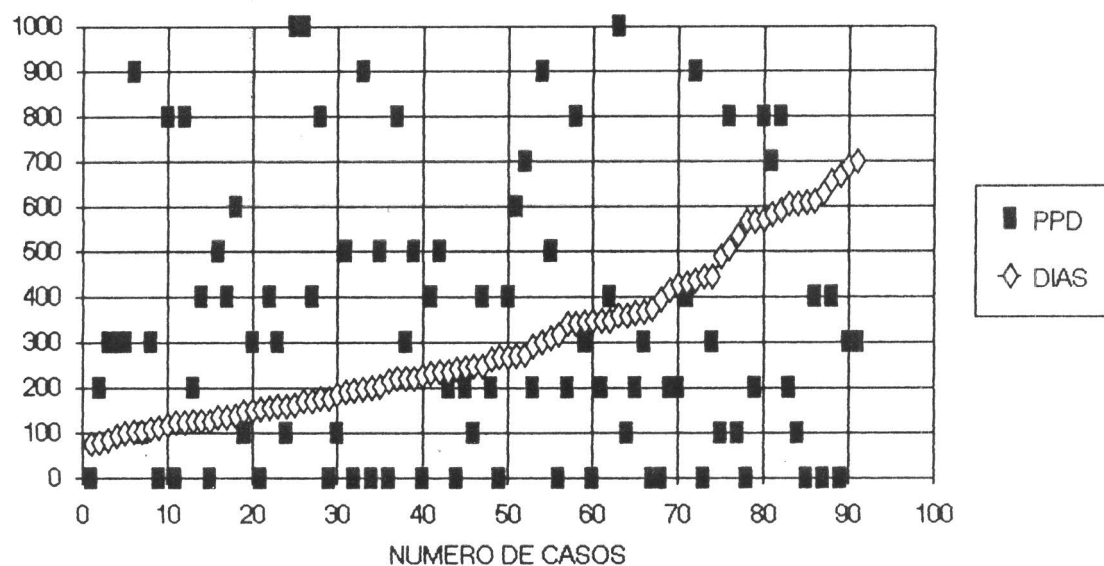
ANEXOS

GRAFICO No. 4. PPD (m.m.), según la EDAD (días) AL VACUNAR con B.C.G.



ANEXOS

GRAFICO No. 5: Relación del PPD (m.m.), según el TIEMPO TRANSCURRIDO desde la Vacunación con B.C.G.



SINONIMOS:

- 1) Tuberculina, Mantoux, Intradermoreacción, PPD, Alergia a la Tuberculina, Reacción a la Tuberculina.
- 2) Inmunización, Vacunación
- 3) Anergia a la tuberculina, PPD negativo.

ABREVIATURAS:

- B.C.G.(BCG): Bacilo de Calmette y Guérin.
P.P.D (PPD): Protein Purified Derivate. (Derivado de Proteína Purificada).
TBC.: Tuberculosis.
O.M.S.: Organización Mundial de la Salud.
O.T.(OT): Old Tuberculin. (Tuberculina Vieja).
U.T. (TU): Unidad Tuberculínica. (Tuberculin Unit).
O.P.S.: Organización Panamericana de la Salud.
M.S.A.S.: Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.
ENF.: Enfermedad.
mm.: Milímetros.
ml.: Mililitros.

GLOSARIO:

Bacilo: Bacteria del orden Eubacteriales, en forma de bastoncitos.

Cicatriz: Tejido fibroso de nueva formación que reúne las diferentes partes seccionadas y reemplaza las pérdidas de sustancia; es el resultado de la cicatrización.

Eficacia Protectora: Concepto dado por Greenwood y Yule: proporción de reducción de la enfermedad que es atribuible a la vacuna.

Escara: Costra negruzca mas o menos gruesa, que tiende a eliminarse y está formada por tejido mortificado.

Lactante: Es el niño durante los dos primeros años de vida.

Recién Nacido: Es el niño durante las primeras cuatro semanas de vida.

Tuberculina: Nombre de diversos productos de cultivos de bacilos tuberculosos que contienen las proteínas de éstos, y que se emplean para medir la alergia debida al contacto humano con el Bacilo de Koch.

Tuberculosis: Enfermedad infecciosa, contagiosa e inoculable, causada por el Bacilo de Koch, caracterizada anatómicamente por la formación de tubérculos y por lesiones y síntomas que varían según la localización de la infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. — Enarson D, Grybowski S, Luelmo F, Snider D, Telku B: Tuberculosis, Directions 1986; 6(1):1 — 11.
2. — Starke J: Modern Approach to the Diagnosis and Treatment of tuberculosis in children, Clin Pediatr 1988; 35 (3):441 — 464.
3. — Pio A: Conceptos actuales sobre efectividad de la vacunación BCG contra la Tuberculosis, Rev de Tisiología y Neumología 1984; 23 (1):49 — 75.
4. — Grupo de estudio de la O.M.S. sobre Políticas de vacunación con BCG, Rev de Tisiología y Neumonología 1984; 33 (1):5 — 17.
5. — Posada A, Tenías de Salazar E, Publini H: Vacuna BCG, VII Congreso Venezolano de Salud Pública, 1986; 1:464 — 465.
6. — Ten Dam H, Hiltze K: Does BCG vaccination protect the newborn and young infant?, Bull WHO 1980; 58 (1):37 — 41.
7. — Martínez Fernandez M, Yáñez B, Mencía C, García Corujo J, Roza M: BCG al nacimiento: Discusión sobre su conveniencia en el momento actual, An Esp Pediatr 1984; 20 (8):751 — 755.
8. — Grindulis H, Baynham M, Scott PH, Thompson RA, Wharton BA: Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth, Arch Dis Child 1984; 59:614 — 619.
9. — Baily GV, Narain R, Mayurnath S, Guld J: Trial of BCG vaccines in South India for Tuberculosis prevention first report, Bull WHO 1979; 57 (5):819 — 827.
10. — Tidjani O, Amdome A, Ten Dam HG: The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood Tuberculosis in an African community, Tubercle 1986; 67:33 — 38.
11. — Karalliedde S, Katugaha LP, Urugoda CG: Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth, Tubercle 1987; 68: 33 — 38.
12. — Snider D: The tuberculin skin test, Amer Rev Respir Dis 1982; 125 (supl 1): 108 — 117.
13. — Mande R: Tuberculosis, En ande R, Masse N, Marclaux M, eds: Pediatría Social, Barcelona: Labor; 1978: 333 — 364.

14. – Landi s, Held HR: The need to redefine the unit of the international standard for tuberculin purified protein derivative (PPD – S), Develop Biol Standard 1987; 58: 589 – 594.
15. – Sepúlveda R, Constanza B, Ferrer X, Sorensen R: Booster effect of tuberculin testing in healthy – 6 – years old school children vaccinated with bacillus Calmette – Guérin at birth in Santiago, Chile, Pediatr Infect Dis J 1988; 7 (8): 778 – 581.
16. – Anónimo: Síntesis de la producción de la vacuna BCG liofilizada y antígeno PPD, Departamento de Enfermedades Pulmonares y Crónicas, Laboratorio BCG, Caracas.
17. – Satyanarayana K, Bhaskaram P, Chitti Seshu V, Reddy V: Influence of nutrition on post vaccinal tuberculin sensitivity, Am J Clin Nutr 1980; 33: 2334 – 2337.
18. – Brody J. A, Overfield T, Hammes LM: Depression of tuberculin reaction by viral vaccines, New Eng J Med 1964; 271 (25): 1294 – 1296.
19. – Starr S, Berkovich S: Effects of measles Gamma – Globulin Modified measles and vaccine measles on tuberculin test, New Eng J Med 1964; 270 (8): 386 – 391.
20. – Kupers T, Petrich J, Halloway A, Geme J: Depression of tuberculin delayed hipersensibility by live attenued mump virus, J Pediat 1970; 76 (5): 716 – 721.
21. – Brickman H, Beudry P, Marks M: The timing of tuberculin test in relation to immunization with live viral vaccines, Pediatrics 1975; 55 (3): 392 – 396.
22. – Berkovich S, Starr S: Effects of live type 1 poliovirus vaccine and other viruses on the tuberculin test, 1966; 274 (2): 67 – 72.
23. – Sinha D, Bam F: Protein and calorie malnutrition, cell – mediated immunity, and BCG vaccination in children from rural West Bengal, Lancet 1976; 11: 531 – 534.
24. – Bate J: Tuberculosis: susceptibility and resistance, Am Rev Resp Dis 1982; (Supp) 25 (3): 20 – 106.
25. – Speck WT: Tuberculosis, En Behrgman RE, Vaughan VC eds: Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, WB Saunders, 1987:629 – 638.
26. – Shlesinger J, Covelli H: Evidence for transmission of lymphocyte response to tuberculin by breast – feeding, Lancet 1977; 10:529 – 532.
27. – Magnus K, Lydia E: The effect of repeated tuberculin testing on post – vaccination allergy, Lancet 1955; 24:643 – 644.

28. — Clemens J, Chuons J, Feinsten A: The BCG controversy, Jama 1983; **249** (17):2362 — 2368.
29. — Alexander Russel E: Tuberculosis (BCG), En Fulginiti VA eds: Inmunizaciones en la práctica médica. Cuauhtemoc: Manual Moderno, 1984: 197 — 205.
30. — Snider D: Bacille Calmette — Guerin vaccinations and Tuberculin skin test, Jama 1985; **253** (23):3438 — 3439.
31. — Snider D, Rieder H, Combs D y cols: Tuberculosis in children, Pediatr Infect Dis J 1988; **7** (4):271 — 278.
32. — Calvette C, Dominguez G, Irurzun R: Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG, Boll of Sanit Panam 1986; **100** (3):300 — 305.
33. — Sanders R, Dickson MG: BCG vaccination scars: An avoidable problem?, Br Med J 1982; **285**:1679 — 1680.
34. — Gonzalez I: Prevalencia de cicatrices hipertróficas y queloides según el sitio de aplicación de la vacuna BCG intradérmica, Boll of Sanit Panam **88** (6) 1980; 481 — 487.
35. — Ruiz R, Baker J: Sitio de aplicación de la vacuna BCG y desarrollo de cicatrices hipertróficas, Bol Med Hosp Infan Mex 1977; **34** (1): 181 — 184.
36. — D'Arcy Hart P, Sutherland I, Thomas J: The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines, Tubercle 1967; **48**: 201 — 210.
37. — Mendez Castellano H: El crecimiento del niño Venezolano, En : Nutrición un desafío Nacional. Eds. Fundación CAVENDES. Caracas : Venegráfica 1985 : 129 — 166.