

## Pediatría práctica

**Vacuna BCG. ¿El nódulo es importante?**

Dra. Isabel N. P. Miceli\*

La controversia surgida por el cambio de la normativa de revacunación a los 2 meses de edad, de los niños que vacunados con BCG al nacimiento no han desarrollado nódulo, me motivó a responder, de acuerdo con la bibliografía, algunos interrogantes sobre el tema.

En la *Tabla 1* se pueden observar los puntos que fueron modificados de la Norma Nacional de Vacunación de 1997<sup>1</sup> y la versión correspondiente de 2003/2004.<sup>2</sup>

**Nódulo BCG a los 2 meses de edad en niños vacunados al nacimiento**

La edad es aproximada y está relacionada con el control o la aplicación de las vacunas correspondientes del Calendario Nacional.

Este artículo se centra en el niño que nunca desarrolló reacción local después de la presunta inyección de la vacuna BCG, garantizada únicamente por la presentación del certificado.

Se excluye a los niños que vacunados al nacer desarrollaron nódulo o cicatriz, posterior a su ulceración, y cuya detección, con el tiempo, fue haciéndose cada vez menos perceptible.

La vacuna BCG confiere *protección individual* contra la diseminación hematogena de la primoinfección natural con el bacilo de Koch. Si el niño en contacto con un paciente bacilífero está bien vacunado –no se discute aquí el grado de protección que confiere esta vacuna– tendrá menor probabilidad de presentar formas de tuberculosis debidas a la diseminación hematogena por el ingreso al organismo de bacilos virulentos. Para este efecto individual no importa el grado de cobertura de la población.<sup>3-9</sup>

No he podido encontrar ningún estudio que confirme la presencia y mucho menos el grado de inmunidad individual conferido por la vacuna, como tampoco aquella que confiere la infección natural a las personas que en 70 (o más) años de

vida no enferman. “Ningún procedimiento experimental ha demostrado suficiente capacidad para evaluar la efectividad de la vacuna BCG en el hombre”.<sup>7,8</sup>

Por ello, para estimar la protección que confiere la BCG en la población vacunada es necesario realizar estudios de seguimiento o de casos y controles. Este tipo de estudios, que estima la protección a partir de la característica de ser o no vacunado, o de los efectos (presencia de enfermedad), requieren el paso del tiempo entre la aplicación de la vacuna y el efecto protector, lo que significa que ante un cambio en la política de aplicación de la vacuna se podrán conocer sus consecuencias luego de 5-6 años de la puesta en marcha.<sup>3,4,9</sup> Es importante destacar que, con excepción de los estudios controlados realizados en niños que fueron vacunados con BCG al nacimiento, ningún otro estudio realizado en vacunados a otras edades tiene validez, porque es imposible conocer con certeza si han tenido contacto fértil con el bacilo de Koch antes de ser vacunados.<sup>9</sup>

Por todo esto, es imprescindible que cada uno de los recién nacidos –según nuestros conocimientos actuales– esté bien vacunado, esto significa que haya recibido la cantidad de bacilos formadores de colonias indispensables para interferir la bacilemia de la infección natural.

Trataremos de contestar los siguientes interrogantes:

**1. ¿Qué significado tiene el nódulo de BCG?**

Explicación simple: el primer ingreso natural de bacilos de Koch al organismo que produce infección (primoinfección) desarrolla un granuloma característico, desde allí los bacilos llegan a los ganglios linfáticos regionales (complejo primario) y al torrente sanguíneo (bacilemia) con siembra en distintos órganos donde los bacilos pueden ser eliminados, permanecer quiescentes o desarrollar la enfermedad,

\* Área programática  
Hospital Nacional  
“Prof. Dr. A. Posadas”.

Correspondencia:  
Dra. Isabel N. P. Miceli  
imiceli@intramed.net  
isabelmiceli@gmail.com

dependiendo del estado inmunitario del huésped.<sup>10,11</sup>

La inyección intradérmica con dosificación exacta de la vacuna BCG, técnica preconizada por Wallgren (Suecia) en 1928,<sup>7</sup> que mundial e históricamente, pasó a ser la más utilizada para esta vacunación, y que en nuestro país se comenzó a utilizar en la década de 1930,<sup>12,13</sup> debe producir una primoinfección controlada, es decir, un complejo primario local igual al de la primoinfección desde el punto de vista anatomopatológico, que por ser debida a bacilos menos virulentos, será de menor intensidad, al igual que la reacción regional. La reacción local ante el ingreso de *Mycobacterium bovis* BCG por la inyección intradérmica de 0,1 ml de preparado vacunal debe aparecer entre los 15 y 45 días de aplicada.<sup>2</sup> La reacción ganglionar es una constante, aunque habitualmente no es palpable. Cuando se palpan ganglios es difícil saber si son normales o anormales. Sí son anormales cuando son visibles o supuran.<sup>7,14</sup>

En algunas ocasiones y por distintas causas, no se forma el granuloma local—generalmente debido a fallas en la vacunación— o se produce una lesión grave local, lesiones regionales u orgánicas graves o diseminación—efectos colaterales no deseables.

## 2. ¿De qué depende la evolución del nódulo?

Se analizarán los factores inherentes a: A) la sustancia inyectada; B) el huésped; C) la técnica de aplicación.

### A) Sustancia inyectada<sup>14-31</sup> (Tablas 2 y 3)

1. En primer término, depende de que se haya inyectado la vacuna (ver interrogante 5).
2. De la virulencia residual de la subcepa utilizada para la producción de la vacuna. A mayor virulencia mayor reacción.<sup>14-17</sup>
3. De la tecnología de producción (y de reconstitución de la vacuna liofilizada): homogeneidad de la suspensión de la vacuna. Una suspensión no homogénea permitirá que las dosis aplicadas contengan distintas concentraciones de unidades formadoras de colonias (UFC)<sup>15,17</sup> (Tabla 2).
4. De la viabilidad del producto final expresada en UFC/ml (del orden de 10<sup>6</sup>). El único método válido para medir la viabilidad es cultivar diluciones de la vacuna y contar las colonias desarrolladas. La concentración bacilar, medida por turbidimetría, indica bacilos totales, entre los que hay vivos (UFC) y no viables (muertos). Estos últimos no contribuyen al desarrollo de inmunidad. De ahí la importancia de un correcto control de calidad de los lotes de vacuna, tanto interno (laboratorio de producción) como externo.

La cantidad de UFC se reduce con la liofilización, pero esto está previsto en los métodos de producción.<sup>17,18</sup>

La intensidad de la reacción local depende del número de bacilos inyectados que incluye no sólo a los bacilos vivos, sino también a los muertos (por deficiente calidad, por el tiempo transcurrido desde

TABLA 1. Cambios en las Normas Nacionales de Vacunación con BCG. Argentina 1997-2003/2004

Punto	Norma 1997	Norma 2003/2004	Comentario
1. Agente inmunizante • Composición y características	Lista de subcepas	Se agregó Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP), cepa Pasteur	La empleada por LCSP es <u>subcepa</u> (no cepa) Pasteur ya citada en la lista de 1998
4. Dosis y vía de administración	• Reacción normal de la vacuna	Se cambia por • Evolución de la lesión vacunal	Última versión más completa
5. Revacunación	• b-en los casos que no aparezca nódulo luego de 2 meses de ser vacunado	Falta ese ítem	Tema en discusión
6. Inmunidad	• En formas extrapulmonares ... 94-100%	64-100%	En las dos versiones hay errores. Debiera decir "...en meningitis 94 <sup>b</sup> -100% <sup>6</sup> "
7. Efectos colaterales	• Generales	Cita osteítis y diseminación	Última versión más completa
8. Contraindicaciones	• Tratamiento con esteroides ... por un mes o +	• Tratamiento con esteroides ... por 15 días • RN prematuros <2.000 g, esperar hasta pesar 2.000 g	Última versión más completa

su elaboración o por la exposición a la luz o a la temperatura<sup>19-31</sup>) (Tabla 3). Estos últimos sólo contribuyen a la reacción local. El aumento en la dosis inyectada aumenta el tamaño de esta reacción. Según Hertzberg,<sup>14</sup> "La masa (número total de bacilos) de la vacuna se relaciona con la reacción local que produce, no importa cuántos de esos bacilos sean formadores de colonias". Puede existir granuloma local sin que la vacuna sea efectiva. Un ejemplo extremo fue la *anatuberculina* de Petraghani-Salvioli que contenía sólo bacilos muertos y producía reacciones locales mayores que el BCG.<sup>14</sup>

Si en la producción de un lote de vacuna se intenta compensar la muerte bacilar en el proceso de liofilización aumentando excesivamente la concentración de bacilos, ese lote producirá mayores reacciones locales. Por ello, en el control de calidad se mide la concentración de bacilos viables (UFC/ml) y la concentración bacilar total (ambas comparativamente con una vacuna de referencia). Ello permite evaluar su viabilidad relativa. Los lotes que se desvíen significativamente de los valores estándar deben ser rechazados. Como este proceso es relativamente largo y los resultados suelen obtenerse *a posteriori* de la utilización de la vacuna, lo que debe hacerse es evaluar la calidad de una producción mediante controles realizados a una serie de lotes, previamente a la aceptación de una vacuna determinada. Desde luego, no son éstos los

únicos controles a realizar. Posteriormente, se pueden controlar lotes al azar, para cerciorarse sobre la uniformidad de la calidad.<sup>17,18,29-34</sup>

Por todo lo anterior, el tamaño de la reacción local y el de la cicatriz vacunal se relacionan con la dosis y la concentración de bacilos BCG vivos o muertos de la vacuna y con el tipo de vacuna utilizada. Pero no hay correlación positiva en la respuesta tuberculínica con respecto al número de bacilos inoculados.<sup>34</sup>

B) *Huésped*

1. ¿Cómo actúa la inmunidad del huésped?

El estado de inmunodeficiencia celular aumenta la probabilidad de presentar complicaciones con la vacuna, tales como, en orden creciente, mayor reacción local –aumento del diámetro, absceso frío, ulceración y fístula persistente–, regional –grandes adenopatías con supuración persistente– o sistémica –osteítis, meningitis o diseminación.<sup>32-33</sup>

2. ¿Influye la edad del niño?

Aparte de los recién nacidos (RN), en quienes la lesión es menor en diámetro, Hertzberg no encontró influencia de la edad sobre el tamaño de la reacción local.<sup>14</sup>

3. ¿A menor edad de gestación, menor reacción?

Los estudios consultados sobre la respuesta vacunal en niños de 27 a 36 semanas de gesta-

Tabla 2. Diámetro de la lesión local de 10 productos distintos, a las 8-10 semanas de la primovacunación BCG

Nódulo (mm)	Origen y tipo de vacuna									
	Referencia internacional	Glaxo referencia	Glaxo	India (D)	India (J)	Noruega	Sueca	Checoslovaca líquida	Dinamarquesa líquida	Noruega líquida
0			2	1			1	3		
1		2	3		2			7		
2	1	3	13	10	4			22		3
3	1	11	26	23	27	1	6	21	2	3
4	5	27	36	26	29	6	17	27	14	1
5	19	30	24	39	35	15	30	16	34	17
6	40	10	7	17	29	11	24	6	26	19
7	22	9	5	7	6	31	14	3	9	24
8	9	3		1		18	3		5	20
9	2					11	2		2	3
10					1	2				1
>11						2				2
Total examinados	99	95	116	124	133	97	97	105	92	93
Total vacunados	112	107	127	138	144	106	114	113	109	105
Media	6,1	4,7	3,9	4,4	4,6	6,9	5,4	3,4	5,5	6,5
Desvío estándar	1,2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,6	1,4	1,6	1,2	1,7

Traducción de la tabla correspondiente del estudio de J. Nyboe y K. Bunch-Christensen. Assay in man of different BCG products. *Bull World Health Org* 1966; 35(7):645-50.

ción vacunados al nacimiento, no son concluyentes en cuanto a la lesión local y la respuesta tuberculínica.

Como la respuesta de diferentes poblaciones a una misma vacuna puede variar, y lógicamente también puede haber variaciones en una misma población, cuando se cambia el origen, la subcepa de la vacuna, o aun cuando existen variaciones en la producción de lotes de un mismo origen, la OMS preconiza la realización, por parte de las autoridades nacionales de control, de estudios clínicos periódicos en niños con alguno de los lotes de las vacunas utilizadas en la población, para controlar las respuestas local y tuberculínica. Se recomienda un lote por año en al menos 100 niños tuberculino-negativos.<sup>17,18,29-31</sup>

### C) Técnica de aplicación

Según Hertzberg,<sup>14</sup> "Las reacciones locales ma-

yores que lo normal tienen generalmente relación con el método de aplicación".

Cuando el volumen inyectado es mayor que lo estipulado, aumenta la reacción local o regional. En niños inmunocompetentes, la incidencia de grandes reacciones locales y la presencia de abscesos depende en general de la técnica de aplicación de la vacuna, mayor inóculo o inyección subcutánea o aun intramuscular.<sup>32,33</sup>

### 3. ¿Qué significa que no se desarrolle nódulo luego de la aplicación de la vacuna BCG?

Si se inyecta una cantidad menor de la dosis, el nódulo será pequeño o en casos extremos en que la cantidad sea insuficiente o se inyecte aire (cuando no se ha purgado bien la jeringa), habrá ausencia de nódulo local. Si esto sucede, no habrá lesión primaria a partir de la cual se desarrolle la inmunidad; puede que este niño tenga reacción tuberculínica positiva que indica alergia (no sabemos si posterior a la inyección de la vacuna), pero no podemos afirmar que se produzca protección.<sup>19,20</sup>

### 4. ¿Qué significa estar bien vacunado?

La cicatriz vacunal BCG es el indicador objetivo de la vacunación, su presencia es indeleble (no se puede borrar o quitar), pero las causadas por dosis bajas, de pequeño tamaño, pueden llegar a desaparecer con el tiempo. El desarrollo de nódulo, posterior a la vacunación con BCG, no asegura vacunación correcta, pero su ausencia indica que no hubo buena vacunación. Como fuera comentado, la reacción tuberculínica no tiene relación con el número de bacilos inyectados,<sup>17,34</sup> y la intensidad de la reacción local a la vacuna depende del número de bacilos, de su virulencia, de la homogeneidad y de las características técnicas de la vacuna, además de contar la técnica de aplicación.<sup>32</sup> Esto implica que la reacción local y la afección de los ganglios regionales pueden mostrar una amplia gama de intensidad, dentro de lo que se considera el curso de la infección primaria por BCG.

### 5. ¿El tener certificado significa estar bien vacunado?

Puede que el niño tenga certificado pero nunca haya sido vacunado, porque el médico o sus padres, por ejemplo, por ideologías naturistas sobre las vacunas, crean que es antinatural o que no es necesaria o que puede producir marcas indeseables o complicaciones<sup>35</sup> y, que para "cumplir" con las exigencias del Registro Civil o la guardería consigan el certificado sin vacunarlo.

Por otra parte, ya vimos que la cantidad de

Tabla 3. Tamaño del nódulo, 80 días luego de la vacunación con BCG, según concentración de la vacuna

Nódulo (mm)	Concentración de la vacuna			
	1/1 estándar	1/2 estándar	1/4 estándar	1/8 estándar
0				
1				1
2				5
3			1	10
4		2	2	29
5	1	8	15	32
6	7	12	25	33
7	22	19	43	30
8	30	33	50	24
9	24	37	31	11
10	33	36	20	6
11	24	15	19	6
12	24	11	9	1
13	17	10	7	1
14	6	8	5	
15	8	5	1	
16	6	2		
17	1	1		
18	1			
19	4		1	
20	2	1		
21		1		
22	1			
Total	211	201	230	189
Media	10,6	9,5	8,4	7,2
Desvío estándar	3,1	2,7	2,3	2,2

Traducida de la Tabla III del estudio de Edwards L, Gelting AS. 2. Effect of variation in dosage of BCG vaccine on allergy production and vaccination lesions nine weeks after vaccination. *Bull World Health Org* 1950; 3:279-300.<sup>20</sup>

UFC/ml puede ser insuficiente para que la vacunación sea efectiva.

A pesar de todos los esfuerzos realizados hasta la fecha, no ha podido desarrollarse una vacuna más efectiva y segura que la BCG administrada al nacimiento, para la prevención primaria de la tuberculosis.<sup>36-38</sup> Hasta tanto esto se logre, se debe poner todo el esfuerzo en cumplimentar la vacunación con una técnica correcta, para lograr la mejor protección con el menor riesgo.

#### 6. ¿Cuál debiera ser la conducta ante un niño que a los 2 meses de edad no tiene reacción local a la vacuna?

El examen de la zona de vacunación, no sólo ocular sino también palpatorio, nos indicará la presencia o no de nódulo en el sitio de inyección.

Si existe certificado y no se ve ni palpa nódulo, es importante averiguar:

1. Si han pasado 45-60 días de vacunado, si no es así citar para volver a evaluar.
2. Si han pasado 60 o más días, observar el certificado y registrar dónde y quién lo vacunó para que, cuando se repita el mismo lugar o personal de salud, se pueda implementar la evaluación y supervisión docente del equipo de ese vacunatorio.
3. Si a pesar del certificado nunca fue vacunado, el conocer dónde se extendió el certificado y su registro, ayuda a tomar las medidas pertinentes –la vacunación es una ley que permite proteger a un niño que no puede decidir.

Con respecto al niño:

1. Si no tiene nódulo luego de los 60 días, *revacunar*lo, sin realizar prueba tuberculínica y
2. Si nunca fue vacunado, *vacunar*lo.

Todo esto parecerá muy trabajoso y complicado, pero una vez establecida la rutina, que por otra parte ya existía antes del cambio de la norma, no requiere mucha carga de trabajo, especialmente porque los brazos del niño deben desnudarse para colocar las vacunas correspondientes a la edad.

#### 7. ¿Algún niño que se revacune puede haber desarrollado inmunidad previa a pesar de no tener nódulo?

No podemos demostrarlo.

Quienes tenemos experiencia en la atención de niños con meningitis o diseminación tuberculosa creemos que bien vale el esfuerzo del control y la revacunación, que por otra parte, no provoca efectos indeseables distintos de los correspondientes a la vacuna.

La OMS es la responsable del control de calidad de la vacuna BCG. Existe enorme experiencia de

estudios efectuados con este biológico, especialmente en las primeras décadas de aplicación de la vacuna liofilizada, en que se compararon distintas subcepas, en población infantil en los países escandinavos, en forma estrictamente normada. Los estudios sobre presencia de nódulo no pueden realizarse en la población general porque la calidad de la vacuna, las condiciones del huésped y la técnica de aplicación influyen, lo cual producen una suma de sesgos en los resultados.

Se revisaron todos los *Bulletin of the World Health Organization (BLT)* desde 1947 a la fecha, en busca de los relacionados con el tema de la formación del nódulo de la vacuna BCG, así como de estudios controlados y de casos y controles. Se citan aquellos en los que se encontraron datos relevantes. Se invita a quienes les interese el tema, a consultar estas referencias.

Del mismo modo, sería útil conocer referencias de trabajos de investigación que hayan demostrado resultados en contrario, es decir, que con la misma rigurosidad científica hayan demostrado que la falta de desarrollo de nódulo, luego de la vacunación del recién nacido, se acompaña de protección contra los efectos de la primoinfección natural.

#### Agradecimiento

A la Dra. Isabel N. de Kantor por haber leído el manuscrito y por los aportes referidos al control de calidad de la vacuna BCG. ■

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud y Acción Social. Normas Nacionales de Vacunación. IIIª Actualización. Vacuna BCG. Buenos Aires. 1988; 19-22.
2. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Normas Nacionales de Vacunación 2003/2004. Buenos Aires. 2004; 33-37
3. ten Dam HG. Research on BCG vaccination. *Adv Tuberc Res* 1984; 21:79-106.
4. Smith PG. Los estudios de casos y controles sobre la eficacia de la vacuna BCG en el niño. *Bol Int Union Tuberc Enf Resp (ed esp)* 1987; 62:77-80.
5. Calvette C, Domínguez G, de Irurzun RN. Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG. *Bol Of Sanit Panam* 1986; 100:300-8.
6. Miceli I, de Kantor IN, Colaiacovo D, et al. Evaluation of effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988; 17:629-34.
7. Alcaide J, Altet MN, Salleras L. Vacuna BCG. En: Vacunas Preventivas. Principios y Aplicaciones. 2ª Ed. Barcelona: Masson SA 2003; 529-74.
8. Fine PEM. Bacille Calmette-Guérin Vaccines: A rough guide. *Clin Infect Dis* 1995; 20:11-4.
9. Rodríguez L, Diwan VK, Wheeler JG. Protective Effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J of Epid* 1993; 22:1154-8.
10. Miller FJW. The Natural history of primary tuberculosis.

- World Health Organization* 1984; Who/TB 84.144.
11. WHO. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles. El conocimiento actual de la tuberculosis 1993; PNSP/93-14.
  12. Sayago G, Naput I. Vacunación de Calmette y Guérin en niños del municipio de Córdoba. Primeros resultados (1937-38) *VI Congreso Nacional de Medicina*. Córdoba, 1938.
  13. Chattas A. La vacunación antituberculosa con el BCG en el recién nacido. Comunicación previa. *Prensa Méd Argent* 1939; 28:1338-46.
  14. Ustvedt HJ. Local reaction in BCG vaccination. *Bull World Hlth Org* 1950; 2:441-68.
  15. Nyboe J, Bunch-Christensen K. Assay in man of different BCG products. *Bull. World Hlth Org* 1966; 645-50.
  16. Vallishayee S, Shashidhara N, Bunch-Christensen K and Guld J. Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains. *Bull World Hlth Org* 1974; 51:489-94.
  17. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstein JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. *World Health Organization Geneva* 1999; Who/V&B 99.23.
  18. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Normas para la vacuna BCG desecada. 36° informe. Serie de informe técnico 745 OMS Ginebra 1987.
  19. Edwards L, Gelting AS. Effect of age of vaccine and variation in storage temperature and dosage on allergy production and vaccination lesions ten weeks after vaccination. *Bull World Hlth Org* 1950; 3:1-24.
  20. Edwards L, Gelting AS. 2. Effect of variation in dosage of BCG vaccine on allergy production and vaccination lesions nine weeks after vaccination. *Bull World Hlth Org* 1950; 3:279-300.
  21. Edwards L, Tolderlund K. BCG-vaccine studies. 3. Preliminary report on effect of sunlight on BCG vaccine. *Bull World Hlth Org* 1952; 245-8.
  22. Edwards L, Dragsted I. BCG-vaccine studies. 4. Further observations on the effect of light on BCG vaccine. *Bull World Hlth Org* 1952; 333-6.
  23. Nissen Meyer S, Palmer CE. BCG-vaccine studies 5. Field studies of significance of dead bacilli in BCG vaccine. *Bull World Hlth Org* 1952; 201-29.
  24. Edwards LB, Palmer CE, Magnus K. BCG vaccination: Studies by the WHO Tuberculosis Research Office, Copenhagen. Ginebra: WHO, 1953; 1-307.
  25. Edwards L, Johansen B. BCG vaccine studies. 6. Effect of exposing the site to sunlight immediately after vaccination. *Bull World Hlth Org* 1953, 9:821-7.
  26. Neville Irvine K. BCG and vole vaccination. A practical handbook. Londres: Waterlow and Sons 1954; p. 24-6.
  27. Geser A, Azuma Y. Further Studies on the heat-stability of freeze-dried glutamate BCG vaccine. *Bull World Hlth Org* 1960; 22:171-6.
  28. Schuh V, Sir J, Galliová J, Svandová E. Comparison of Photo-metric and weight estimation of Mycobacterium contain in homogeneous BCG cultures containing Tween 80. *Bull World Hlth Org* 1966; 35:557-61.
  29. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination. *Bull World Hlth Org* 1969; 41:63-73.
  30. Kantor IN de. Eficacia y control de calidad de la vacuna BCG en América Latina. *Bol of Sanit Panam* 1989; 107:253-8.
  31. Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Hlth Org* 1990; 58:93-108.
  32. Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccines from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. *Tuber Lung Dis* 1992; 73:254-61.
  33. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). The Role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States. A Joint Statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices CDC 1995.
  34. Gheorghiu M, Lagrange PH. Viability, heat stability and immunogenicity of four BCG vaccines prepared from four different BCG strains. *Ann Immunol* 1983; 134:125-47.
  35. Salisbury DM. La perspectiva del consumidor. En: Vacunas. Organización Panamericana de la Salud. Washington; 2004; PCT 596/04. 341-349.
  36. Miceli INP, Kantor IN de. La vacuna contra la tuberculosis: entre viejas y nuevas tecnologías. *Medicina (B. Aires)* 1999; 59:300-4.
  37. Ginsberg A. What's new in tuberculosis vaccines? *Bull. World Hlth Org* 2002; 80:483-8.
  38. Brennan MJ. Una nueva generación de vacunas antituberculosas. En: Vacunas. Organización Panamericana de la Salud. Washington 2004; PCT 596/04. 193-8.