

## Caracterización de una serie de pacientes inmunizados con BCG sin huella vacunal

## Characterization of a group of patients with immunized with BCG without vaccinal scaring

Orlando Rafael Serrano-Barrera<sup>1,2</sup> , María Mercedes Bello-Rodríguez<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas. <sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Orlando Rafael Serrano-Barrera, correo electrónico: orlandosb@infomed.sld.cu

Recibido: 23 de enero de 2019

Aprobado: 7 de marzo de 2019

### RESUMEN

**Fundamento:** existe una amplia variabilidad en la aparición de la huella o cicatriz tras la vacunación con BCG. También se ha señalado que existe asociación entre la vacuna BCG y una reducción de la morbilidad y la mortalidad globales.

**Objetivo:** caracterizar a los pacientes sin huella BCG, atendidos en la consulta de inmunología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", de Las Tunas, en el periodo de enero de 2017 a enero de 2019.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo transversal con pacientes atendidos en la consulta externa de inmunología, sin huella BCG al examen físico de la región deltoidea izquierda. Se registraron la edad, el sexo, la localidad de procedencia, las manifestaciones clínicas, los antecedentes patológicos personales y los resultados de los exámenes complementarios sobre la inmunidad.

**Resultados:** se estudiaron 36 casos, 61,1 % mujeres y 38,9 % hombres. Solo el 36,1 % era menor de 10 años. El antecedente más frecuente fue el asma bronquial (33,3 %). Las infecciones respiratorias, tanto altas como bajas, aquejaron al 80,6 % de los pacientes, y el 16,7 % presentó furúnculos. La deficiencia de inmunoglobulina A fue el trastorno de la inmunidad que más se observó en la muestra (36,1 %).

**Conclusiones:** las infecciones respiratorias, el asma bronquial y el déficit de IgA fueron las situaciones clínicas predominantes en la serie de casos sin huella BCG aquí presentada. Se requiere una muestra mayor de casos para explicar la falta de respuesta óptima ante la inmunización con BCG.

**Palabras clave:** TUBERCULOSIS; VACUNA BCG; ASMA BRONQUIAL; DEFICIENCIA DE IGA.

**Descriptores:** TUBERCULOSIS; VACUNA BCG; ASMA; DEFICIENCIA DE IGA.

### ABSTRACT

**Foundation:** there is a wide variability in the appearance of a scar after BCG vaccination. It has also been reported that there is an association between the BCG vaccine and a reduction of global morbidity and mortality.

**Objective:** to characterize the patients without BCG scaring treated at the immunology outpatient department of the "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" General Teaching Hospital of Las Tunas, from January 2017 to January 2019.

**Methods:** a cross-sectional descriptive study was carried out with patients treated at the immunology outpatient department, without BCG scaring on physical examination of the left deltoid region. The recorded variables were age, sex, place of residence, clinical manifestations, past medical history and results of the immunity-related investigations.

**Results:** 36 cases were studied, 61,1 % were females and 38,9 % were males. Only 36,1 % were under 10 years of age. Asthma was the most frequent condition in their history (33,3 %). Respiratory infections, both upper and lower, affected 80,6 % of the patients, and 16,7 % presented boils. Immunoglobulin A deficiency was the most common immune condition found in the sample (36,1 %).

**Conclusions:** respiratory infections, bronchial asthma and IgA deficiency were the predominant clinical conditions in the group of cases with no BCG scarring presented here. A larger sample of cases is required to explain the lack of optimal response to BCG immunization.

**Key words:** TUBERCULOSIS; BCG VACCINE; BRONCHIAL ASTHMA; IGA DEFICIENCY.

**Descriptors:** TUBERCULOSIS; BCG VACCINE; ASTHMA; IGA DEFICIENCY.

## INTRODUCCIÓN

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una de las vacunas más antiguas, aun utilizadas en la actualidad y la única licenciada contra tuberculosis, desde su introducción en los años 1920s. <sup>(1)</sup> Está constituida por bacilos vivos atenuados, a partir de cultivos de una subcepa que proviene de la cepa madre del bacilo bovino de Calmette-Guérin. Los mecanismos inmunitarios por los cuales induce protección aún no son completamente comprendidos, por lo que no se dispone de un correlato de protección confiable; se plantea que juegan un papel tanto el sistema inmune innato como las células T CD4+ y CD8+, que generan linfocitos de memoria central, pero no por un largo periodo de tiempo, por lo que se perdería la protección de 15 a 20 años tras la vacunación. <sup>(2)</sup>

La vacuna BCG ha sido tema de controversia durante años porque no evita la infección en adultos, sino que protege a los niños de las formas graves de la enfermedad. Es en adolescentes y adultos donde se concentran los casos de infección y en estos grupos su protección global es alrededor del 50 %, por lo que su inmunogenicidad y eficacia son objeto de controversia. <sup>(2)</sup> Se habla de factores que influyen en la variabilidad de la respuesta, como la genética poblacional, de las cepas de la vacuna, la exposición a micobacterias ambientales, cepas circulantes de *M. tuberculosis*, exposición a infecciones parasitarias crónicas y el estado nutricional. <sup>(3)</sup>

La vigilancia de la respuesta a la BCG se realiza por medio de la observación de la huella que se produce por la respuesta al bacilo. Su administración es estrictamente por vía intradérmica y el nódulo de induración en el sitio de inyección disminuye gradualmente, para ser reemplazado por una lesión ulcerada local que cura espontáneamente, dejando una cicatriz despigmentada plana o deprimida. <sup>(2,4,5)</sup> La presencia de la huella o cicatriz es un elemento que se considera sencillo y muy útil para revelar la vacunación previa y estimar la cobertura, aunque no es un indicador confiable de una respuesta efectiva. <sup>(6,7)</sup>

Existe también una amplia variabilidad en la aparición de la huella o cicatriz tras la vacunación. Las cifras oscilan entre 52 y 92 % en diversas cohortes <sup>(8)</sup> y, en el caso de las áreas urbanas de varios países africanos, su prevalencia ha sido estimada entre 72 y 97 %. <sup>(5)</sup>

Por otro lado, es menos divulgado que a la vacuna BCG se le atribuyen otras propiedades, relacionadas con su capacidad de estimular respuestas no específicas, que producen un impacto positivo en la supervivencia de los inmunizados, independientemente de las condiciones de vida y los

métodos de investigación empleados. <sup>(8)</sup> Se ha reportado que también protege contra la lepra y que incrementa la función del sistema inmune innato. <sup>(9)</sup> La duración de los beneficios clínicos de la BCG se ha calculado en hasta 60 años. <sup>(10)</sup>

Varios reportes señalan la asociación entre la vacunación con BCG y una reducción de la morbilidad y la mortalidad globales. En el caso de los recién nacidos, la aplicación temprana de BCG se relacionó con un 48 % de disminución de la mortalidad, como promedio. <sup>(6)</sup> Los niños con cicatriz BCG tienen menor probabilidad de ingresos hospitalarios, <sup>(5)</sup> y la mortalidad durante la primera década de vida es un 45-55 % menor. <sup>(6)</sup>

A partir de tales elementos, resulta de interés investigar los factores relacionados con el desarrollo de la huella BCG, con la expectativa de potenciarlos para aprovechar los beneficios de la vacuna sobre la salud individual. <sup>(6)</sup> Es importante, además, estimar la magnitud poblacional de la ausencia de la cicatriz, su relación con el fallo vacunal y si se requiere de vigilancia u otras medidas sanitarias, como la revacunación, con los sujetos sin huella BCG. <sup>(7)</sup> Este reporte es una primera aproximación, que pretende describir algunas características de pacientes sin huella vacunal BCG en nuestro medio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva de corte transversal en el período comprendido de enero de 2017 a enero de 2019, con los pacientes atendidos en la Consulta Externa de Inmunología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", de Las Tunas. Para la conformación de la muestra, seleccionada por muestreo no probabilístico, se tuvo en cuenta la ausencia de huella BCG al examen físico de la región deltoidea izquierda, una vez verificado que en el lado opuesto tampoco estuviera presente, en pacientes que refirieron haber sido vacunados al nacer; se excluyeron los casos con edad mayor a 55 años, toda vez que esta vacuna se incluyó en el Programa Ampliado de Inmunizaciones en Cuba en el año 1963.

Como variables se registraron la edad, el sexo, la localidad de procedencia, las manifestaciones clínicas, los antecedentes patológicos personales y los resultados de los exámenes complementarios relativos al estudio de la inmunidad: cuantificación de inmunoglobulinas, de complemento y la fagocitosis, así como otros, en correspondencia con el cuadro clínico particular.

Los datos se tabularon y procesaron para la obtención de distribuciones de frecuencia de las variables estudiadas. Se mantuvieron en completo

anonimato los nombres de las personas incluidas en la muestra.

## RESULTADOS

La serie de pacientes sin huella vacunal BCG, que aquí se presenta, quedó conformada por 36 casos, 22 de los cuales fueron mujeres (61,1 %) y 14 hombres (38,9 %). La edad promedio fue de 17,2 años, con el valor mínimo de 1 año y el máximo en 50 años. El 36,1 % era menor de 10 años, mientras que el 22,2 % tenía entre 10 y 19 años y el grupo con 20 o más años representó el 41,7 %.

El municipio Las Tunas tuvo la mayor representación de casos, 25, que significaron el 69,4 %. Los otros municipios, que aportaron pacientes sin huella BCG, fueron Puerto Padre (3; 8,3 %), Majibacoa (3; 8,3 %) y Jobabo (1; 2,8 %). Cuatro de los enfermos atendidos procedieron de otras provincias (11,1 %), dos de ellos de Holguín (5,6 %) y uno, respectivamente, de Granma y Matanzas (2,8 %).

La tercera parte de los casos (33,3 %) refirió padecer de asma bronquial, mientras que siete pacientes (19,4 %) sufren de otras alergias. Una paciente padecía de urticaria y a otro enfermo se había diagnosticado una púrpura de Schonlein-Henoch. Sin embargo, no se registraron antecedentes patológicos en 17 individuos (47,2 %).

La **tabla 1** muestra las manifestaciones clínicas más frecuentes que llevaron a los pacientes a la Consulta de Inmunología. Las infecciones respiratorias, tanto altas como bajas, representaron el 80,6 %, a las que se añadieron los furúnculos (16,7 %) entre las cinco primeras causas de infección. Una paciente fue diagnosticada con lupus eritematoso sistémico.

**TABLA 1. Síntomas clínicos referidos más frecuentes en los pacientes sin huella BCG**

Manifestaciones	Nº de casos	Frecuencia (%)
Cuadros catarrales	10	27,8
Amigdalitis	10	27,8
Neumonías	6	16,7
Furunculosis	6	16,7
Otitis	3	8,3

Los resultados de los exámenes complementarios indicados en la consulta de inmunología aparecen en la **tabla 2**. En 13 de los pacientes (36,1 %) se encontró deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), que fue absoluta (es decir, concentración no cuantificable) en dos casos (5,6 %) y resultó parcial (títulos por debajo del valor de referencia) en los 11 restantes (30,5 %).

Por el contrario, otros dos casos (5,6 %) resultaron tener niveles aumentados de IgA o IgG. Una prueba de anticuerpos antinucleares positiva y eosinofilia, cada una en individuos diferentes (2,8 %), completaron los hallazgos encontrados.

**TABLA 2. Resultados de los estudios de laboratorio para la inmunidad**

Resultados	Nº de casos	Frecuencia (%)
Todo normal	16	44,4
Deficiencia de IgA	13	36,1
Disminución de la fagocitosis	1	2,8
Disminución de IgG	1	2,8
Disminución de C4	1	2,8

## DISCUSIÓN

Aunque no fue objetivo del presente estudio estimar la frecuencia de la ausencia de la huella BCG, sino las características de estos pacientes, vale decir que la prevalencia de huella BCG es extremadamente variable, de acuerdo con la muestra que se estudie. Una investigación, realizada en estudiantes de Medicina de la Habana, reportó un 16,3 % de jóvenes de entre 18 y 20 años sin cicatriz BCG. <sup>(4)</sup> En poblaciones de Europa del este, africanas e indias la cifra se elevó hasta cerca del 50 % <sup>(5,7,11)</sup> y fue 22 % en adultos surcoreanos. <sup>(10)</sup> Este indicador fue menor al 4 % en Perú, Nigeria y Brasil. <sup>(7)</sup>

Es amplia la diversidad de factores aducidos para explicar tal variabilidad y de disímiles naturalezas:

- 1) las dificultades propias de la inyección intradérmica, que llevan a que se aplique por vía subcutánea, incluso por personal entrenado al efecto en sitios concebidos a tal fin; <sup>(6,7,9,10)</sup>
- 2) el tipo de cepa BCG y la dosis empleada; <sup>(8-10)</sup>
- 3) factores socioeconómicos y nutricionales; <sup>(6)</sup>
- 4) la conservación y transportación de la vacuna, que debe ser mantenida entre 2 y 8 °C; <sup>(6,7)</sup>
- 5) el lugar de residencia, con mejores resultados en áreas urbanas que rurales, probablemente relacionado con lo planteado anteriormente; <sup>(6,7,12)</sup>
- 6) la edad del niño al momento de ser inmunizado, pues el efecto es mejor más precozmente, <sup>(9,10)</sup> entre otros.

Otros autores no encontraron influencia del estado nutricional, <sup>(5)</sup> mientras algunos plantean que la exposición y la respuesta materna a la BCG también pueden mediar en la reacción del niño. <sup>(3)</sup> No es posible en un estudio como el presente, que solo pretende un primer acercamiento al problema en nuestro medio y llamar la atención sobre el fenómeno, sus causas y consecuencias, proponer explicaciones ni asociaciones causales. Se debe, sin embargo, considerar tal perspectiva en futuras investigaciones sobre el tema.

En relación con el sexo, se ha encontrado una distribución similar de la respuesta a la BCG, <sup>(7,10,12)</sup> a diferencia de nuestros resultados, en los que la relación femenino-masculina se acercó a una proporción 2:1. En sentido opuesto, se ha destacado que las niñas con bajo peso al nacer tienen una mayor probabilidad de tener huella BCG que los

varones de igual condición. <sup>(12)</sup> Llama asimismo la atención que el fenómeno no se limitó a las primeras edades de la vida, pues más de la mitad de los casos tenían más de 10 años, lo cual hace pensar en la influencia de factores de naturaleza diversa, o que mantienen su efecto a lo largo del tiempo.

Más de las dos terceras partes de los pacientes estudiados residen en el municipio Las Tunas, lo cual puede deberse a la mayor población de este territorio, capital de la provincia homónima; en el mismo sentido puede explicarse la presencia de pocos casos de otras provincias, que eventualmente son remitidos a la consulta de Las Tunas. No obstante, puede ser este un elemento a tener en cuenta en futuras investigaciones, para profundizar en los elementos relacionados con la localidad. Hay otros dos estudios nacionales, uno en Consolación del Sur y el ya referido en estudiantes de Medicina en La Habana. En el caso del primero, una cuarta parte de los niños pinareños estudiados no presentaron la cicatriz BCG. <sup>(11)</sup>

La relación entre la huella BCG y las enfermedades alérgicas es un tema de controversia. Por un lado, la presencia de huella BCG no ha sido asociada con un riesgo menor de atopía, como tampoco el diámetro de la cicatriz. <sup>(10)</sup> Sin embargo, los mismos autores reconocen una relación inversa entre la huella presente y el asma bronquial, así como entre el tamaño de la cicatriz y el número de asmáticos. <sup>(10)</sup> No se debe perder de vista que el asma es una enfermedad con predominio del patrón de respuesta inmune de tipo Th2, mientras que la vacuna BCG induce una potente producción de citocinas del patrón Th1, lo que podría explicar teóricamente una posible asociación inversa. <sup>(13)</sup> El posible efecto protector sería máximo, cuando la vacuna se administra en la primera semana de vida. <sup>(14)</sup>

La huella BCG materna ha sido asociada con una menor respuesta Th2 en sus hijos, <sup>(9)</sup> por lo que la modulación no es solo individual, sino que se ejerce de manera vertical. La posible protección de la BCG frente a la atopía ha sido planteada en poblaciones de países occidentales y africanos, aunque no está claro si tal efecto se mantiene en el tiempo. <sup>(10)</sup> En un estudio británico más del doble de los casos atópicos (26 %) no tenían huella BCG, frente al 12 % de los que presentaban la cicatriz. <sup>(14)</sup> Se ha propuesto que tal acción es transitoria y se pierde más allá de la adolescencia. <sup>(13)</sup>

Por tales controversias, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado más investigaciones en torno a este tema. <sup>(1)</sup> Nuestro estudio aporta una modesta evidencia adicional, pues más de la mitad de los casos sin huella BCG padecía de algún trastorno alérgico y un tercio es asmático.

Se ha reconocido que la huella BCG está particularmente asociada con un menor número de muertes por infecciones respiratorias, disminución de infecciones en piel y, en general, con una potenciación de la resistencia a patógenos. <sup>(5,9)</sup> Ello puede deberse a la estimulación de la inmunidad innata, primera línea de defensa contra las agresiones externas y un vínculo de la mayor

relevancia para la activación de los mecanismos específicos de las respuestas inmunes.

En concordancia con estos hallazgos y la teoría para explicarlos, los principales síntomas referidos por la serie de enfermos aquí descrita, todos sin la huella BCG, se relacionaron con el tracto respiratorio y la piel. Esta vacuna induce modulaciones epigenéticas en monocitos que incrementan la respuesta contra estímulos no relacionados, lo cual podría explicar, también, sus efectos beneficiosos globales y, particularmente, frente a los patógenos. <sup>(5)</sup>

Los trastornos subyacentes del sistema inmune son uno de los factores invocados para explicar la ausencia de huella BCG. <sup>(7)</sup> Los recién nacidos con un sistema inmune inmaduro o defectuoso tendrían la misma dificultad para formar la cicatriz BCG y para enfrentar otras infecciones. <sup>(5)</sup> La deficiencia de IgA es la más frecuente de las alteraciones de inmunidad humoral y tiene una gran variabilidad clínica; en total correspondencia, fue la alteración inmunitaria predominante en esta muestra.

Las alteraciones de la inmunidad podrían guardar relación con las diferencias en la respuesta a la vacuna de acuerdo con la cepa de BCG empleada. <sup>(8-10)</sup> Las complejas interacciones entre los componentes del sistema inmune son los que determinan el tipo y la calidad de la respuesta, lo cual puede ser o no común para más de una vacuna. Por ejemplo, la ausencia de cicatriz BCG se relacionó con un incremento de niños no seroprottegidos contra la hepatitis B. <sup>(11)</sup>

La huella vacunal en la madre potencia las respuestas proinflamatorias en su descendencia, con mayor producción de citocinas a estímulos inespecíficos y mitógenos, tanto *in vivo* como *in vitro*. <sup>(1,9)</sup> La expresión de los genes de las vías de los interferones y de la inflamación está aumentada en los sujetos con huella BCG, <sup>(9)</sup> lo que aporta evidencias moleculares de los beneficios globales a la inmunidad de esta vacuna, uniéndose a su efecto potenciador sobre las respuestas de anticuerpos. <sup>(1)</sup>

Esta compleja red de interacciones y resultados en la respuesta inmunitaria, inducida por la vacuna BCG, puede explicar en parte los beneficios generales de la inmunización con el bacilo. Sin embargo, sería recomendable conformar cohortes que permitan evaluar a largo plazo en nuestro medio las consecuencias de la ausencia de la huella BCG, tanto en términos de morbilidad como de mortalidad. Se trata de una línea de investigación que reclama el protagonismo de la atención primaria de salud.

La ausencia de respuesta a la vacuna BCG, manifestada por la falta de cicatriz, tuvo una expresión variable según el sexo y las edades de la muestra estudiada. Las infecciones respiratorias son frecuentes en estos pacientes, así como el asma bronquial. Si bien más de la tercera parte de los pacientes no presentó afectaciones detectables de la inmunidad, la deficiencia de inmunoglobulina A fue el trastorno que predominó.

Se requiere del estudio de un número mayor de casos y de la búsqueda de posibles asociaciones,

que expliquen las causas y consecuencias para la salud de los pacientes que no producen una respuesta óptima ante la inmunización con BCG.

## AGRADECIMIENTOS

A María Teresa López Silva, Melkis Pupo González, Daymí Reyes Ramírez e Idania E. Leyva Utra, del Departamento de Inmunología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", quienes realizaron los exámenes complementarios para la evaluación de la inmunidad en los pacientes incluidos en el estudio.


## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Nissen TN, Birk NM, Smits G, Jeppesen DL, Stensballe LG, Netea MG, et al. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination at birth and antibody responses to childhood vaccines. A randomised clinical trial. *Vaccine* [revista en internet]. 2017 [citado 31 de agosto 2018]; 35(16): 2084-2091. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17302517>.
2. Villena R. Vacunas e infecciones respiratorias. *Rev. Med. Clin. CONDES* [revista en internet]. 2017 [citado 31 de agosto 2018]; 28(1): 72-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300160>.
3. Lule SA, Mawaa PA, Nkurunungia G, Nampijjaa M, Kizito D, Akello F, et al. Factors associated with tuberculosis infection, and with anti-mycobacterial immune responses, among five year olds BCG-immunised at birth in Entebbe, Uganda. *Vaccine* [revista en internet]. 2015 [citado 31 de agosto 2018]; 33(6): 796-804. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14016430>.
4. González Griego A, Ramírez Albajés V, González Ramírez VE, González Ramírez G, Acosta Acosta J, García Castillo E. Características morfológicas de huella vacunal del BCG en estudiantes de medicina. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [revista en internet]. 2006 [citado 31 de agosto 2018]; 5(1) Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180419784001>.
5. Storgaard L, Rodrigues A, Martins C, Nielsen BU, Ravn H, Benn CS, et al. Development of BCG Scar and Subsequent Morbidity and Mortality in Rural Guinea-Bissau. *CID* [revista en internet]. 2015 [citado 31 de agosto 2018]; 61(6): 950-959. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/61/6/950/452306>.
6. Funch KM, Thysen SM, Rodrigues A, Martins CL, Aaby P, Benn CS, et al. Determinants of BCG scarification among children in rural Guinea-Bissau: A prospective cohort study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [revista en internet]. 2018 [citado 31 de agosto 2018]; 14(10): 2434-2442. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1421879?scroll=top&needAccess=true>.
7. Dhanawade SS, Kumbhar SG, Gore AD, Patil VN. Scar formation and tuberculin conversion following BCG vaccination in infants: A prospective cohort study. *J Family Med Prim Care* [revista en internet]. 2015 [citado 31 de agosto 2018]; 4(3): 384-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535100/>.
8. Odent MR. The future of neonatal BCG. *Medical Hypotheses* [revista en internet]. 2016 [citado 31 de agosto 2018]; 91(2016): 34-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987716300263>.
9. Webb EL, Filali-Mouhim A, Nkurunungi G, Sekaly RP, Lule SA, Prentice S, et al. Maternal BCG scar is associated with increased infant proinflammatory immune responses. *Vaccine* [revista en internet]. 2017 [citado 31 de agosto 2018]; 35(2): 273-282. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16311501>.
10. Park SS, Heo EY, Kim DK, Chung HS, Lee CH. The Association of BCG Vaccination with Atopy and Asthma in Adults. *Int. J. Med. Sci.* [revista en internet]. 2015 [citado 31 de agosto 2018]; 12(8): 668-673. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532975/>.
11. Rieumont ER, González Griego AM, Ramírez Albajés V, Sanabria Negrín JG, Lugo Rosa MG. Respuesta inmune post vacunación para la hepatitis B y tuberculosis en niños de 10 años. *Consolación del Sur. Rev Ciencias Médicas* [revista en internet]. 2009 [citado 31 de agosto 2018]; 13(1): 52-61. Disponible en: <http://revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/465>.
12. Timmermann CAG, Biering-Sørensen S, Aaby P, Fisker AB, Monteiro I, Rodrigues A, et al. Tuberculin reaction and BCG scar: association with infant mortality. *Tropical Medicine and International Health* [revista en internet]. 2015 [citado 31 de agosto 2018]; 20(12): 1733-1744. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.12614>.

13. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* [revista en internet]. 2014 [citado 31 de agosto 2018]; 133(3): 688-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913012657>.
14. Kiraly N, Benn CS, Biering-Sørensen S, Rodrigues A, Jensen KJ, Ravn H, Allen KJ, Aaby P. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth may affect atopy in childhood: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Allergy* [revista en internet]. 2013 [citado 31 de agosto 2018]; 68(9): 1168-1176. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12216>.


### Declaración de autoría

Orlando Rafael Serrano-Barrera

 <https://orcid.org/0000-0002-2605-6999>

Participó en el diseño, recolección de datos, interpretación de resultados, redacción de las versiones original y final del artículo.

María Mercedes Bello-Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0001-8012-1213>

Participó en el diseño, la realización y control de los ensayos de laboratorio, así como en la interpretación de los resultados y revisión crítica de las versiones original y final del artículo.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.