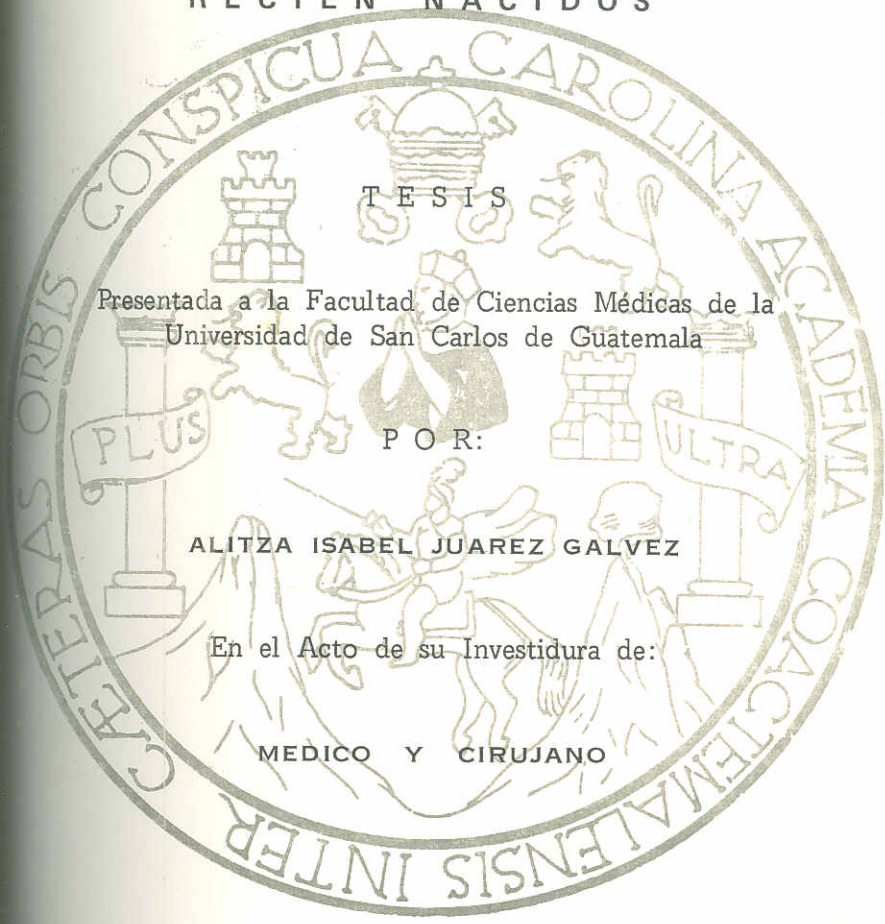
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"INMUNIDAD CELULAR EN RECIEN NACIDOS"



TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

POR:

ALITZA ISABEL JUAREZ GALVEZ

En el Acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, MAYO DE 1979.

INMUNIDAD CELULAR EN RECIEN NACIDOS

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION

II.- GENERALIDADES

III.- OBJETIVOS

IV.- HIPOTESIS

V.- MATERIAL Y METODOS

VI.- PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

VII.- DISCUSION

VIII.- CONCLUSIONES

IX.- RECOMENDACIONES

X.- BIBLIOGRAFIA

XI.- ANEXO.

INMUNIDAD CELULAR EN RECIEN NACIDOS

I. INTRODUCCION

La inmunidad celular es una defensa natural del organismo, que proporciona protección para enfermedades bacterianas, virales y micóticas; ésta inmunidad es mediada por linfocitos T, timo dependientes y puede ser medida por diferentes pruebas de intradermoreacción. Una de ellas, la más inocua para el recién nacido es la prueba de la Fitohemaglutina la reacción que produce está caracterizada por un infiltrado de células mononucleares y clínicamente, en la piel, se produce un área eritematosa con induración, el diámetro de la induración determina la positividad de la reacción.

El presente estudio fué hecho con el objeto de conocer la inmunidad celular de recién nacidos en las primeras horas de vida. Para ésto empleamos Fitohemaglutinina, BCG y Tuberculina con el objeto de tratar de establecer si la inmunidad celular del recién nacido a término Eutrófico y Recién Nacido A termino Hipotrófico es igual. Para ésto se tomó una muestra al azar de recién nacidos de los Hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios, encontrando que la inmunidad celular en el recién nacido eutrófico es igual a la del recién nacido hiptrófico.

Esperamos que este trabajo, sea de utilidad para el estudiante y el Pediatra y que complemente en parte los conocimientos que se tienen sobre la defensa orgánica del recién nacido guatemalteco.

II. GENERALIDADES

La inmunidad es un mecanismo de nuestro organismo, muy importante para defendernos de la injuria producida principalmente por agentes infecciosos. Los mecanismos inmunológicos son complejos, y dependen de múltiples factores, tanto a nivel del huesped, como a nivel del agente.

Nuestra resistencia inespecífica está constituida por piel y mucosas, fagocitos y losozimas, complemento e interferones.

La resistencia específica o inmunidad comprende la inmunidad humoral representada por las células plasmáticas, y la inmunidad celular representada por linfocitos "T" sensibilizados.

1.- INMUNIDAD HUMORAL (Anticuerpos)

La inmunidad humoral deriva de los linfocitos Bursa dependientes o linfocitos "B", que han recibido éste nombre debido a que su célula precursora (Prolinfocitos), en las aves por influencia de la bolsa de fabricio, forma estos linfocitos. En el hombre no se ha encontrado el equivalente de la bolsa de fabricio, sin embargo han sido propuestos los adenoides, amígdalas, placas de peyer y el apéndice. Otros autores opinan que ésta función depende de la Médula ósea. (8,15,24,30).

Los linfocitos "B" constituyen un 20 a 30o/o de los linfocitos circulantes y tienen la capacidad de transformarse en células plasmáticas que sintetizan inmunoglobulinas. (15,24).

Las inmunoglobulinas (gammaglobulinas) son una familia de moléculas de glucoproteínas, relacionadas estructural y funcionalmente con su actividad de anticuerpos, estas proteínas, están compuestas de dos clases diferentes de cadenas polipeptídicas, las cuales son responsables de sus propiedades

antigénicas, fisicoquímicas y biológicas. Las cinco clases conocidas de la familia de inmunoglobulinas son: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE. (7,10,24,25,30).

2.- INMUNIDAD CELULAR

La inmunidad celular o hipersensibilidad retardada, es mediada por los linfocitos "T" (timo dependientes).

Histológicamente, las reacciones características de la inmunidad celular consisten en una infiltración de los tejidos por linfocitos y monocitos, así como por diversos grados de necrosis tisular. (1,8,10,22,24).

Ultimamente se ha encontrado que las células precursoras de los linfocitos del feto que son producidas en el hígado, emigran al timo donde se realiza su diferenciación. Se cree que el contacto de éstas células, con la porción epitelial de la glándula, hace que se diferencien en linfocitos "T" (24,35).

Otros autores creen que los factores hormonales del timo son los causantes de la diferenciación y maduración de los linfocitos "T". (24,35).

Luego de haberse producido en el timo los linfocitos "T" migran hacia la circulación y ganglios linfáticos, en donde se localizan principalmente en el área paracortical del folículo y en la región pariarteriolar del bazo. (8,35).

Para que se lleve a cabo la inmunidad celular es necesario que se realice un período de sensibilización previa (24), el cual consta de cuatro fases:

a.- FASE REFRACTARIA: el alergeno entra en contacto con el huésped, para iniciar la sensibilización.

b.- PERIODO DE INCUBACION: tiempo en que aparecen los síntomas clínicos y el momento de inicio de la sensibilización.

c.- TIEMPO DE REACCION: intervalo entre la exposición al antígeno y desarrollo de una reacción en personas previamente sensibilizadas.

d.- PERIODO DE SENSIBILIZACION: La sustancia al penetrar al organismo reacciona con células fagocitícas que lo modifican para que posteriormente esta substancia modificada sensibilice a los linfacitos "T" que en la circulación constituye el 80o/o de los linfocitos. Cuando estos linfocitos "T" sensibilizados se ponen de nuevo en contacto con el antígeno, se transforman en blastos y sintetizan varios factores, entre los que se encuentran, el factor inhibidor de migración de macrofagos, el factor citotóxico, el leucotáctico, el fibroblástico, el mitogénico y otros que fácilmente generan una reacción inflamatoria. (24).

Para investigar la Inmunidad celular se puede usar Fitohemaglutinina, la respuesta normal a la inyección intradérmica de PHA se caracteriza por eritema con induración local a las 24 horas. Histológicamente se observa infiltrado de células mononucleares. No se desarrolla ulceraciones o necrosis, solo eritema, induración y prurito. (10).

REPUESTA INMUNOLOGICA MEDIADA POR CELULAS EN RECIEN NACIDOS:

En el recién nacido las reacciones mediadas por células o de hipersensibilidad retardada se pueden provocar durante las primeras semanas de la vida, y los linfocitos son abundantes en la sangre periférica de los recién nacidos (valor promedio normal igual 3,400/mm3). Los lactantes se pueden sensibilizar

regularmente a la tuberculina después de varias semanas de la inmunización con BCG al nacer. Además, la sensibilización de contacto con substancias químicas simples, como el dinitroclorobenceno (DNCB), se puede lograr en el período neonatal. Por lo tanto, igual que los mecanismos inmunitarios humorales, la inmunidad celular parece estar completamente desarrollada en el momento del nacimiento.

En el desnutrido severo se ha demostrado que la inmunidad celular se encuentra marcadamente disminuida, sin embargo no se sabe cual es el estado de la Inmunidad celular en recién nacidos producto de madres desnutridas, como en el caso de los recién nacidos hipotróficos que en Guatemala son el efecto de la desnutrición proteico calórica del adulto.

Para terminar, se puede agregar que las condiciones inmunológicas en el recién nacido, aunque aparentemente normales podrán ser diferentes, aspectos no demostrado debido más que nada a la incapacidad actual para poderlas englobar en los principios generales que rigen a la respuesta inmunológica. (14,34).

III.- OBJETIVOS

1.- Evaluar el estado de inmunidad celular de los recién nacidos guatemaltecos a término eutróficos y compararla con la de recién nacidos hipotróficos.

2.- Conocer la respuesta inmunológica de los recién nacidos estudiados luego de ser estimulados con BCG. Evaluada 42 días más tarde con tuberculina intradérmica.

IV.- HIPOTESIS

I.- LA INMUNIDAD CELULAR EN LOS RECIEN NACIDOS A TERMINO EUTROFICOS Y A TERMINO HIPOTROFICOS ES IGUAL.

II.- TODOS LOS RECIEN NACIDOS EUTROFICOS E HIPOTROFICOS A TERMINO SE CONVIERTEN EN TUBERCULINOS POSITIVOS LUEGO DE BCG A LOS 42 DIAS DE LA VACUNACION.

V.- MATERIAL Y METODOS

1.- POBLACION:

Se estudiaron 160 recién nacidos, 100 al servicio de recién nacidos del Hospital Roosevelt y 60 recién nacidos del

Hospital General San Juan de Dios. La muestra fue tomada al azar de recién nacidos eutróficos y recién nacidos hipotróficos a término, utilizando las curvas de crecimiento de la Doctora Lubchenco (ver anexo) (36).

Todos los recién nacidos fueron vacunados con BCG y prueba intradérmica de fitohemaglutinina en las primeras 24 horas de su nacimiento.

2.- EVALUACION

2.1.- PRUEBA INTRADERMICA CON FITOHEMAGLUTUNINA (PHA)

A todos los recién nacidos al nacimiento o en las primeras 24 horas, se les inculó 100 microgramos de fitohemaglutinina diluidos en 0.1 ml de solución salina fisiológica, en la cara anterior del tercio medio del antebrazo izquierdo. Se hizo medición en milímetros de la reacción de eritema e induración a las 24 y 48 horas, tomando como positiva aquella reacción de 5 milímetros o más (10). La PHA fue obtenida de los laboratorios Dyfco. (PHA-M).

Esta misma prueba intradérmica es aplicada nuevamente a los 42 días de nacidos, al mismo grupo; con la misma técnica de inoculación anteriormente descrita; variando únicamente en el sitio de aplicación de la misma (cara anterior un tercio medio antebrazo izquierdo).

2.2.- VACUNA BCG:

Se inoculó 0.05ml. de BCG; proporcionada por UNICEF, producto elaborado en laboratorios del Japón, vacuna liofilizada que fue obtenida por medio de la liga contra la Tuberculosis, siguiendo las normas de vacunación de la OMS.: en la cual es adeministrada la dósis arriba mencionada, por medio de

una jeringa tipo tuberculina, con aguja No. 26., por vía intradérmica en la región deltoidea derecha. (2.7.16.17.21.22.23.26.27).

2.3.- TEST DE TUBERCULINA:

El material fue proporcionada por la Liga Nacional Contra la Tuberculosis; el cual fué inyectado intradérmicamente por una jeringa tipo tuberculina y aguja corta No. 26.

La reacción fue medida por una regla plástica. La cantidad de material incoulado corresponde a 0.1 ml. de ITU/PPD/23 (derivado proteíco purificado) el cual fué inyectado en la superficie volar del antebrazo izquierdo. La reacción fué leída a las 24 y 72 horas. La induración que fue mayor de 10mm., fue considerada como positiva. (21,26,27).

2.4 ESTADISTICA:

Los datos fueron tabulados, procesados y se empleó como recurso estadístico de mayor importancia la prueba de T De Student y el X^2, como pruebas de significancia estadística. (4,28).

VI. RESULTADOS

Los pacientes evaluados con las pruebas intradérmicas con PHA y Tuberculina se muestran en las tablas que a continuación se presentarán: La tabla No. 1 muestra la comparación de la respuesta a la PHA al nacimiento entre ambos grupos estudiados, encontrando que en los 117 eutróficos estudiados hubo 112 pruebas positivas, las cuales hacen el 95o/o de pruebas positivas, con una media de 9.30 mm± 0.31 los hipotróficos estudiados fueron 43, presentando 37 pruebas positivas (86.04o/o los casos) teniendo una media de 9.55mm.± 0.62 se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ya que $P > 0.05$ para X^2 y T.

TABLA No. 1

RESPUESTA DE FITOHEMAGLUTININA EN EUTROFICOS E HIPOTROFICOS AL NACIMIENTO

GRUPOS	No. Pruebas	Positivos	o/o Pos	INDURACION	ERROR STANDAR
Eutróficos	117	112	95.00o/o	9.30mm±	0.31
Hipotróficos	43	37	86.04o/o	9.55mm±	0.62

La Tabla No. 2 muestra los resultados con fitohemaglutinina en eutróficos e hipotróficos al ser reevaluados a los 42 días. Se observó reducción en el No. de casos ya que algunos se perdieron, por direcciones inexactas y ausencia de los mismos.

Aqui se observa que de 47 eutróficos estudiados, 41 presentaron prueba positiva, haciendo el 87.23o/o con una

respuesta media de 7.21 mm.± 0.39

Los hipotróficos estudiados fueron 26 presentando 24 pruebas positivas haciendo el 89.11o/o de los casos, con una respuesta media de 7.76 mm± 0.55, lo cual hace que se encuentre diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ya que X^2 y "T" P > 0.05.

TABLA No. 2

PRUEBAS INTRADERMICAS CON FITOHEMAGLUTININA

A los 42 días

GRUPOS	No. PRUEBAS	POSITIVAS	o/o POS	MEDIA Y ERROR STANDAR INDURACION A 24 HORAS
Eutroficos	47	41	87.23	7.21 mm± 0.39
Hipotróficos	26	24	89.11	7.96 mm± 0.55

En la Tabla No. 3 se presentan los resultados de la prueba tuberculina leída a las 24 horas en los eutróficos e hipotróficos estudiados. Así encontramos que de 47 eutróficos 4 presentaron prueba positiva haciendo el 8.52o/o de los casos. Y presentaron una respuesta media de 5.55 mm± 0.45.

Los hipotróficos estudiados fueron 26 de los que 2 presentan pruebas positivas haciendo el 7.69o/o de los casos, teniendo una respuesta media de 6.61 mm± 0.47.

No se encontró diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ya que P> 0.05 para X^2 y T.

TABLA No. 3

PRUEBAS DE TUBERCULINA EN EUTROFICOS E HIPOTROFICOS LUEGO DE 42 DIAS DE BCG

GRUPO	No. PRUEBA	POSITIVO	o/o POS	MEDIA ERROR STANDAR INDURACION 24 HORAS
Eutróficos	47	4	8.52	5.51 mm± 0.54
Hipotróficos	26	2	7.69	6.61 mm± 0.47

La Tabla No. 4 presenta el resultado de la prueba de tuberculina en eutróficos e hipotróficos a las 72 horas; encontrándose que de los 47 eutróficos reevaluados sólo uno presentaba respuesta positiva, constituyendo el 2.12o/o de los casos.

Los eutróficos presentan una media de 4.34 mm ± 0.39. De los hipotróficos reevaluados a las 72 horas ninguno presentó prueba positiva, la respuesta media en este grupo es de 5 mm± 0.49, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ya que T y X^2 P > 0.05.

TABLA No. 4

PRUEBA DE TUBERCULINA EUTROFICOS E HIPOTROFICOS A LAS 72 HORAS DE SU INOCULACION A 42 DIAS

GRUPO	No. PRUEBAS	POSITIVO	o/o POS.	INDURACION A 72 HORAS
Eutróficos	47	1	2.12	4.34 mm ± 0.39
Hipotróficos	26	0	-.-	5.00 mm ± 0.49

VII. DISCUSION:

La fitohemaglutinina (PHA), la cual es un derivado del frijol Phaseolus con propiedad de aglutinar las células rojas de la sangre y de transformar los linfócitos en formas más primitivas, esta propiedad denominada propiedad blastogénica y mitogénica de la fitohemaglutinina se encuentra directamente relacionada con la presencia de inmunidad celular normal, es decir que los linfocitos de un individuo normal o cuando se incuban con fitohemaglutininas sufre una transformación blástica (1,3,5,7,19,17). Cuando ésta substancia se administra por vía intradérmica a individuos en quienes la inmunidad celular se encuentra intacta, se produce una reacción inflamatoria con eritema e induración, que es mayor a las 24 y 48 horas más tarde; ésta reacción inflamatoria se caracteriza por la presencia de infiltrado de celular mononucleares, reacción histológica típica de inmunidad celular normal. (5,10,24).

Al evaluar los resultados obtenidos encontramos que los eutróficos responden a la PHA con un 95.00o/o de prueba positivas y en los hipotróficos con un 86.04o/o, encontrando que la diferencia entre ambos grupos, no es estadísticamente significativa porque $P > 0.05$ para T y X^2.

Podemos ver que de todos los casos estudiados el promedio de respuestas positivas fué de 90.52o/o lo que está acorde a lo descrito por otros autores para éstas pruebas; ya que refieren de un 90o/o a 100o/o de pruebas positivas al usar PHA intradérmico. (1,3,6,9,17).

La reevaluación de los recién nacidos a los 42 días con la prueba de intradermoreacción de PHA tuvo una baja en el porcentaje de pruebas positivas, como se observa en la Tabla No. 2, hecho que no lo podemos explicar, ya que está descrito que conforme las experiencias inmunológicas y la edad, las pruebas de

fitohemaglutinina se hace más positiva. (6).

En el caso de la vacunación con BCG se reporta que para los recién nacidos vacunados con BCG presentan pruebas positivas a la tuberculina a las 3 semanas de vacunados (6); los resultados de la Tabla No. 3 muestra que solo un 8.52o/o de eutróficos y un 7.69o/o de hipotróficos presentan pruebas positivas, después del BCG teniendo el grupo estudiado en promedio 8.1o/o de pruebas positivas, no haciendo entre ambos grupos diferencia estadísticamente significativa, ya que $P > 0.05$ para X^2 y T de Student. El porcentaje de conversión a Tuberculino positivo en éste grupo es muy bajo y se puede observar en la Tabla Número 3 y 4. Que muestra que no todos los vacunados con BCG tienen pruebas tuberculínica positiva a los 42 días de BCG.

Quiero hacer constar que la prueba de (PHA–Ma) la dósis empleada de 100 microgramos en 0.1 ml, y aplicada por vía intradérmica, no produjo ninguna complicación, asímismo tampoco encontramos ninguna complicación con la vacunación de BCG, tanto en los eutróficos como en los hipotróficos.

VIII. CONCLUSIONES

1.- Los recién nacidos eutróficos y los recién nacidos hipotróficos tienen una respuesta de inmunidad celular igual, medida con PHA y Tuberculina.

2.- La respuesta media de la PHA para los recién nacidos estudiados es de 9.47 m.m., estando comprendidos el 95o/o de la población entre 5.97 m.m., y 12.97 m.m.

3.- La Vacunación con BCG no aumenta la respuesta de inmunidad celular del recién nacido. Medida con PHA.

4.- El porcentaje de pruebas positivas a la PHA para los recién nacidos al nacimiento fue de 90.52o/o dato que corrobora lo descrito en la literatura para esta prueba.

5.- El porcentaje de pruebas de tuberculina positivas a las 24 horas, para los recién nacidos estudiados fue de 8.1o/o, con lo que se rechaza la segunda hipótesis planteada.

6.- Se comprueba la utilidad de aplicar PHA para medir inmunidad celular en los recién nacidos, sin experiencias inmunológicas previas, lo que corrobora lo ya descrito en la literatura.

7.- Aparentemente la vacunación con BCG administrada al nacimiento no es efectiva, ya que el porcentaje de conversión a tuberculina positivos es muy bajo.

8.- No se presentó ninguna complicación con el uso de PHA, a la dósis empleada en el estudio.

IX. RECOMENDACIONES:

1.- Recomendamos continuar la investigación sobre este tema para poder comprender y esclarecer los mecanismos inmunológicos hasta ahora no bien comprendidos.

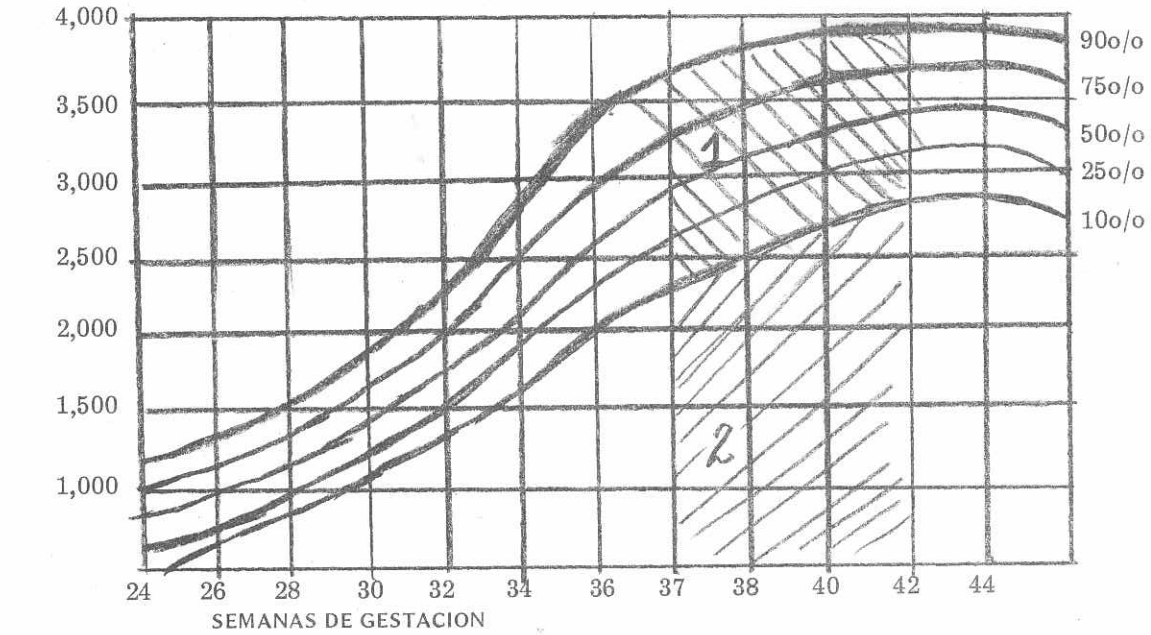
2.- Recomendamos efectuar modelos de investigación que permitan corroborar los hallazgos in vivo e in vitro en lo que a inmunidad celular se refiere.

3.- Recomendamos el uso de la prueba intradérmica de PHA para estudiar la inmunodeficiencias, en lo que a inmunidad celular se refiere en recién nacidos.

4.- Estudiar con más detenimiento las prácticas actuales de inmunización con BCG, para la protección contra la tuberculosis en recién nacidos.

ANEXO

CLASIFICACION DE LA POBLACION NEONATAL



Curva de crecimiento; Lubchenco et al.
Pediatrics: 32:793, 1963

1. RN a término Entrófico
2. RN a término Hipotrófico

X. BIBLIOGRAFIA

1.- Airo, R., E. Mihilainek, G Astalon, G. Meandi, Institute of Pathological Anatomy, University of Milan, and Blood Research foundation centro, Tortona Hospital, Italy, and Institute of Internal Medicine, Socielist Rumania Republic Academy Bucharest, Rumania. "SKIN REACTIONS TO PHYTOHEMAGLUTININ", The Lancet, April 22, 1967.

2.- Avila Torres, E. ALGUNAS COMPLICACIONES DE LAS OBSERVADAS EN GUATEMALA? CONSECUTIVAS AL USO DE BCG. Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Médicas. USAC. 1958.

3.- Burgio G.R. Curtoni, E. Genova, R. and Margini, V. "SK IN REACTIVITY IN CHILAHOAD PHYTOHEMAGLUTININ (PHA) TEST AND STREPTOKININA (STK) SKIN TEST? Pediatric. Rev. 5:88, 1975 (ABAT).

4.- Croxton, F! E! ESTADISTICA GENERAL APLICADA. Fondo de cultura económica. México D.F. 1968. Pp. 710.

5.- Castro Carlos A. INMUNIDAD CELULAR Y DESNUTRICION. Facultad de Ciencias Médicas. Tesis de Graduación, Junio 1974.

6.- Bonforte, R.J. et al. PHYTOHEMAGLUTININ SKIN TEST: A Posible in vivo measure of cell-mediated inmunity. J.Ped. 81(4) pp. 775-780. October 1972.

7.- C. Bona and L. Cheddid. STIMULATION ON LYMPOCYTIES BY PRUFIELD PROTEIN DIRIVATIVE: Supresion By Cells fron humans vaccinated vith Bacille Calmette Guerin. The Journal Of Infectións Diseases. Vol.

133. Nos. 4. April 1976. pp. 465-468.

8.- David J.R. "LYMPHOID MEDIATONS AND CELLULAN" Hipersensitivity, New England. Med. Vol. 288. No. 3 pp. 143. 1973.

9. Gotof, Samuel, P. Departamento de Pediatria. University of Illinois. 840, Wood St. Chicago, I11.60612. The Journal of Pediatrics. February 1971. Vol. 78. No. 2, Pp. 379-78.

10.- Gleen Lawlor, J. et al ! PHYTOHEMAGLUTININ (PHA) SKIN TEST IN THE DIAGNOSIS OF CELLULAR INMUNODEFICIENCY. J. Allergy Clinical Inmunoloey. 52(10) pp. 31-37, July 1973.

11.- Garc ía Tamayo, Fernando. "INMUNOBIOLOGIA DEL DESARROLLO" Boletín Médico Hosp. Infantil. Vol. XXXIV. Núm. 5. Sept. Oct. 1977.

12.- Naspitz, C.K. And Richter, M. The Action Of PHYTOHEMAGLUTININ IN VIVO AND IN VITRO, A REVIEW, Prop. Allergy. 12:1-85. 1976.

13.- Howard, J.C. Agricultural Reserch Council Institute of Anime Psychology. Cambridge. "Aspectos de la Inmunidad". Documentos Geygy. 1976.

14.- Hurtado, Dr. Rodrigo, Dra. Mafalda Rizzardini. "LA CONDICION INMUNOLOGIA DEL RECIEN NACIDO". Pediatria. Santiago de Chile. Vol. 15. Enero-Marzo. 1972. Hosp. Roberto del Río.

15.- Kempe, C. Henry Silver. K. Henry Donough O'Brien. "Diagnóstico y Tratamiento de Pediatriz". 2a. Edición Impresiones Modernas. S.A. Sevilla No. 702. México D.F. 1974. pp 1178.

16.- Mande, R. BCG. MANUAL PRACTICO DE VACUNACION. Publicación del Centro Internacional de la Infancia. Editions Médicales Flammarion. 1966.

17.- Nesbitt, C. "COMPLICACIONES DE LA VACUNA BCG". Vol. Med. Hosp. Infantil. Vol. XXXIV. Mp. No. 6 Noviembre. Diciembre de 1977.

18.- Nelson W. Baugham V. Mackay. R. INMUNOLOGIA. En su tratado de Pediatria. 6a. Edición México, Barcelona, Salvat. 1977.

19. Olate, J. Cravioto, J. y Campos., B. "INMUNIDAD EN EL NIÑO DESNUTRIDO". I. Producción de antitoxina Diftérica. Vol. Med. Hosp. Infantil. México. 13:467-472. 1956.

20.- Oliva González, Axel. "USO DEL BCG COMO UNA NUEVA PRUEBA PARA EL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS" Tesis de graduación Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Julio de 1978.

21.- Organización Mundial de la Salud. La prueba tuberculínica estandar de la OMS. 1969. pp (OMS/TB); guía tec. 3/63.

22.- Organización Mundial de la Salud. INMUNIDAD CELULAR Y RESISTENCIA DE LAS INFECCIONES! Informe de un grupo de científicos de la OMS. (Serie de Informes Técnicos. No. 519), Ginebra OMS. 1973.

23. Padilla C. Vacunación BCG del Recién Nacido. Tesis de graduación. Facultad de Ciencias Médicas. USAC. 1957.

24. Rudulph, Abraham, Barneth. Pediatrics. 16 th. Editions.

25.- Smyth. P.M. et al. Deficiency and depresión of Cell mediated inmunity in protein Calorie malnutrition. Lancet 2 (77) (31). p.939-943. 1971.

26. Toabn Kurt. Estado actual de los conocimientos Técnicos sobre la inmunización contra la tuberculosis. Trabajo presentado en el II Seminario Regional OPS/OMS de tuberculosis, celebrado en Bogotá, Colombia. Nov. 1972.

27.- Ten Dam, H.G. La vacunación con BCG sin pruebas tucerculinas previas. Ginebra. OMS. 1968. 20 (CDT/TB.65-68).

28.- A. Vassenaud. "La Estadística". Editorial Universitaria de Buenos Aires. Eureba. 1968.

29. Wanderer, Alan. Al M.D. Sumio Go, M.D. and Elliot F. Ellis, M.D. Late-Onset, HYPOGAMMAGLOBULINEMIA WITH CELLULLAR INMUNE DEFICIENCY, The Journal of Pediatrics. February. 1971. Vol. 2 pp. 278-284.

30.- Wasserman, Edward, Lawrence. B. Slobody. Pediatrics. Clínica. 6a. Ed. Ect. Interamericana. S.A. México D.F. 1975. pp. 661.

31.- W.V. gt, ACTIVATION, ACTIVITIS AND PHARMACOLOGYCALLY ACTIVE PRODUCTS OF COMPLEMENTO. Pharmacol. Rev. 26-125.1974.

32. Wolstenhalvne. G.F. Knight. J. (ed). Complemento. CIBA Fundation Symponsium, Churchill, Londres. 1969.

33.- Wellek Opffrkch. W. die Klineshe Bede tung des Komplements Dstch, med. Wsch. 98. 2356. 1973.

34.- Hurtado, R. Melendez, M. Soerensen, R. y Parade, O. Determinación de Inmunoglobulinas en recién nacidos a término y sus madres. Pediatria. 14; 19- 1971.

35.- Rasegna. L. 1973. No. 3. Papel del Timo en el Sistema inmunitario.

36.- Luhchenco L. et al Pediatrics 32:793. 1963.

GUATEMALA, MAYO DE 1979

Br. ALITZA ISABEL JUAREZ GALVEZ

Asesor

DR. ROBERTO MASELLI

Revisor

DR. JULIO MONTENEGRO

ctor de Fase III

DR. JULIO DE LEON

Secretario General

DR. RAUL A. CASTILLO

Vo.Bo.

Decano

DR. ROLANDO CASTILLO M.