



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN
DE LAS COMPLICACIONES POR
VACUNACIÓN DE BCG EN PACIENTES CON
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA
SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 39 AÑOS**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. LETICIA HERNÁNDEZ NIETO

TUTOR DE TESIS:

DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA



MÉXICO D.F.

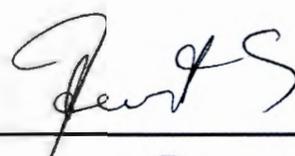
DICIEMBRE 2010



Dr. José A. Reynes Manzur
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de pre y posgrado



Dr. José G. Huerta López
Jefe del servicio de Alergia y Profesor titular del Curso



Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Tutor de tesis



Dr. Alejandro González Garay
Asesor Metodológico.

Contenido

1. Antecedentes.....	1
2. Planteamiento del problema.....	13
3. Justificación.....	14
4. Preguntas de investigación.....	15
5. Hipótesis.....	16
6. Objetivo General.....	16
7. Diseño de estudio.....	16
8. Población de Estudio.....	16
9. Criterios de Selección.....	17
10. Definición operacional de variables.....	18
11. Metodología.....	19
12. Tamaño de Muestra y análisis estadístico.....	20
13. Aspectos éticos.....	20
14. Resultados.....	21
15. Discusión y Conclusiones.....	25
16. Bibliografía.....	32
17. Anexo.....	36

Estudio descriptivo de la evolución de las complicaciones por vacunación de BCG en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 39 años

Autor: Dra. Leticia Hernández Nieto

Tutor: Dra. Sara Espinosa

Asesor Metodológico: Dr. Alejandro González

I. ANTECEDENTES

Introducción

El sistema inmune es encargado de identificar y proteger al organismo de microorganismos a través de diferentes funciones de defensa que proporcionan células especializadas, proteínas y tejidos. Cuando una parte de este complejo sistema no funciona de manera adecuada debido a una alteración congénita se presenta una inmunodeficiencia primaria que ocasiona susceptibilidad incrementada a infecciones y enfermedades autoinmunes cuya frecuencia se estima en 4.6 por 100,000 habitantes (Joshi A, 2009) (Rezaei N, 2008). Las inmunodeficiencias primarias forman un grupo de enfermedades genéticamente heterogéneo que afecta distintos componentes de la inmunidad tanto innata como adaptativa habiéndose descrito más de 120 genes y más de 150 formas de inmunodeficiencia primaria que se clasifican en los siguientes grupos:

1. Inmunodeficiencia combinadas de células T y B
2. Inmunodeficiencias predominantemente de deficiencias de anticuerpos
3. Defectos de la fagocitosis
4. Defectos genéticos de inmunorregulación
5. Defectos de la inmunidad innata: receptores y señalización
6. Desordenes autoinflamatorios.
7. Defectos del complemento.
8. Otras inmunodeficiencias bien definidas. (Geha RS, 2007)

A. INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

Las inmunodeficiencias combinadas son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por defectos en el desarrollo de células T así como su función, lo que también se asocia a un desarrollo anormal de otras líneas celulares (linfocitos B o células natural killer llamadas también NK). Este grupo constituye el 8.4% de todas las inmunodeficiencias. (Rezaei N, 2008) y la forma de depleción más severa de células T se denomina **inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)**. Esta inmunodeficiencia se caracteriza por una gran diversidad de defectos a nivel celular, molecular y genético, así como la ausencia de una inmunidad adaptativa desde el nacimiento. (Rich R, 2008) (Fisher A, 1996).

EPIDEMIOLOGIA

Los defectos combinados de células T y B constituyen el 10.5% de las inmunodeficiencias. (Joshi A, 2009) y la incidencia de **inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)** es de 1:50,000 a 1: 100,000 recién nacido vivos (Fisher A, 1996). El grupo de expertos "Latin American Group of Immunodeficiencies" (LAGID) estima que constituyen 9.5% del total de inmunodeficiencias primarias en México y se reportan 0.17 casos por cada 100,000 recién nacidos vivo al año, aunque hay que considerar que existe subregistro de los casos. (Leiva LE, 2007)

CUADRO CLÍNICO

Aunque el grupo de IDCS es muy heterogéneo, tiene varias características comunes siendo pacientes en los que existe una profunda linfopenia, hipogamaglobulinemia y ausencia *in vitro* de respuestas a de células B y T a

mitógenos defectos celulares y humorales que predisponen infecciones tempranas.

En el cuadro clínico se observan infecciones antes de los 6 meses las cuales son recurrentes, severas y no responden adecuadamente a tratamientos convencionales debido al defecto inmune de base y que pueden cursar con afección en varios niveles:

-Gastrointestinal: Cuadros diarreicos persistentes o recurrentes con falla de medro, pérdida de peso y desnutrición. La mayoría de las infecciones suelen ser virales con afección por rotavirus, adenovirus, astrovirus y enterovirus.

-Vías aéreas. Se presenta enfermedad sinobronquial o broncopulmonar recurrente que puede llevar a neumopatía crónica acompañada de tos y sibilancias. El patrón radiológico característico muestra hiperinflación, en ocasiones acompañado de neumonía intersticial por oportunistas así como infección bacteriana: *S. aureus*, *S pneumoniae* y *H. influenza*

-Piel. La piel dañada permite invasión por *S. aureus*, *Streptococcus* o *Enterococcus* e incluso gram negativos como *Pseudomonas*. Manifestaciones cutáneas atípicas son eczema, dermatitis seborreica y alopecia, característico en Síndrome de Ommen. Existe también asociación a infección cutánea diseminada por bacilo de Calmett-Guérin secundaria a la vacunación.

-Infecciones por microorganismos oportunistas. Se describe principalmente afección pulmonar por *Aspergillus*, *P. jirovecchi* y *Citomegalovirus*, existiendo también afección oportunista cutánea por candida y herpes. La asociación a este tipo de microorganismos se debe a los defectos en desarrollo y función de linfocitos T que predisponen de manera muy elevada a infecciones de los mismos ocasionando también predisposición a bacterias intracelulares como las micobacterias. (Gennery AR, 2001) (Rich R, 2008)

Los signos clínicos de alarma son falla de medro o pérdida de peso, con un incremento inusual en la frecuencia de infecciones y duración de las mismas así como aislamiento de oportunistas. A la exploración física llamará la atención la hipoplasia de tejidos linfáticos con falta de amígdalas o ganglios linfáticos en cuello, axilas, inguinales, y en los estudios de imagen suele observarse disminución o falta de silueta tímica en la radiografía de tórax así como atrofia o falta de glándula tímica en estudios de ultrasonido.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis adecuada permite identificar a los casos probables, debiendo tener una especial atención en la historia familiar a los antecedentes de muertes tempranas así como consanguinidad o datos familiares que sugieran un patrón de herencia ligado a X. La investigación básica incluye: biometría hemática (buscando citopenias), radiografía de tórax y ultrasonido rastreando tejido linfático tímico, inmunoglobulinas (que se reportarán bajas o completamente abolidas) y citometría de flujo con conteo absoluto de CD3+ CD19+ y CD16/56+ y el análisis de subpoblaciones. Se realizará también análisis de la expresión del (HLA)-DR y activación de células T con mitógenos o antígenos específicos. El conjunto de estas pruebas permite la identificación del 98% los casos. (Rezaei N, 2008) (Schumacher R, 2004)

CLASIFICACIÓN

Los defectos que ocasionan la inmunodeficiencia combinada severa son diversos al igual que la variabilidad de los inmunofenotipos, en general el cuadro clínico de los pacientes suele ser indistinguible uno de otro, con excepción de aquellos síndromes que cursan con características fenotípicas específicas como el síndrome de Ommen. Sin embargo, el tipo de células

inmunes afectadas nos permiten inducir a que nivel molecular se puede encontrar el defecto, debiéndose corroborar el mismo a través de la amplificación del gen sospechoso e identificando la mutación. Una forma práctica para dirigir el diagnóstico molecular es a través del inmunofenotipo que brinda la citometría de flujo del paciente sospechando así el nivel enzimático o proteico en el que se encuentra el defecto (Tabla 1)

Tabla 1. Inmunofenotipos de inmunodeficiencias combinadas de linfocitos T y B

Fenotipo Linfocitos	Defecto inmunológico	Localización cromosómica y modo de herencia asociado
T- B+ NK-	-IDCS ligada X defecto de cadena γ común -Deficiencia de Jak3 -Deficiencia CD45 -Deficiencia de cadena alfa de R IL-2	Xq13 ligada X -19p13.1 autosómico recesivo -1q31-q32 autosómico recesivo -10p15.1
T- B+ NK+	-Deficiencia cadena α IL-7R -Deficiencia cadena δ CD3 -Deficiencia de la cadena ϵ CD3	-5p13. autosómico recesivo -11q23 autosómico recesivo -11q23 autosómico recesivo
T- B- NK-	Deficiencia de adenosin deaminasa (ADA)	20q13.11 autosómico recesivo
T- B- NK+	-Deficiencia de RAG1 y RAG2 -Deficiencia de Artemisa	-11p12-p12 autosómico recesivo -10p13 autosómico recesivo
TCD4+ B+ NK+ TCD8-	-Deficiencia de ZAP70 -Deficiencia HLA-I -Deficiencia de la cadena ζ CD3	-2q12 autosómico recesivo -6p21.3 autosómico recesivo -1q22-q23 autosómico recesivo
TCD4- B+ NK+ TCD8+	Deficiencia de HLA A-II	Cuatro cromosomas 1,13,16 ó 19 autosómico recesivo

Copiado y traducido de libro Inmunodeficiencias Stiehm (Fisher A, 1996,)

TRATAMIENTO

EL tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa se considera una urgencia inmunológica y ante su sospecha se deben tomar medidas protectoras para el paciente: profilaxis antimicrobiana y antimicótica, aislamiento protector, soporte nutricional y de ser necesario que se transfunda, los productos deberán ser radiados para evitar el paso de leucocitos que puedan ocasionar una enfermedad injerto contra huésped en el paciente. El tratamiento definitivo es el trasplante de células hematopoyéticas, buscando a los donadores entre hermanos y padres tan pronto como sea posible. Debe mantenerse tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas y tratamiento antimicrobiano agresivo en caso de infecciones hasta llegar al trasplante. (Rezaei N, 2008)

PRONÓSTICO

El curso natural de la inmunodeficiencia combinada severa es mortal en el primer año de vida, pero si son sometidos a TCPH alogénico de donador idéntico la supervivencia puede ser hasta del 90%. (Buckley R, 1999).

COMPLICACIONES

La inmunodeficiencia de células T y B compromete un grupo heterogéneo de desórdenes que se caracterizan por una incapacidad profunda para desarrollar una respuesta celular y humoral. Este es el motivo por el que una de las medidas profilácticas básicas ante la sospecha de IDCS es contraindicar la aplicación de vacunas con microorganismos vivos. Se describen complicaciones secundarias por ejemplo a la vacuna de polio oral con afección a nivel de sistema nervioso central. La vacuna de BCG también puede causar infección que puede ser diseminada y fatal. (Fisher A ,1996)

Los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa también pueden presentar como complicación enfermedad injerto contra huésped debido al paso de linfocitos T alorreactivos maternos o accidentalmente por transfusión con productos que no fueron radiados previo a su aplicación. (Fisher A,1996, Rich R, 2008). Las complicaciones más severas y que generalmente son las llevan a la muerte del paciente son las asociadas a la infecciones.

B. VACUNA de BCG

La inmunización con BCG es utilizada en nuestro país desde la década de los sesentas al ser una zona que se considera por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como endémica para tuberculosis. Esta vacuna esta compuesta de una micobacteria viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, mismo que forma parte del complejo tuberculoso (MTB), y se denomina bacilo de Calmette-Guerin. El bacilo de Calmette-Guerin es una micobacteria que se atenuó a través de varias resiembras y que tiene ya varios años en uso clínico siendo utilizada para la prevención de formas graves de tuberculosis como la tuberculosis miliar y de sistema nervioso central. Se han administrado más de 3 billones de dosis de la vacuna y la OMS recomienda su aplicación como dosis única en áreas endémicas para la enfermedad.

La evidencia apoya que la vacunación por BCG resulta en una disminución de incidencia tuberculosis en niños de 50% y el uso es justificado en naciones con alta prevalencia de la enfermedad. La apliación de la vacuna no previene la tuberculosis; pero si previene formas graves en niños. (Fitzgerald DW , 2009)

COMPLICACIONES POR BCG

Aunque poco frecuentes, se reportan efectos adversos asociados a la vacunación. La secuencia normal posterior a su aplicación es una infiltración

de 10mm 14 días después de la vacuna, seguido de una cicatriz bien formada no más de 4 meses después, la cual se torna prácticamente plana. Aunque es esperado que se presente cierta inflamación local, en el niño sano no suelen ocurrir otros síntomas. Un curso desviado de esta secuencia se deberá considera como complicación (Antaya R, 2001).

Las complicaciones asociadas a la vacunación por BCG incluyen la linfadenitis en 0.4 casos por 1000 vacunas así como úlceras o adenitis regional supurativa. Se reportan así mismo casos de abscesos subcutáneos, osteomielitis artritis o granulomas hepáticos siendo en su mayoría las complicación autolimitadas.

Los casos de diseminación del bacilo son por mucho, más raros reportándose 1 caso por millón de aplicaciones. Otros estudios reportan una incidencia de diseminación fatal de 0.19 hasta 1.5 por millón de vacunas. (Rezai MS, 2008)

Sin embargo esta última complicación presenta una elevada mortalidad ya que suele presentarse cuando existe un problema inmunológico de base. Reportes de caso a lo largo de 16 años identificaron una inmunodeficiencia de base en el 86% de los pacientes que presentaron diseminación (Talbot EA 1997).

C. ASOCIACIÓN DE COMPLICACIONES POR BCG E INMUNODEFICIENCIA.

La asociación de complicación por la vacuna de tuberculosis con una infección secundaria por BCG está descrita en distintas inmunodeficiencias primarias:

1. Linfopenia de CD4 idiopática
2. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)
3. Suceptibilidad Mendeliana a Micobacterias
4. Inmunodeficiencia combinada severa (Rezaei N,2008)

Otros autores la describen también la complicación asociada con DiGeorge completo (que se comporta clínicamente como una combinada severa) así

como defectos del Eje IL-12/23 (Saebhi-Shanbestari M, 2009) . (Cassanova JL, 1996)

Se puede presentar infiltración y ulceración en el sitio de aplicación así como linfadenopatía regional; sin embargo puede presentarse de manera diseminada con propagación cutánea, lesiones osteolíticas y afección a hígado, bazo, nódulos linfáticos y pulmón. (Rezai MS, 2008) (Fiotz S, 2004)

La incidencia de infección diseminada por BCG en pacientes es variable 0.06 a 1.56 casos por millón de vacunas, con una mortalidad elevada del 60%. La búsqueda intencionada de complicaciones por vacunación de BCG en 946 pacientes de inmunodeficiencia primaria reportó 16 pacientes con complicación (4 de ellos con diagnóstico de IDCS). En la literatura se describen más de 200 casos de infección diseminada por BCG en pacientes con inmunodeficiencia primaria. De la revisión realizada un centro de tercer nivel 13% de los pacientes con IDCS presentaron BCGitis (Bernatowska EA, 2007)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la complicación por la vacuna de BCG en inmunodeficiencia primaria se ve limitado por la dificultad para aislar *M. bovis* y así posteriormente poder identificar específicamente por medio de PCR al bacilo de Calmett Guerin, por este motivo se proponen los siguientes criterios para su diagnóstico (Tabla 2.)

Diagnóstico clínico: Los síntomas secundarios a la complicación por BCG pueden ser localizados y diseminados. En el segundo caso los más comunes son fiebre, linfadenopatías y pérdida de peso (Talbot EA, 1997) y pueden precederse de una sintoma inicial localizado manifestado por abscesos o

linfadenopatía en el sitio de aplicación de la vacuna, considerándose por algunos autores que la presentación clínica de la infección varía según la inmunodeficiencia subyacente que la ocasiona. Sin embargo en los pacientes con diagnóstico de IDCS y lesiones dérmicas debe considerarse la infección diseminada por BCG aunque no se presenten los síntomas sistémicos comunes. (Pariyprasert W, 2008)

Tabla 2. Clasificación diagnóstica para infección secundaria por BCG (Modificado de Bernatowska EA, 2007)

Diagnóstico	Clínica	Laboratorio
Definitivo	Síntomas sistémicos: fiebre o febrícula , pérdida de peso o detención del crecimiento + 2 ó más áreas de involucro además del sitio* de aplicación de BCG	Identificación de <i>M. bovis</i> en cultivo o PCR + inflamación histológica característica.
Probable	Síntomas sistémicos: fiebre o febrícula, pérdida de peso o detención del crecimiento + 2 o más áreas de involucro además del sitio* de aplicación de BCG	Identificación del complejo MBT por PCR o cultivo SIN diferenciar <i>M. bovis</i> + inflamación histopatológica característica
Posible	Síntomas sistémicos: fiebre o febrícula , pérdida de peso o detención del crecimiento + 2 ó más áreas de involucro además del sitio* de aplicación de BCG	Sin identificación de micobacteria por PCR o cultivo CON lesiones histopatológicas granulomatosa característica.

Exclusión: Inflamación sin cambios histopatológicos granulomatosos característicos.

Diferencial: Inflamación prolongada con formación de granulomas.

*áreas involucradas pueden incluir nódulos linfáticos, piel, tejidos blandos, hígado, pulmón, bazo, hígado, hueso. (Se agrega riñón) ADAPTADO (Bernatowska EA, 2007)

Diagnóstico Histológico.- Una biopsia del tejido afectado puede demostrar la infección por micobacterias con tinción de Ziehl-Neelsen (o báculo ácido alcohol resistente BAAAR) sin que la morfología permita distinguir el tipo de micobacteria que está ocasionando la enfermedad. La infección por BCG en

pacientes con inmunodeficiencia se suele diferenciarse de alguien considerado inmunocompetente en su presentación, pues generalmente lleva a una diseminación que puede ser fatal. Histológicamente a diferencia de los inmunocompetentes, la inflamación granulomatosa de estos pacientes presenta una población mixta con alto número de neutrófilos y formación de abscesos, pudiéndose encontrar BAAR+ en varios casos. Se presenta también proliferación difusa de histiocitos con un núcleo oval y número variable de neutrófilos. (Ahmad L, 2000)

Diagnóstico molecular.- Es importante determinar qué tipo de micobacteria está involucrada y diferenciar entre aquellas que forman el complejo tuberculoso: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti*. Las técnicas de PCR en materiales de biopsia han confirmado infección por complejo MTB y posteriormente se secuencian algunos primers adicionales, permitiendo esto la confirmación e identificación de *Mycobacterium bovis*. Idóneamente es deseable identificar específicamente al bacilo de Calmette-Guéring pues existen ya estudios diseñado en los últimos 10 años para este fin (Su WJ, 2001); en base a elementos peculiares del genoma, como la región genómica designada Sen X3-Reg3, las técnicas moleculares por PCR permiten identificar y diferenciar por secuencia de PCR una micobacteria virulenta de BCG (Huan LH, 2006). teniendo una elevada sensibilidad y especificidad que es cercana al 100 % (Okazaki T,2005)

TRATAMIENTO

El tratamiento para infección secundaria a BCG tiene como manejo inicial el comienzo de antifímicos, recordando que de forma uniforme *M.bovis* es una

micobacteria resistente a pirazinamida, por lo cual deberá sustituirse por alguna otra droga antifimica ante su diagnóstico (Fitzgerald DW, 2009). En el caso de infección diseminada el tratamiento debe ser agresivo, pues incluso a pesar de éste la mortalidad en los reportes se eleva a un 70% de los casos (Talbot EA, 1997).

En el caso de los pacientes con IDCS el tratamiento definitivo se logrará con la reconstitución inmunológica que da el trasplante aunado a tratamiento antituberculoso. Sin embargo cuando los pacientes presentan infección diseminada previa al trasplante es importante mejorar sus condiciones para lograr llevar a cabo el procedimiento. En base a las observaciones sobre la inducción de neutrófilos para secretar factor estimulante de colonia de macrófagos por medio de factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en ingles GM-CSF) (Santiago E, 2001) una terapia adyuvante que se ha reportado en casos aislados de pacientes con IDCS es el uso de GM-CSF. (Pariyaprasert , 2008)

PRONÓSTICO

Cuando se presenta infección diseminada por BCG se considera que es secundaria a una inmunidad alterada, sin embargo existen reportes en la literatura en donde en la mitad de los casos descritos no se pudo asociar a una entidad de inmunodeficiencia en específico y a estos se les denominó idiopáticos, con una prevalencia de 0.59 por millón de niños vacunados. La evolución en estos pacientes es pobre, con una mortalidad de 50 a 60 %

En la evolución clínica de infección secundaria a la vacunación por BCG se observó una variabilidad pronóstico de acuerdo al patrón histológico observado, ya sea tipo I con granuloma bien formado o tipo II con granuloma

difuso lepromatoso. (Ahmad L, 2000). Los 14 pacientes reportados por Cassanova con diagnóstico de BCG diseminada idiopática pero que fueron trasplantados, tuvieron una sobrevida del 100% lo que enfatiza que es esencial para el tratamiento reestablecer la función inmunológica con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. (Casanova JL, 1995)

Diversos reportes de caso muestran como el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas puede ser exitosos para el tratamiento de pacientes con IDCS e infección por BCG, su realización es la única alternativa de curación para estos pacientes. (Heyderman RS, 1991) (McKenzi RHSB, 2000) (Ikincigullari A, 2002) (Jaing TH, 2006)

II. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunodeficiencia combinada severa es un grupo heterogéneo de patologías con defectos en el desarrollo de células T. Es una enfermedad con una prevalencia del 0.7 hasta 3.5 casos por 100,000 recién nacidos; su pronóstico sin tratamiento es mortal en el 100% de los casos, y la sobrevida si se realiza según el tipo de trasplante es del 75 a 90%.

La vacuna para tuberculosis está hecha a base de una bacteria viva atenuada de *Mycobacterium bovis* y una dosis única es aplicada a los niños que viven en áreas endémicas de tuberculosis. Se han visto casos de infección diseminada de bacilo de Calmette-Guerin secundarios a la vacunación, reportándose hasta 1 caso por millón de aplicaciones (Rezai MS, 2008) (Antaya R, 2001)

Una de las complicaciones que se observan en los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa es la infección diseminada por BCG secundaria la vacuna y la sobrevida a pesar de trasplante disminuye en los pacientes afectados disminuye un 50%. Pocos son los casos reportados de

infección por BCG e inmunodeficiencia combinada severa debido a la prevalencia de la enfermedad, siendo por tal motivo escasa la literatura. En nuestro país es necesario describir dichos casos así como su evolución pues no existe literatura nacional al respecto, y con ello permitir la difusión de este conocimiento. Con los datos obtenidos de ese estudio podrían plantearse estrategias para nuevos esquemas de vacunación con BCG y tratamiento de los pacientes ya afectados.

III. JUSTIFICACIÓN

La inmunodeficiencia combinada severa es una patología que se caracteriza por alteración en desarrollo y función de células T y su consecuente defecto a la respuesta humoral. Su tratamiento oportuno requiere diagnóstico temprano en base a sospecha clínica así como estudios que demuestren alteración en número y/o función de linfocitos. El diagnóstico definitivo se establece al documentar el defecto genético en el paciente que afecta la producción de diferentes proteínas cuya ausencia o disminución, altera el desarrollo de los linfocitos T (y en ocasiones B y/o NK); y con ello la presentación de antígenos y la respuesta inmunitaria tanto celular como humoral. El tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y requiere de un manejo agresivo para infecciones que se presenten así como tratamiento profiláctico para infecciones oportunistas; como la tuberculosis diseminada, para prolongar sobrevida del paciente y poder llevar a cabo el trasplante.

La tasa de incidencia de la inmunodeficiencia combinada severa se aproxima de 0.7a 3.5 casos por 100,000 recién nacidos al año, con mortalidad del 100% si no son trasplantados. Cuando se presenta coinfección con micobacterias secundaria a la vacunación por BCG, el pronóstico es fatal sin tratamiento y se

hace sombrío aquel paciente que recibió trasplante, con mortalidad mayor del 50%.

El conocimiento de BCGitis en inmunodeficiencia combinada severa está limitado por el número de casos reportados en la literatura, pero es necesario llegar al diagnóstico temprano de esta entidad ya que cuando los pacientes cursan con complicaciones secundarias a la BCG, se debe instaurar tratamiento antifímico oportuno que permita la sobrevida y se pueda llevar a cabo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que restaure la función inmunológica y permita la remisión de la infección.

Son escasos los reportes donde se comenta la asociación de ambas enfermedades, por lo que revisar y analizar el comportamiento de vacuna en los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa es de suma importancia para establecer propuestas de manejo con respecto a la vacunación, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

IV. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la frecuencia de infección por BCG secundaria a la aplicación de la vacuna en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia combinada severa en el departamento de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el periodo de enero 1970 a enero 2009?

2. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa posteriores a la aplicación de la vacuna de BCG en el servicio de inmunología del INP en el periodo de enero 1970 a enero 2009?

3. ¿Cuál es la evolución de los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia combinada severa con infección por BCG secundaria a la vacuna en el periodo de enero 1970 a enero 2009?

V. HIPÓTESIS

1. La infección secundaria a la vacuna de BCG en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa en el INP será similar a la reportada en la literatura de 13%.

2. Las complicaciones secundarias a la vacuna de BCG en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa será infección diseminada

VI. OBJETIVO GENERAL

Conocer la evolución de infección secundaria a la aplicación de la vacuna BCG en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia combinada severa en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 1970 a de agosto 2009.

VII. DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de estudio

Descriptivo, observacional, retrolectivo, prospectivo.

VIII. POBLACION DE ESTUDIO

Población Objetivo

Pacientes pediátricos mexicanos, cualquier sexo, atendidos en un hospital de tercer nivel con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa con historia de vacunación con BCG.

Población elegible

Pacientes pediátricos mexicanos cualquier sexo con inmunodeficiencia combinada severa e historia de vacunación de BCG atendidos en el servicio de Inmunología del INP en el periodo de junio de 1970 a junio 2009.

IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios inclusión:

- 1) paciente pediátrico (menor 18 años)
- 2) de cualquier sexo
- 3) Con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa que cumplan los siguientes criterios:

a) Historia clínica compatible más

b) Por lo menos uno de los siguientes:

- linfopenia persistente en Biometría hemática
- citometría de flujo con linfocitos CD3+ bajo
- linfocitos CD4+ y/o linfocitos CD8+ bajos
- Maduración y/o función defectuosa de linfocitos T (al estimularlos con mitógenos o antígenos)

4) Que se haya aplicado la vacuna de BCG: Documentado a través de la Historia clínica y/o copia de la cartilla de vacunación.

5) Expedientes que contengan los siguientes datos: Edad, sexo, diagnóstico, edad al diagnóstico, aplicación de BCG, datos clínicos para infección o no por BCG, localización de la infección por BCG, edad a la muerte o alta

Criterios de exclusión

- 1) Expedientes de pacientes que hayan sido trasladados a otro hospital antes de establecer diagnóstico completo.

2) Pacientes con otros diagnósticos que pudieran ocasionar inmunodeficiencia secundaria: Sepsis, desnutrición severa, quimioterapia etc.

X DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Edad	Tiempo entre el nacimiento y el momento actual	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Sexo	Características sexuales primarias y secundarias	Cualitativa nominal, dicotómica	No hay	1.masculino 2.Femenino
Edad al diagnóstico	Momento temporal al diagnóstico de IDCS	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Infección por BCG	Proceso patológico inducido en el hospedero por un agente patogénico caracterizado por datos de respuesta inflamatoria	Cualitativa nominal Dicotómica	Identificación de <i>M. bovis</i> en cultivo o PCR + inflamación histológica característica. O como probable identificación del complejo MBT por PCR o cultivo SIN diferenciar <i>M. bovis</i> + inflamación histopatológica característica O posible Sin identificación de micobacteria por PCR o cultivo pero CON lesiones histopatológicas granulomatosas características y en caso de infección localizada con clínica sugestiva por sitio de lesión	1.presente 2.ausente
Infección diseminada por BCG	Síntomas sistémicos + 2 ó más áreas de involucro además del sitio de aplicación de BCG. *En el caso de afección cutánea dada la diseminación hematogena que requiere se considerará infección	Cualitativa Nominal Politómica	-fiebre o febrícula - pérdida de peso -- detención del crecimiento +uno de los siguientes. a)Definitiva Identificación de <i>M. bovis</i> en cultivo o PCR + inflamación	1.Presente: a)Definitiva b)Probable c)Posible 2.ausente

	diseminada.		histológica característica. B)Probable: identificación del complejo MBT por PCR o cultivo SIN diferenciar <i>M. bovis</i> + inflamación histopatológica característica C)Posible: Sin identificación de micobacteria por PCR o cultivo CON lesiones histopatológicas granulomatosa característica	
Infección localizada de BCG	Sitio implicado en la infección	Cualitativa Nominal Dicotómica	Involucro únicamente del sitio de aplicación de BCG sin sintomatología sistémica	1.Presente 2. Ausente
Muerte	Momento del fallecimiento del paciente	Cualitativa dicotómica	No hay	1.Presente 2.Ausente.
Edad al momento de la muerte	Tiempo entre el nacimiento y el momento de la muerte	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

XI METODOLOGÍA

- Se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de IDCS de la clínica de inmunodeficiencias desde 1970 a 2009.
- Se buscará información sobre las siguientes variables: Edad (meses), Sexo, Edad al diagnóstico (meses), Aplicación o no de vacuna de BCG, Infección secundaria a la vacunación por BCG (presente o ausente), edad al momento de la infección secundaria por BCG (meses). Tipo de infección por BCG (Localizada o diseminada), Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (presente o ausente) Edad al momento del trasplante (meses) Desenlace del trasplante: vivo o muerto. Desenlace general muerte o aún vivó. Edad al momento de la muerte,

- La información será capturada en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1) Posteriormente se establecerá en una base de datos y se realizará análisis en el programa estadístico SPSS V15.

XII TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a la tasa de incidencia de la IDCS la cual se reporta 0.7 a 3.5 casos por 100,000 recién nacidos vivos al año, y los efectos adversos asociados a la vacunación por BCG se reportan en 0.4 casos por vacunas al año, mientras que la infección diseminada en 1 caso por millón de aplicaciones; se analizarán de forma consecutiva no probabilística todos los expedientes que cumplan con criterios de inclusión en los registros del departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 39 años.

Se realizará un análisis univariado de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y para establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas con tendencia a distribución normal se realizará el cálculo de la media y desviación estandar. (edad al inicio de síntomas, edad al diagnóstico, edad al momento de la complicación por BCG) En el caso de que variables a no medir no tengan una distribución con tendencia a la normalidad se estimará el valor mínimo y el valor máximo y se calculará la mediana.

Para las variables cualitativas (sexo e infección por BCG) se analizará la proporción registrada en cada categoría con la finalidad de observar el comportamiento de la población estudiada.

XIII ASPECTOS ÉTICOS

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularán con lo establecido en los artículos comprendidos en el Capítulo 1 del Reglamento de

la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, además de que todos los procedimientos se regirán por la Declaración de Helsinki de la WMA y de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH.

El presente estudio se dirigirá en todo momento acorde a las Buenas Prácticas Clínicas haciendo las siguientes consideraciones:

- Por ser un estudio descriptivo retrolectivo, el paciente no presenta riesgos adicionales o diferentes a los inherentes a la enfermedad para los participantes.
- No requiere consentimiento informado.
- La información se obtendrá conservando el anonimato de los participantes en todo momento.
- La información será almacenada durante 2 años de manera que pueda ser consultada y corroborada en cualquier momento.

XIV. RESULTADOS

Se recabó la información de 28 pacientes con diagnóstico de IDCS en el Instituto Nacional de Pediatría de los cuales 15 tenían aplicada vacuna de BCG (53%) y pudieron ser seleccionados para el estudio.

De los 15 pacientes incluidos, uno no acudió a seguimiento y se desconoce su paradero siendo eliminado por este motivo del estudio e incluyendo finalmente 14 pacientes. La relación hombre: mujer fue 8:1 y la media de edad para el diagnóstico de IDCS fue de 7.1 meses (DS 3.13 rango 4-13) con inicio de sintomatología a los 2.4 meses (DS 1.95 rango 1-6). La infección por BCG se observó en 6 pacientes, (40% de los vacunados) y de los 6 pacientes con complicación por la vacuna el inicio de síntomas secundarios a BCG tuvo una media 9.17 meses (DS 7.4) (Tabla 3). El tipo de infección se documentó como diseminada y localizada (Tabla 4). Cuatro pacientes con infección por BCG

podieron ser trasplantados siendo que ellos iniciaron su sintomatología de la infección por BCG previa al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Uno de los pacientes trasplantados falleció por una complicación infecciosa distinta a tuberculosis. De los 2 pacientes no trasplantados uno falleció por complicaciones secundarias a la infección por BCG y el otro por sepsis de foco pulmonar y síndrome hemofagocítico. (Tabla 4).

Tabla 3. Pacientes con IDCS vacunados con BCG

Complicación Por BCG	Número pacientes n=15 (%)	Inicio síntomas en meses (media)	Edad al dx de IDCS (media meses)	Edad inicio BCGitis (meses)	Con TCPH	Sin TCPH	Sobrevida después de TCPH
Sin	8 (60%)	2.25 (DS 2.0)	6 (DS 2.4)	No aplica	1	7	Falleció
Con	6 (40%)	2.6 (DS 1.9)	8.7 (DS 3.5)	9.17 (DS 7.4)	4	2	3 vivos 1 falleció

De los 6 pacientes en donde se observó infección secundaria a la vacunación por BCG se logró aislamiento de micobacterias en 3 de ellos. De estos 3 aislamientos se documentó PCR para BCG en únicamente un caso y en los otros dos aislamientos se documentó PCR para complejo MTB en uno y PCR específica para *M. bovis* en el segundo. Dos de los 6 pacientes fueron diagnosticados en base a los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia por histología (biopsia de ganglio). Finalmente en el último paciente no se logró aislamiento de micobacteria ni diagnóstico histológico sino que se realizó por datos clínicos. El inmunofenotipo de los pacientes y la sospecha diagnóstica del defecto molecular fue versátil, sin que esto se considere una variable de asociación con la complicación por la vacuna (Tabla 4).

En lo que respecta al único paciente sin aislamiento consideramos justificado el diagnóstico en base a la clínica observada. Este paciente cursó con fiebre, afección pulmonar e intestinal compatible clínicamente con tuberculosis sin

que se pudiera realizar biopsia directamente en pulmón o intestino (y por lo tanto realizar diagnóstico histológico); y aunque obtuvieron líquidos de lavado bronquioalveolar así como líquido de ascitis y jugo gástrico los resultados fueron negativo para micobacterias tanto en cultivo como tinción de Ziehl-Neelsen; por lo tanto el diagnóstico se basó en el antecedente de la exposición a la vacuna así como datos clínicos y radiológicos sugestivos de infección por micobacteria y respuesta al tratamiento.

Tabla 4.Descripción general de pacientes con IDCS y complicación por la vacunación por BCG

Sexo	Edad Dx IDC S (meses)	Edad al Dx de la complicación BCG(mes)	Infección	Sitios afectados por la micobacteria	TCPH	Complicación BCG pre o post TCPH	Edad TCPH meses	Sobrevida TCPH	Identificación infección	Tratamiento antimicrobico	Fenotipo inmunológico por citometría de flujo	Tipo de IDCS sospechada*
H	6	10	localizada	Adenitis axilar	SI	Pre	11	Vivo	Biopsia ganglio ZN+	I+E+R+Cl	T-B-NK+	Defecto RAGI ó 2
H	10	4	diseminada	Riñón,médula ósea,piel	si	Pre	22	Vivo	Aislamiento + en piel y riñón con identificación por PCR para <i>M.bovis</i> bacilo BCG	I+E+R+Cl+Cp	T-B+NK+	Defecto de la cadena alfa del receptor de IL-7
H	12	6	diseminada	Piel	NO	NA	NA	No trasplantado. Falleció por Síndrome hemofagocítico y bronquiolitis necrozante viral.	Cultivo Micobacterium en piel e identificación por PCR de <i>Mycobacterium bovis</i>	I+E+R+Cp	T-B+NK+	Defecto de cadena gamma común **
H	7	2	diseminada	Adenitis no especificada, Pulmón , piel	NO	NA	NA	No trasplantado	Cultivo Micobacterium con PCR para complejo tuberculoso	I+R+E+P	T-B+NK?	Defecto de cadena gamma común
M	13	23	localizada	Adenitis axilar	SI	Pre	24	Vivo	Histología en ganglio con granulomas y caseosis ZN (-)	I+E+R+Cp	T+B+NK+	Deficiencia ZAP 70
H	4	10	diseminada	Pulmón y Tracto digestivo manifestado por ascitis	SI	Pre	21	Falleció posterior al trasplante debido complicación infecciosa por CMV	Radiografía con infiltrado retículo nodular y ascitis con respuesta clínica al tratamiento	I+E+R	T-B-NK-	No definido

Hombre (H) Mujer (M) TCPH Trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas Pre previo al trasplante post posterior al trasplante NA no aplica. Antifímicos Isoniacida (I) Etambutol (E) Rifampicina (R) Claritromicina (Cl) Ciprofloxacino (Cp) Pirazinamida (P) Ziehl-Neelsen (ZN) Citomegalovirus (CMV) * La sospecha de basó en cuadro clínico antecedentes familiares aunado al fenotipo por citometría de flujo, pendientes estudios moleculares para su confirmación.. ** Este paciente aunque con inmunofenotipos distinto tiene historia familiar positiva que apoya un patrón ligado a X cuyo defecto más común es defecto de la cadena gamma común del receptor de IL-2

XV. DISCUSIÓN

La infección secundaria a aplicación de la vacuna BCG está descrita en la población general con una estimación muy baja de 0.00061 casos por cada millón de recién nacidos vacunados (Bernatowska EA, 2007). Sin embargo, cuando se trata de pacientes con algún compromiso inmunológico la tasa de complicaciones se eleva de forma muy importante. Un ejemplo claro son estudios en zonas endémicas para tuberculosis como el continente africano donde muestran una incidencia de infección secundaria a aplicación neonatal de BCG en pacientes infectados con HIV, que al nacimiento se encontraban asintomáticos, con un elevado riesgo de desarrollar infección diseminada secundaria estimándose en 407 a 1300 por 100,000 recién nacidos vacunados (Hessling AC 2009)

Así como en la inmunodeficiencia secundaria, la tasa de complicaciones de infección por vacuna de BCG se incrementa de forma importante en las inmunodeficiencias primarias; específicamente en aquellas con defectos celulares o de fagocitosis. Esto se debe a que para poder controlar la infección por micobacterias en condiciones fisiológicas los macrófagos llevan a cabo la destrucción intracelular del microorganismo. Ya que los neutrófilos y macrófagos constituyen la primera línea de defensa para los patógenos invasores, es primordial su adecuada función con rápida generación de los compuestos letales para los microorganismos. (Bamellier L, 1995) Estos compuestos son capaces de destruir a las bacterias por la generación de los metabolitos de oxígeno a través del sistema de NADPH oxidasa (por Nicotidamide adenine dinucleotide phosphate oxidase),(Pillinger M, 2008) Las células fagocíticas profesionales, contienen en sus membranas NADPH oxidasa para mediar esta actividad

microbicida e inflamatoria y el estallido respiratorio convierte las moléculas de oxígeno en partículas microbicidas. Cuando una bacteria opsonizada se expone al fagocito, éste inicia el estallido respiratorio incrementado consumo de oxígeno 100 veces más; respuesta que puede ser aumentada, particularmente en monocitos, por la preexposición de lipopolisacáridos y ciertas citocinas. (Bamellier L, 1995) (Ruggero P, 2008). Para que ocurra adecuadamente toda esta cadena de eventos es imperante la ayuda de distintos linfocitos T, sobre todo en las infecciones por micobacterias por ser microorganismos intracelulares, ocurriendo esto dentro del granuloma. (Cassanova JL, 1996)

Diversos estudios han descrito a la población que presenta infección diseminada por BCG. El seguimiento prospectivo llevado a cabo en Irán, país que rutinariamente aplica BCG en su esquema nacional, muestra en el seguimiento a 2 años complicaciones infecciosas secundarias a la vacunación en 48 pacientes de 122,093 niños vacunados, 11 de los 48 casos presentaron infección diseminada. Todos los pacientes con infección diseminada por el bacilo de Calmette-Guérin cursaban con inmunodeficiencia primaria: 7 casos de IDCS, 1 con enfermedad granulomatosa crónica, 1 con defecto del eje IL-12/23 y 2 casos de susceptibilidad mendeliana a micobacterias. (Saebhi-Shanbestari M, 2009) Todos estos defectos se relacionan con alteración ya sea en la fagocitosis o la capacidad cooperadora de los linfocitos.

De los casos descritos de infección diseminada secundaria a la vacuna son 4 las entidades inmunológicas más relacionadas con la alteración: 50% de los pacientes cursan con IDCS, EGC, VIH y DiGeorge completo. (Cassanova JL, 1995)

Posteriormente se describieron susceptibilidad incrementa en defectos descritos recientemente como defectos del Eje IL-12/23 y la susceptibilidad mendeliana a micobacterias.

La infección diseminada por BCG puede involucrar diferentes órganos entre ellos pulmón, hígado, bazo, nódulos linfáticos, articulaciones e inclusive hueso en metáfisis o epífisis de huesos largos, siendo una alteración que usualmente es fatal. (Han TI, 2000). Sin embargo a pesar de la complicación secundaria a la vacuna, puede lograrse una recuperación inmunológica con trasplante, documentándose casos exitosos con recuperación una vez que existe injerto incluso con trasplantes histoincompatibles maternos. Clínicamente tras el trasplante se observa estudio de tuberculina positivo con transformación *in vitro* linfocitaria en respuesta a PPD como evidencia de que se ha restaurado la inmunidad celular. (Minegishi M, 1985)

Es importante que ante la sospecha diagnóstica de infección por BCG, se busque corroborar la misma por estudios de laboratorio, pues esto permite asegurar un manejo correcto de dosis y un tratamiento más prolongado que el de una tuberculosis convencional. Es substancial resaltar que los pacientes con IDCS no podrán eliminar la infección por BCG si no se les reconstituye inmunológicamente por medio de TCPH. Se han documentado casos exitosos de tratamiento en pacientes infectados por BCG tras ser trasplantados y tratados con antifímico. (Lee JT, 2006)

Lo que se observa en nuestros pacientes con IDCS es similar al comportamiento descrito en la literatura, llamando la atención una prevalencia mayor de complicaciones por la vacunación al comparar con el porcentaje reportado otros en pacientes con inmunodeficiencias primarias (Bernatowska EA, 2007). En nuestra serie de casos el diagnóstico en base a los criterios de clasificación sugeridos por Bernatowska y cols, mostraron los siguientes resultados: 2 casos definitivos, uno con PCR específica para *M. bovis* tipo BCG y el otro con identificación por PCR para *M. bovis*. Un caso probable con identificación de complejo MTB, sin lograr diferenciar si este era de tipo bovis. Dos casos se definieron como posibles con diagnóstico por cambios histopatológicos típicos de inflamación granulomatosa. El último caso decidimos incluirlo con un diagnóstico clínico, pues aunque no se encontraron datos positivos por laboratorio, hubo respuesta al tratamiento antifímico y permitió inducir el diagnóstico.

La importancia de documentar la infección secundaria a la vacuna de BCG en combinación con la IDCS reside en el cambio clínico con el que podemos incidir para evitar esta complicación. Existen países en donde la vacunación rutinaria por BCG se ha omitido, pues en aquellos en el que el riesgo anual para infección por tuberculosis en la población es menor al 0.1% el beneficio de la vacuna con BCG vs el riesgo de infección diseminada en inmunodeficiencia se vuelve poco claro, lo que llevo a la Unión Internacional contra la tuberculosis y enfermedad pulmonar (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) y a la OMS a recomendar que la vacunación sistemática se suspendiera en poblaciones con riesgo menor de 0.1%. Esta medida en aquellas poblaciones donde el riesgo de inmunodeficiencia es elevado (por endogamia o consanguinidad) permite

disminuir el riesgo de fatalidad en caso de IDCS (Clark M, 2006) . Incluso, se teoriza a través de modelos matemáticas que el riesgo es mayor que el beneficio en algunas poblaciones que cursan con riesgo elevada tanto para tuberculosis como IDCS como la población aborigen de Canadá (Clark M, 2006). Sin embargo, nuestro país es una zona que presenta una prevalencia elevada de tuberculosis y esta razón justifica la aplicación de BCG en el esquema nacional de vacunación. Nuestra propuesta, lejos de buscar eliminar su aplicación de la vacuna, consiste en una medida que podría ser viable para con ello disminuir el riesgo en pacientes inmunodeficientes. Consideramos que una medida que podría adoptarse es diferir el periodo de aplicación de BCG; es decir, en lugar de aplicarse al momento del nacimiento administrarla con otra de las inmunizaciones indicadas en esquema nacional, preferentemente a los 6 meses de edad. Dicha conducta permitirá tener un margen mayor para diagnosticar a los niños con IDCS antes de que puedan ser vacunados y presentar complicaciones infecciosas por la vacuna.

Sin embargo nos encontramos con un segundo problema de una baja sospecha diagnóstica ante cuadros de IDCS en los médicos de primer contacto debido al desconocimiento de este tipo de patologías. Por tal motivo otra alternativa viable que permitiría mejorar la sobrevida de estos pacientes consiste en 2 puntos importantes. Por un lado la difusión del conocimiento a la comunidad médica en general, medida que ya se ha iniciado llevando acabo diversos cursos para médicos sobre las inmunodeficiencias primarias. La segunda se instauraría ya en el medio hospitalario en los centros de atención de tercer nivel, buscando normar una conducta de tratamiento para tuberculosis en pacientes con IDCS que se diagnosticaron cuando ya han sido vacunados con BCG. La elevada mortalidad y

severidad de las infecciones en estos niños justifica el inicio de tratamiento profiláctico antifímico, aún en ausencia de sintomatología por micobacterias, pues como ya se observó en nuestro estudio el inicio de dicha sintomatología puede ser tardío y la complicación puede presentarse incluso varios meses después de que se ha realizado el diagnóstico de la inmunodeficiencia.

CONCLUSIONES:

- 1) La infección secundaria a la vacunación con BCG es uno de los problemas que incrementa la morbimortalidad en los pacientes con IDCS, pues la infección secundaria a la vacunación hacen que el tratamiento sea más complejo, impidiendo que el paciente llegue al trasplante en adecuadas condiciones.
- 2) La complicación por infección de BCG en los pacientes con IDCS se presenta de forma diseminada
- 3) Consideramos existen 2 maneras de incidir para la disminución de esta complicación.

La primera que se plantea es diferir el tiempo de vacunación, entendiendo la magnitud que implica este tipo de medidas en Sistema Nacional de Salud, pero que se debe tomar como una consideración por el costo beneficio, tanto al paciente como al sistema, abriéndose en esta área una línea de investigación que corrobore este beneficio económico teórico.

La segunda es el tratamiento oportuno para BCG ante el diagnóstico de IDCS y exposición a la vacuna. Esta intervención con tratamiento profiláctico es utilizada ya en otros centros que atienden a pacientes con inmunodeficiencia combinada severa y es una medida práctica, fácil de aplicar y justificada como manejo de base en todo paciente con IDCS y aplicación previa de la vacuna. Esta

conducta se debe considerar debido a costo beneficio tanto por los médicos infectólogos como los médicos epidemiólogos que son los encargados del tratamiento de los pacientes con tuberculosis en nuestra Institución.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad L, Al-Bhlal BCG infections in immunocompetent and immunocompromised patients Pathologic Findings for Bacille Calmette-Guérin Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients *Am J Clin Pathol* 2000;113:703-708
2. Antaya R, Gardner E, Bettencourt, M, Daines, M, Denise Y, Uthaisangsook S, Buckley R, Prose S Cutaneous Complications of BCG Vaccination in Infants with Immune Disorders: Two Cases and a Review of the Literature *Pediatric Dermatology* 2001; 18 (3)205-209
3. Bamellier L, Roberts D, Starko K, Curnutte J Safety and Effectiveness of Long-term Interferon Gamma Therapy in Patients with Chronic Granulomatous Disease *Blood Cells, Molecules and Diseases* 1995; 21(24):329-247
4. Bernatowska EA, Wolska-Kusnierz B, Pac M, Kurenko-Deptuch M, Zowolska Z, Casanova J et. Al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Infection and Immunodeficiency *Emerg Infect Dis* 2007; 13(5):799-80
5. Bernawotzka EA, Wolsaka-Kusnierz B, Pac M, Kurenko-Deputch M, Piertrucha B, Zwolska Z et a. Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology, Childrens Mermorial Health Institute of Warsaw between 1980-2006 *Central European Journal of Immunology* 2007; 32(4): 221-225
6. Buckley R, Shiff SE, SHIF RI, Markert L, Willimas LW, Roberts JL et. Al Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency *N Engl J Med* 1999;340:508-16
7. Cassanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995;346:581.
8. Cassanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F et al. Idiopathic Disseminated Bacillus Calmette Guerin Infection: A Frech National Retrospective Study. *Pediatrics* 1996; 98(4): 774-777
9. Clark M, Cameron W The benefits and risks of bacilli Calmette-Guerin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model *BMC Pediatrics* 2006; 6: 5 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/6/5>
10. Fiotz S, Ikinciogullari A, Dogan BE, Babacan E, Atasoy C, Sahin G. Bacillus Calmette-Guerion Osteomyelitisi in a patient with Severe Combined Immunodeficiency: Radiologic Apperances of Extensive Dissemination *Curr Probl Diagn Radiol* 2004;33:25-27

11. Fisher A, Notarangelo L, Immunologic Disorders in Infants and Children Stiehm Ed. Elsevier EUA 1996

12. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Chapter 250 Mycobacterium tuberculosis Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES Philadelphia PA 2009
[bookmarkURL:/books/linkTo?type=bookPage&isbn=978-0-443-06839-3&eid=4-
u1.0-B978-0-443-06839-3..00250-2](http://bookmarkURL:/books/linkTo?type=bookPage&isbn=978-0-443-06839-3&eid=4-
u1.0-B978-0-443-06839-3..00250-2)

13. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A et al Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee J Allergy Clin Immunol 2007;120:776-94.

14. Gennery AR, Cant A J Diagnosis of severe combined immunodeficiency J Clin Pathol 2001;54:191-195

15. Han TI, Kim IO, Kim WS, Yeon KM Disseminated BCG infection in a patient with severe combined immunodeficiency Korean J Radiol 2000; 1(2):114-7

16. Hesseling A.C., Cotton M.F, Fordham von Ryen C, Graham S.M, Gie R.P, Hussey G.D Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants Int J Tuber Lung Dis 2008; 12(12):1376-1379

17. Huang, L, Shyur, S, Weng, J, * Shin-Chi, Huang F, Tzen, C. Disseminated Cutaneous Bacille Calmette- Guerin Infection Identified by Polymerase Chain Reaction in a Patient with X-linked Severe Combined Immunodeficiency Pediatric Dermatology 2006; 23(6): 560-563

18. Ikinogullari A, Dogu F, Ciftci E, Ertem M, Reisli I, Adiyannam S et al. Case report An intensive approach to the treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient Bone Marrow Transplantation 2002; 30: 45-47

19. Jaing TH, Lee WI, Lin TY, Huang JL, Chen SH, Chow R Successful unrelated mismatched cord blood transplantation in an infant with severe combined immunodeficiency and Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin disease Pediatric transplantation 2006; 10: 501-504

20. Joshi A, Iyer V, Hagan J, Sauver J, Boyce T Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study Mayo Clin Proc, 2009;84(1):16-22

21. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. J Clin Immunol. 2007 Jan;27(1):101-8

22. McKenzie R, Roux P. Disseminated BCG Infection Following Bone Marrow Transplantation for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency *Pediatric Dermatology* 2000;17(3):208-212
23. Minegishi M, Tsuchiya S, Imaizumi M, Yamaguchi Y, Goto Y, Tamura M. Successful transplantation of soy bean agglutinin fractions, histoincompatible, maternal marrow in a patient with severe combined immunodeficiency and BCG. *Eur J Pediatr.* 1985; 143: 291-294
24. Okazaki T, Ebihara S, Takahashi H, Asada M, Sato A, Seki M, Ohto H, Sasaki H. Multiplex PCR-Identified Cutaneous Tuberculosis Evoked by *Mycobacterium bovis* BCG Vaccination in a Healthy Baby. *Journal of clinical Microbiology*, 2005, 43 (1) 523-525
25. Pillanger M, Scher J, Abramson S. Chapter 12 Neutrophils and Eosinophils in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th Edition Ed Firestein G, USA 2008
26. Rezai M, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah N, Parvaneh N. Disseminated *Bacillus Calmette-Guerin* Infection after BCG Vaccination. *Journal of Tropical Pediatrics* 2008; 54 (6): 414-16
27. Rezaei N, Aghomahammadi A, Notarangeo L. Ed *Primary Immunodeficiency Diseases Definition Diagnosis and Management* Springer Berlin 2008
28. Rich R, Fleisher T, Shearer W, Schroeder HW, Frew AJ, Wyand C. Ed. *Clinical Immunology Principles and Practice* 3ed. Mosby EUA 2008
- Ruggero P, Brito J, Codino-Neto A. The Use of Interferon Gamma Therapy in Chronic Granulomatous Disease. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 2008; 3(3): 225-30
29. Pariyaprasert W, Pacharn P, Visitunthorn N, Chokepahibulkit K, Sanpakit K, Viprakasit v, Vichyanod P, Jirapongsananuruk O. Case Report Successful Treatment of Disseminated BCG infection in a SCID patient with Granulocyte Colony Stimulating Factor. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 16: 71-75
30. Sadeghi-Shanbestari M, Ansari K, Maljei SH, Rafeey M, Pezeshki Z, Kousha A et al. Immunologic aspects of patients with disseminated bacille Calmette-Guerin disease in north west of Iran. *Italian Journal of Pediatrics* 2009; 35(42): doi:10.1186/1824-7288-35-42
31. Santiago E, Mora L, Bautista M et al. Granulocyte colony stimulating factor induces neutrophils to secrete macrophage colony-stimulating factor. *Cytokine* 2001;15: 299 -304
32. Schumacher R, Rosenzweig Notarangelo L, Holland S, en Capítulo 98 Cohen & Powderly: *Infectious Diseases*, 2a Ed. Elsevier España 2004
33. Su WJ, Huang CY, Huang CY, Perng RP. Utility of PCR assays for rapid diagnosis of BCG infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(4):380-4.

34. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997 Jun;24(6):1139-46

ANEXO: Hoja de recolección de datos.

Protocolo: BCGitis en IDCS estudio descriptivo en el INP últimos 39años

Expediente: _____

Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____

Fecha de ingreso: _____

Sexo H:____ M:____ Fecha Dx: _____ Edad inicio síntomas_____

Edad última consulta_____ Fecha última consulta_____

Muerte sí___no ___ Se desconoce___ Edad al morir_____

Dx fallecimiento

I. BCG

Vacuna BCG Si___ No _____ ¿Cómo se documentó?:

a) Cartilla nacional vacunación si___ no___ ó

b) Se especifica en notas: Aplicó BCG_____ No aplicada_____

A) Datos clínicos de BCGitis si___ no___ edad inicio síntomas:_____

Tipo de infección : a) Localizada_____ ó Diseminada_____

a)Localizada sitio: _____

b)Diseminada sitio: a) _____

b) _____

c) _____

d) _____

B) Sin manifestaciones de BCGitis pero con cultivo positivo si:___ no:___

*en caso (+) especificar sitio:_____

C)¿Se consideró inicio de antifímico ante aplicación de la vacuna y Dx? Si*___ no___

*en caso (+) especificar cual:_____

D) Tiempo de infección BCG: previa TCPH _____ después TCPH_____ NA _____

II. TCPH

Se realizó Trasplante si___ no_____

Edad al TCPH meses_____

Tipo Trasplante: Cordon_____ Médula ósea_____ Haploidéntico_____

CULTIVOS en búsqueda de MTB : NR no realizado (--) cultivo negativo (+) cultivo positivo
ó (ZN+) Cultivo negativo con tinción positiva

Sangre_____ LBA_____ Aspiración sitio vacuna_____ Jugo gástrico_____
copros_____ MO_____ Otros:_____

III: TRATAMIENTO:

a) Tratamiento específico para BCGitis si ___ no___

Isoniacida___ Ethambutol___ Rifampicina___ Ciprofloxacino___ Claritromicina___

Otros:_____

b) ¿Se consideró Tb como posible causa de infección iniciando TX empírico?

si ___ no_____ en caso positivo cuál:_____

IV IDENTIFICACION DE MICOBACTERIA: No aplica _____

PCR para BCG SI _____ NO_____

PCR para *M. bovis* SI _____ NO_____

PCR complejo MTB SI _____ NO_____

Cultivo complejo MTB SI _____ NO_____

Inflamación histológica característica SI* _____ NO_____

Sólo sospecha Clínica SI _____ NA_____

Descripción histológica*:

V Diagnóstico de IDCS

Fenotipo del paciente:_____ Sospecha Dx_____

Hb_____ Hto_____ plaquetas_____

Leu_____ N_____ tot _____ % L_____ tot _____ %

M_____ tot _____ % E_____ tot _____ % B_____ tot _____ %

Inmunoglobulinas

IgG_____ UI/ml

IgM_____ UI/ml

IgA_____ UI/ml

IgE_____ UI/ml

Citometría de Flujo

CD3_____ % _____ totales

CD4_____ % _____ totales

CD8_____ % _____ totales

CD19_____ % _____ totales

CD16/56_____ % _____ totales

¿Se realizaron pruebas de linfoproliferación? Si* _____ No_____

*Resultado:_____

Otros estudios:_____

Observaciones:_____

Fecha: _____