

Estudio anatomoclínico y terapéutico de las adenitis por vacunación BCG.

Publicado en Revista Chilena de Pediatría 1967

Anatomoclinic and therapeutic study of BCG vaccination adenitis.

Published in Revista Chilena de Pediatría the year 1967

Gabriela Kunstmann Z.^a, Jorge Hausmann C.^a, Ítalo Caorsi Ch.^a, Inés Geywitz A.^a
Comentario: Luisa Schonhaut B.^b, Ilan Oppenheimer S.^c

^aHosp. T-F. Kennedy, Valdivia

^bClínica Alemana, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

^cAlumno de Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Chile

Comentario al manuscrito de Kunstmann publicado en 1967

La vacunación con bacilo de Calmette- Guérin (BCG) fue utilizada en humanos por primera vez en 1921, con resultados promisorios. La inmunización era por vía oral, ya que se creía que ésta era la principal ruta de contagio de tuberculosis (TBC), mientras que la vías subcutánea y cutánea eran objetadas debido a los importantes efectos locales¹. En 1924, se iniciaba la administración oficial en Francia y menos de una década después se utilizaba a nivel mundial. En Chile, asesorados por el Dr. Albert Calmette, comenzó a administrarse en 1927, cuando la mortalidad infantil era de 200‰ nacidos vivos, y la TBC era la cuarta causa de muerte a nivel poblacional^{2,3}. No obstante, a pesar de ser la vacuna más antigua aún en uso, su inmunogenicidad y eficacia han sido objeto de controversias^{1,4}.

Entre los detractores de la vacuna se encontraba el Dr. Anibal Ariztía, quien en 1930 llamó la atención so-

bre una serie de 4 niños vacunados con BCG y afectos a tuberculosis pulmonar, uno de los cuales falleció “*Estas observaciones, aunque aisladas, merecen un comentario junto con otras que se han recogido en el extranjero y que revelan cómo la vacuna BCG en esos casos no ha evitado la infección tuberculosa y a veces puede culpársele de haberla provocado*”... “*Considero que bastaría un solo caso demostrativo de que la vacuna ha causado una tuberculosis, por cualquier mecanismo de exaltación del germen o disminución de las defensas del vacunado, para que ello obligase a suspender los ensayos humanos en grande escala hasta ver los resultados de nuevos estudios en pequeños medios contaminados*”⁵.

Ese mismo año, en la ciudad alemana de Lübeck, 78 de 248 niños inmunizados fallecieron. La investigación concluyó que el desastre se debió a la inoculación errónea de una cepa patógena. A pesar de que, en más de un millón de niños vacunados, no había otros reportes en que la BCG cobrara virulencia⁶, su administración fue suspendida en muchos países, incluyendo el nues-

Correspondencia:
Luisa Schonhaut B.
lschonhaut@alemana.cl

tro^{7,8}. El Dr. S. A. Petroff, entonces Director de Investigaciones del Sanatorio Trudeau de Nueva York, diría “*No hay la menor prueba científica que demuestre que las criaturas vacunadas con BCG no desarrollarán con el tiempo tuberculosis clínica. Ningún organismo viviente es estable. Hoy día puede que sea anavirulento, pero después de pasar por un medio apropiado, tal vez recobre su virulencia, volviéndose con el tiempo peligroso para la persona vacunada*”⁹. Suspendida la BCG, las principales herramientas para la lucha anti-tuberculosa eran la educación y la eliminación de focos contagiosos a través de los sanatorios y preventorios¹⁰⁻¹². De este modo, la enorme mortalidad por TBC continuaría estacionaria desde principios de siglo XX³.

Luego que se volviera a determinar su seguridad, la BCG fue reintroducida el año 1949, inicialmente en forma líquida y posteriormente liofilizada, por vía intradérmica¹³. Gracias a las políticas de salud pública, la inmunización alcanzó elevadas coberturas y, sumado a las mejoras en las condiciones de vida de la población, se logró un importante impacto en la mortalidad por la peste blanca, especialmente en la prevención de tuberculosis diseminada y meningea¹⁴⁻¹⁶.

Durante las 7 décadas de administración programática de BCG en el país, el esquema de vacunación se ha ido modificando, acorde también al descenso de la prevalencia de TBC¹⁷. En sus inicios se aplicaban 2 dosis en periodo neonatal, 1980 se recomendaba refuerzo en primer año de educación básica y un segundo refuerzo en el octavo año de educación (a los 14 años). El año 2004 se suspendió el refuerzo escolar¹⁸ llegando el 2010 al esquema actual, de una aplicación media dosis (0,05 ml) al nacer.

Pero la polémica respecto a su eficacia y seguridad continúa vigente^{19,20}. Los efectos adversos son poco frecuentes, con una incidencia que varía entre los distintos reportes, desde 1 a 58 por 1.000 vacunados, siendo más comunes las reacciones locales y la linfadenitis²¹⁻²³, reportándose a su vez abscesos, osteítis, osteomielitis y diseminación^{24,25}. El riesgo de complicaciones locales se ha relacionado con la vía y técnica de administración, carga bacilar y la cepa²², mientras que las complicaciones severas dependen fundamentalmente del estado inmunológico del huésped, como ocurre con los niños portadores de inmunodeficiencia severa y VIH²⁶⁻²⁸.

En los años 60, la Dra. Gabriela Kunstmann realizó un ensayo clínico no ciego ni randomizado, para conocer el efecto de la corticoterapia local en el tratamiento de las adenitis BCG, que había demostrado ser exitoso en publicaciones previas. El tratamiento fue financiado por el Laboratorio Le Petit, “*que gentilmente proporcionó droga para investigación*”. Hoy sabemos que la evolución de las adenitis es benigna y autolimitada en 4 a 6 meses, recomendándose aspiración con aguja en caso de absceso o fistulización y excepcionalmente la

incisión quirúrgica. La terapia con drogas antituberculosas discutible, sin encontrarse estudios recientes que evalúen los beneficios del tratamiento local con corticoides^{29,30}.

En el estudio de Kunstmann y cols., que reproducimos a continuación, 93% de los niños mejoraron con el tratamiento; es posible que se haya tratado de la evolución normal de la adenitis, sumado a los beneficios de las punciones con aguja, pero, sin duda, el ensayo realizado forma parte de la historia y aprendizaje que hemos alcanzado en la pediatría.

Afortunadamente, desde que se redujo la dosis de inoculación de BCG, las reacciones y complicaciones locales son excepcionales. Si bien es aún más raro de ver las reacciones generalizadas, su severidad puede ser tal, que invita a volver a mirar nuestro programa de inmunizaciones y discutir el momento de vacunación, desde una estrategia más costo efectiva^{19,20}.

Transcripción manuscrito Kunstmann G. y cols.*

Introducción

La adenitis satélite post-vacunación BCG, constituye una complicación vaccinal que hemos visto aumentar en el último tiempo. Tiene importancia pediátrica práctica debido a que, si bien puede curar en forma espontánea, frecuentemente evoluciona con aumento de volumen, supuración crónica y fistulización, que persiste durante largo tiempo y que, por último, da lugar a cicatrices deformantes.

Desde un punto de vista práctico, es importante establecer la conducta terapéutica a seguir frente a esta complicación.

En nuestro país, Burdach y col. (1960), en un estudio comparativo del tratamiento de las adenitis post-vaccinales con diversos agentes terapéuticos, establecen las ventajas del tratamiento local con corticoides.

La literatura extranjera a nuestro alcance contiene escasas referencias a este problema. Dostrovsky (1963), menciona 10 casos de adenitis post-vaccinal en un estudio de las complicaciones dermatológicas de la vacunación BCG.

El objeto de este trabajo ha sido realizar un estudio anatómo-clínico de estas adenitis y, en segundo término, evaluar la corticoterapia local de estas lesiones.

Con este objeto utilizamos como droga de uso local prednisolona (Hidronisona Le Petit). Perteneció a la categoría de los glucocorticoides y tiene analogía estructural con la hidrocortisona, de la cual se distingue por la presencia de un doble enlace en su fórmula entre

* El manuscrito original fue levemente modificado en su extensión y número de tablas, además, se eliminaron algunas imágenes debido a su baja calidad.

los carbones 1 y 2. En nuestros casos empleamos suspensión acuosa de 125 mgrs de prednisolona en 5 cc de agua.

Material y Método

El material de estudio comprende 71 lactantes vacunados en el período de recién nacidos, que consultaron en la policlínica por adenitis post-vaccinal. La edad de los consultantes fluctuó entre 1 y 24 meses. Este material se obtuvo en el período que se extiende desde septiembre de 1965 a julio de 1966.

De estos 71 niños, 7 integraron el grupo de estudio anatómico, sometidos a biopsia sin tratamiento previo y en los otros 64 niños se realizó tratamiento con Hidronisona local.

En todos los casos sometidos a tratamiento, se siguió una misma metodología que consistió en la introducción intralesional de 1 cc (25 mgrs) de la droga cada vez, efectuándose aplicaciones espaciadas cada 4 días. En los casos de lesión reblandecida se procedió a puncionar y extraer el material caseoso purulento, antes de inyectar la droga.

Todos los casos analizados se sometieron a un mismo esquema de estudio semiológico en que se consignaron: peso, edad, estado nutricional, caracteres locales de la lesión y se exigió un mínimo de 2 meses de observación después de haber sido considerados como curados, con el fin de determinar la existencia de posibles recidivas.

Resultados

Caracteres y localización: El material se dividió en tres grupos considerando sus caracteres semiológicos: grupo 1, ganglios pequeños, duros, de hasta 1,5 cms. de diámetro; grupo 2, ganglios grandes reblandecidos; y grupo 3 constituido por aquellos que llegaron fistulizados (Tabla 1).

Se aprecia que la mayor parte corresponde a ganglios pequeños duros (44 de los 71). La localización más frecuente (Tabla 1), fue la axilar izquierda (81%), le sigue la supraclavicular izquierda (12%) y la combinación de ambas, sólo en un 7%.

Grupo de estudio anatómico puro (sin tratamiento con corticoide): De los 7 casos que comprende el gru-

po, 4 corresponden a adenopatías axilares y 3 a supraclaviculares; 5 eran ganglios pequeños duros de 1 a 2 cms. de diámetro y con menos de 1 mes de evolución desde que la madre notó su aparición, hasta el momento de la operación. En cambio, los otros 2 eran ganglios de mayor tamaño (3 a 4 cm de diámetro) reblandecidos y con una evolución previa de más de 60 días. Las lesiones histopatológicas de los ganglios presentaron en todos los casos las características de la reacción inflamatoria tuberculosa, con algunas variaciones en la estructura específica del tubérculo.

Siempre se encontró, por lo tanto, necrosis caseosa y tejido granulatorio constituido por células epiteloides, células gigantes y elementos linfocitarios. La necrosis caseosa se acompañaba de focos de calcificaciones distróficas muy abundantes en todos los casos.

En las adenopatías más voluminosas el proceso de caseificación comprometía casi la totalidad del ganglio. Las zonas de necrosis estaban rodeadas de células epiteloides con algunas células gigantes de tipo Langhans. En la vecindad de las zonas de necrosis el tejido granulatorio se caracteriza por infiltración linfocitaria en la que se destacaban aisladamente algunos tubérculos duros. Además de la particularidad dada por la gran calcificación del tejido necrótico, ocasionalmente se encontraron células gigantes irregulares de tipo cuerpo extraño o células gigantes con calcificaciones laminares en el citoplasma.

Grupo tratado con Hidronisona local: Agrupa a los 64 niños que recibieron aplicaciones locales con Hidronisona. La aparición de la adenitis fue siempre precedida de un período de lactancia no inferior, en ninguno de los casos, al mes. El mayor número de ellas aparece entre el mes y los 5 meses después de colocar la vacuna (75%) y sólo excepcionalmente, después de los 8 meses.

El resultado del tratamiento se clasificó en bueno, regular y malo, según el siguiente criterio: Bueno, curación total, rápida sin accidentes ni recidivas; Regular, regresión inicial de la adenitis con recidiva posterior que curó después de la repetición del tratamiento; Malo, ausencia de curación que obligó a la extirpación quirúrgica. En la Tabla 2 se expresan los resultados obtenidos; merece destacarse que en 53 de los 64 casos el

Tabla 1. Localización y caracteres semiológicos de la adenopatía de 71 niños vacunados con BCG en el periodo de recién nacidos

	Nº niños	Axilar	Supraclavicular	Axilar y supraclavicular
Grupo 1: Adenopatías pequeñas a duras	44	35	7	2
Grupo 2: Adenopatías grandes reblandecidas	20	18	1	1
Grupo 3: Adenopatías fistulizadas	7	5	-	2
Total, Porcentaje	71 (100%)	58 (81%)	8 (12%)	5(7%)

resultado fue bueno (83%). Se puede apreciar también que de los 4 casos en que el resultado fue malo, 3 de ellos corresponden a adenitis que llegaron ya fistulizados. Para evaluar el porcentaje de los casos curados y el de fracasos, se sumaron aquellos que curaron en primera instancia y los que exigieron un tratamiento más prolongado, pero llegaron a la curación. El porcentaje total de curación es de 93%. Se evidencia nuevamente que el éxito es mayor en los grupos no fistulizados: 97,4% y 100% de los grupos 1 y 2. El tiempo de curación promedio, para los tres grupos tomados en conjunto, fue de 19 días (más o menos 4).

El número de aplicaciones necesarias para obtener la curación fue de 4 para el grupo de adenitis pequeñas, duras y de 8 aplicaciones para aquellas reblandecidos.

Durante el tratamiento se observó fistulización solamente en dos casos del grupo 1 que habían llegado con piel indemne.

Tabla 2. Resultados obtenidos en los 3 grupos tratados

	Nº casos	Bueno	Regular (Recidiva)	Malo (Operado)
Grupo 1	39	34	4	1
Grupo 2	18	15	3	-
Grupo 3	7	4	-	3
Total	64	53 (83%)	7 (11%)	4(6%)

Tabla 3. Relación entre el resultado del tratamiento y el tiempo de evolución de la adenitis

Tiempo	Nº de casos	Éxito	Fracaso
De 1 a 30 ds.	38	38 (100%)	0 (0%)
De 30 a 90 ds.	19	17 (89,5%)	2 (10,5%)
De 90 a 150 ds.	3	2 (66%)	1 (34%)
Mas de 150 ds.	4	3 (75%)	1 (25%)

Tabla 4. Relación entre el número de aplicaciones necesarias y el tiempo de evolución de la adenitis, previo a la iniciación del tratamiento

Tiempo	Numero de aplicaciones necesarias		
	Adenitis pequeñas duras	Adenitis reblandecidas	Adenitis fistulizados
De 1 a 30 ds.	4	4	4
De 30 a 90 ds.	4	5	4
De 90 a 150 ds.	4	2	11
Mas de 150 ds.	5	9	10

Al analizar el resultado del tratamiento pudo apreciarse, como se demuestra en la Tabla 3, que un factor importante es el tiempo transcurrido entre la aparición de la adenitis y la iniciación del tratamiento. Se obtiene el 100% de curación, cuando el tratamiento se inicia precozmente en el primer mes. En cambio, cuando la espera es mayor, el porcentaje de éxito disminuye.

También se estableció una importante relación entre el tiempo de evolución previa de la adenitis y el número de aplicaciones necesarias para obtener la curación (Tabla 4).

En los casos de consulta precoz, se necesitó un número promedio de 4 aplicaciones, en cambio en las adenitis de evolución prolongada, el número asciende a 9 aplicaciones promedio.

Se precisó también el estado nutricional de los niños, observándose que, en nuestra serie, la mayor parte, corresponde a eutróficos (70%), sin que aparentemente parezca influir el estado nutricional sobre la evolución de estas adenitis ni en el resultado obtenido con el tratamiento.

Con respecto a aquellos niños que presentaron recidiva después de la primera serie de aplicaciones, ésta se observó dentro de los 3 meses siguieron a la suspensión del tratamiento.

Los casos con recidiva respondieron a una segunda o tercera serie de aplicaciones, llegando a la operación sólo los fistulizados. No se produjo ningún tipo de complicaciones o accidente local o general durante el tratamiento.

Comentario

La adenitis post-BCG constituye una complicación cuya frecuencia verdadera en nuestro medio desconocemos por falta de estadísticas y control post-vaccinal.

La lesión histopatológica corresponde a una reacción inflamatoria tuberculosa específica. Se establece como particularidad especial la tendencia a la calcificación distrófica del material caseoso. Los hallazgos histológicos de nuestra serie concuerdan, en general, los presentados por Simmonds (1964).

En cuanto a la etiopatogenia, estimamos que debe considerarse, en primer lugar, los defectos en técnica de aplicación de la vacuna como lo han sostenido Birkhaug (1957), Mande (1957), Hempel (1957) y, en segundo lugar, el aumento de la concentración de gérmenes en la vacuna, según lo demostrado por Stoppelman (1958). A estas causas primarias, podrían agregarse como factores coadyuvantes, reacciones de tipo inmunoalérgico y es posible que en esta misma forma influyan predisposiciones familiares.

Carecería de fundamento, según los hallazgos histopatológicos encontrados en nuestro material, la hipótesis de la infección secundaria.

Estas adenitis constituyen una complicación, que si

bien no determina un riesgo vital para el niño, determina una supuración crónica y un problema estético de consideración.

El tratamiento quirúrgico implica un riesgo inherente a toda intervención, máximo si se considera que, por la edad de los pacientes y la localización axilar, en su mayoría, el cirujano necesita de anestesia general para realizarla.

Los tratamientos con tuberculostáticos, por vía general o local, Burdach (1960), se han demostrado ineficaces.

El tratamiento local con prednisona aparece a la

luz de los resultados expuestos como un buen método terapéutico, con un porcentaje aceptable de éxito, de fácil realización en forma ambulatoria y exento de riesgos generales.

Estaría indicado, de acuerdo con nuestra experiencia, practicarlo en los casos precoces y en los reblandecidos, reservando la cirugía para los fistulizados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(1):53-8.
- Schonhaut B. L. Hace 75 años la mortalidad infantil en Chile estudiada por la sociedad de las naciones. *Rev Chil Pediatr*. 2007; 78(2):202-10.
- Duran H. El control de la tuberculosis en un servicio integral de salud en Chile. *Bol la Of Sanit Panam*. [internet] 1954. [Citado el 21 de septiembre de 2019] Available from: <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v37n3p311.pdf>.
- López-Antuñano FJ. Usos y efectos del bacilo *Mycobacterium bovis* Calmette-Guerin (vacunacion con BCG). *Salud Publ Mex*. 1997;39:156-61.
- Ariztia A. Observaciones clinicas sobre cuatro niños vacunados con BCG, y afectos de tuberculosis pulmonar. *Rev Chil Pediatr*. 1928;(1).
- Calmette A. ¿Existen circunstancias experimentales o humanas en que BCG pueda recobrar su virulencia? *Of Sanit Panam* [Internet] 1931;1. [Citado el 21 de octubre de 2019] Available from: <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v10n9p1153.pdf>.
- Laval RE. Sobre la transmisión de la tuberculosis y los primeros ensayos del BCG. *Rev Chil Infectol*. 2003;20:51-3.
- Ledermann D. W. La tuberculosis después del descubrimiento de Koch. *Rev Chil Infectol*. 2003;20:48-50.
- Petroff SA. Inmunización profiláctica de los recién nacidos con BCG. *Of Sanit Panam* [Internet] 1931. [Citado el 21 de octubre de 2019] Available from: <http://hist.library.paho.org/English/PUB/PBOS061.pdf>.
- Ostornol E, Schonhaut L. El preventivo infantil de montaña de la Cruz Roja Chilena. *Rev Chil Pediatr* 2008;79 (2):199-205.
- Villena R. BCG 1948-2014: ¿la misma cepa? *Neumol Pediatr*. 2015;10(4):189-93.
- Vargas Catalán NA. Historia de la pediatría chilena: crónica de una alegría. 2002. Editorial Universitaria; Santiago, Chile.
- Jiménez de la Jara J. Angelitos salvados: un recuento de las políticas de salud infantil en Chile en el siglo XX. UQBAR Ediciones; Primera edición 2009, Santiago, Chile.
- Maes R. The immunopathology of tuberculosis, the mode of action of the Bacillus Calmette-Guérin, of the tuberculin and of the immunotherapy. *Biomed Biotechnol Res J* 2019;3(2):67.
- Abubakar I, Pimpin L, Ariti C et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-4.
- Medina E. Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis en Chile. *Bol la Of Sanit Panam* [Internet] 1976;512-22. [Citado el 21 de octubre de 2019] Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/17518/v81n6p512.pdf;jsessionid=8418267F0DECE45576CAB75DCADE3EE5?sequence=1>.
- Herrera T. Tuberculosis in children in Chile. *Rev Chil Pediatr* 2017;88(4):449-50.
- Maggi L. Nuevas vacunas, programa ampliado de inmunizaciones. *Medwave* [Internet]. 2005;5(11). [Citado el 20 de octubre de 2019] Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/PedSBA2005/10/2383>.
- Sotomayor FC, Palma BJ. Vacunación BCG e inmunodeficiencias primarias: ¿es momento de un cambio? *Rev Chil Pediatr*. Forthcoming 2019;90(6).
- Morales P, Balcells ME. La relevancia actual de la vacuna BCG en la prevención de tuberculosis infantil. *Rev Chil Pediatr*. Forthcoming 2019;90(6).
- Bolger T, O'Connell M, Menon A, Butler K. Complications associated with the Bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):594-7.
- Alrabiaah AA, Alsabaie SS, Bukhari EI, Gad A, Alzamel FA. Outbreak of Bacille Calmette-Guérin-related lymphadenitis in Saudi children at a university hospital after a change in the strain of vaccine. *Ann Saudi Med* 2012;32(1):4-8.
- Behjati M, Ayatollahi J. Post BCG lymphadenitis in vaccinated infants in Yazd, Iran. *Iran J Pediatr*. 2008;18(4):351-6.
- Ariztia A, Moreno L, Garces C, Montero R. Caso Fatal De Generalizacion de BCG. *Rev Chil Pediatr*. 1960;31(2):70-81.
- Quintana J, Lamas R, Rebolledo L, Reid M, Sörensen R. BCG generalization and immunodeficiency. *Rev Chil Pediatr*. 1976;47(3):241-6.
- Hesseling AC, Schaaf HS, Hanekom WA et al. Danish Bacille Calmette-Guerin Vaccine-Induced Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1226-33
- Strickler PA, Boza CML, González MB, Márquez MG, Bustamante J. Infección diseminada por BCG en la Región de Los Lagos, Chile: Reporte de cinco casos clínicos. *Rev Chil Enferm Respir*. 2009;25(1):29-38.
- Bernatowska EA, Wolska-Kusnierz B, Pac M, et al. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(5):799-801.
- Santosh T, Kothari K, Patil R, Jogi A. Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis in infants: A lesser known entity - Report of two cases. *J Med Sci* 2018;38:239-43
- Cuello-García CA, Pérez-Gaxiola G, Jiménez Gutiérrez C. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(1): CD008300.