

Complicaciones secundarias a la vacuna de BCG en niños con tratamiento antirretroviral altamente activo

Morales Pérez Dulce María;
Villalobos Acosta Claudia Patricia;
Gamboa Cerdeña Jorge Rafael;
Pavía Ruz Noris.

Secondary complications to BCG vaccine in children with HAART

Fecha de aceptación: octubre 2010

Resumen

En nuestro país, la aplicación de la vacuna BCG (Bacilo Calmette-Guérin) está recomendada en los recién nacidos. Si bien ofrece protección contra enfermedades diseminadas en niños infectados por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), no es clara dicha protección y puede ocasionar complicaciones locales y diseminadas en este grupo de población.

MÉTODO. Se revisaron 289 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de infección por VIH, en seguimiento, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo enero 1997-abril 2010. Se describieron las complicaciones secundarias a la vacuna de BCG y características generales de los pacientes.

RESULTADOS. En 7/289 (2.4%) de la población estudiada hubo complicaciones secundarias a la vacuna de BCG; 6 pacientes presentaron linfadenitis ipsilateral, en dos casos se observó además fístula, y en 1 caso lesiones papulares en el sitio de la aplicación de la vacuna. Todos se encontraban bajo tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA). 6 casos se manejaron con conducta expectante, 1 paciente recibió tratamiento antifímico. No hubo diseminación de la enfermedad ni mortalidad, y todos evolucionaron a la mejoría.

CONCLUSIONES. Es importante la vigilancia clínica del desarrollo de complicaciones secundarias a la administración de la vacuna BCG en todo paciente pediátrico infectado con VIH/SIDA durante los primeros meses del inicio del TARAA.

Palabras clave: BCG, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Complicaciones locales.

Abstract

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vaccine administration is recommended in our country for newborns, to protect them against disseminated disease. In HIV (Human Immunodeficiency Virus) infected children this protection is unclear, and vaccination has been associated with local complications and disseminated infection.

MATERIAL AND METHODS. We reviewed 289 medical records of patients diagnosed with HIV infection, followed at Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez during the period January 1997-April 2010, describing the secondary complications of BCG vaccine.

RESULTS. 2.4% of the study population developed complications secondary to BCG vaccine, 6 patients had ipsilateral lymphadenitis, a fistula was observed in two cases and in one a papular lesion case. All were under highly active antiretroviral therapy (HAART), 6 cases did not receive antituberculous treatment and were monthly reviewed, and 1 patient received antituberculous treatment. There was no disease dissemination nor mortality in these cases, and all evolved towards improvement.

CONCLUSIONS. Clinical surveillance during the first months after starting HAART, is important in patients infected with HIV/AIDS who received BCG vaccine at birth.

Keywords: BCG, Human Immunodeficiency Virus, local complications.

Clínica de Inmunodeficiencias. Departamento de Infectología.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Correspondencia:
Noris Pavía Ruz, Clínica de Inmunodeficiencias, Hospital Infantil de

México Federico Gómez.
Dr. Márquez núm. 162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc,
México, DF, 06720.
Correo electrónico: norpavruz@yahoo.com.mx

Introducción

En nuestro país se aplica rutinariamente la vacuna BCG (Bacilo de Calmette Guérin) al nacimiento, de acuerdo con las recomendaciones del Programa Nacional de Vacunación.¹

La aplicación de esta vacuna protege contra la tuberculosis miliar de un 58-87%, y meningitis tuberculosa de un 67-79%.² Sin embargo, no hay datos exactos de esta protección en pacientes pediátricos con infección por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).^{2,3}

Debido a que la vacuna de BCG está compuesta de bacterias vivas atenuadas puede causar complicaciones locales en pacientes infectados por el VIH. Dichas complicaciones se estiman en menos de 2 % a un 24% en pacientes sin antirretrovirales, según la cepa vacunal, la dosis, y el grado de inmunosupresión.^{4,5}

Cada año, 1 millón de niños alrededor del mundo son infectados con tuberculosis, y 420 000 con el VIH. La coinfección con ambos microorganismos se ha señalado como una emergencia global que está en aumento. En comparación con los niños "sanos", los niños infectados con este virus tienen un riesgo 6 veces mayor de mortalidad secundaria a tuberculosis. En México, la tuberculosis infantil ocupa el 5.3% de los casos reportados, y en países en vías de desarrollo se reporta una mortalidad anual de aproximadamente 450 000 pacientes pediátricos.^{6,7,8}

Smith y colaboradores señalan que 10-32% de pacientes adultos que inician con TARAA desarrollarán Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) entre los 6 meses de inicio de tratamiento.⁹ En un estudio pediátrico en Tailandia se reportó una incidencia de SRI de 19% en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH que iniciaban TARAA.⁵ En un ensayo clínico realizado en Sudáfrica con 373 niños infectados por VIH, 8.8% desarrollaron SRI asociado a BCG a las 4 semanas de iniciar TARAA, con una media de edad de 4 meses.⁹

Los reportes en la literatura relacionados con VIH/SIDA en niños con TARAA y complicaciones de vacuna de BCG son limitados.

En este estudio describimos las características de complicaciones por BCG en niños infectados con el VIH/SIDA bajo TARAA, así como su frecuencia.

Método

Se revisaron 289 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de infección por el VIH/SIDA que estuvieron en seguimiento médico en la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de enero 1997-Abril 2010.

Se obtuvieron los siguientes datos: antecedente de vacuna BCG, edad, género, mecanismo de transmisión del VIH, clasificación clínica/inmunológica del VIH, tratamiento antirretroviral, complicaciones de la vacuna BCG, manejo, evolución. La clasificación de complicaciones de BCG se basó en Talbot¹⁰ y Hesselring.¹¹

Resultados

Todos los pacientes (n=289) tenían el antecedente de vacuna de BCG. De ellos, 7 desarrollaron complicaciones secundarias a la aplicación de la vacuna (2.4%). Éstas fueron regionales y, en algunos casos, se consideró que los pacientes cursaban con SRI según las anotaciones realizadas en el expediente y la clasificación de Hesselring.¹¹

De los 7 pacientes, 5 recibieron la vacuna de BCG al nacimiento. A 2 de ellos se les aplicó a los 27 y a los 42 días de nacido, respectivamente (comprobado por cartilla de vacunación). Por antecedente histórico se considera que posiblemente se les administró la vacuna de BCG cepa Danesa. El rango de edad de los pacientes estudiados fue de 6 a 10 meses.

Todos los pacientes adquirieron la infección por el VIH vía perinatal y se encontraban bajo TARAA, que incluía Zidovudina o Estavudina + Lamivudina + Lopinavir/ritonavir. Uno de los pacientes, al momento del diagnóstico de complicación regional por BCG, se encontraba hospitalizado por desnutrición crónica agudizada, infección de vías urinarias, y neumopatía crónica, aparte del diagnóstico de base. La mayoría de los pacientes incluidos en el reporte se encontraban, al momento del diagnóstico de VIH, con clasificación clínica e inmunológica C3; sólo 1 paciente se clasificó como A2.¹² Todos los pacientes, al momento o cercano al diagnóstico de linfadenitis axilar ipsilateral, tenían carga viral detectable, y 6 de los 7 pacientes cursaban con inmunosupresión severa.

El intervalo entre el inicio del TARAA y la sintomatología fue de 3 a 4 meses; el diagnóstico de enfermedad por BCG se realizó por clínica y/o histopatología.

En 4 casos se realizó biopsia de ganglio o de lesión en el nivel de la cicatriz de la vacuna de BCG; una de las biopsias fue excisional. Los reportes de histopatología fueron los siguientes: 1 caso con múltiples bacilos ácido alcohol resistente; en 2 casos, granulomas compatibles con micobacterias; y en 1 caso, se reportaron linfocitos intraepidérmicos y escasos neutrófilos con tinción de Ziehl Neelsen negativa.

Solo en 1 paciente se realizó cultivo de un ganglio abscedado con reporte negativo para *Mycobacterium bovis*.

En 2 pacientes se realizaron estudios de extensión para descartar enfermedad diseminada, y solo un paciente recibió manejo con Isoniazida + Rifampicina por 4 meses, posteriormente Isoniazida hasta completar un año por contacto con tuberculosis pulmonar.

Todos los casos evolucionaron a la remisión y no hubo ninguna complicación ni mortalidad.

Las características de los pacientes se encuentran descritas en el cuadro 1.

Discusión

En México, de acuerdo con los lineamientos del Consejo Nacional de Vacunación, se aplica rutinariamente la vacuna de BCG en todos los recién nacidos, o lo más pronto posible

posterior al nacimiento. Dentro de las vacunas disponibles se encuentran varias cepas: Danesa 1331, Glaxo 1077 Semilla Mérieux, Francesa 1173P2, Tokio 172, y Montreal.¹ La vacuna de BCG no es efectiva para proteger contra tubercu-

losis pulmonar. Sin embargo, ofrece una protección mayor para las formas diseminadas de la enfermedad, como la tuberculosis miliar o la meníngea.^{7,13}

Cuadro 1
Características de pacientes con complicaciones por BCG

Número	1	2	3	4	5	6	7
Clave	AHIE	GDR	CCJ	RCKN	RMMA	MCJJ	MFC
Fecha de nacimiento	10/01/2007	28/09/2005	21/03/2006	14/04/2006	14/03/2009	19/08/1999	11/07/2009
Género	M	F	M	F	M	F	M
Clasificación al ingreso	C3	C3	A2	C3	C3	C3	C3
Edad al momento de aplicación de BCG	al nacer	al nacer	al nacer	17/05/2006	26/04/2005	al nacer	07/08/2009
Edad al momento de complicación BCG (meses)	6	7	8	6	10	9	8
Manifestaciones clínicas	linfadenitis axilar ipsilateral 5.5 x 4.5 cm fistula	linfadenitis axilar ipsilateral supurada 1 cm; a nivel de la cicatriz de BCG aumento de volumen e hiperemia	linfadenitis axilar ipsilateral 3.5 x 1.5 cm con fístula	linfadenitis axilar ipsilateral 4 x 3 cm	linfadenitis axilar ipsilateral	linfadenitis axila ipsilateral 6 cm, con aumento de la temperatura local	Pápulas con costra hemática de aprox. 6 mm en región adyacente a aplicación de BCG
Hallazgos histopatológicos	Biopsia de ganglio con múltiples bacilos ácido alcohol resistentes	No	No	Linfadenitis aguda y crónica granulomatosa asociada a micobacterias	No	Granulomas con necrosis caseosa, linfadenitis crónica granulomatosa compatible con tuberculosis	Linfocitos intraepi-dérmicos y escasos neutrófilos, tinción de Ziehl Neelsen negativa
Tratamiento	Isoniazida + Rifampicina	Vigilancia	Vigilancia	Resección (05/01/07)	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia
Carga viral**	> 100,000 cop/ml	183 cop/ml	>100,000 cop/ml	15,900 cop/ml	1750 cop/ml	100,000 cop/ml	33,700,000 cop/ml
CD4+**	14% (186)	37% (232)	23% (865)	26% (1784)	19% 1548	13% (444)	17% (389)
Evolución	Remisión	Remisión	Remisión	Remisión	Remisión	Remisión	Remisión

M Masculino, F Femenino, ** Al momento o cercano a la complicación por vacuna de BCG.

En todos los expedientes revisados existía el antecedente de aplicación de la vacuna de BCG al nacimiento o en los primeros dos meses de vida. En los 289 expedientes revisados está consignado que se ignoraba que la madre estuviese infectada por VIH durante el embarazo, por lo cual se infiere que no se conocía la infección por el VIH del recién nacido/lactante en el momento de la vacunación. En la Norma Oficial Mexicana (NOM-036) se menciona que la aplicación de la vacuna BCG tiene carácter obligatorio en todos los recién nacidos, o en el primer contacto con los servicios de salud antes del año de edad, siendo una de sus contraindicaciones que el paciente presente SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).¹⁴ Asimismo, tanto la Norma Oficial Mexicana 036 como el Manual de Vacunación del Consejo Nacional de Vacunación de México recomiendan vacunar con BCG a los niños infectados con el VIH asintomáticos.^{1,14}

En el periodo en que se administró la vacuna a los pacientes, la OMS recomendaba la aplicación de BCG en países en donde la prevalencia de tuberculosis es elevada, ya que el beneficio de la aplicación está por encima de los riesgos. También recomendaban que a los niños no vacunados que tuvieran síntomas de SIDA se difiriera la vacunación por el riesgo de enfermedad diseminada. Asimismo, esta vacuna no se administraba en países con baja prevalencia de tuberculosis.¹⁵

La enfermedad diseminada secundaria a vacuna de BCG se reporta con una frecuencia de 0.10 a 2 casos por 1 millón de niños vacunados, asociado sobre todo a inmunodeficiencias primarias, con inmunosupresión severa, y frecuentemente con un desenlace fatal.^{11,16,17,18} En nuestros pacientes no se reportó ningún caso de enfermedad diseminada secundaria a vacuna de BCG.

En pacientes con VIH/SIDA sin tratamiento antirretroviral la enfermedad localizada por vacuna de BCG se reporta en una frecuencia que oscila entre 2% a 24% de los casos.⁴ En nuestra población fue de 2.4%, lo que coincide con otros autores en población recibiendo TARAA.¹⁸ Existen diferentes criterios para definir y clasificar las complicaciones relacionadas con la vacuna de BCG.

De acuerdo con el Programa Expandido de Inmunizaciones en Sudáfrica la enfermedad local o regional por BCG se define con base en los siguientes datos: linfadenopatía ipsilateral axilar $\geq 15 \times 15$ mm; linfadenitis axilar ipsilateral supurativa; absceso en el sitio de inyección ≥ 10 mm, o pápula en el sitio de aplicación de la vacuna clínicamente significativa, o que no se ha resuelto.¹⁹

La BCGitis es una lesión caseificante en el sitio de inoculación de la vacuna. Se ha descrito tras un intervalo de tiempo que puede extenderse desde meses hasta años. La linfadenitis supurativa local y regional es rara, especialmente cuando el personal que la aplica está capacitado. De acuerdo con el curso natural, esta complicación tiene una resolución espontánea y puede aparecer desde 2 semanas posterior a la aplicación de la vacuna, hasta 24 meses después.²⁰ Los ganglios axilares ipsilaterales están involucrados en más de 95% de los casos. Sin embargo, ocasionalmente también lo están las cadenas cervicales o del nivel supraclavicular. Existen factores relacionados con la vacuna asociados con complicaciones de la misma, como

serían: reactogenicidad de la cepa, técnica de aplicación, dosis de la vacuna, edad al momento de la vacunación, y la respuesta inmunológica a la vacuna.¹

Talbot clasifica las complicaciones por BCG en: enfermedad regional que se caracteriza por úlcera persistente, absceso, fístula o linfadenopatía limitada al área de la inoculación; enfermedad extra regional localizada, que consiste en proceso infeccioso en un sitio anatómico como osteítis o un absceso cutáneo lejos del sitio de la inoculación; enfermedad diseminada en los cuales entran 3 de las siguientes condiciones:

1. Cultivo de BCG e identificación por métodos bioquímicos,
2. Evidencia de diseminación, ya sea por hemocultivo o mielocultivo positivos, o que se encuentre el proceso infeccioso en dos o más sitios lejos del área de la vacunación, ya sea por cultivos positivos o demostración histopatológica de bacilos ácido alcohol resistentes,
3. Presencia de un síndrome sistémico compatible con enfermedad por micobacterias.¹⁰

Hesseling y colaboradores proponen la siguiente clasificación pediátrica: enfermedad local por BCG, consiste en un absceso de ≥ 10 mm x 10 mm en el sitio de la aplicación de la BCG o ulceración grave de la cicatriz de BCG; enfermedad regional por BCG, cuando existe involucro de cualquier ganglio en el nivel regional como los niveles axilar, supraclavicular, cervical y en miembros superiores, el involucro de los ganglios incluyen crecimiento, supuración y formación de fístula; enfermedad distante que consiste en la presencia de BCG confirmada en al menos un sitio distante del área de vacunación (por ejemplo, secreciones pulmonares o líquido cefalorraquídeo); enfermedad diseminada en donde se confirma BCG en más de un sitio remoto y/o al menos un hemocultivo o mielocultivo positivo; Síndrome de Reconstitución Inmune por BCG, que se define como una enfermedad secundaria a BCG que se presenta en un niño infectado por VIH después de 3 meses del inicio de TARAA, con/sin pruebas inmunológicas o virales de reconstitución inmune; y enfermedad dual, la cual ocurre por *M. tuberculosis* y *M. bovis*.¹¹ Asimismo, en este estudio Hesseling y colaboradores proponen realizar un algoritmo para el diagnóstico de enfermedad por BCG en niños infectados con VIH, o con otro tipo de inmunodeficiencia, que se resume a continuación: realizar radiografía de tórax (anterior posterior y lateral), BAAR en jugo gástrico con cultivo, hemocultivo para micobacterias si se encuentra febril, biometría hemática completa, pruebas de función hepática basal para monitorear toxicidad y, si aplica, subpoblación de linfocitos y carga viral. Si se sospecha una enfermedad diseminada, se sugiere la realización de aspirado/biopsia de médula ósea, hemocultivo para micobacterias (incluso si el paciente se encuentra afebril), ultrasonido abdominal para linfadenopatías en el nivel intraabdominal, estudios radiológicos si se sospecha de osteítis. Asimismo, se indica que para la confirmación de BCG se realicen cultivos, métodos bioquímicos o moleculares.¹¹

Hesseling y colaboradores también mencionan la presencia de adenitis por BCG en más del 6% de una

población pediátrica en Sudáfrica infectada por VIH, con una incidencia de eventos sistémicos o diseminados estimados en 992 por cada 100 000 niños. Esta adenitis se documentó en niños con una progresión rápida durante el primer año de vida, con una media de edad de presentación entre los 7 y los 8 meses, y una mortalidad arriba de 70%.^{3,21}

Nuttall y colaboradores señalan que 6% de sus pacientes infectados con VIH, que recibieron vacuna de BCG al nacimiento, desarrollaron complicaciones posterior al inicio de TARAA. Dichos autores reportaron abscesos en el sitio de la aplicación de la vacuna en el 41% de los casos,¹⁸ a diferencia de nuestra serie, en la que solo 1 de los pacientes presentó absceso (14.2%), siendo más frecuente la presencia de adenopatías y adenomegalias.

En una revisión sistemática, Azzopardi revisó 69 casos confirmados de enfermedad por BCG diseminada en niños infectados por VIH, los cuales tuvieron una elevada tasa de mortalidad. Sin embargo, la causa de fallecimiento no siempre fue atribuible a enfermedad diseminada, ya que en varios casos se describió la presencia de sepsis y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.²²

Besnard y colaboradores reportaron 10 casos de pacientes infectados por el VIH con complicaciones secundarias a la administración de la vacuna BCG de los cuales 7 cursaron con enfermedad localizada, y 2 con enfermedad diseminada. No se menciona si los niños estaban bajo TARAA. No obstante, se reportó mortalidad en todos los casos entre el año y los 4 años de edad, aunque no se pudo establecer la infección por BCG como causa de la defunción.¹⁵

Una de las complicaciones durante el inicio del TARAA es el Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI). Este se define como: la presentación de una reacción paradójica con deterioro clínico temporal –ya sea con síntomas o signos nuevos, o empeoramiento de los previos, o incluso datos radiológicos nuevos– la cual es secundaria a la restauración de la capacidad de montar una respuesta inmune inflamatoria, ocasionando que la enfermedad se complique con otros signos y síntomas. Se ha observado esta respuesta en pacientes bajo tratamiento antifímico que inician con TARAA, misma que se define como SRI a TB.²³ Otros autores describen como SRI a BCG en pacientes con síntomas (adenopatías o supuración) que coinciden con una marcada disminución de los niveles de RNA y un incremento en el porcentaje de CD4 como resultado de una restauración del sistema inmune. En algunos reportes se estima en un 2%.⁵ Smith y colaboradores definen el diagnóstico de SRI en los pacientes con las siguientes características: presentación nueva sintomática de infecciones con patógenos previamente reportados asociados con SRI en la literatura pediátrica o de adultos; reacción nueva a BCG; reemergencia o exacerbación de tuberculosis; exacerbación de enfermedades previas.⁹

En nuestra revisión observamos que, en 5 pacientes, la sintomatología coincidió con valores plasmáticos de ARN-VIH elevados, y todos los pacientes tenían más de 3 meses con TARAA, y de acuerdo a la definición propuesta por Hesseling, los pacientes del presente estudio cursaron con SRI ya que tenían más de 3 meses de inicio del TARAA. Esto también coincide con las definiciones propuestas por

los autores previamente mencionados.^{9,11}

Para la mayoría de nuestros pacientes, el manejo fue conservador y ninguno presentó complicaciones, a diferencia de la serie que reportó Puthanakit, en donde la mayoría de los sujetos del estudio recibieron tratamiento antifímico además del TARAA, no reportándose ninguna defunción.⁵

Las reacciones adversas de tipo local a la administración de la vacuna BCG son más comunes que las sistémicas, las cuales son raras y pueden incluir la presencia de osteomielitis y enfermedad diseminada, según lo reportado por Deeks y colaboradores.¹⁶ En el presente trabajo ningún paciente cursó con enfermedad diseminada.

El manejo clínico de la enfermedad por BCG es difícil y controversial, e incluso se complica por la resistencia inherente de *M. bovis* a la pirazinamida, así como por la emergencia de resistencia adicional durante un tratamiento inapropiado.^{2,3,5} No hay guías de tratamiento estándar, algunos autores sugieren la observación estrecha durante los primeros tres meses de inicio del manejo antirretroviral para detectar o descartar complicaciones locales o diseminadas.⁵

Hesseling y colaboradores proponen unas guías preliminares para el manejo en las cuales recomiendan –en caso de sospecha o confirmación de enfermedad por BCG– iniciar tratamiento antifímico y considerar el tratamiento quirúrgico, seguimiento durante 2 a 4 semanas, revisar interacciones entre TARAA y antifímicos, y monitorizar toxicidad por medicamentos.¹¹

En los reportes de la literatura se menciona que, cuando se identifique linfadenitis supurativa, la excisión quirúrgica puede ser necesaria cuando falle la biopsia por aspiración. No se ha mostrado algún beneficio si se inicia manejo antifímico posterior a la excisión quirúrgica. Se ha descrito el manejo quirúrgico cuando existen otras complicaciones como adenitis fluctuante, fistulización, y posiblemente ganglios linfáticos > 1.5 cm de diámetro. Sin embargo, se requiere más evidencia científica para sustentar la realización de procedimientos quirúrgicos.^{11,20,18,24}

En 2007, la OMS recomendó no aplicar la vacuna de BCG a recién nacidos de madres infectadas con VIH, por el riesgo de enfermedad diseminada. No obstante, recomendó aplicarla en países endémicos en donde el beneficio de la administración de la vacuna es mayor.^{3,25} Asimismo, reconoció la dificultad para identificar a los pacientes infectados con VIH al nacimiento, por lo que menciona que esta vacuna debe darse a todos los niños, independientemente de si están expuestos al VIH. En cuanto a los países en donde puede realizarse un diagnóstico temprano, esta vacuna se tendría que diferir.²⁵

La principal limitante del presente reporte es su condición de estudio retrospectivo, con las dificultades inherentes al mismo durante la obtención de la información de un expediente clínico.

Las recomendaciones emitidas en la NOM-036¹⁴ en México datan de algunos años atrás, por lo que sería recomendable realizar un consenso con respecto a la decisión de no vacunar con BCG al hijo de madre infectada con VIH hasta excluir el diagnóstico de infección por el VIH.

Se puede concluir que, a todo niño al que se le inicie

TARAA y que tenga el antecedente de vacunación con BCG se le deberá vigilar clínicamente durante los primeros me-

ses de inicio del tratamiento, por la posibilidad de desarrollo de enfermedad local, regional, o diseminada por BCG.

Referencias

- Manual de vacunación 2008-2009. Consejo Nacional de Vacunación. http://www.censia.salud.gob.mx/interior/vacunacion/vacunacion_index.html
- Mansoor, *et al.* "HIV-1 infection in infants severely impairs the immune response induced by Bacille Calmette-Guérin Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199: 982-90.
- Hesseling AC, *et al.* "Disseminated bacilli Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants". *Bull World Health Organ* 2009; 87: 505-511.
- Moss WJ, Clemens CJ, Halsey NA. "Immunization of children at risk of infections with human immunodeficiency virus". *Bull World Health Organ* 2003; 81: 61-70.
- Puthanakit T, Oberdorfer P, Punjaisee S, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. "Immune reconstitution syndrome due to Bacillus Calmette-Guérin after Initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection". *CID* 2005; 41: 1049-1052.
- Cohen JM, Whittaker E, Walters S, Lyall H, Tudor-Williams, Kampmann B. "Presentation, diagnosis and management of tuberculosis in HIV-infected children in the UK". *HIV Medicine* 2008; 9(5): 277-284.
- Programa Nacional de TB. "Magnitud y trascendencia (Epidemiología). Guía práctica para la atención de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes." http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/WEB/descargas1/MATERIALES/T%C3%89CNICOS/guia_pediatria.pdf
- Dirección General Adjunta de Epidemiología. SSA. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. <http://www.sinave.gob.mx>.
- Smith K, *et al.* "Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy". *AIDS* 2009; 23: 1097-1107.
- Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. "Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: Case report and review". *CID* 1997; 24: 1139-1146.
- Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Scaf HS, *et al.* "Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children". *CID* 2006; 42(15 February): 548-558.
- "CDC 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age". *MMWR* 1994; 43.
- WHO. *TB/HIV: A clinical manual*. 2nd. Edition. Department of HIV/AIDS. Department of Child and Adolescent Health and Development, 2004.
- Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.
- Besnard M, Sauvion S, Offredo C, Gaudelus J, Gaillard JL, *et al.* "Bacillus Calmette Guérin infection after vaccination of human immunodeficiency virus-infected children". *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 :993-997.
- Deeks S, *et al.* "Serious adverse events associated with Bacille Calmette-Guérin v"accine in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 538-541.
- Goraya JS, Viridi VS. "Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis". *Postgrad Med J* 2002; 78: 327-329.
- Nuttall JJ, Davies MA, Hussey GD, Eley BS. "Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy". *Int J Infect Dis* 2008; 12: e99-105.
- Western Cape Department of Health. "Intradermal BCG immunization: information for health workers about the use of intradermal BCG (bacille Calmette-Guérin) vaccine against tuberculosis in the Expanded Programme on Immunization in South Africa". www.capecapegateway.gov.za/eng/your_life/
- Agusti RS, Santaolalla EP, Pérez TA, Otero RC, Santos DM, Asensi BF. "BCGitis en lactante con inmunodeficiencia adquirida". *Revista de Enfermedades Infecciosas en pediatría* 2008; 21 (83): 90-93.
- Hesseling AC, Caldwell J, Cotton MF, Eley BS, Jaspan HB, *et al.* "BCG vaccination in South African HIV-exposed infants –risks and benefits". *S Afr Med J* 2009 99(2): 88-91.
- Azzopardi P, Bennett CM, Graham M, Duke T. "Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review". *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (11): 1331-1344.
- WHO. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. 2006.
- Dunkley-TJ, Pierre RB, Steel-DJ, Palmer P, Davis D, *et al.* Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis and Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected children on Antiretroviral Therapy in Jamaica. *West Indian Med J* 2008; 57(3): 302.
- WHO. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. 2008. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised.