

ENFERMEDAD INDUCIDA POR VACUNA BCG EN PACIENTES CON INFECCIÓN VERTICAL POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Luigina Siciliano, Yanell García, María Graciela López, Diana López, Gerardine García, Hanny Sanchez, María Elena Goncalves, Marlinka Moy.

Recibido: 10-8-2011
Aceptado: 15-9-2011

RESUMEN

Introducción. Aunque la vacuna BCG puede disminuir la severidad de la tuberculosis, su aplicación en pacientes con infección VIH, conlleva un riesgo potencial de enfermedad por *Mycobacterium bovis*.

Objetivo. Determinar las complicaciones inducidas por vacuna BCG en pacientes con infección vertical por VIH.

Método. Se realizó un estudio clínico y transversal. Se incluyeron pacientes con infección VIH de transmisión perinatal del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos", (Caracas-Venezuela), entre 1999 y 2010 que fueron vacunados con BCG. La información registrada incluyó presencia de complicaciones vacunales, edad para ese momento y cuando se realizó el diagnóstico VIH, condición inmunológica, tratamiento y evolución. El análisis estadístico se realizó mediante pruebas descriptivas.

Resultados. Se evaluaron 96 pacientes, de los cuales 16,7%(n=16) tuvo complicación: con enfermedad local o regional 14,6%(14/96) específicamente adenitis 100%(14/14), absceso o fistula 28,6%(4/14) y úlcera 7,1%(1/14); con enfermedad distante o diseminada 2,1%(2/96). La media de la edad al momento de la complicación fue 0,7±0,4 años y para ese momento 81,3%(13/16) tenía inmunosupresión. En 7,3%(7/96) de los pacientes, el diagnóstico VIH se realizó por la complicación. Con tratamiento antirretroviral de alta eficacia y terapia médica o quirúrgica para la complicación, el 87,5%(14/16) de los pacientes tuvo evolución satisfactoria. La mortalidad asociada a la vacuna se registró en 1,1%(1/96) y ocurrió en un paciente con enfermedad diseminada e inmunosupresión grave.

Conclusiones. Las complicaciones ocurrieron en 16,7% de los pacientes: hubo enfermedad local/regional en 14,6% y enfermedad distante/diseminada en 2,1%. La mayoría de los pacientes complicados tenía inmunosupresión. El tratamiento médico apropiado para el virus y para el *Mycobacterium bovis* y en algunos casos también resección quirúrgica condujo a evolución satisfactoria en 87,5% (14/16). La mortalidad por enfermedad diseminada ocurrió en 1,1%.

Palabras clave: Vacuna BCG, complicaciones, infección VIH vertical, tratamiento antirretroviral.

SUMMARY

Background. Although the BCG vaccine can reduce the severity of tuberculosis, its application in patients with HIV infection involves a potential risk of disease due to *Mycobacterium bovis*.

Objective. To determine BCG vaccine-induced complications in patients with vertical HIV infection.

Method. A clinical cross-sectional study was performed. Patients with perinatal-acquired HIV infection attended at Hospital de Niños "J. M. De los Ríos" (Caracas - Venezuela), between 1999-2010 and who were vaccinated with BCG were included. Recorded data included: presence of vaccine complications and age at that time, age at time of HIV diagnosis, immune status, treatment and outcome. Statistical analysis was done using descriptive tests.

Results. 96 patients were included, of whom 16.7% (n=16) had complications: 14.6% (14/96) with local or regional findings, specifically 100% (14/14) adenitis, 28.6% abscess or fistula and 7.1% ulcer; 2.1 (2/96) had distant or disseminated disease. Average age at time of complication was 0.7 ± 0.4 years. At that time 81.3% (14/16) had immunosuppression. HIV diagnosis was made because of the complication in 7.3% (7/96) With highly active antiretroviral therapy and medical or surgical therapy for the complication, 87.5% (14/16) of patients had satisfactory outcome. The vaccine-associated mortality was 1.1% (1/96) and occurred in a patient with disseminated disease and severe immunosuppression.

Conclusions. Complications occurred in 16.7% of recipients: disease was local or regional in 14.6%, mainly axillary adenitis and distant disease or disseminated in 2.1%. Appropriate medical treatment for the virus and *Mycobacterium bovis* and in some cases, surgical resection resulted in satisfactory outcome in 87.5% (14/16) of patients. Mortality due to disseminated disease occurred in 1.1%.

Keywords: BCG vaccine, complications, vertical HIV infection, antiretroviral therapy

INTRODUCCIÓN

El incremento de la incidencia y la prevalencia mundial de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en las últimas 3 décadas ha traído en consecuencia la reemergencia de la tuberculosis, enfermedad que también constituye un grave problema de salud pública (1-3). La dificultad para su diagnóstico y tratamiento específico ha obli-

gado a la revisión de las estrategias preventivas, como una de las herramientas más importantes para su control. (2-4)

Actualmente, la vacuna Bacilo Calmette-Guérin (BCG) es la única disponible contra la tuberculosis y se encuentra incorporada en el Programa Ampliado de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1974, con la recomendación de aplicación durante el primer mes de vida en los países con tasas de prevalencia elevada, como es la situación de Venezuela (5-8). Aunque no evita el riesgo de adquirir el microorganismo, las evidencias señalan que su administración en la población sana previene la infección meningea y otras formas diseminadas de la enfermedad (9-13). No obstante, los pacientes con alguna condición inmunosupresora de base tienen un riesgo elevado de complicaciones,

Servicio de Infectología. Hospital de Niños "J. M de los Ríos".
Caracas, Venezuela.

Autor Corresponsal:
Luigina Siciliano. luigina.siciliano@gmail.com

por cuanto la vacuna contiene formas vivas atenuadas de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) (5,14-24).

El primer pronunciamiento de la OMS en relación con la vacuna BCG en pacientes con infección VIH de transmisión vertical fue emitido en el año 1987, y en esa oportunidad se recomendaba para pacientes que vivían en zonas endémicas de tuberculosis, siempre que estuviesen asintomáticos al momento de su aplicación (3,6,25,26). Dos décadas después, los reportes sobre enfermedad diseminada por BCG en pacientes con infección VIH que se encontraban asintomáticos en el momento de su aplicación, obligaron a revertir esta recomendación (23,27,28). En este sentido, desde principios del año 2007, la OMS no recomienda la administración de la vacuna en pacientes con diagnóstico confirmado, independientemente de los hallazgos clínicos del paciente (27). Paralelamente a este lineamiento, también señaló la importancia de definir algunos factores específicos en cada región geográfica, que podrían influir en la decisión de aplicación de dicha recomendación, entre ellos el acceso a la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE), que permita la mejoría del sistema inmunológico del paciente (27).

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos adversos relacionados con la vacuna BCG en pacientes con diagnóstico de infección vertical por VIH.

MÉTODO

Se realizó un estudio clínico y transversal, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de infección VIH de transmisión vertical atendidos a la Unidad VIH del Servicio de Infectología del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos", Caracas, Venezuela, entre los años 1999 y 2010. Se incluyeron únicamente aquéllos que recibieron la vacuna BCG (documentada a través del reporte en la tarjeta de inmunizaciones o por la presencia de cicatriz en el sitio de aplicación) y que además acudieron regularmente al control, con seguimiento mínimo de 6 meses. A partir de 1999 todos los pacientes de la consulta tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral de alta eficacia, mediante el programa nacional de VIH del Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela.

En el seguimiento de los pacientes se registró la presencia de complicación atribuible a la vacuna. El diagnóstico de infección por *M. bovis* fue realizado usando parámetros clínicos, microbiológicos (coloración de Zielh-Neelsen y cultivo) e histopatológicos.

La información de los pacientes incluidos fue obtenida en cada evaluación y almacenada eventualmente en la Base de Datos propia de la Unidad (creada mediante el programa Microsoft Access)

Los datos obtenidos fueron: sexo, edad al momento de la aplicación de la vacuna, conocimiento de la condición materna de infección VIH al momento de la aplicación de la vacuna (por parte del personal de salud), edad al momento del

diagnóstico de infección VIH, presencia de complicación o enfermedad atribuible a la vacuna, tipo de complicación, edad para el momento de la complicación, presencia de inmunosupresión al momento de la complicación, presencia de tratamiento antirretroviral de alta eficacia al momento de la complicación, tipo de tratamiento requerido para la complicación y evolución clínica.

La condición inmunológica fue considerada en base al nivel sanguíneo de linfocitos T CD4+ acorde a la edad (29). En los pacientes menores de 5 años se consideró inmunosupresión cuando los valores eran menores de 25% e inmunosupresión grave cuando eran menores de 15%. En los pacientes de 5 o más años se consideró inmunosupresión cuando los valores eran menores de 500 células/mm³, e inmunosupresión grave cuando eran menores de 200 células/mm³.

La complicación vacunal o enfermedad inducida por BCG fue clasificada en local/regional o distante/diseminada (23). La enfermedad local/regional fue definida con ulceración profunda o absceso de tamaño $\geq 1 \times 1$ cm en el sitio de aplicación o ganglio ipsilateral (en región axilar, supraclavicular o cervical) con aumento de volumen, supuración o formación de fístula, no explicable por otras causas. La enfermedad distante/diseminada fue definida con compromiso de una o más zonas lejanas al sitio de la aplicación de la vacuna (como tracto respiratorio, sistema nervioso central, tracto urinario o sistema osteoarticular).

El síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica se consideró cuando las manifestaciones de enfermedad por BCG aparecen en los 3 meses después del inicio de TARVAE, generalmente con la evidencia de mejoría de la condición inmunológica (23).

El análisis estadístico se realizó con la determinación de medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y la frecuencia en porcentaje para las variables cualitativas.

RESULTADOS

De los 96 pacientes incluidos, 52,1% (50/96) era del sexo femenino y 47,9% (46/96) del sexo masculino. La media aritmética de la edad del diagnóstico de infección vertical VIH de los 96 pacientes fue $2,1 \pm 1,6$ años.

La edad para el momento de la aplicación de la vacuna fue identificada en 89 pacientes y se encontró que en 85,4% (76/89) fue en el período neonatal y 14,6% (13/89) posteriormente, pero durante los primeros 6 meses de vida.

El conocimiento del diagnóstico de exposición o infección VIH perinatal, por parte del personal de salud al momento de aplicación de la vacuna, se identificó en 90 casos y se encontró que en 93,3% (84/90) lo desconocía.

Las complicaciones relacionadas con la vacuna se identificaron en 16,7% de los pacientes incluidos (16/96). La media aritmética de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de la complicación fue $0,7 \pm 0,4$ años. Las complicaciones locales y regionales se presentaron en 14,6%

(14/96): 14 pacientes con adenitis axilar (100%), 4 con absceso local (28,6%) y 1 con úlcera en el sitio de la aplicación (7,1%). Las complicaciones distantes y enfermedad diseminada se encontraron en 2,1% (2/96). Ambos pacientes también cursaron con adenitis axilar. Aunque en estos dos pacientes no se logró documentar el microorganismo en sangre, las manifestaciones aparecieron cronológicamente cercanas al momento de la aparición de los síntomas locales o regionales y ninguno tenía contacto epidemiológico con alguna persona enferma de tuberculosis activa.

La presencia de inmunosupresión se encontró en 81,3% (13/16) de los pacientes complicados; la inmunosupresión fue grave en los pacientes que presentaron enfermedad distante o sistémica.

Todos los pacientes evaluados tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral de alta eficacia al momento del diagnóstico de la infección VIH.

En 7,3% (7/96) de todos los pacientes incluidos, el diagnóstico de infección por VIH se hizo por la aparición de la complicación.

De todos los pacientes evaluados y que iniciaron tratamiento antirretroviral de alta eficacia, 6,3% (6/96) presentó el síndrome de reconstitución inmunológica con manifestaciones locales o regionales (las cuales aparecieron al mejorar la condición inmunológica que estaba comprometida en todos los casos). Este grupo representó 37,5% de los pacientes complicados (6/16), los cuales tuvieron evolución favorable después de la indicación de la terapia específica para el *M. bovis*.

Para el control de la complicación todos iniciaron tratamiento médico específico contra *M. bovis*, mientras que en 56,3% (9/16) fue necesario además tratamiento quirúrgico.

En el seguimiento de los pacientes que presentaron alguna complicación vacunal se encontró que al final del estudio sobrevivía el 87,5% (14/16), con tiempo promedio de supervivencia de $4,4 \pm 3,2$ años. Al precisar la causa de muerte en los dos fallecidos, se encontró que en uno de ellos estuvo relacionada directamente con la diseminación del microorganismo vacunal. En este caso se encontró inmunosupresión grave en el momento de la complicación y el deceso sobrevino a la edad de 13 meses, aproximadamente 7 meses después de la indicación de la terapia (tanto para VIH como para *M bovis*), tiempo en el cual no se obtuvo la mejoría esperada. En el otro paciente fallecido, la enfermedad relacionada con la vacuna se manifestó únicamente como adenitis axilar y el tratamiento indicado para ambos microorganismos permitió la mejoría clínica e inmunológica. No obstante, después de 9 meses del inicio de la terapia y a la edad de 27 meses, presenta episodio brusco de enfermedad respiratoria aguda por broncoaspiración, situación que condujo al paciente a la muerte. Por tanto, la mortalidad relacionada con la enfermedad inducida por vacuna ocurrió en el 1,1% (1/96) de los pacientes.

El otro paciente con enfermedad diseminada no fallecido recibió tratamiento antirretroviral y terapia específica para el

M. bovis con evolución clínica e inmunológica satisfactoria y para el momento del cierre del estudio tenía un tiempo de supervivencia de 8 años y 2 meses.

DISCUSIÓN

Con la epidemia global de infección por el VIH también se han incrementado significativamente las cifras de tuberculosis, como infección oportunista asociada (1-4). Los países con mayores tasas de prevalencia, generalmente son los mismos que tienen mayor frecuencia de infección VIH y a su vez, afrontan grandes dificultades para la implementación de las medidas de prevención de la transmisión vertical del virus (1,2,23,27,30). Desde hace varias décadas, en Venezuela y en la mayor parte de países de América Latina que comparten dichas características epidemiológicas, la vacuna BCG ha estado incluida en el esquema de vacunación pediátrico y rutinariamente se aplica al nacer.

Para los pacientes con exposición o infección VIH perinatal, la recomendación inicial de la OMS en países con una elevada carga de tuberculosis era mantener la indicación de la vacuna, para ser aplicada lo antes posible después del nacimiento, siempre que el neonato estuviese asintomático. (3,25) Sin embargo, varios reportes posteriores, que demostraron riesgo de enfermedad diseminada en los pacientes vacunados al nacer, en momentos de ausencia de manifestaciones clínicas (6,27,29,31), obligaron a la revisión de este lineamiento. Actualmente la OMS no recomienda su aplicación en pacientes con infección VIH confirmada, independientemente de las condiciones clínicas (27,30). No obstante, también se señala que esta decisión requiere del análisis de otros factores con escenarios diferentes, en los cuales el riesgo de no administrar o de diferir la vacuna es mayor al riesgo derivado por su aplicación (27). Entre tales factores se incluyen la prevalencia de tuberculosis y de infección VIH en la población, la cobertura y la eficacia de las intervenciones para prevenir la transmisión vertical del virus, la capacidad de seguimiento de los vacunados, la capacidad de lograr un diagnóstico virológico precoz en los primeros seis meses de vida y la posibilidad de acceso a TARVAE, con lo cual se lograría la recuperación y el mantenimiento de la condición inmunológica del paciente (27).

Las limitaciones para la identificación de las mujeres embarazadas con infección por VIH, con el consecuente desconocimiento del estatus materno al momento del nacimiento, impide la posibilidad de implementar las medidas para la prevención de la transmisión perinatal del virus (32) y para el seguimiento adecuado, aspecto fundamental para disminuir la posibilidad de infecciones oportunistas. En la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio (93,3%) se desconocía el estatus infeccioso de la madre al momento de la aplicación de la vacuna, en consecuencia la condición de exposición perinatal al virus del paciente. Aunque estos pacientes que resultaron infectados fueron vacunados inadvertidamente

te la vacunación sin conocer el estatus infeccioso de la madre, produjo el beneficio de haber vacunado a una enorme cantidad de otros neonatos no infectados. Es por esto que en zonas donde la tuberculosis tiene elevados índices de prevalencia, cuando se desconozca la condición serológica para VIH de la madre, la OMS recomienda colocar la vacuna al nacer, ya que al diferirla pondría a riesgo a una mayor proporción de pacientes no infectados por el virus. Sin embargo, también conlleva la necesidad de precisar el estatus infeccioso materno, que permitiría un adecuado seguimiento de los pacientes con exposición perinatal al virus. En los casos en los cuales se confirmara la transmisión vertical se requiere la condición de acceso a TARVAE, la cual afortunadamente se encuentra disponible en el país.

Las complicaciones reportadas relacionadas con la administración de vacuna en pacientes con infección VIH, tienen un rango muy amplio que oscila entre 0,2 y 24%, (6,10,11,23,28) variabilidad que probablemente dependa de varios factores, entre los cuales se debe mencionar el tipo de cepa utilizada en su elaboración. Entre las vacunas más reactogénicas se han incluido las cepas Pasteur y Danish, utilizadas en Argentina y Suráfrica respectivamente, países de donde proceden los reportes que influyeron en el cambio de la recomendación vacunal por parte de la OMS (27). Contrariamente, en países como Brasil y Tailandia, en donde se utilizan cepas menos reactogénicas (vacuna japonesa y Moreau) y donde existen adecuados sistemas de vigilancia epidemiológica de infección VIH y tuberculosis, no se han señalado casos de enfermedad diseminada por el microorganismo vacunal (10,27,30). En los pacientes incluidos en este estudio, en donde con mucha probabilidad la vacuna aplicada sea derivada de la cepa Danish, que usualmente es la que se aplica en Venezuela, se encontró un 16,7% de pacientes complicados, cifra que se encuentra dentro del rango reportado en otros estudios (3,6,10,11,19,26,31,33,34).

Entre las complicaciones de la vacuna descritas con mayor frecuencia, tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes, se encuentran fundamentalmente los hallazgos cercanos al sitio de la aplicación (5,10,11,19,24,27). Entre los pacientes de este estudio el 14,5% presentó manifestaciones locales o regionales, los cuales con tratamiento apropiado todos evolucionaron satisfactoriamente. Por otro lado, la frecuencia de manifestaciones distantes o diseminadas relacionadas con el *M bovis* vacunal es difícil de precisar, debido a que el diagnóstico requiere la disponibilidad de pruebas de diagnóstico específicas que con frecuencia son de difícil acceso. Los diferentes reportes disponibles sobre este tipo de complicaciones sistémicas en pacientes con infección VIH (19,21,27) alertan sobre la necesidad de mantener un alto índice de sospecha, fundamentalmente en aquellos que presentan deterioro inmunológico. En este estudio se encontró una frecuencia de 2,1% de pacientes con enfermedad diseminada, cifra que corresponde a dos pacientes que tenían inmunosupresión grave al momento de la aparición de la

complicación. Con terapia específica (tanto para la complicación como para la infección VIH) uno de ellos logró la recuperación de su condición inmunológica y mantiene una supervivencia mayor de 8 años para el momento del cierre del estudio. Esta observación señala la importancia del tratamiento apropiado que incluya esquemas antirretrovirales de alta eficacia para prevenir complicaciones y evitar un desenlace fatal. No obstante, en el otro paciente ocurrió el deceso poco tiempo después del inicio de la terapia específica para ambas infecciones y antes de lograr la recuperación inmunológica. Sobre la base de este hallazgo se debe enfatizar la importancia de evitar alcanzar la condición de inmunosupresión, particularmente la forma grave, porque aun cuando se disponga de TARVAE, la obtención de una respuesta adecuada requiere como mínimo varios meses (29).

Todas las pautas sobre la infección VIH en pediatría señalan la importancia de un diagnóstico definitivo precoz de los pacientes con exposición perinatal. Se recomienda inicio de TARVAE en todos aquellos menores de un año de edad con diagnóstico confirmado e independientemente de las condiciones clínicas, inmunológicas y virológicas (29). En este estudio se encontró que en algunos pacientes (7,3%) el diagnóstico de la infección VIH se realizó por la presencia de la complicación vacunal. Este hallazgo requiere una reflexión sobre la importancia de investigar el estatus infeccioso materno en aquellos embarazos no controlados o controlados inadecuadamente, en los cuales, al igual de lo recomendado para sífilis, debe realizarse preferiblemente antes del egreso hospitalario, de modo que se pueda planificar un adecuado seguimiento del recién nacido.

Los pacientes con compromiso inmunológico que inician TARVAE, pueden presentar, cuando se incrementa el valor de linfocitos T CD4+, el denominado Síndrome de Reconstitución Inmunológica (23,29,35), en el cual existe intensificación de manifestaciones clínicas secundarias a infecciones, que estaban presentes antes de la terapia, pero no eran evidentes debido fundamentalmente a la presencia de inmunosupresión. Después del inicio del tratamiento antirretroviral en los pacientes incluidos en este estudio, el 6,3% presentaron manifestaciones de enfermedad local o regional, cifra que corresponde al 37,5% de los pacientes complicados. Con tratamiento específico, todos tuvieron evolución satisfactoria, por tanto, esta observación simplemente resalta la importancia de un adecuado seguimiento de los pacientes después del inicio del tratamiento antirretroviral, en particular de aquellos que recibieron la vacuna BCG.

En Venezuela, el escenario que se presenta con mayor frecuencia y que generalmente enfrenta el pediatra es aquél en el que se desconoce el estatus VIH de la madre al momento del nacimiento. En este caso, la OMS recomienda seguir aplicando la vacuna, debido a que se estima que los riesgos son mucho menores que los beneficios. No obstante, también debe enfatizarse la importancia de precisar lo antes posible la condición materna, factor que permitiría la identificación precoz y

manejo adecuado de los pacientes que resultaran infectados.

REFERENCIAS

- 1) Chintu C, Mwaba P. Tuberculosis in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(5):477-484.
- 2) Popielska J, Marczyńska M, Dobosz S, Szczepanska M. Tuberculosis in HIV Infected Children. *Epidemiol* 2006;60(1):65-70.
- 3) Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV infected children. *Vaccine* 2007; 25:14-18.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for healthcare professionals on preventing and treating opportunistic infections in HIV-infected and HIV-exposed children. *MMWR* 2009;58(No. RR-11):19-24.
- 5) Goraya J, Viridi V. Bacille Calmette-Guerin Lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002; 78:327-329.
- 6) Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, 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.
- 7) Gerard MP, Froth U, Kieny MP. A review of vaccine research and development of tuberculosis. *Vaccine* 2005; 23:5725-5731.
- 8) Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination of childhood tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assesment of cost effectiveness. *Lancet* 2006; 367:1173-1180.
- 9) Barreto M., Pereira S., Ferreira A. BCG Vaccine: Efficacy and Indications for Vaccination and Revaccination. *J Pediatr* 2006; 82:45-54.
- 10) Moss W, Clements C, Halsey N. Immunization of Children at Risk of Infection with Human Immunodeficiency Virus. *Bull World Health Organ* 2003;81(1):61-70.
- 11) Serpe J, Schmitz V, Lepage P. Vaccinations in HIV-Infected Children. *Rev Med Liege* 2005;60(12):923-930.
- 12) Lodha R, Kabra S. Contraindications to vaccination in children. Mainly Immunosuppression and a History of Severe Reactions. *Prescrire Int* 2003;12(65):103-107.
- 13) Hofstadler G, Schmitt K, Tulzer G, Binder L, Brandstetter B. BCG Lymphadenitis in an HIV-Infected Child 9.5 Years after Vaccination. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12(9):677-680.
- 14) Grange J. Complications of Bacille Calmette-Guerin (BCG) Vaccination and Immunotherapy and their Management. *Commun Dis Public Health* 1998;1(2):84-8.
- 15) Dangoisse C, Song M. Management of Cutaneous Complications of BCG Vaccine. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117(1):45-51.
- 16) Talbot E, Perkins M, Silva S, Frothingham R. Disseminated Bacille Calmette-Guerin Disease after Vaccination: Case Report and Review. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1139-1146.
- 17) Acar M, Padilla M, Palencia A, Santa J, Ramos J, Rodríguez E, et al. Linfadenitis posterior a Vacunación con el Bacilo Calmette-Guerin. Comunicación de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2005; 14(3): 136-141
- 18) Quian J, Picón T, Galazka J, Gutiérrez S, Caffetatta M L, Rodríguez I, et al. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en Niños: Formas Graves de Enfermedad por BCG. *Rev Enferm Infecc Ped* 2000;14(54):62-67.
- 19) Sardi F, Casanueva E, Barboni G, Gregorio G, Gazpio M. Disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) Infection in Argentine AIDS Children. *Int Conf AIDS* 2002;14:7-12.
- 20) Deesk S, Clark M, Scheifele D, Law B, Dawar M, Ahmadipour N, et al. Serious Adverse Events Associated with Bacille Calmette-Guerin Vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2005;2(6):538-541.
- 21) Puthanakit T, Oberdorfer P, Punjaisee S, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune Reconstitution Syndrome Due to Bacillus Calmette-Guerin after Initiation of Antiretroviral Therapy in Children with HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):1049-1052.
- 22) Siberry GK, Tessema S. Immune Reconstitution Syndrome Precipitated by Bacille Calmette-Guerin after Initiation of Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(7):648-649.
- 23) Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guerin Vaccine-Induced Disease in HIV Infected and HIV-Uninfected Children. *CID* 2006; 42:548-558.
- 24) Natera I, Suárez JA, Siciliano L, Longa I, Vélez A, Ferraro S, et al. Complicaciones de la BCG en Pacientes Pediátricos con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Bol Venez Infectol* 1998; 8(11):76.
- 25) World Health Organization. BCG vaccine. WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79:27-38. [Serie en Internet]. [citado 17 Abr 2011]. Disponible en: www.who.int/wer
- 26) Von Reyn CF. Routine Childhood Bacille Calmette Guérin Immunization and HIV Infection. *CID* 2006;42:559-561.
- 27) World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(3):17-24. Disponible en www.who.int/wer. Consultado: 17 de abril de 2011
- 28) Fallo A, Torrado L, Sánchez A, Cerquerio C, Shadgrosky L, López E. Delayed complications of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination in HIV-infected children: International AIDS Society Conference, Rio de Janeiro, 24-27 julio 2005. Disponible en [http://www.ias-2005.org/planner/Presentations /ppt/749.ppt](http://www.ias-2005.org/planner/Presentations/ppt/749.ppt). Consultado: 17 de abril de 2011
- 29) Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Agosto 16, 2010; pp 1-219. Disponible en [http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines .pdf](http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf). Consultado: 17 de abril de 2011
- 30) World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85(5):29-36. Disponible en www.who.int/wer. Consultado: 17 de abril de 2011
- 31) Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, Whitelaw A, Schaaf HS, et al. Disseminated bacilli Calmette Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organization* 2009; 87:505-811.

- 32) Siciliano L, López MG, Valery F, López DA, Navas R, Ramírez S, et al. Fallas en la Implementación de Medidas de Prevención de Transmisión Vertical de la Infección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Arch Venez Puer Ped 2006; 69(Suppl 1):85.
- 33) Hesseling AC, Cotton MF, von Reyn CFGraham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12(12):1376-1379.
- 34) De Souza R, Medina-Acosta E. Disseminated BCG Disease and the full contraindication to BCG vaccination for children exposed to and/or infected by HIV. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13(9):1188-1189.
- 35) Gamboa JR, Morales DM, Pavia N, Villalobos CP. Complicaciones secundarias a la vacuna de BCG en niños con tratamiento antirretroviral altamente activo Enf Inf Microbiol 2011; 31(1):11-16.