

# Eventos adversos sistémicos post-vacuna BCG. Serie de casos pediátricos

## Systemic adverse events post-BCG vaccine. Pediatric case series

Norma Edith González<sup>1</sup>, Víctor Oscar Pawluk<sup>1</sup>, Edith Macha Marin<sup>1</sup>, María Inés Urtenche<sup>2</sup> y Martín Cassanelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>División Neumotisiología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5 de septiembre de 2022 / Aceptado: 26 de enero de 2023

### Resumen

La vacuna BCG es clave para el control de la tuberculosis. En ocasiones se observan eventos adversos sistémicos causados por *Mycobacterium bovis* BCG; usualmente asociados a inmunodeficiencia. Describimos seis casos clínicos de niños vacunados con BCG al nacer, con complicaciones sistémicas post-vacunación. **Método:** Revisión de historias clínicas de pacientes con infección por *M. bovis* BCG atendidos en un hospital pediátrico, entre 2010 y 2019. **Resultados:** De 400 casos confirmados de infecciones por complejo *Mycobacterium tuberculosis*; ocho fueron identificados como *M. bovis* BCG; seis casos correspondieron a eventos adversos sistémicos post-vacuna BCG: dos con lesiones cutáneas a distancia, dos osteomielitis y dos infecciones generalizadas. En cinco de los seis pacientes se detectó una alteración de la respuesta inmune. Un paciente falleció por falla multiorgánica, uno se derivó y cuatro completaron 12 meses de tratamiento: dos meses de isoniazida, rifampicina, etambutol, y moxifloxacina, y 10 meses de isoniazida y rifampicina. Tuvieron buena tolerancia a los medicamentos, sin recaída a los dos años. **Conclusión:** La infección grave por *M. bovis* BCG es una rara complicación sistémica de la vacunación. Es razonable buscar defectos inmunológicos en los niños que desarrollan este tipo de eventos adversos.

**Palabras clave:** BCG; tuberculosis; eventos adversos; farmacovigilancia, diseminada; niños.

### Abstract

The BCG vaccine is key to tuberculosis control. Systemic adverse events caused by *Mycobacterium bovis* BCG are occasionally observed; usually associated with immunodeficiency. In this report we describe six cases of children vaccinated with BCG at birth, with post-vaccination systemic complications. **Method:** retrospective review of medical records of patients with *M. bovis* BCG infection treated in a pediatric hospital between 2010 and 2019. **Results:** Of 400 confirmed cases of *Mycobacterium tuberculosis* complex infection, eight identified as *M. bovis* BCG, six corresponded to systemic adverse events post-BCG vaccine: two distant skin lesions, two osteomyelitis and two generalized infections. An altered immune response was detected in five of the six patients. One patient died of multiorgan failure, one was referred and four completed 12 months of treatment: two months of isoniazid, rifampin, ethambutol, and moxifloxacin, and 10 months of isoniazid and rifampin. They had good tolerance to medications, without relapse at two years. **Conclusion:** Serious *M. bovis* BCG infection is a rare systemic complication of vaccination. It is reasonable to look for immunological defects in children who develop these types of adverse events.

**Keywords:** BCG; tuberculosis; adverse events; pharmacovigilance; disseminated; children.

### Correspondencia a:

Norma Edith González.  
gonzaleznormae@gmail.com

## Introducción

Para terminar con la epidemia de tuberculosis (TB) para el año 2030 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó en 2015 la Estrategia Fin a la TB, que propone un enfoque integral para reducir la morbimortalidad por esta enfermedad. Uno de los pilares de la estrategia se basa en la atención y prevención centradas en el paciente, en especial en las poblaciones vulnerables<sup>1</sup>.

El agente causal de la TB humana es *Mycobacterium tuberculosis*, que forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT). Otras especies del complejo, como *Mycobacterium bovis* también pueden producir enfermedad en seres humanos<sup>2</sup>. La vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) contiene bacilos vivos atenuados derivados de una cepa de *M. bovis* aislada originalmente en 1902 de una vaca enferma de TB<sup>3</sup>.

Actualmente hay varias vacunas contra la TB en desarrollo, pero la BCG sigue siendo la única disponible y es una herramienta clave para lograr las metas propuestas por la OMS. La inmunización con BCG confiere una elevada protección contra la TB meníngea y miliar en niños pequeños, y se calcula que aplicada al nacer y con una cobertura elevada (90%), se podría prevenir más de 115.000 muertes por cohorte de nacimiento en los primeros 15 años de vida<sup>3,4</sup>.

La vacunación con BCG ha demostrado efectividad en la prevención de la TB, la lepra (producida por *M. leprae*), la úlcera de Buruli (producida por *M. ulcerans*) y otras micobacteriosis<sup>3</sup>. La OMS recomienda que en entornos con elevada incidencia de TB y/o gran carga de lepra, se debe administrar una dosis única de BCG al nacer a todos los recién nacidos sanos con el fin de prevenir ambas enfermedades<sup>3</sup>. En Argentina durante 2020, se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 10.896 casos de TB, de los cuales 16,7% (1.816) correspondió a menores de 20 años<sup>5</sup>. Ese año, también se notificaron 327 casos de lepra en tratamiento, y, de los pacientes notificados, 131 fueron casos nuevos y el 10% correspondió a niños, niñas y adolescentes. En todas las jurisdicciones del país se notificaron casos de TB, con el mayor número de casos reportados en la provincia de Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que concentran el 65,9% de los casos de TB del país<sup>5</sup>. Debido a la situación epidemiológica, en Argentina se aplica la vacuna BCG al nacer, excepto a niños con sospecha de inmunodeficiencia<sup>2</sup>.

En 1921 la vacuna fue aplicada por primera vez en humanos, y en 1931 Calmette ya señalaba el notable efecto que tenía la BCG en reducir la mortalidad infantil general al ser administrada al recién nacido<sup>6</sup>. Según los estudios y las poblaciones, su eficacia y efectividad contra la TB varía para las diferentes formas clínicas. Se ha observado la

mayor protección en los vacunados en el período neonatal, para la TB miliar y meníngea, en los estudios realizados en Latinoamérica<sup>3</sup>. Varios meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorios controlados han demostrado su eficacia y efectividad: en la protección de niños expuestos a personas con TB pulmonar bacilífera al desarrollo de la infección tuberculosa (19% menos de infecciones que los niños no vacunados)<sup>3,7</sup>, en la reducción de la mortalidad por todas las causas en el lactante<sup>3</sup> y en la protección contra otras enfermedades infecciosas<sup>8</sup>, principalmente infecciones del tracto respiratorio superior e inferior en lactantes.

La evolución normal luego de su aplicación (95% de los vacunados) consiste en una reacción local caracterizada por un nódulo pequeño que puede ulcerarse y curar en dos a cinco meses, dejando una pequeña cicatriz<sup>2,3</sup>. Los datos sobre la frecuencia de eventos adversos tras la vacunación con BCG son limitados y en su mayoría se basan en notificaciones pasivas. Posterior a la vacunación pueden producirse complicaciones en el sitio de inyección, linfadenitis regional, y, ocasionalmente, eventos adversos sistémicos causados por *M. bovis* BCG: en la piel alejada del punto de inoculación, intestinos, huesos, médula ósea y la infección generalizada o BCGitis diseminada, que se observa principalmente en personas con inmunodeficiencia<sup>3</sup>.

El objetivo de esta comunicación es describir los casos atendidos en un hospital pediátrico de eventos adversos sistémicos post-vacunación con BCG.

## Método

Se realizó la revisión de historias clínicas de pacientes atendidos en la División Neumotisiología del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde de la Ciudad de Buenos Aires, desde 2010 a 2019, con diagnóstico confirmado de infección por micobacterias del CMT. Se seleccionaron los casos con aislamiento de *M. bovis* BCG, y se incluyeron los que presentaron eventos adversos sistémicos post-vacunación con BCG definidos según clasificación de OMS como eventos adversos producidos a distancia del sitio de aplicación: lesiones cutáneas, osteítis, BCG generalizada y síndrome de reconstitución inmune<sup>6</sup>.

Las muestras de los tejidos afectados habían sido remitidas al laboratorio del hospital, donde fueron estudiadas por examen directo y cultivo en medios líquidos y sólidos (BD BBL MGIT, Becton Dickinson, New Jersey, EE. UU.; medios de Stonebrink y Löwenstein-Jensen, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina). Los aislamientos fueron identificados en primera instancia como complejo *M. tuberculosis* por

detección del antígeno MPT64 por inmunocromatografía lateral (BD MGIT TBc, Becton Dickinson, New Jersey, EE.UU.) y confirmados como *M. bovis* BCG por amplificación de ácidos nucleicos según Huard et al. (2003) en el laboratorio de referencia (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”, Buenos Aires, Argentina). La prueba de sensibilidad a isoniacida y rifampicina se realizó por el método de las proporciones en MGIT. No se realizaron pruebas de sensibilidad a otros fármacos.

## Resultados

En el período analizado se confirmaron microbiológicamente 400 casos de infección por CMT. En ocho casos el agente causal fue identificado como *M. bovis* BCG. Dos pacientes presentaron linfadenitis axilares localizadas próximas al sitio de inoculación y seis presentaron complicaciones sistémicas. Los pacientes eran procedentes de la Ciudad de Buenos Aires y el conurbano de la provincia de Buenos Aires. Todos recibieron la vacuna BCG luego del nacimiento por ausencia de criterios de sospecha de inmunodeficiencia que la contraindicaran, ninguno había tenido eventos adversos en el sitio de inoculación de la vacuna. La serología para VIH fue negativa en los seis casos. El esquema terapéutico consistió en una fase inicial de dos meses con isoniacida (H) (10 mg/kg/día), rifampicina (R) (10 mg/kg/día), etambutol (E) (25 mg/kg/día) y moxifloxacina (Mx) (10 mg/kg/día). Y una segunda fase de 10 meses con H y R. Cuatro pacientes completaron 12 meses de tratamiento, con buena tolerancia a los medicamentos, sin observarse recaída a los dos años.

### Caso clínico 1

Lactante de sexo masculino de 11 meses consultó por presentar una tumoración paraesternal derecha con aumento progresivo durante un mes. (Figura 1). En la tomografía de la lesión se observó una imagen hipodensa con realce periférico frente al contraste y erosión ósea a nivel de manubrio esternal. En el examen microscópico directo de la biopsia de la lesión se observaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), con cultivo positivo a *M. bovis* BCG, sensible a HR. El recuento de inmunoglobulinas séricas y poblaciones celulares fueron normales, en el momento no estaban disponibles estudios inmunológicos de mayor complejidad. Recibió tratamiento antituberculoso con buena evolución clínica.

### Caso clínico 2

Lactante de sexo masculino de 22 meses consultó por presentar una tumefacción en la rodilla izquierda de seis meses de evolución (Figura 2). Por clínica e imágenes (RM), se realizó el diagnóstico de osteomielitis. En la biopsia de tejido óseo y tejidos blandos se observaron granulomas necrosantes caseificantes con células gigantes multinucleadas de Langhans, BAAR negativo, con cultivo positivo a *M. bovis* BCG, sensible a HR. Las inmunoglobulinas séricas y poblaciones celulares fueron normales, con una disminución del número de receptores de interleuquina (IL) 12. Recibió terapia antifímico con buena evolución clínica.

### Caso clínico 3

Lactante de sexo femenino de 9 meses, con el diagnóstico de una poliquistosis renal y síndrome genético en estudio. Se internó por una neumonía con hipoxemia y



**Figura 1.** Caso clínico 1: Absceso de la pared torácica por *M. bovis* BCG. Lesión al inicio y al finalizar el tratamiento.



**Figura 2.** Caso clínico 2: Osteomielitis de rodilla por *M. bovis* BCG. Al inicio y al finalizar el tratamiento.

hemorragia digestiva. Tenía el antecedente de CMV congénito y una internación a los cuatro meses por una sepsis, hepatitis, eritrodermia, y desnutrición. Por persistencia de la enterorragia se realizó una laparoscopia exploradora donde se observó un ganglio mesentérico aumentado de tamaño. En la biopsia ganglionar se observaron granulomas epitelioides no necrosantes y no caseificantes, con múltiples BAAR al examen directo. El cultivo de biopsia ganglionar y médula ósea fue positivo a *M. bovis* BCG. sensible a HR. La evaluación inmunológica completa concluyó una inmunodeficiencia combinada (inmunoglobulinas séricas y recuento LT CD muy disminuidas). Inició el esquema antifímico, falleciendo por una falla multiorgánica durante el primer mes de tratamiento.

#### Caso clínico 4

Preescolar de sexo masculino de 3 años, con un lupus discoide, múltiples internaciones por sobreinfección de

úlceras en extremidades inferiores y superiores, en tratamiento prolongado con corticosteroides y rituximab. Se internó por un síndrome febril y lesiones en miembros inferiores con escasa respuesta a antibioticoterapia de dos meses de evolución. La biopsia de piel informó BAAR negativo, la prueba molecular GeneXpert MTB/RIF detectó CMT sensible a R. El cultivo *M. bovis* BCG fue sensible a HR. Las inmunoglobulinas séricas y poblaciones celulares fueron normales, previo a la inmunosupresión. Recibió tratamiento antituberculoso: dos meses de HREMx y 10 meses de HRMx (también se incluyó Mx en la segunda fase debido a evolución tórpida) (Figura 3).

#### Caso clínico 5

Lactante de sexo femenino de 1 año y 5 meses. Antecedente de internaciones por neumonía, sospecha de histiocitosis, síndrome febril y estatus convulsivo. Se hospitalizó por un episodio de una convulsión tónico-



**Figura 3.** Caso clínico 4. Úlcera cutánea bajo la región glútea por *M. bovis* BCG. Al inicio y al finalizar el tratamiento.



**Figura 4.** Caso clínico 6. “Espina ventosa”: osteomielitis de falange por *M. bovis* BCG. La flecha señala lesiones osteolíticas en la radiografía simple de mano.

clónica generalizada. Presentaba anemia, plaquetopenia y leucopenia, hepato-esplenomegalia y adenomegalias generalizadas. En la RM se observó una imagen ovoide a nivel tèmoro-parietal izquierdo adyacente a la tabla interna de la calota, hiperintensa en T2 y T1. La biopsia de la calota fue informada con un intenso infiltrado inflamatorio crónico en actividad con foco de necrosis, numerosos BAAR, cultivo a *M. bovis* BCG, sensible a HR. Por sospecha de una enfermedad granulomatosa crónica se solicitó nitroazul de tetrazolio (NBT) y la oxidación de la dihidrorodamina (DHR). Inició tratamiento antifímico, evolucionando con insuficiencia cardíaca y respiratoria,

por lo que se derivó a una unidad de cuidados intensivos de otra institución, según su cobertura médica. Se desconoce su evolución posterior.

### Caso clínico 6

Preescolar sexo femenino de 5 años y 7 meses. Con diagnóstico a los dos años de una espondilodiscitis, (el informe RM fue un aplastamiento en forma de cuña con desplazamiento posterior de L2 asociado a una colección epidural y compromiso del psoas derecho) y tratamiento quirúrgico (fijación) a los tres años. Consultó por limitación en la movilidad y flogosis del dedo anular de mano izquierda de un mes de evolución, también se observó limitación funcional articular en codo y tobillo. En el cintigrama óseo trifásico se registró un aumento de la perfusión y captación del radiotrazador en: dedo anular de mano izquierda, codo izquierdo, tobillo derecho, calcáneo izquierdo y en sectores de fijación de columna lumbar. La biopsia de la falange informó un proceso inflamatorio crónico en actividad, prueba molecular GeneXpert TB/RIF con detección de CMT, sensible a R. El examen directo fue negativo, y cultivo *M. bovis* BCG, sensible a HR. La evaluación inmunológica evidenció una alteración en la cadena  $\beta$  1 del receptor de IL 12, confirmando una susceptibilidad mendeliana a infecciones a micobacterias. Realizó tratamiento antifímico con buena evolución (Figura 4).

### Discusión

La vacuna BCG se administra al nacimiento en países con elevada transmisión comunitaria de TB. La detección y tratamiento de los enfermos, la vacunación y la profilaxis a los contactos son las herramientas que deben emplearse para reducir la carga de TB en la población pediátrica en entornos con esta situación epidemiológica<sup>1-3,9</sup>.

En algunas ocasiones, se producen eventos adversos posteriores a la vacunación con BCG que pueden depender de la cepa empleada, el número de bacilos viables, la técnica de aplicación y la respuesta inmune del hospedero. Para optimizar la eficacia y seguridad de la vacuna es importante que sea administrada por profesionales sanitarios capacitados<sup>3</sup>.

Las complicaciones o eventos adversos locales post-vacuna BCG son las que se producen en el sitio de inyección y las complicaciones regionales como linfadenitis axilar ipsilateral, con o sin supuración, generalmente aparecen luego de dos meses de su aplicación. En estos casos se recomienda observar y esperar ya que, suelen curar sin secuelas entre cuatro y seis meses<sup>3,10,11</sup>. Los eventos adversos sistémicos por vacuna BCG no son frecuentes (Tabla 1) y pueden aparecer entre uno a doce meses o más luego de su aplicación<sup>10</sup>.

**Tabla 1. Eventos adversos sistémicos post-vacunación con BCG<sup>3,10</sup>**

Evento adverso sistémico	Observaciones	Frecuencia
Lesiones cutáneas	Úlceras, pápulas, placas, abscesos, nódulos, etc. De localización única o múltiple.	Reportes de casos
Osteítis u osteomielitis	Lesiones osteolíticas únicas o múltiples	1/3.000-10 <sup>8</sup>
BCG diseminada	Compromiso multisistémico, cutáneo, linfoganglionar, hepatoesplénico, pulmonar, etc. Más frecuente en inmunodeficiencias.	1/230.000-640.000
Síndrome de reconstitución inmune	Puede ocurrir en niños con infección por VIH, previamente vacunados con BCG luego del inicio del tratamiento anti-retroviral.	1/640.000

En cuatro de los seis casos presentados se realizó el diagnóstico luego de un año de vacunados. Esto puede estar relacionado con la evolución de la alteración inmune subyacente que permitiría que bacilos BCG en estado latente se reactiven y produzcan la enfermedad, pero también por el retraso en el diagnóstico o el inicio del tratamiento apropiado.

En esta serie de casos las lesiones comprometieron piel, tejido celular subcutáneo, ganglios y hueso, coincidiendo con otras observaciones, que mencionan a la afectación cutánea, linfoganglionar y musculoesquelética como las complicaciones sistémicas más frecuentes<sup>12-14</sup>.

La evolución puede ser insidiosa, en especial en las lesiones osteoarticulares, con síntomas inespecíficos, ausencia de fiebre, y marcadores inflamatorios como PCR o VHS normales<sup>15</sup>. El compromiso esquelético puede afectar extremidades, vértebras y cráneo, ser de localización única, como en el caso clínico 2, o múltiple como en el caso clínico 6. En este último caso, el compromiso de varios focos se detectó por cintigrama óseo, que se considera un método poco específico, pero sensible y especialmente útil en procesos multifocales o de localización poco clara. La osteomielitis por *M. bovis* BCG generalmente afecta epífisis y metáfisis, y puede comprometer el cartilago de crecimiento produciendo daño permanente<sup>12,15</sup>.

Como describen otros autores<sup>12,13</sup>, los dos lactantes con BCG diseminada tuvieron compromiso multisistémico, presentándose con fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia; aislándose *M. bovis* BCG de médula ósea, hueso y de ganglios alejados del sitio de inoculación. En niños con inmunodeficiencias y enfermedad generalizada se debe mantener un alto índice de sospecha de infección por *M. bovis* BCG aún en ausencia de manifestaciones locales o regionales post-vacunales<sup>13</sup>. Las inmunodeficiencias más comúnmente asociadas con la diseminación de bacilos BCG son: inmunodeficiencia combinada severa, susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Di George, inmunodeficiencia común variable, y la infección por VIH. La vacuna BCG está contraindicada en niños con sospecha de estas entidades, pero en las series publicadas, igual que en nuestros pacientes, los niños no tenían ante-

cedentes familiares documentados de inmunodeficiencia y eran sanos al nacer, por lo que habían sido inoculados<sup>12-14</sup>. En países de la región se han reportado casos de infección diseminada en pacientes con inmunodeficiencias, siendo las más frecuentes: la combinada severa, defectos genéticos del eje IL12-IL23-interferón gamma (susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas) y la infección por VIH<sup>16,17,18,19</sup>.

En cuanto a la resistencia a fármacos antituberculosos, *M. bovis* y *M. bovis* BCG presentan resistencia natural a la pirazinamida. Las distintas cepas empleadas en la producción de vacuna BCG también tienen diferente sensibilidad a estos medicamentos y se han reportado casos con diferentes patrones de resistencia<sup>20,21,22</sup>. Por este motivo, es clave el aislamiento del bacilo para su identificación a nivel de especie y la realización de pruebas de sensibilidad para elegir el tratamiento adecuado. Los esquemas propuestos para el manejo de enfermedad relacionada con vacuna BCG consisten en asociar cuatro fármacos antituberculosos<sup>22</sup>. Estudios en niños sugieren que Mx es bien tolerada y que podría incluirse<sup>23</sup>. En los cuatro pacientes de nuestra serie, que completaron 12 meses de tratamiento con H, R, E y Mx en la fase inicial, y H y R en la segunda (en un caso también se incluyó Mx en esta fase), tuvieron buena tolerancia, sin toxicidad, con curación de las lesiones al finalizar la terapia, y sin recaídas en dos años de seguimiento.

La infección grave por *M. bovis* BCG es una rara complicación sistémica de la vacunación. Si bien los eventos adversos sistémicos pueden deberse a varios factores relacionados con la cepa empleada o la técnica de aplicación, basándonos en los casos presentados y en los reportados hasta el momento, concluimos que es razonable buscar defectos inmunológicos en los niños que los presentan. La limitación de esta comunicación es que fue un estudio retrospectivo con pocos pacientes, sin embargo, dada la poca frecuencia de enfermedad por *M. bovis* BCG consideramos útil transmitir nuestra experiencia. Queremos destacar que algunos pacientes no tienen manifestaciones previas de alteraciones de la respuesta inmune, y que pueden pasar varios meses post-vacunación hasta que presenten eventos adversos.

## Referencias bibliográficas

1. Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales [Implementing the end TB strategy: the essentials]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: [https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/spanish\\_1.pdf](https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/spanish_1.pdf).
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr 2016; 114 (2):189-90.
3. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. Vaccine 2018; 36: 3408-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.009>.
4. Roy P, Vekemans J, Clark A, Sanderson C, Harris R C, White R G. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study. Lancet Glob Health 2019; 7(12):e1655-e1663. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30444-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30444-9).
5. Boletín N° 5. Tuberculosis y lepra en la Argentina. Coordinación de Tuberculosis y lepra. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud, Argentina 2022. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-03/boletin\\_n\\_5\\_tuberculosis\\_y\\_lepra\\_en\\_argentina\\_28-3-2022.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-03/boletin_n_5_tuberculosis_y_lepra_en_argentina_28-3-2022.pdf)

6. Gonzalez N E. Artículos seleccionados. Arch Argent Pediatr 2021;119(6): e648-e659.
7. Roy A, Eisenhut M, Harris R J, Rodrigues L C, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; 349: g4643. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4643>.
8. Prentice S, Nassang B, Webb E L, Akello F, Kiwudhu F, Akurut H, et al. BCG-induced non-specific protection against heterologous infectious disease in Ugandan neonates: an investigator-blind randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 993-1003. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30653-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30653-8).
9. Fritschi N, Curtis N, Ritz N. Bacille Calmette Guérin (BCG) and new TB vaccines: Specific, cross-mycobacterial and off-target effects. Paediatr Respir Rev 2020; 36: 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.004>.
10. Organización Mundial de la Salud. Hoja de información sobre las tasas observadas de reacciones a vacunas. Vacuna Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Génova, 2012. En: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/bcg-vaccine-rates-information-sheet.pdf?sfvrsn=8a8f52ba\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/bcg-vaccine-rates-information-sheet.pdf?sfvrsn=8a8f52ba_6&download=true). Fecha de acceso: diciembre 2022.
11. Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, Riddell A, Prendergast A J. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. Vaccine 2015; 33: 5470-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.103>.
12. Hassanzad M, Valinejadi A, Darougar S, Hashemitar S K, Velayati A A. Disseminated Bacille Calmette-Guérin infection at a glance: a mini review of the literature. Adv Respir Med 2019; 87: 239-42. <https://doi.org/10.5603/ARM.2019.0040>.
13. Hesseling A C, Marais B J, Gie R P, Schaaf H S, Fine P E, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. Vaccine 2007; 25: 14-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.020>.
14. Ong R Y L, Chan S B, Chew S J, Liew W K, Thoon K C, Chong C Y, et al. Disseminated Bacillus-Calmette-Guérin infections and primary immunodeficiency disorders in Singapore: A single center 15 year retrospective review. Int J Infect Dis 2020; 97: 117-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.117>.
15. Tsai Y L, Chen Y J, Lai Y C. Long-term follow-up of osteomyelitis caused by Bacille Calmette-Guérin vaccination in immunocompetent children. Sci Rep 2020;10: 4072. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61152-6>.
16. Sotomayor C, Palma J. Vacunación BCG e inmunodeficiencias primarias: ¿es momento de un cambio? Rev Chil Pediatr 2019; 90: 668-74. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1155>.
17. Morales Pérez D, Villalobos Acosta C, Gamboa Cerdeña J, Pavia Ruz N. Complicaciones secundarias a la vacuna de BCG en niños con tratamiento antirretroviral altamente activo. Enf Inf Microbiol 2011; 31 (1): 11-6.
18. Apagüño-Ruiz C, Peceros-Escalante J, Pomar-Morante R, Véliz-Lazo B, Ballona-Chambergó R. Infección diseminada por bacilo Calmette-Guérin en un lactante con inmunodeficiencia: Reporte de caso. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2019; 36: 134-7. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2019.361.3666>.
19. Abreu Suárez G, González Valdés J, Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R, et al. Infección diseminada por el bacilo vacunal Calmette-Guerin. Revista Cubana de Pediatría 2022; 94: e1934.
20. Drysdale S B, Kelly D F, Morgan M, Peto T, Crook D, Matthews P C, et al. Case report: disseminated, rifampicin resistant *Mycobacterium bovis* (BCG) infection in an immunocompromised child. Wellcome Open Res 2020; 5: 242. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16280.1>.
21. Sisco M C, Gomes da Silva M, Distasio de Carvalho L, Dias Campos C E, De Souza Caldas P C, Lopez B, et al. Phenotypic and genotypic drug susceptibility assessment of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin clinical strains. Infect Drug Resist 2021; 14: 459-66. <https://doi.org/10.2147/IDR.S248096>.
22. Hesseling A C, Rabie H, Marais B J, Manders M, Lips M, Schaaf H S, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis 2006; 42: 548-58. <https://doi.org/10.1086/499953>.
23. Alsuhaibani M, Felimban G, Shoukri M, Alosaimi A, Almohaizeie A, AlHajjar S. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children. Int J Pediatr Adolesc Med 2019; 6: 47-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.01.003>.