

## Vacunación BCG e inmunodeficiencias primarias: ¿es momento de un cambio?

### BCG vaccine administration schedule and primary immunodeficiencies: Is it time for a change?

Cristián Sotomayor F.<sup>a</sup>, Julia Palma B.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Chile

Recibido: 26 de marzo de 2019; Aceptado: 26 de junio de 2019

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los pacientes con Inmunodeficiencias primarias pueden presentar complicaciones severas por vacuna BCG, incluso mortalidad. Chile tiene baja incidencia de tuberculosis aunque ha habido un aumento de los casos. En países con incidencias similares, cambios en el momento de la vacunación BCG han sido posibles sin aumento de casos graves de tuberculosis en niños.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este documento revisa los casos de complicaciones graves por BCG en pacientes con inmunodeficiencias en Chile y plantea la revisión de la fecha de la vacunación BCG a la luz de estos datos, las coberturas de vacunación en el país y la epidemiología de la tuberculosis pediátrica.

#### Resumen

Los pacientes con Inmunodeficiencias primarias (IDP) tienen un riesgo elevado de complicaciones severas por la vacuna BCG, incluso mortalidad. Es necesario evaluar periódicamente el riesgo versus beneficio de la vacunación universal BCG en el periodo neonatal. Chile es un país con baja incidencia de tuberculosis (TB) pero cuya epidemiología ha cambiado recientemente con un aumento de los casos. Cambios en esquemas de vacunación BCG en países con incidencias mayores o similares de TB y con coberturas de vacunación menores han sido posibles sin aumento de los casos graves de TB que son los que previene la BCG. El cambio ha evitado complicaciones graves en pacientes con IDP. Creemos que un análisis crítico de la fecha de vacunación BCG debe realizarse hoy en Chile. Más aún dada la posibilidad técnica de realizar screening neonatal de IDP.

#### Palabras clave:

Vacuna BCG;  
inmunodeficiencias primarias;  
inmunodeficiencia severa combinada;  
screening neonatal;  
tuberculosis

Correspondencia:  
Cristián Sotomayor F.  
cmsotomayorf@gmail.com

## Abstract

Patients with Primary Immunodeficiencies (PID) are at a higher risk of developing severe morbidities and mortality due to the administration of BCG vaccine. Risk-to-benefit of universal BCG vaccination of newborns must be assessed periodically. Chile has a low incidence of tuberculosis (TB) but the local epidemiology has recently changed with an increase of TB cases. Changes in the BCG vaccine schedule have been made in countries with similar or higher TB incidences and lower BCG vaccine coverage, with no increase in the severe TB cases, which are prevented by BCG. These changes have prevented serious complications in PID patients. We propose a critical analysis of the BCG administration date in Chile due to the technical possibility of performing neonatal PID screening.

## Keywords:

BCG vaccine; primary immunodeficiencies; severe combined immunodeficiency; neonatal screening; tuberculosis

## Vacuna BCG en pacientes con Inmunodeficiencias, situación en Chile

No existe un registro de inmunodeficiencias primarias (IDP) en Chile, por lo que no se conoce con certeza la incidencia de éstas en el país.

En reportes internacionales se estima que, excluyendo el déficit de Inmunoglobulina A, la incidencia de IDP es 1:10.000 recién nacidos vivos; esta puede ser mayor en poblaciones con alta endogamia o con mutaciones fundadoras<sup>1</sup>. El número de recién nacidos vivos en Chile ha variado en los últimos 20 años entre 230.000 y 270.000<sup>2</sup> por lo que se estima que el número de pacientes con IDP debería ser 23 a 26 por año. Dentro de estas, la inmunodeficiencia severa combinada (SCID), representa un cuadro especialmente grave y mortal en el primer año de vida<sup>3</sup>. En países como EEUU, con la implementación del *screening* neonatal para inmunodeficiencia severa combinada (SCID), se ha demostrado una incidencia de 1:40.000 a 1:60.000 recién nacidos vivos<sup>4-6</sup>. En consecuencia, en Chile se esperan entre 4 a 7 casos de SCID por año.

Los pacientes con IDP, especialmente aquellos con SCID son susceptibles de hacer reacciones adversas graves e incluso mortales por vacunas.

En Chile hay reportes de diseminación del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) vaccinal desde fines de la década de 1920; estos incluso generaron intenso debate con el Dr. Calmette<sup>7</sup>. Posiblemente, esos pacientes tenían algún tipo de inmunodeficiencia. Los reportes de diseminación de BCG se han sucedido en nuestro país, Quintana J. et cols. en 1960 reportan un nuevo caso en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM), asociado a linfopenia; en una revisión de la literatura mostraron como 12 de 21 casos reportados tenían algún antecedente de inmunodeficiencia<sup>8</sup>. Posteriormente González B. et cols. publican en 1989 y 1993 casos de diseminación BCG en pacientes con distintas inmunodeficiencias, en esa cohorte los 2 pacientes con SCID y 2 de los cuatro pacientes con síndrome de inmunodeficiencia celular, fallecieron por la diseminación BCG; los otros dos con síndrome de inmunodeficiencia ce-

lular y tres pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) evolucionaron con infecciones severas pero no mortales por BCG<sup>9,10</sup>.

En el HLCM, entre 1991 y 1998, se realizaron trasplantes de precursores hematopoyéticos a 4 pacientes con SCID, dos de ellos desarrollaron BCG diseminada y uno de ellos falleció<sup>11</sup>. Pacientes con otras IDP y reacciones adversas a BCG han seguido reportándose: en la Región de los Lagos existe un *cluster* de pacientes con síndrome de predisposición mendeliana a infecciones micobacterianas; en un primer reporte de esta población se describen 5 casos de los cuales 3 fallecen post inmunización<sup>12</sup> y en un segundo reporte se presentan los dos pacientes sobrevivientes junto con dos casos más en los cuales se demuestra una mutación en el receptor  $\beta$  de IL12. No todos estos pacientes eran emparentados<sup>13</sup>. Casos de morbilidad severa por BCG se siguen reportando en pacientes con SCID y EGC<sup>14</sup>.

En la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) del HLCM se trasplantaron entre Octubre 1999 y Abril 2017 10 pacientes con SCID de los cuales, 8 fueron varones. De estos pacientes cabe destacar que 9/10 tenían diagnóstico molecular al momento del TPH: 6 con mutación en RAG2 (uno de ellos con un síndrome de Omen), 2 con mutación en IL2RG y 1 con mutación en IL7R alpha. La mediana de edad al trasplante de esta cohorte fue de 6 meses. Tres de los diez pacientes no recibieron acondicionamiento. De este grupo de pacientes trasplantados, 8/10 recibieron vacuna BCG en el periodo de recién nacido; incluso 4 de los 6 que contaban con antecedentes familiares de SCID antes del parto. Todos los pacientes con vacuna BCG recibieron profilaxis con isoniazida. Cuatro de los ocho pacientes con vacuna BCG desarrollaron una BCG diseminada post TPH, dos de ellos con antecedentes familiares. Si bien no es posible establecer una relación entre pronóstico y vacunación BCG, tres de los cuatro con BCG diseminada fallecieron post trasplante *versus* dos de los seis que no se vacunaron o no desarrollaron BCG diseminada (Palma J. Comunicación: Trasplante en pacientes con IDP. I Curso

Internacional de Diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias. Temuco, 20 y 21 de Abril de 2017).

La mayoría de los países de Europa occidental, de América del Norte, Australia y Nueva Zelanda no administran actualmente o nunca han administrado la vacuna BCG a los recién nacidos<sup>15,16</sup>; por esta razón las publicaciones sobre complicaciones de BCG en pacientes con IDP son pocas. En 2014, se reporta la experiencia de 28 centros en 17 países; 349 pacientes con SCID que recibieron la vacuna BCG, 51% desarrollan complicaciones (34% diseminación BCG). Destaca que aquellos que reciben vacuna antes del mes de vida tienen significativamente más complicaciones y menor sobrevida que aquellos que recibieron la vacuna después del mes<sup>17</sup>. Ese mismo año, se publica la experiencia de Brasil, donde la BCG se pone al nacer; en esta serie se reportan 70 pacientes con SCID en 65 familias, diagnosticados entre 1996 y 2011, la edad media al diagnóstico fue de 6,7 meses, 60/70 recibieron BCG y el 65% de los vacunados presentó alguna complicaciones por BCG, la mayoría por diseminación de ésta. Fallecieron 35 de los 70 pacientes, 29% de ellos con BCG diseminada<sup>18</sup>.

Reportes nacionales como internacionales confirman que los niños con IDP tienen un riesgo elevado de complicaciones severas por la vacuna BCG, incluso mortalidad. Esta es una de las razones por lo que es necesario evaluar periódicamente el riesgo versus beneficio de la vacunación universal BCG en el periodo neonatal.

### Situación epidemiológica de tuberculosis en Chile

Chile es actualmente un país de baja prevalencia de tuberculosis (TB), habiendo superado el umbral

de eliminación de la enfermedad con menos de 20 casos nuevos por 100.000 habitantes al año ya en el año 2000<sup>19</sup>. La incidencia de tuberculosis en Chile para el año 2017 fue de 14,7 casos nuevos por cada 100.000 habitantes<sup>20</sup>.

Si bien esta es una cifra que está por debajo de la incidencia de América Latina, que reporta 33,1 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y del cono sur que reporta 22,1 casos nuevos por cada 100.000 habitantes<sup>21</sup>, la TB aún está lejos de ser eliminada en nuestro país. No se espera lograr alcanzar una tasa de incidencia menor a 5 por 100.000 habitantes, que corresponde a la meta propuesta en los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020<sup>22</sup>. La tasa de morbilidad de TB en todas sus formas (TBTF), es decir, la suma de casos nuevos y las recaídas, fue de 15,7 por 100.000 habitantes en 2017<sup>20</sup>. Si se analiza la tasa de morbilidad en los últimos 10 años, se aprecia que la tasa actual es la más alta de la última década y es solo inferior a la de 2006<sup>22</sup>.

La Organización Panamericana de Salud reconoce como problemas para el control de la TB, la resistencia a drogas y la mayor prevalencia de TB en poblaciones de riesgo como, entre otros, los migrantes, los pacientes VIH positivo y los menores de 15 años<sup>23</sup>. En Chile, la incidencia no es uniforme en todo el país. Se reconocen diferencias por zona geográfica, siendo especialmente alta en los servicios de salud del norte del país; por sexo, siendo mayor en los hombres y por edad, siendo la incidencia más baja entre los menores de 14 años. Durante el año 2017 se produjeron 40 casos de tuberculosis en menores de 15 años. El 65% de los casos en menores de 15 años fueron de localización pulmonar y sólo el 46,2% tuvo confirmación bacteriológica. Casi un tercio de los casos menores de 15 años tiene como factor de riesgo el ser contacto de tuberculosis. Sólo seis de los casos de TB en niños son de nacionalidad extranjera (15%), lo que representa una proporción similar a la de los adultos para ese grupo de riesgo. Ninguno de los casos infantiles de 2017 tiene coinfección por VIH (20). En la cohorte pediátrica de 2016 hubo 1 caso de co infección VIH<sup>24</sup>.

La evolución de la incidencia de TB en menores de 15 años en Chile se resume en la tabla 1<sup>19,20,24-28</sup>. La TB infantil ha mantenido el número absoluto de casos y tasas bajas, sin cambios significativos en los últimos 9 años. Destaca que los casos graves en menores de 5 años se producen con una mediana de 1 caso por año (rango 0-3 casos por año). No hay datos para estas variables en el informe ministerial de los casos del 2017<sup>20</sup>, en el 2016, no hubo casos fallecidos, no se produjeron casos de tuberculosis grave en menor de 5 años (miliar, connatal o meningitis) y no existen casos con tuberculosis resistente a fármacos<sup>24</sup>. Chile se mantiene dentro del grupo de los países con menos incidencia de TB en menores de 15 años en América<sup>29</sup>.

**Tabla 1. Evolución de incidencia de TBTF Infantil (< 15 años) en Chile**

Año	Número de casos	Tasa incidencia	Graves < 5 años	Fallecidos
2008	49	1,3	0	N/D
2009	56	1,5	1	N/D
2010	57	1,4	0	N/D
2011	50	1,3	0	N/D
2012	50	1,3	1	N/D
2013	57	1,5	3	N/D
2014	50	1,4	3	N/D
2015	54	1,5	1	2
2016	45	1,3	0	0
2017	40	1,3	N/D	N/D

Fuente: Ministerio de Salud

En conclusión, Chile mantiene una tasa baja de incidencia de TB y de complicaciones severas en la población pediátrica. Sin embargo, no la ha podido disminuir significativamente durante la última década. Nuevas estrategias deben ser implementadas frente a cambios epidemiológicos como la migración, la resistencia a drogas y el aumento del VIH.

## Situación de la Vacuna BCG

El Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) es un programa de Salud Pública de alcance nacional, descentralizado, cuyas normas y operaciones técnicas se deben cumplir en todos los niveles de la estructura del Sistema Nacional de Servicios de Salud y en las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud del país<sup>30</sup>. El objetivo general del PROCET es reducir significativamente el riesgo de infección, morbilidad y mortalidad por TB en Chile, hasta obtener su eliminación como problema de salud pública. La meta sanitaria es reducir la tasa de incidencia de TBTF a menos de 5 por 100.000 habitantes por año<sup>31</sup>.

Para alcanzar el objetivo general del PROCET se reconocen una serie de objetivos sanitarios; el primero de los cuales es lograr coberturas de vacunación BCG en el recién nacido mayores a 95%<sup>32</sup>. De acuerdo con los datos del Ministerio de Salud de Chile, en 2015 la cobertura BCG en recién nacidos fue de 94% y disminuyó a 91% en 2016 con rangos de 83% en la región de Atacama a 94% de cobertura en las regiones del Maule y la Araucanía, sin lograr el 95% en ninguna región<sup>33</sup>.

La vacuna BCG se utiliza para prevenir la meningitis tuberculosa y tuberculosis diseminada; no evita la infección por *M. tuberculosis* ni el desarrollo de TB. El código sanitario dispone de la vacunación BCG de todo recién nacido, salvo contraindicaciones específicas, siendo su aplicación de carácter obligatorio. El Programa Nacional de Inmunizaciones es quien asume la gestión y evaluación. Se debe vacunar a todo recién nacido con peso igual o mayor a 2000 gramos, antes de egresar de la maternidad; a todos los menores de un año no vacunados al nacer y a todos los menores de 5 años no vacunados que sean contactos de pacientes con TB pulmonar confirmados con bacteriología, al término de la quimioprofilaxis. La vacuna BCG está contraindicada sólo en recién nacidos con menos de 2000 gramos de peso (hasta que alcancen este peso), en recién nacidos de madre con TB activa (vacunar posterior a la quimioprofilaxis o tratamiento según corresponda), los recién nacidos de madre VIH (+) (hasta tener el recuento de CD4) y niños con enfermedades cutáneas extensas infectadas o que comprometan el sitio de punción<sup>32</sup>. Es interesante destacar en este punto que no está establecida como contraindicación de la

vacuna BCG en Chile, los antecedentes familiares de IDP o hermanos muertos en el periodo de recién nacido por infección severa o de causa desconocida, por lo que aunque existan esos antecedentes el profesional de la salud está obligado a administrar la vacuna.

Los países con tasas de incidencia de TB menores a 10 por 100.000 habitantes por año, son naciones en vías de eliminación de la TB; en ellas el beneficio de la vacuna BCG disminuye y pueden considerar restringir la vacunación a neonatos e infantes de grupos de alto riesgo o eliminar la vacunación BCG. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias han establecido como criterios para discontinuar un programa de vacunación que las tasas anuales de promedio de notificación de TB pulmonar bacilífera sean de 5 casos o menos por 100.000 habitantes durante tres años consecutivos, que el riesgo anual de infección promedio sea de 0,1% o menos y que las tasas anuales específicas de meningitis tuberculosa en menores de 5 años sean inferiores a 1 caso por 10 millones en los últimos 5 años<sup>34</sup>.

De acuerdo con los datos citados en el análisis de la situación epidemiológica, Chile no cumple ninguno de esos criterios. No es planteable entonces suspender la vacunación BCG en Chile. Pero ¿Es posible cambiar el momento de la vacunación?

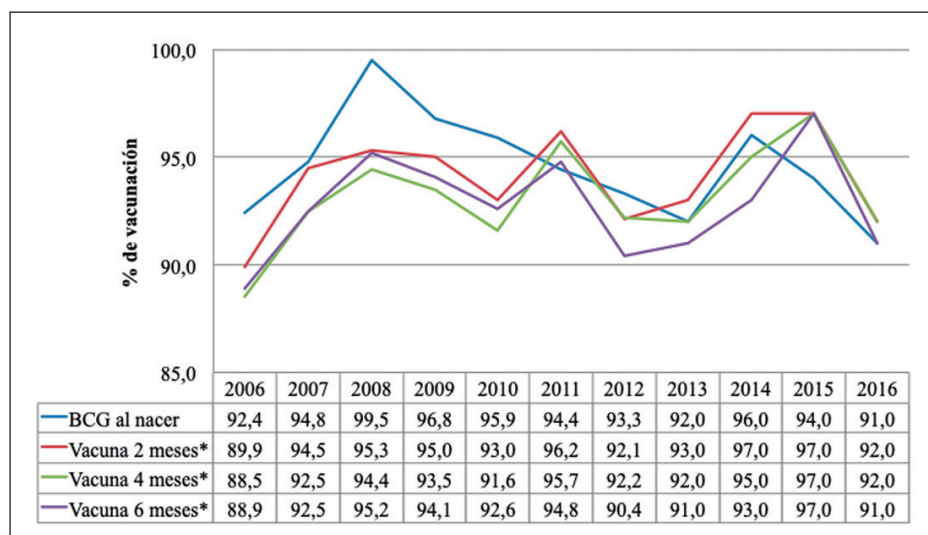
## Cambio de momento de vacunación BCG

La gran mayoría de los países que aplican la vacunación BCG lo hacen dentro de los primeros días de vida, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS de 2004<sup>35</sup> y actualizada recientemente en 2018<sup>36</sup>.

Posponer la vacunación BCG 4 a 6 semanas no ha demostrado diferencias en reacción a la tuberculina ni formación de cicatriz<sup>37</sup>. Estudios recientes han demostrado que posponer la vacunación 6 semanas tampoco afecta la efectividad de otras vacunas<sup>38</sup>.

La OMS publicó en Octubre 2017 una revisión de expertos ("Strategic Advisory Group of Experts"), sobre el mejor momento para poner la vacuna BCG (al nacer o 6 semanas) en países con alta tasa de TB. Destaca en el documento que existe escasa información sobre eficacia y seguridad comparada entre las dos fechas de administración y que administrarla al nacer debería ser más costo-efectivo. El documento recomienda la vacunación al nacer por sobre posponerla<sup>39</sup>. Cabe destacar que esta recomendación es para países con alta tasa de TB que no es el caso de Chile.

Existen países que, por distintas razones han cambiado sus políticas de vacunación. Suecia en 1975 suspendió la vacunación BCG universal por una incidencia alta de osteítis<sup>40</sup> y desde entonces está indicada sólo



**Figura 1.** Porcentaje de cobertura de vacunas del Programa Nacional de Inmunización entre 2006 y 2016. Fuente <http://www.deis.cl/estadisticas-inmunizaciones> (consultado el 23 de marzo de 2019). \*Entre 2006 y 2012 DPT, entre 2013 y 2016 Pentavalente o Hexavalente.

en grupos de riesgo. La incidencia de TB era en 1975 de 17,7 casos por 100.000 habitantes por año; para el inicio de la década de 1990, la incidencia de TB era de 6,5 casos por 100.000 habitantes por año<sup>41</sup>. En 1993, Romanus et al. publicaron las complicaciones asociadas a BCG en Suecia, entre 1979 y 1991; ellos reportaron una incidencia de complicaciones de 1,9:1000 niños vacunados antes de los 6 años de vida, objetivándose que el 72% de las complicaciones se presentaba en aquellos que recibían la vacuna BCG en el periodo neonatal. Dentro de este análisis, 4 casos de SCID que recibieron BCG neonatal y las complicaciones severas asociadas en 3 de ellos, llevaron a posponer ese año en Suecia la vacuna BCG a los 6 meses de vida para permitir el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de estos niños<sup>42</sup>.

Taiwán, en 2012, tenía una incidencia de TB de 53 casos por 100.000 personas al año<sup>43</sup>, ese mismo año se decidió el cambio del esquema de vacunación BCG de 24 horas de nacido a dentro del mes de vida, motivado por tres casos reportados de BCG diseminada y la muerte de un paciente por esta complicación. Surgió además de la posibilidad de realizar *screening* neonatal de SCID; y a pesar que la tasa de vacunación al mes bajó de 80% en 2010 a 53% en 2014, los casos de meningitis TB se mantuvieron estables por lo que se decidió posponer la vacunación BCG a los 5 meses de vida a partir del 2016<sup>44</sup>. La cobertura actual de vacunación BCG en Taiwán es de 98% a los 5 meses de vida<sup>45</sup>. Se considera que este calendario de vacunación permitirá disminuir la incidencia de osteomielitis/osteítis en niños sanos y BCG diseminada en pacientes con SCID.

La cobertura de vacunación BCG en Chile ha disminuido en los últimos años e incluso la cobertura de vacunas puestas después del periodo neonatal han sido mayores que la de BCG (figura 1)<sup>32</sup>. El *screening*

neonatal de SCID y otras inmunodeficiencias se ha desarrollado hace más de 10 años probando ser efectivo y eficaz en mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>46</sup>; esta técnica ya está disponible en Chile, sin embargo no se realiza rutinariamente.

En resumen, países con incidencias mayores o similares de TB que Chile y con coberturas de vacunación menores han cambiado sus esquemas de vacunación para permitir un adecuado diagnóstico de pacientes con IDP que es la población expuesta a complicaciones graves por la vacuna BCG; a pesar de lo anterior no se han reportado aumentos en las formas graves de TB.

## Conclusión

Reportes nacionales como internacionales confirman que los niños con IDP tienen un riesgo elevado de complicaciones severas por la vacuna BCG, incluso mortalidad. Chile, aunque con grandes diferencias regionales que requieren un análisis particular, es un país de baja incidencia de TB, con tasas bajas de TB grave en la población pediátrica, con programas establecidos de control y manejo de TB y programas exitosos y con buena cobertura de vacunación. Como política nacional de salud sería importante evaluar un cambio del esquema de la vacunación BCG en Chile dada la posibilidad de prevenir las complicaciones en pacientes con IDP, retrasando la vacunación BCG como lo han hecho con éxito otros países y realizando *screening* neonatal para el diagnóstico de IDP en el periodo de recién nacido.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-94.
2. Capítulo I: Panorama de los hechos vitales de Chile. Páginas 12-39; En: Anuario de estadísticas vitales, 2016. Publicación en convenio con: Servicio de Registro Civil e Identificación, Subdirección de Estudio y Desarrollo Subdepartamento Registro Civil Departamento Informática; Ministerio de Salud, Departamento de Estadísticas e Información de Salud Período de información: 2016 Fecha de publicación: Agosto 2018.
3. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, Andre-Schmutz I, Basile Gde S, de Villartay JP. Severe combined immunodeficiency: a model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev.* 2005;203: 98-109.
4. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol.* 2014 ; 34(3): 289-303.
5. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol.* 2012;32(1):82-88.
6. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):140-50.
7. Ariztía A, Moreno L, Gaucos C, Mootero R. Caso fatal de generalización de BCG. *Rev Chil Pediatr.* 1960;31(2):70-81.
8. Quintana J, Lamas R, Rebolledo L, Reid M, Sörensén R. Generalización BCG e inmunodeficiencia. *Rev Chil Pediatr.* [online]. 1976;47(3):241-6.
9. Gonzalez B, Moreno S, Burdach R, et al. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(4):201-6.
10. Abramowsky C, González B, Sorensen RU. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infections in patients with primary immunodeficiencies. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 52-56.
11. González B, King A, Dal Borgo P. Trasplante de médula ósea en pacientes portadores de inmunodeficiencias severas combinadas. *Rev Chil Pediatr.* 2000;71(1):32-40.
12. Strickler A, Boza ML, González B, Márquez M, Bustamante J. Infección diseminada por BCG en la Región de Los Lagos, Chile: Reporte de cinco casos clínicos *Rev Chil Enf Respir.* 2009;25:29-38.
13. Strickler A, Pérez A, Risco M, Gallo S. Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y deficiencia del receptor b-1 de interleuquina 12. Experiencia clínica de dos casos en una familia y un caso aislado *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(4):444-51.
14. Yáñez L, Lama P, Rivacoba C, Zamorano J, Marinovic MA. Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(1):136-41.
15. <http://www.bcgatlas.org> [consultado el 23 de Marzo 2019].
16. Dierig A, Tebruegge M, Krivec U, Heininger U, Ritz N. Paediatric Tuberculosis Network European Trials group (ptbnet). Current status of Bacille Calmette Guérin (BCG) immunisation in Europe - A ptbnet survey and review of current guidelines. *Vaccine.* 2015;33:4994-9.
17. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134-41.
18. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(3):184-91.
19. Capítulo II: Situación Epidemiológica 2008-2011, páginas 6-14; En: Tuberculosis informe de situación Chile: 2008-2011 Santiago, abril del 2012, Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Departamento de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud de Chile.
20. Informe de situación epidemiológica y operacional del programa nacional de Tuberculosis 2017 Santiago de Chile, julio de 2018, Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud de Chile.
21. <http://www.paho.org/data/index.php/es/indicadores/visualizacion.html> [consultado el 23 de Marzo 2019].
22. Herrera T. La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017 *Rev Chil Enferm Respir.* 2017;33:320-4.
23. Análisis de la incidencia de tuberculosis en las Américas páginas: 9-18 Tuberculosis en las Américas 2018. Washington, D.C.: OPS, 2018. Número de documento: OPS/CDE/18-036 © Organización Panamericana de la Salud 2018.
24. Tuberculosis. Informe de situación Chile: 2016. Publicado en junio 2017 Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud de Chile.
25. Tuberculosis. Informe de situación Chile: 2012. Publicado en Santiago en mayo 2013. Nivel Central Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis Ministerio de Salud de Chile.
26. Tuberculosis. Informe de situación Chile: 2013. Publicado en Santiago en septiembre 2014. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud de Chile.
27. Tuberculosis Informe de Situación Chile 2014. Publicado en Santiago en junio de 2015. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud de Chile.
28. Tuberculosis: Informe de Situación Chile 2015, Santiago de Chile, junio de 2016, Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Ministerio de Salud de Chile.
29. Parés-Badell O, Volz A, Victoria J, del Granado M. Situación de la tuberculosis en la población infantil en la región de las Américas, 2013. *Neumol Pediatr* 2015;10(4):148-54.
30. Capítulo I: Programa de control de la tuberculosis: objetivos, cobertura, estructuras y funciones. Páginas 7-17. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Santiago de Chile-2014. Programa de Tuberculosis Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud de Chile.
31. Capítulo I. Programa de control de la tuberculosis: objetivos, cobertura, estructuras y funciones. páginas 6-9., Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile.
32. Capítulo 3: Norma de Prevención de la tuberculosis. Páginas 20-21. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Santiago de Chile-2014. Programa de Tuberculosis Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control

- de Enfermedades Ministerio de Salud de Chile
33. <http://www.deis.cl/estadisticas-inmunizaciones> [consultado el 23 de marzo 2019].
  34. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. World Health Organization. ISBN 978 92 4 150770 7 (NLM classification: WF 200) World Health Organization 2014.
  35. WHO BCG Position Paper. Weekly epidemiological record 2004;4(79):25-40 <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7904.pdf?ua=1>.
  36. WHO BCG Position Paper. Weekly epidemiological record 2018;93:73-96 [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/bcg/en/](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg/en/).
  37. Aggarwal A, Dutta AK. Timing and dose of BCG vaccination in infants as assessed by postvaccination tuberculin sensitivity. *Indian Pediatr.* 1995;32(6):635-9.
  38. Hesseling AC, Blakney AK, Jones CE, et al. Delayed BCG immunization does not alter antibody responses to EPI vaccines in HIV-exposed and -unexposed South African infants. *Vaccine.* 2016;34(32):3702-9.
  39. [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/bcg\\_vaccination\\_birthing\\_vs\\_6weeks.pdf](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg_vaccination_birthing_vs_6weeks.pdf) [consultado el 23 de marzo 2019].
  40. Bottiger M, Romanus V, de Verdier C, Boman G. Osteitis and other complications by generalized BCG-itis. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:47 1-8.
  41. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ.* 1993;71(3-4):297-306.
  42. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:1043-52.
  43. Domestic Epidemic Prevention and Control: Tuberculosis. Pag 33-36 Taiwan Centers for Disease Control Annual Report 2018. Disponible en <https://www.cdc.gov.tw/english> [consultado el 23 de marzo 2019].
  44. Chien YH, Yu HH, Lee NCH, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan Int J Neonatal Screen. 2017;16(3):1-12.
  45. Domestic Epidemic Prevention and Control: Tuberculosis. Pag 33-36 Taiwan Centers for Disease Control Annual Report 2017. Disponible en <https://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=e79c7a9e1e9b1cdf&nowtreeid=e02c24f0dacdd729&tid=43E4CE1C8F465E> [consultado el 23 de marzo 2019].
  46. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):194-205.