

# La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG

P. Miret Cuadras y J.M. Pina Gutiérrez

Programa de la Tuberculosis de la Regió Sanitària Centre. Hospital de Malalties del Tòrax de Terrassa.

El objetivo del estudio ha sido valorar la prueba tuberculínica (PT) en los vacunados con BCG (bacilo de Calmette-Guérin), usando 2 UT de RT-23.

En 196 vacunados con BCG entre 1965 y 1974, que tenían 22-40 años de edad, y 375 no vacunados de la misma edad y con similar riesgo de infección, se comparó la respuesta a la tuberculina (RT) para induraciones  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm, y el valor predictivo positivo (VP+) de la PT para los mismos diámetros. En los vacunados con una RT negativa se practicó una nueva PT a los 7 días para detectar el efecto *booster* (estímulo).

Para diámetros  $\geq 5$  mm fueron positivos el 66% de los vacunados y el 24% de los no vacunados. Para diámetros  $\geq 10$  mm lo fueron el 51% de los vacunados y el 19% de los no vacunados, y para diámetros  $\geq 15$  mm, los vacunados fueron positivos en el 29% y los no vacunados en el 13%. Las diferencias son significativas para todos los diámetros.

En los vacunados, el VP+ de la PT fue del 36,4% para los diámetros  $\geq 5$  mm, del 37,6% para los diámetros  $\geq 10$  mm y del 44,8% para los diámetros  $\geq 15$  mm. El efecto *booster* se detectó en el 25,8% de los vacunados con una primera PT negativa.

En los vacunados no es posible establecer un límite que permita asegurar que una RT es debida a una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque es más probable cuando aumenta el diámetro de la reacción (aumenta el VP+). Tampoco es posible fijar una duración en el tiempo. En todo vacunado con RT negativa, es necesaria una segunda PT para detectar un efecto *booster*.

**Palabras clave:** BCG. Prueba de la tuberculina y BCG. Efecto booster y BCG.

(Arch Bronconeumol 1998, 34: 421-424)

## Introducción

Los infectados por *M. tuberculosis* o por otras micobacterias desencadenan una sensibilidad a alguna de las proteínas de la cápsula del bacilo de la tuberculosis, que se detecta con la prueba tuberculínica (PT). La misma sensibilidad aparece en los individuos vacunados con BCG (bacilo de Calmette-Guérin)<sup>1</sup>. Las micobacterias

## The tuberculin skin test in BCG-vaccinated individuals

The aim of this study was to evaluate the tuberculin skin test in individuals vaccinated with bacillus Calmette-Guérin (BCG) using 2 IU of RT-23.

One hundred ninety-six individuals aged 22-40 years-old who had been vaccinated with BCG between 1965 and 1974 were enrolled along with 375 non-vaccinated individuals of the same age and with similar level of risk of infection. The positive predictive value of the test was assessed for three levels of response as indicated by areas of thickening in three diameters: 5, 10 and 15 mm. Vaccinated individuals with negative results were given a second skin test 7 days later to detect a booster effect.

Positive diameters 5 mm were observed in 66% of the vaccinated individuals and 24% of the non-vaccinated subjects. Positive diameters 10 mm were observed in 51% of the vaccinated individuals and 19% of the non vaccinated ones. Positive diameters 15 mm were observed in 29% of the vaccinated subjects and in 13% of the non vaccinated ones. The differences were significant for all diameters.

The positive predictive value of the test was 36.4% for a diameter 5 mm, 37.6% for diameter 10 mm and 44.8% for diameter 15 mm. The booster effect was detected in 25.8% of the vaccinated individuals who had tested negative at first.

In vaccinated individuals, no guidelines can be established to guarantee that a positive reaction is due to infection by *Mycobacterium tuberculosis* infection, although the likelihood of infection (increased positive predictive value) increases with diameter. It is also impossible to fix a time limit. A second skin test is needed to detect a booster effect in all vaccinated individuals whose first test is negative.

**Key words:** BCG. Tuberculin skin test and BCG. Booster effect and BCG.

oportunistas son poco frecuentes en nuestra población<sup>2</sup>, pero la vacuna BCG se administró a 11.000.000 de niños de edades inferiores a los 15 años entre 1965 y 1974, y algunas comunidades han seguido vacunando hasta la actualidad, por lo que en este momento existen en la población española unos 14.000.000 de personas vacunadas con BCG<sup>3</sup>, que tienen ahora una edad inferior a 46 años.

Aunque, en general, las respuestas a la tuberculina (RT) provocadas por la vacuna BCG son de diámetro inferior, y menos duraderas que las que origina la infección por *M. tuberculosis*<sup>4</sup>, no es posible diferenciar de manera absoluta una RT de origen infeccioso de una RT de origen vacunal<sup>5</sup>.

Correspondencia: Dr. P. Miret Cuadras.  
Programa de la Tuberculosis de la Regió Sanitària Centre. Hospital de Malalties del Tòrax de Terrassa.  
Ctra. de Matadepera, s/n. 08225 Terrassa.

Recibido: 16-2-98; aceptado para su publicación: 26-5-98.

Para comprobar el tiempo que en el vacunado persiste su capacidad de reacción a la tuberculina, y si existe una diferencia significativa de reactores entre los vacunados y los no vacunados, se recogieron los datos de las RT en un estudio llevado a cabo entre 1987 y 1990<sup>5</sup>, en el que se emplearon 5 UT de RT-23 para la prueba.

En el estudio actual, se valoran los mismos parámetros que en el anterior, pero empleando para la PT 2 UT de RT-23, en lugar de las 5 UT usadas anteriormente, ya que después de 1990 se ha recomendado en nuestra comunidad<sup>6</sup> el uso de 2 UT de RT-23.

## Material y métodos

### Sujetos

En los años 1996 y 1997, se revisó al personal de 9 empresas con motivo de haber aparecido en su plantilla algún caso de tuberculosis pulmonar. De un total de 753 individuos, 612 no habían tenido contacto con los enfermos, pero por la alarma social que provocó la tuberculosis en estas comunidades, se les sometió también a la PT, y de éstos, no contactos, se recogieron 571 que no tenían antecedentes de PT anteriores, para evitar el efecto *booster*<sup>7</sup>, y tenían una edad comprendida entre 22 y 40 años, para realizar el presente estudio.

Estos 571 sujetos podían, por su edad, haber sido vacunados con BCG por vía intradérmica, entre octubre de 1965 y marzo de 1974, período de tiempo en el que se recomendó, en nuestra comunidad, la vacunación a los recién nacidos y a los escolares de 6-14 años<sup>8</sup>. El tiempo transcurrido entre la vacunación y la PT era de 22-32 años.

Este grupo de población procedía de la misma zona geográfica, tenía unas condiciones socioeconómicas similares, y los vacunados lo habían sido con la cepa Göteborg liofilizada del Serumintitut de Copenhague<sup>9</sup> por vía intradérmica y a la dosis de 0,1 ml, tanto en los adultos como en los recién nacidos y escolares<sup>9</sup>.

### Método

Para la PT se usó la tuberculina PPD RT-23, a la dosis de 2 UT, y se aceptaron como positivos los que tenían una induración de diámetro  $\geq 5$  mm, leída a las 72 h y medida en su diámetro transversal<sup>6</sup>.

Con independencia del documento acreditativo, sólo se clasificaron como vacunados, igual que se ha hecho en otros estudios<sup>5,10</sup>, a los 196 que tenían cicatriz vacunal, y se compararon con los 375 no vacunados. La cicatriz se diferencia de la variólica por su menor tamaño y por estar en el mismo plano que la piel que la rodea. Ésta es lisa, nacarada y forma pliegues cuando se comprime entre el pulgar y el índice. En los casos en los que se formaban pequeños abscesos posvacunales, que supuraban unas semanas, la cicatriz estaba ligeramente hundida y la piel que la recubría tenía en sus bordes estrías radiales.

Se comparan el número de reactores positivos que aparecen en los vacunados, con el número de reactores positivos en los no vacunados, y también la frecuencia en unos y otros de reacciones con induraciones de diámetro  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm.

Por su especial interés, se valora la respuesta a la PT en los vacunados de recién nacido mediante el estudio comparativo correspondiente entre los vacunados y los no vacunados sometidos al mismo riesgo de infección tuberculosa. Del total de sujetos examinados, se han separado los 372 nacidos entre los años 1968 y 1974, con edades de 22-29 años, ya que los vacunados existentes entre éstos sólo pudieron serlo al nacer, puesto que no cumplieron los 6 años hasta después de finalizar la campaña de vacunación. De todo este grupo, que por su

edad ha tenido el mismo riesgo de infección tuberculosa, se ha clasificado como vacunados a los 93 que presentaban cicatriz vacunal.

Se ha calculado el valor predictivo positivo (VP+) para el diagnóstico de la infección tuberculosa en los vacunados con induraciones  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm. El VP es la probabilidad de que un vacunado con una RT positiva esté infectado por *M. tuberculosis*. El cálculo se ha llevado a cabo con el método habitual<sup>11</sup>.

A los vacunados que tuvieron una RT negativa, se les practicó una segunda PT a los 7 días de la primera para detectar el efecto *booster*. Esta segunda PT se aceptaba como positiva si pasaba de un diámetro inferior a 5 mm a uno superior, con un aumento de 6 mm o más.

La valoración estadística se basó en el criterio  $\chi^2$  y el intervalo de confianza de la diferencia de proporciones (IC del 95%). También se ha aplicado la *odds ratio* (OR) y su IC del 95% como medida de intensidad de la relación. El valor de significación se estableció en 0,05.

## Resultados

En la tabla I, se expone el resultado de la PT en los vacunados y los no vacunados. La RT con induraciones  $\geq 5$  mm fue, en los vacunados, del 66%, y significativamente más frecuente que en los no vacunados, cuya proporción de reactores positivos fue del 24%.

De los 196 vacunados estudiados, 112 (57%) eran varones y 84 mujeres (43%), y de los no vacunados eran varones 257 (69%) y mujeres 118 (31%) ( $p = 0,001$ ).

Como la distribución por el sexo es significativamente diferente entre los vacunados y los no vacunados, se valora la RT por separado en los varones y en las mujeres. Como puede observarse en la tabla II, las RT son significativamente más frecuentes en los vacunados en los 2 grupos.

Entre los 93 vacunados de recién nacidos, la PT fue positiva en 51 (55%), mientras que entre los 279 no vacunados de la misma edad, fueron positivos 44 (16%). La diferencia es significativa (IC del 95% de la diferencia: 28,0-49,9; OR: 6,5; IC del 95% de la OR: 3,9-10,9).

En la tabla I, también se exponen las RT en los vacunados y los no vacunados con induraciones  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm y, como puede observarse, éstas son significativamente más frecuentes en los no vacunados para todos los diámetros.

El VP+ se ha calculado para induraciones  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm, con los resultados siguientes: a) VP+ para una induración de la RT  $\geq 5$  mm, 36,4%; b) VP+ para una induración de la RT  $\geq 10$  mm, 37,3%, y c) VP+ para una induración de la RT  $\geq 15$  mm, 44,8%.

TABLA I  
Reacción tuberculínica con induraciones de diámetro  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm en los vacunados y en los no vacunados

	Vacunados (%)	No vacunados (%)	IC del 95% de la diferencia	OR	IC del 95% de la OR
N.º	196	375			
RT $\geq 5$ mm	130 (66)	90 (24)	34-50	6,2	4,3-9,1
RT $\geq 10$ mm	100 (51)	73 (19)	24-40	4,3	2,9-6,3
RT $\geq 15$ mm	57 (29)	50 (13)	7-23	2,7	1,7-4,1

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RT: respuesta a la tuberculina.

De los 196 vacunados, 66 tenían una RT negativa. A todos ellos se les hizo una segunda PT a los 7 días; esta segunda PT fue positiva en 17 (25,8%), con un diámetro medio de la induración de 7,84 mm (desviación estándar [DE], 2,3). El diámetro menor observado fue de 6 mm, y el máximo de 12 mm.

### Discusión

A partir de 1990, en nuestra comunidad, para realizar una PT, se sustituyeron las 5 UT de RT-23 por 2 UT del mismo lote<sup>6</sup>. Las 2 UT de RT-23 son las equivalentes a 5 UT de PPD-S, que es la dosis estándar recomendada para la práctica de la PT<sup>4,12</sup>. Por ser la tuberculina RT-23 a la dosis de 2 UT la empleada actualmente, se ha investigado el grado de interferencia que se obtenía con esta dosis en la interpretación de la PT en los vacunados con BCG.

Con 5 UT de RT-23, de 2.424 vacunados fueron positivos 1.489 (61,4%), y de 3.435 no vacunados tuvieron una RT positiva, 905 (28,9%)<sup>5</sup>, diferencia significativa al igual que la obtenida con 2 UT, con la que de 196 vacunados fueron positivos 130 (66%), mientras que de 375 no vacunados lo fueron 90 (24%). Los resultados obtenidos con 2 UT han sido similares a los obtenidos en años anteriores con 5 UT.

Este estudio se ha efectuado habiendo transcurrido 22-32 años entre la vacuna y la PT. El hecho de que se mantenga la interferencia de la vacuna después de los años transcurridos es lo que más sorprende, especialmente en los casos de vacunados de recién nacidos, de los cuales se ha publicado que al cabo de un año la proporción de reactores era la misma en los vacunados y en los no vacunados<sup>13</sup>, o que 5-7 años más tarde no aparecían reacciones a la tuberculina de origen vacunal<sup>14,15</sup>.

En la revisión efectuada durante los años 1987-1990 usando 5 UT de RT-23, entre 446 vacunados de recién nacidos, después de haber transcurrido 20-25 años desde la vacunación, tuvieron una reacción positiva a la tuberculina 237 (53%), mientras que, entre los no vacunados, de 887 reaccionaron 154 (17%), y la diferencia es significativa<sup>5</sup>. En el estudio actual, empleando 2 UT de RT-23, entre 93 vacunados de recién nacidos tuvieron una PT positiva 51 (55%), habiendo transcurrido entre 22 y 29 años desde la vacunación, mientras que de 279 no vacunados fueron positivos 44 (16%), diferencia también significativa.

Para los vacunados en la edad escolar, se ha aceptado que la reactividad a la tuberculina originada por la vacuna puede ser más duradera que la que se encuentra en los vacunados de recién nacidos<sup>15-17</sup>. En nuestro anterior estudio<sup>5</sup>, en un grupo de vacunados en la edad escolar, la interferencia vacunal persistía 20-25 años después de la vacunación, y en el actual, la interferencia vacunal persiste hasta los 32 años, que es el tiempo máximo que ha transcurrido desde que se comenzó a vacunar. En algunos de los estudios reseñados, la vacuna se administró por otras vías (escarificación y multipuntura), o la dosis se redujo en los niños a la mitad<sup>13,14,17</sup>, y en otros el criterio de vacunado no se basó en la cicatriz, sino en la inclusión en el registro de vacunados<sup>17</sup>. Las cepas vacunales utilizadas en dos de los estudios reseñados

TABLA II  
Reacción tuberculínica en los vacunados y los no vacunados por el sexo

	Vacunados (%)	No vacunados (%)	IC del 95% de la diferencia	OR	IC del 95% de la OR
Varones	112	257			
RT ≥ 5 mm	70 (63)	66 (26)	27-47	3,9	2,5-6,1
Mujeres	84	118			
RT ≥ 5 mm	60 (71)	24 (20)	39-63	9,8	5,1-18,8

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RT: respuesta a la tuberculina.

(cepa Rosenthal de la Research Foundation and Institute of Tuberculosis Research Chicago, y cepa del Instituto Armand Frapier, Laval, Quebec, Canadá)<sup>13,17</sup> son distintas a la empleada en nuestro estudio, y en el otro<sup>14</sup> no figura la cepa vacunal, pero la dosis de tuberculina empleada fue de 1 UT, lo que ha podido influir en la diferencia de resultados.

Con los datos encontrados, tanto en los vacunados de recién nacidos como en los vacunados en la edad escolar, persiste la interferencia de la vacuna en la reactividad a la tuberculina, sin que sea posible fijar un límite en el tiempo, ya que, en nuestro caso, esta interferencia se sigue observando después del tiempo máximo transcurrido desde la vacuna, y no solamente, como se ha publicado<sup>18</sup>, hasta los 10 años.

En un estudio realizado en una población en la que existían infectados por micobacterias oportunistas y por *M. tuberculosis*, se observó que en los reactores con mayores diámetros se encontraban los infectados con *M. tuberculosis*, en especial si los diámetros eran superiores a los 10 mm<sup>19</sup>, por lo que si se aumenta el límite del diámetro de la reacción tuberculínica para el diagnóstico de infección tuberculosa, ésta gana en especificidad.

En el trabajo anterior<sup>5</sup>, los vacunados y los no vacunados tenían el mismo riesgo de infección, y se esperaba que al subir el límite del diámetro a 10 y a 15 mm llegaría el momento en el que las diferencias no serían significativas, pero no ocurrió así, lo que significa que una reacción vacunal puede llegar a diámetros superiores a 10 y a 15 mm.

En el estudio actual, hecho con 2 UT de RT-23, también se han encontrado diferencias significativas para reactores a 10 y a 15 mm entre los vacunados y los no vacunados; sin embargo, el VP+ aumenta al incrementar el diámetro, igual que sucedía en el estudio anterior<sup>5</sup>, por lo que a mayor diámetro, más grande es la probabilidad de que la reacción sea debida a la infección tuberculosa<sup>20,21</sup>, pero no se puede poner el diámetro de 15 mm como el límite máximo para aceptar con seguridad, y en todos los casos, una induración de estas medidas como originada por la infección tuberculosa<sup>22</sup>, ya que, como se puede observar, el VP+ para un diámetro ≥ 15 mm no supera el 50%.

En la interpretación de la PT según el diámetro de la induración hay una situación especial, que es la de los contactos de los enfermos con baciloscopia positiva de esputo. En éstos, la prevalencia de la infección tuberculosa es del 50% según algunas publicaciones<sup>23</sup>, que coinciden con lo observado en los estudios de contactos

del Programa de la Tuberculosis de la Regió Sanitària Centre<sup>24</sup>, y es conocido que el VP de una prueba aumenta con la prevalencia de la condición investigada<sup>11</sup>. En los vacunados, según nuestros datos, el VP+ de la PT llega al 72% para las induraciones  $\geq 5$  mm, por lo que los contactos de los enfermos con baciloscopia positiva en el esputo, aunque estén vacunados con BCG, se considerarán infectados con una alta probabilidad si presentan induraciones  $\geq 5$  mm.

En la revisión de los casos de 1987-1990, se seleccionó un grupo que tenía una PT anterior negativa. Separados en vacunados y no vacunados, se les administró a todos una segunda PT. El número de reactores positivos fue significativamente más alto en los vacunados, tanto si el incremento de la reacción se ponía en 6, en 10 o en 15 mm. Como los 2 grupos habían estado sometidos al mismo riesgo de infección, esta diferencia es debida al efecto *booster* desencadenado en los vacunados por el estímulo de la prueba previa negativa<sup>5</sup>. Este hecho ha sido también observado por otros autores<sup>7,25,26</sup>. Es necesario, en todo vacunado con una PT negativa, practicarle una segunda prueba 7 días después de la primera, para descartar el efecto *booster*. Entre los vacunados con una primera PT negativa hecha con 2 UT de RT-23, una segunda dosis a los 7 días ha conseguido aumentar en un 25,8% el número de resultados positivos, cifra similar a la de otros estudios<sup>7</sup>, y porcentaje superior al encontrado en las personas de edad avanzada, que fue del 16,6%<sup>27</sup>.

La sensibilidad que ocasiona la vacuna BCG y que es la causa de PT positivas no tiene un límite preciso en el tiempo y, aunque en unos casos desaparece totalmente, en otros persiste y puede interferir en la interpretación de la PT.

No existe un diámetro de límite superior por encima del que se pueda afirmar que el origen de la RT es siempre una infección por *M. tuberculosis*.

Es necesario valorar la prevalencia de la infección del grupo de población al que pertenece el sujeto estudiado; por esto, en los contactos de los enfermos tuberculosos con baciloscopia positiva de esputo, se admitirá con alta probabilidad que una reacción tuberculínica se debe a la infección tuberculosa.

En los vacunados con BCG con una PT negativa, es necesaria una segunda prueba a los 7 días, para evitar en el futuro falsos diagnósticos de convertor.

Con 2 UT de RT-23 se ha obtenido la misma proporción de reactores a la tuberculina, tanto en los vacunados como en los no vacunados, y los mismos diámetros en las induraciones que se habían conseguido con 5 UT de la misma cepa.

Los 11.000.000 de individuos que fueron vacunados con BCG hace 22-32 años en toda España conservan una sensibilidad a la tuberculina tres veces superior a la que tienen los no vacunados.

### Agradecimientos

A la Srta. Emma Bosch, secretaria del Programa de la Tuberculosis de la Regió Sanitària Centre, por su colaboración en la transcripción y corrección del texto.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pina Gutiérrez JM, Martín Ramos A, González Fernández P, López Sanmartín JL, Miret Cuadras P. La prueba de la tuberculina. *Medicina Integral* 1989; 13: 330-344.
2. De March Ayuela P. Micobacterias no tuberculosas en Barcelona. *Rev Clin Esp* 1981; 175: 141-147.
3. De March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 463-472.
4. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 356-363.
5. Miret Cuadras P, Pina Gutiérrez JM, Juncosa S. Tuberculin reactivity in bacillus Calmette-Guérin vaccinated subjects. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 52-58.
6. Guia per a la Prevenció i Control de la Tuberculosis. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1992; 41-44.
7. Sepúlveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU. The influence of Calmette-Guérin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 24-28.
8. Blanco Rodríguez F. Razones y Proyectos del Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis. Desarrollo y resultados. *Rev Ibsy* 1967; 5: 287-331.
9. Monturiol JM. Aspectos inmunitarios, clínicos y epidemiológicos de la vacunación BCG. *Rev Ibsy* 1967; 5: 331-371.
10. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-403.
11. Toman K. Sensitivity, specificity and predictive value of diagnostic tests. *Bull Int Union Tuberc* 1981; 56: 19-30.
12. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT-23. *Bull Wld Hlth Org* 1964; 31: 161-170.
13. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965; 36: 624-627.
14. Karalliedde S, Katugaha LP, Urugoda LG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987; 68: 33-38.
15. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Inf Dis* 1995; 4: 115-123.
16. Comstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971; 102: 572-575.
17. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 621-625.
18. Snider DE. Bacille Calmette-Guérin vaccination and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985; 253: 3438-3439.
19. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1334-1339.
20. CDC/DTBE. BCG vaccination in Core Curriculum on Tuberculosis (3.<sup>a</sup> ed.). Atlanta, Georgia, EE.UU., 1994; 37.
21. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Diagnóstico de la tuberculosis. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
22. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
23. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980; 20: 1-63.
24. Miret Cuadras P, González Fernández P, López Sanmartín JL, Pina Gutiérrez JM. Memoria 1996. Regió Sanitària Centre. Catalunya. Servei Català de la Salut. Institut Català de la Salut, 1997.
25. Cauthem GM, Snider DE, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among southeast asian refugees. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1597-1600.
26. Menzies R, Vissandjee B, Rocher J, St. Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; 120: 190-198.
27. Tort J, Pina JM, Martín A, Espauella J, Armengol J. Efecto empuje en pacientes de la tercera edad residentes en instituciones geriátricas. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 41-44.