

Estudio de tuberculosis entre niños inmigrantes ingresados en un hospital general de Barcelona durante el periodo de 1 enero de 2000 a diciembre de 2005

A. Martínez-Roig, A. Diz Ardid, P. Guevara Carrasco, I. Pou Briera, A. Galdeano Ruiz de Larramendi, R. Mombiola Vidal, M. Bonet Alcaina, V. Seidel Padilla
Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona

Resumen

Introducción: Este estudio se realizó con el objetivo de conocer la situación de los hijos de inmigrantes llegados en los últimos 5 años en relación con la tuberculosis.

Métodos: Se practicó una prueba de la tuberculina (PT) a los ingresados en una unidad de pediatría por sospecha de tuberculosis, a los contactos y a los pacientes con una estancia menor de 5 años que, aunque nacidos aquí, viajaran a su país o recibieran a familiares adultos procedentes de él durante los últimos 5 años. Con una PT positiva, se practicaba un estudio de imagen y un aspirado del jugo gástrico o esputo. En los vacunados con BCG y con resultado negativo de la PT, se buscaba el efecto recuerdo a los 10-15 días.

Resultados: Se estudiaron 389 niños (entre 1 mes y 18 años de edad), 286 de ellos menores de 10 años. Latinoamérica (42,93%) y el sudeste asiático (28,8%) eran las zonas geográficas dominantes. Se constataron 13 casos de enfermedad y 22 de infección latente, y la PT fue negativa en el 83,8% de los casos. Hubo diferencias significativas entre los no vacunados con BCG (13,5%) y los vacunados (5,1%; $p = 0,004$). No hubo diferencias en cuanto al lugar de procedencia y el tiempo de llegada. Se halló un mayor número de PT positivas en el grupo de mayor edad, con diferencias significativas ($p < 0,001$). También hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que tuvieron contacto con casos activos (66,7%; $p < 0,001$). El estudio de regresión logística para la relación de factores sólo demuestra que la edad mantiene la significación estadística en el estudio multivariado ($p = 0,011$). En 192 vacunados con BCG se constató la presencia de enfermedad en 7 casos e infección latente en 18, y el efecto de recuerdo fue válido sólo en el 26,22% de los casos.

Conclusiones: Hay más posibilidades de positividad a la PT cuanto mayor es la edad de los pacientes, así como en los vacunados con BCG.

Palabras clave

Tuberculosis, tuberculina, inmigrantes

Abstract

Title: Tuberculosis in immigrant children hospitalized in a general hospital in Barcelona, Spain, between January 2000 and December 2005

Introduction: The purpose of the present study was to assess the incidence of tuberculosis (TB) infections in children of immigrants who had arrived in Spain within the last five years.

Methods: The tuberculin skin test (TST) was performed in: a) all the immigrant children admitted to the Pediatric Unit for suspected TB; b) all those who had been in contact with an adult with TB; and c) all those who, having been in Spain for less than five years, including those born here, had traveled to their country of origin or had received the visit of adults from said country within the last five years. When the TST was positive, imaging studies were performed and specimens (gastric aspirate or sputum) were collected for smear or culture. In children with negative TST who had been vaccinated with bacillus Calmette-Guérin (BCG), the booster effect was assessed 10 to 15 days later.

Results: The authors studied 389 children aged between 1 month and 18 years, 286 of whom were under the age of 10 years. The predominant countries were located in Latin America (42.93%) or in Southeast Asia (28.8%). TB was diagnosed in 13 cases and latent TB infection in 22, while the TST was negative in 83.8%. There were statistically significant differences between children who had been vaccinated with BCG (5.1%) and those who had not (13.5%; $p = 0.004$). No differences were observed in terms of the country of origin or time elapsed since their arrival in Spain. The number of positive TST was significantly higher among older children ($p < 0.001$). There was also a statistically significant predominance of children who had been in contact with active TB (66.7%; $p < 0.001$). The multivariate analysis using logistic regression to determine the relationship between factors revealed statistical significance only for age ($p = 0.001$). Of the 192 children who had been vaccinated with BCG, TB was detected in 7 and latent TB infection in 18, while the booster effect was present only in 26.22% cases.

Conclusions: The probability of a positive TST is higher in older children and those who have been vaccinated with BCG.

Keywords

Tuberculosis, tuberculin tests, immigrants

Introducción

La emigración de familias desde los países de renta baja hacia los considerados de mayor desarrollo económico y social es un hecho evidente. En los últimos 10 años, se ha producido en España un paulatino incremento del flujo de entrada desde diversos países. No es infrecuente la procedencia de países de Latinoamérica o del sudeste asiático, donde las tasas de tuberculosis alcanzan cifras de 300 casos por 100.000 habitantes, muy superiores a las de nuestro entorno (21,6 por 100.000 habitantes en el año 2004)¹⁻³.

Aunque la llegada de población infantil inmigrante no es dominante, con frecuencia el adulto que lleva un tiempo en el país receptor está acompañado por su familia o tiene descendencia en el nuevo país, viaja con ella a su país de origen o recibe a familiares adultos de su país en su propio domicilio y convive una cierta temporada con los niños.

Asimismo, durante este periodo, en las ciudades con gran poder de atracción para la inmigración, se ha observado un cambio respecto a la tuberculosis. Los casos registrados en la población autóctona son más frecuentemente de transmisión reciente, mientras que los casos en la población inmigrante son reactivaciones de infecciones latentes⁴⁻⁷, con mayores posibilidades de aparición entre la población infantil circundante, al existir un cierto hacinamiento en sus viviendas. En los países de baja renta, la tuberculosis infantil constituye el 15-29% del total de infecciones, mientras que sólo supone el 3-6% de los casos en los países industrializados⁸.

Otra característica propia de estas ciudades, concretamente de Barcelona, ha sido la elevación de las tasas de tuberculosis en determinados barrios, considerados como hábitculo de una numerosa población con renta baja o indigencia. En los años noventa, esas tasas ya eran más elevadas en dichas zonas urbanas. En la actualidad, con la tendencia a la concentración de la población inmigrante en los citados barrios, las cifras de tuberculosis han aumentado, así como la tasa de enfermos entre la población inmigrante².

Estas características por sí solas hacen que la valoración de la tuberculosis entre la población infantil sea imprescindible. Aunque a veces el diagnóstico en los niños se establece a partir del estudio de los contactos con un adulto bacilífero, la detección de una tuberculosis en un niño, establecida o latente, supone que ha estado o está en contacto con un adulto que tiene la enfermedad. Es decir, el diagnóstico conlleva una doble ventaja: el propio diagnóstico y propiciar el estudio de los adultos próximos, que son los focos reales de contacto.

Las diferentes culturas sanitarias y el desconocimiento del funcionamiento sanitario autóctono, entre otros factores, mantienen alejado durante los primeros meses al niño inmigrante de la red sanitaria. Por dicho motivo, se debe aprovechar cualquier contacto para la valoración del estado de salud^{9,10}. Estas circunstancias motivaron la realización de este estudio prospectivo entre los inmigrantes ingresados en la unidad de pediatría,

con el fin de valorar su estado en relación con la tuberculosis, al estar emplazados dentro de un área urbana con elevado porcentaje de inmigrantes de distinta procedencia.

Material y métodos

Desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005 se realizó un estudio prospectivo sobre la respuesta a la prueba de la tuberculina (PT) a tres grupos de niños hijos de inmigrantes: a) los nacidos en su país y residentes en España durante menos de 5 años, o los nacidos en nuestro país durante este periodo, que hubieran efectuado viajes a su país de origen o que hubieran alojado en su domicilio a adultos procedentes de él; b) los que habían tenido contacto con adultos tuberculosos bacilíferos, y c) los ingresados en el hospital por sospecha de presentar tuberculosis.

Se consideró como positiva la lectura de la PT, realizada a las 48-72 horas, en los siguientes casos¹¹: a) ≥ 5 mm en individuos en contacto íntimo reciente con tuberculosos o inmunodeprimidos, vacunados o no con BCG, y b) ≥ 10 mm en el resto de casos, excepto en los vacunados con BCG sin historia de contactos con tuberculosos activos, en quienes se consideró un valor ≥ 15 mm.

Los datos recogidos fueron los siguientes: edad, país de origen, años de estancia en España, viajes al país de procedencia, vacunación con BCG mediante certificado y/o búsqueda de cicatriz vacunal. En los nacidos en España, se determinó si habían realizado algún viaje al país de origen durante los últimos 5 años, con el consiguiente registro de la historia de contactos en dicho país. En todos los casos, se registró la visita de familiares adultos procedentes de su país de origen en los últimos 5 años.

En los vacunados con BCG y resultado negativo de la PT, se repetía la PT entre 10 y 15 días después, con la intención de propiciar el efecto de recuerdo.

Entre los reactores positivos, el diagnóstico de tuberculosis se estableció por la presencia de lesiones de imagen sugestivas y/o la demostración de *Mycobacterium tuberculosis* en el jugo gástrico, aspirado en ayunas, o en esputo según la edad.

El diagnóstico de infección tuberculosa latente se estableció entre los reactores positivos ante la falta de imágenes radiológicas sugestivas y la ausencia de *M. tuberculosis* en el aspirado gástrico en ayunas o en esputo.

Las variables cualitativas se expresan con su frecuencia absoluta y su porcentaje, y las cuantitativas con su media o su mediana y los cuartiles 1-1-3, en caso de no seguir una distribución normal.

Para estudiar la asociación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado de Pearson, la prueba exacta de Fisher o la ji al cuadrado para la tendencia lineal, en función de las condiciones de aplicación, y en las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante exploratorio para determinar qué variables podían condicionar el resultado de la PT. Para ello, se partió de un modelo saturado que incluyó las variables que en un análisis divariado presentaban un nivel de significación $\alpha \leq 0,10$.

En todos los contrastes el nivel de significación utilizado fue $\alpha \leq 0,05$.

Los datos se tabularon en Excel, y el análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 12.0.

Resultados

Durante un periodo de 6 años (desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005), han ingresado en el servicio 389 niños inmigrantes con una edad menor de 18 años y las siguientes características: a) 274 llegados en los últimos 5 años; b) 115 nacidos en nuestro país, pero con familia inmigrante residente y llegada en los últimos 5 años, y c) realización de algún viaje a su país, con estancia superior a 15 días en 80 casos.

La distribución por edades era la siguiente: 221 (56,8%) de 0-4 años, 85 (21,9%) de 5-9 años, y 83 (21,3%) de 10-17 años. Respecto a la zona de procedencia, las áreas predominantes eran Latinoamérica, con 167 niños (42,93%), el sudeste asiático (28,8%), el continente africano (20,6%) y Europa del este (7,7%). Los casos en que hubo contacto conocido previamente con individuos con una tuberculosis activa fueron 21 (5,4%) (tabla 1).

Se hizo una valoración global de los casos de infección-enfermedad (tabla 2), es decir, una respuesta a la PT considerada positiva, relacionada con la edad, el tiempo de estancia en el país, la vacunación con BCG, los contactos conocidos con casos de tuberculosis y el país de procedencia. No se encontró ninguna asociación con el momento de llegada al país ni con el lugar de procedencia. Sin embargo, los vacunados presentaron un porcentaje mayor respecto a los no vacunados (el 13,5 frente al 5,1%; $p=0,004$). El porcentaje de PT positiva aumentaba de forma lineal con la edad ($p < 0,001$) (tabla 3). El grupo de 10-17 años de edad presentó un mayor número de PT positivas (16 [19,3%]) respecto al resto de los grupos ($p < 0,001$). Si se

TABLA 1

Edades de la población estudiada y países de procedencia. Registro del Hospital del Mar (1 de enero de 2000 a 31 de diciembre de 2005) sobre 389 niños

Edad (años)	N.º de casos
0-4	221
5-9	85
10-17	83
Países de origen	
América latina	167
Asia	112
África	80
Europa no comunitaria	30

TABLA 2

Estudio de tuberculosis

Enfermedad tuberculosa	Infección tuberculosa latente	Prueba de la tuberculina negativa	Prueba de la tuberculina atribuible a BCG
13 casos (3,3%)	22 casos (5,7%)	326 casos (83,8%)	28 casos (7,2%)

TABLA 3

Relación de variables en casos de infección-enfermedad

Variabes	Infección-enfermedad	Sin infección ni enfermedad	p
Edad (años)			<0,001
0-4	12 (5,4%)	209 (94,6 %)	
5-9	8 (9,4%)	77 (90,6%)	
10-17	15 (19,3%)	67 (80,7%)	
Contacto con tuberculosos			<0,001
Presente	14 (66,7%)	7 (33,3%)	
Ausente	22 (6%)	346 (94%)	
BCG			0,004
Vacunados	26 (13,5%)	187 (94,9%)	
No vacunados	10 (5,1%)	166 (86,5%)	

TABLA 4

Estudio de los factores asociados con la infección-enfermedad en niños inmigrantes

Variable	Infección-enfermedad	OR ajustada (IC 95%)	p
Sin vacuna BCG	10 (5,1%)	2,222 (0,999-4,942)	0,050
Con vacuna BCG	26 (13,5%)		
Edad <10 años	20 (6,5%)	2,639 (1,251-5,567)	0,011
Edad >10 años	16 (19,3%)		

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

establecen grupos menores o mayores de 10 años de edad, también se observan diferencias significativas ($p < 0,001$). Los pacientes presentaron más positividad en los casos en que se había producido un contacto con una persona infectada (14 [66,7%]) respecto a aquellos que no habían tenido un contacto de este tipo (22 [6%]; $p < 0,001$).

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado, exploratorio, cuyo modelo final muestra que, según nuestros datos, la PT está asociada a la vacuna con BCG y a la edad (dividida en 2 grupos, menores o mayores de 10 años), con un punto de corte de la vacuna en 2,222, y de la edad en 2,639, y unos valores de *odds ratio* (OR) ajustada de 2,22 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,999-4,942) y 2,639 (IC 95%; 1,251-5,567), respectivamente (tabla 4).

Se diagnosticaron 13 casos (3,3%) de tuberculosis, de los que 10 residían en nuestro país desde hacía 12 meses o menos, y los 3 restantes hacía 5 años, si bien en los 12 últimos meses habían viajado con su familia al país de origen. En el estudio estadístico no se halló ninguna relación entre el sexo, el nacimiento en el país de origen o España, los viajes al país de procedencia, la vacunación con BCG o el contacto con adultos tuberculosos. En ningún caso se demostró una forma diseminada. De los 22 casos (5,7%) de infección tuberculosa latente, en 4 el tiempo de convivencia entre nosotros era de 1-5 años, y en el resto de los casos éste era menor de 1 año, o habían nacido aquí y habían realizado algún viaje al país de origen en el último año. En el estudio estadístico no se observó ninguna asociación con respecto al sexo ni a los contactos con casos índice, pero sí hay diferencias significativas ($p = 0,025$) en relación con el lugar de nacimiento fuera del España (el 7,6 frente al 1,7%), los viajes realizados al país de origen (el 1,3 frente al 7%) y la vacunación con BCG (el 9,8 frente al 2%). La PT se consideró negativa en el 83,8% de los casos.

Discusión

En nuestra ciudad se han llevado a cabo otros 2 estudios previos al realizado por nosotros, uno de base poblacional¹² y el otro con el fin de determinar la tasa de infección entre la población pediátrica, considerando el impacto del fenómeno mi-

gratorio¹³. Ambos ofrecieron unos resultados similares, el último con una prevalencia del 3,4% y un aumento relacionado con la edad.

En los estudios mencionados, así como en el presente, se aprecia un mayor número de casos positivos a medida que se incrementa la edad^{12,13}. En nuestro estudio la edad también resalta como variable por su significación estadística, en el estudio multivariado. Este factor conlleva dos aspectos destacables: a) el incremento de infecciones con el aumento de la edad, hecho obvio por la mayor posibilidad de contacto en ambientes de mayor prevalencia, y b) el grupo de menor edad, con un menor número de casos, es el que presenta una mayor gravedad. Los clínicos deben dar prioridad a este último grupo en sus valoraciones por los siguientes motivos: a) su investigación es un método de prevención primaria de la tuberculosis en los niños; b) es más fácil la progresión de infección a enfermedad, así como la mayor frecuencia de formas diseminadas y meningitis, y c) la infección latente es la reserva de futuros casos¹⁴.

El niño inmigrante, aunque en nuestro estudio no se han hallado diferencias según su procedencia, una vez llegado al país de renta alta, no sólo será reflejo del foco de contagio del país de origen. Estudiar su estado frente a la tuberculosis de forma precoz servirá para informar de la situación real del menor, establecer el tratamiento adecuado en cada caso, evitar problemas individuales o colectivos, justificar el estudio familiar y posibilitar el conocimiento de la sensibilidad de las micobacterias ajenas a nuestro entorno.

El mayor riesgo de contraer la enfermedad está presente durante los 2 primeros años después del contagio, con una posible prolongación de hasta 5 años¹⁵. Todo ello adquiere mayor relevancia entre los menores de 5 años (en nuestro estudio, 8 niños de 13 casos eran menores de 3 años). Estas comunidades étnicas suelen hacer una vida familiar muy particular, con poca asistencia a guarderías o escuelas durante los primeros meses de estancia y una elevada interrelación poblacional. Todo ello mantiene el riesgo de contagio, como en el país de procedencia. El hacinamiento en pisos pequeños, en ocasiones con malas condiciones higiénicas, la frecuente llegada de nuevos familiares o amigos, o los viajes periódicos a sus países de origen, hacen imprescindible conocer su situación en relación con la tuberculosis.

La realización de la PT en un tiempo lo más próximo posible a su llegada, o como mínimo en los 5 primeros años, no siempre es fácil. El desconocimiento del funcionamiento sanitario autóctono, la falta de regularización administrativa de algunos de sus miembros, las dificultades idiomáticas y los diferentes hábitos sanitarios motivan la realización de múltiples visitas a los servicios de urgencias y pocas a los servicios de atención primaria. Por tanto, puede producirse un alejamiento temporal del niño de la red sanitaria de proximidad. Estos condicionantes hacen que se deban aprovechar las visitas, ya sea de urgencias, hospitalarias o en asistencia primaria, para realizar una detallada historia en relación con la tuberculosis y practicar la PT, con todas las limitaciones que pueda conllevar su interpretación¹⁶. Con ello se obtendrá una referencia para actuaciones médicas, presentes o futuras.

En el estudio realizado se puede comprobar que los 13 casos de enfermedad tuberculosa detectada fueron diagnosticados durante el primer año de estancia, o bien después de hacer un viaje familiar al país de origen. La mayoría de los casos de infección latente se detectaron también durante el primer año de estancia (el 81,72%). Estos datos ayudan a justificar la necesidad del estudio y la intervención precoz.

Otra variable importante en el estudio es el mayor porcentaje de positividad de la PT en relación con la vacunación, dato probablemente esperado, que luego, en el análisis multivariado, no fue significativo. Esta positividad relacionada con la vacunación supone un problema para el clínico. En muchas de las comunidades étnicas inmigrantes se practica sistemáticamente la vacunación con BCG, con la interferencia que supone a la hora de interpretar el resultado de la prueba. El tamaño y la persistencia de la respuesta frente a la tuberculina después de la vacunación varían en relación con la dosis, la preparación, el método y el momento en que se administra. En la actualidad, la valoración se hace en función del riesgo de contacto, sin tener en cuenta la situación vacunal, lo que puede facilitar la evaluación¹¹. No obstante, hay que tener en cuenta las falsas positividades que puede acarrear, así como los resultados negativos en los vacunados. Los países con una elevada prevalencia de la infección suelen coincidir con los de vacunación masiva, así como los de origen de la inmigración¹⁷⁻¹⁹. La falsa negatividad que algunos pacientes pueden presentar conlleva la necesidad de volver a practicar la PT en individuos vacunados hace más de 5 años con una respuesta negativa²⁰⁻²³. En nuestra casuística, la repetición con estos condicionantes sólo obtuvo un efecto recuerdo en el 26,2% de los casos practicados. Otro dato relacionado con la vacunación BCG es la observación de que 7 de los 13 pacientes con tuberculosis la habían recibido, mientras que 18 de los 22 casos de infección latente también habían estado vacunados.

Según nuestra experiencia, podemos destacar varios aspectos: a) se debe practicar precozmente la PT a los niños inmigrantes; b) en los vacunados con BCG, hay que valorar el resultado de la prueba en relación con el riesgo del contacto, sin tener en cuenta la vacuna, y c) en los vacunados con BCG y

resultado negativo, es imprescindible repetir la prueba a los 10-15 días para establecer el resultado real tras provocar el efecto de recuerdo, y así tener el de referencia posterior.

Agradecimientos

Al Dr. Joan A. Caylà (Agència de Salut Pública de Barcelona, Unitat d'Investigació de Tuberculosis), por sus orientaciones y consejos, y a Josep M. Manresa (Assessorament Metodològic en Investigació Biomèdica [AMIB], Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques [IMIM]), por su ayuda en el estudio estadístico. ■

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 2002. Ginebra: WHO, 2002.
2. Departament de Salut. Programa de prevenció i control de la tuberculosi. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. Informe Anual 2004. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2005.
3. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16: 93-104.
4. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990-1999. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1.453-1.458.
5. Rosenfeldt V, Paerregaard A, Fuursted K, Braendholt V, Valerius N. Childhood tuberculosis in a Scandinavian metropolitan area. *Scand J Infect Dis.* 1998; 30: 53-57.
6. Grupo de trabajo de los talleres 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 549-562.
7. Bran C, Gómez i Prat J, Caylà JA, García de Olalla P. Estudio de factores asociados a la infección tuberculosa latente en inmigrantes menores de 35 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24: 322-325.
8. Mwinga TA. Challenges and hope for the diagnosis of tuberculosis in infants and young children. *Lancet.* 2005; 365: 97-98.
9. Mannoni C. Concepts culturels non occidentaux et soins pédiatriques: réflexions sur la rencontre entre des mondes divers. *Arch Pédiatr.* 2001; 8: 793-794.
10. Vall O, García Pérez J, Puig C, García O. La inmigración y su repercusión sanitaria. Aspectos culturales y nuevas patologías emergentes. *Pediatr Integral.* 2001; 6: 1-10.
11. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de la tuberculina en niños. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59: 582-585.
12. Vall Mayans M, Besora R, Estebanell A, Abril E, Cruz C. High rates of tuberculosis infection among children from Ciutat Vella District, Barcelona 1996-1997. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 92-95.
13. Masvidal Aliberch RM, Miguel Gil B, Vall Mayans M, Zabaleta del Olmo E, Carnero Olmedo E, Rodríguez de la Rubia Rodríguez-Manzaneque C. Estudio de la infección tuberculosa en una zona de gran incidencia de tuberculosis y con un elevado porcentaje de inmigrantes. *An Pediatr (Barc).* 2004; 60: 22-27.
14. Mole-Boetani JC, Flood J. Contact investigations and the continued commitment to control tuberculosis. *JAMA.* 2002; 287: 1.040-1.042.

15. Huerga H. Infección tuberculosa en inmigrantes procedentes de América Latina. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 117.
16. Nakaoka H, Lawson L, Bertel Squire S, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 1.383-1.388.
17. Singla M, Sahai V, Sodhi S, Pal Gupta R. BCG skin reaction in Mantoux-negative healthy children. *BMC Infect Dis*. 2005; 5: 19-23.
18. Reznik M, Ozuah PO. Tuberculin testing in children. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 725-728.
19. Tissot F, Zanetti, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacilli Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 211-217.
20. Singh D, Sutton C, Woodcock A. Repeat tuberculin testing in BCG-vaccinated subjects in the United Kingdom. The booster effect varies with the time of reading. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 962-964.
21. Hoft DF, Leonardi C, Milligan T, Hahass GT, Kemp B, Cook S, et al. Clinical reactogenicity of intradermal Bacille Calmette-Guérin vaccination. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 785-790.
22. Ciesielski SD. BCG vaccination and the PPD test: what the clinician needs to know. *J Fam Pract*. 1995; 40: 76-80.
23. Almeida LMD, Barbieri MA, Carvalho da Paixão A, Cuevas LE. Use of purified protein derivate to asses the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high Calmette-Guérin bacillus coverage. *Pediatr Infect Dis*. 2001; 20: 1.061-1.065.