

ORIGINALES

Interferencias de la campaña de vacunación BCG en España en los cribados actuales con la prueba de tuberculina

J. Alcaide^{a,b} y M.N. Altet^b

^aProfesor Asociado de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. ^bUnidad de Enfermedades del Tórax del Instituto Catalán de la Salud. Barcelona.

RESUMEN

Fundamento. Estudio observacional de la reactividad cutánea a la prueba de tuberculina (PT) cuyo objetivo es comprobar si la campaña de vacunación BCG realizada entre los años 1965 y 1974 aún continuaba interfiriendo en la interpretación de los resultados de la PT.

Participantes y métodos. Se realizó una PT estándar al personal docente que solicitó un certificado de salud para iniciar su actividad laboral. Tras autorizar su inclusión, se sometieron a un cuestionario normalizado y a un examen médico en el que se investigó la presencia de cicatriz posvacunación BCG.

Resultado. Se incluyó a 11.860 individuos, en 2.545 (21,4%) se comprobó la vacunación BCG. Unos y otros fueron agrupados por sexo, grupo de edad, antecedente de contacto con enfermo de tuberculosis y antecedente de haberle practicado una PT. La tasa de reactivos positivos a la PT fue mayor en toda la población (21,4%) que en los no vacunados (14,6%) y lo mismo ocurrió en todas las agrupaciones efectuadas y las diferencias fueron siempre altamente significativas. La induración media de la PT en los vacunados (5,81 mm) fue significativamente superior que la de los no vacunados (2,07 mm) y del total de la población (2,88 mm).

Conclusiones. Las diferencias entre las tasas de reactivos positivos obtenidas son debidas a la campaña de vacunación realizada hace entre 28 y 37 años. Esto interfiere gravemente en la interpretación de la PT, cuyo valor en el diagnóstico clínico y en el análisis epidemiológico es fundamental.

PALABRAS CLAVE: BCG. Prueba de la tuberculina. Infección tuberculina. Epidemiología.

SUMMARY

Background. An observational study of cutaneous reactions to the tuberculin skin test (TT) was carried out to determine whether the BCG vaccination campaign carried out between 1965 and 1974 still influences interpretation of the results of the TT.

Participants and methods. A standard TT was carried out in teaching staff applying for a medical certificate when taking up their first post. After giving informed consent, subjects completed a standard questionnaire and a medical examination which included determining the presence or absence of a post-BCG vaccination scar.

Results. The study group comprised 11,860 subjects, of whom 2,545 (21.4%) were determined to have received the BCG vaccination. Variables determined were sex, age group, history of contact with a case of tuberculosis and history of receiving a TT. The rate of subjects with a positive reaction to the TT was greater in the whole study group (21.4%) than in non-vaccinated subjects, and this was true for all the variables determined, with the differences all being highly significant. The average induration of the TT in vaccinated subjects (5.81 mm) was significantly greater than that in non-vaccinated ones (2.07 mm) and in the whole study group (2.88 mm).

Conclusions. The differences between the rates of positive reactions observed are due to the vaccination campaign carried out between 1965 and 1974, which continues to have a substantial influence on the interpretation of the TT, whose value in clinical diagnosis and epidemiological analysis is fundamental.

KEYWORDS: BCG vaccine. Tuberculin skin test. Tuberculosis infection. Epidemiology.

Introducción

La vacuna BCG es la más utilizada y, desde hace varias décadas, la única que se utiliza para la prevención de la tuberculosis. Es un bacilo vivo que Calmette y Guérin obtuvieron a partir de una cepa de *M. bovis*, tras 230 siembras sucesivas durante 13 años. En el ser humano se comenzó a utilizar en 1921 y desde entonces se han vacunado varios miles de millones de individuos; en 1974 se

incorporó al Programa Ampliado de Vacunación e incluido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del Programa de Salud para Todos en el año 2000¹, pero a pesar de esto continúa siendo la vacuna más controvertida de todas, con una eficacia en cuanto a la prevención de la enfermedad imprevisible, variable, poco duradera y limitada a determinadas formas clínicas de la enfermedad².

Las numerosas especies del género *Micobacterium*, incluido el bacilo de la vacuna o BCG, comparten antígenos que también están presentes en la tuberculina, que es un extracto purificado de un cultivo de bacilos tuberculosos; por tanto, la prueba de tuberculina (PT) puede ser positiva por estar el individuo infectado por el bacilo de Koch, pero también por estar vacunado con BCG o estar infectado por una micobacteria no tuberculosa, estas dos últimas posibilidades causan las llamadas reacciones cruzadas, que tienen una induración con un diámetro inferior a 15 mm, habitualmente entre 8-12 mm, con menor infiltración y de color más rosado que la reacción debida a la infección por el bacilo tuberculoso, pero en la realidad y en muchas ocasiones, ni los mayores expertos pueden tener seguridad de que una reacción tuberculínica determinada sea debida a infección tuberculosa o se trata de una reacción cruzada²⁻⁴. Ésta ha sido una de las objeciones que con más frecuencia se ha hecho a la vacunación BCG y el motivo de que no haya sido utilizada en países que han conseguido un magnífico control de la endemia tuberculosa, como los Países Bajos y los EE.UU., basándose en la búsqueda de individuos enfermos e infectados y su tratamiento, así como en el control de sus contactos^{5,6}.

En España se efectuó una amplia campaña de vacunación BCG de recién nacidos y niños escolarizados tuberculín negativos que duró desde 1965 a 1973, año en que se continuó vacunado sólo a recién nacidos. Esta campaña en Barcelona se suspendió en febrero de 1974, y en el resto de las provincias españolas durante la década de los ochenta, excepto en el País Vasco donde se continúa vacunando con BCG. Se estima que se han vacunado o revacunado a más de 15 millones de individuos, aunque la revacunación ha sido escasa. La eficacia de esta campaña, en términos de prevención de tuberculosis pulmonar, se ha calculado en el 32%⁷, lo que concuerda con la evolución que ha presentado la epidemiología de la tuberculosis en nuestro país.

El objetivo de este estudio es investigar si persiste o no la alergia tuberculínica inducida por la vacuna BCG transcurridos entre 27 y 43 años desde la vacunación, y si los individuos que fueron vacunados aún reaccionan a la prueba intradérmica de la tuberculina de forma diferente que los no vacunados. Hoy se sabe que la alergia tuberculínica es el mejor método de objetivar la hipersensibilidad celular retardada, que no es sinónimo de inmunidad protectora^{2,8}.

Pacientes y métodos

Ámbito

Estudio observacional desarrollado desde el 1 de enero de 1997 al 31 de enero de 2002 en la Unidad de las Enfermedades del Tórax del Instituto Catalán de la Salud de Barcelona.

Participantes

Personas entre 20 y 54 años sometidas a un examen de salud previo a la toma de posesión de una plaza de docente en colegios, que autorizaron su inclusión y a las que se practicó una PT.

Método

Mediante un cuestionario normalizado se recogieron los datos de filiación, síntomas, antecedentes de TB, contacto con enfermos de TB, PT previa y su resultado, lugar de nacimiento y posesión del certificado oficial de la vacunación BCG, además, se investigó la presencia de la cicatriz de esta vacuna (habitualmente la cicatriz de la vacuna BCG es indeleble, aunque parece que algunas pueden llegar a desaparecer^{2,9-11}) y se les practicó una PT con la técnica de Mantoux, con 2 UT en 0,1 ml de PPD RT 23 con Tween 80, que se evaluó por personal experto a las 48-72 h. Se consideró la PT positiva o significativa de infección por un microorganismo del género *Mycobacterium* o por vacunación BCG, si el diámetro transversal de la induración era igual o superior a los 5 mm¹²⁻¹⁴. A los individuos tuberculina positivos se les practicó una radiografía de tórax. En caso de existir sospecha clínica y/o alteraciones radiológicas, se investigó la presencia de micobacterias en muestras bronquiales. Los datos epidemiológicos se introdujeron en una base de datos informática que detectó las duplicidades, utilizando sólo los datos de la primera exploración.

Definición de los términos utilizados

- Individuo vacunado con BCG: el que presentaba el certificado de vacunación oficial o una cicatriz característica y además había nacido en época y en ciudades donde pudo ser vacunado de recién nacido o en el período escolar.
- Individuo reactor negativo: el que presentaba una PT menor de 5 mm de induración.
- Individuo reactor positivo por posible infección tuberculosa: el individuo no vacunado con BCG, con PT de 5 o más mm de diámetro induración y el vacunado cuya induración fue de 15 mm o más o tenía vesiculación o necrosis.
- Individuo reactivo positivo posiblemente por vacunación: el que estando vacunado con BCG presentaba una reacción comprendida entre 5 y 14 mm de diámetro.
- Individuo con posible efecto de empuje antigénico (efecto *booster*): aquel al que se le había practicado otra PT en los últimos años, estaba vacunado con BCG y la induración de la prueba actual era inferior a 18 mm y no presentaba vesiculación ni necrosis.
- Expuesto a contagio: el individuo que refirió contacto con un caso de tuberculosis, aunque no pudiera especificar su forma clínica y estado bacteriológico.
- Individuo con PT previa: aquel al que en los últimos 5 años se le había practicado una PT por cualquier motivo.

Procedimiento estadístico

La descripción de las variables cuantitativas se ha realizado con la media, la desviación estándar (DE) y la de las variables categóricas, mediante las frecuencias absolutas y las relativas de cada

categoría. Se ha calculado la prevalencia de reactores positivos a la tuberculina y su intervalo de confianza (IC) del 95%. La comparación de la mediana de la induración del Mantoux se ha hecho con pruebas paramétricas (ANOVA) y no paramétricas (test de Kruskal-Wallis).

La asociación de prevalencia de la PT positiva con las variables independientes edad, sexo, antecedentes de vacunación BCG y de exposición a contagio se ha evaluado mediante la prueba de la χ^2 con la corrección de Yates. También se ha calculado la *odds ratio* (OR) y su IC del 95%. El riesgo α ha sido del 5%. Se utilizaron los programas estadísticos EpiInfo (EpiInfo 6.0; CDC, Atlanta) y SPSS (SPSS 10.0; Chicago, 1999).

Resultados

Se ha estudiado a 12.124 individuos, de los que se excluyó a 264 por duplicidad o por no poderse clasificar como vacunados o no vacunados. De los 11.860 incluidos, 5.871 eran mujeres (49,5%) y 5.989 (50,5%) varones. El número de vacunados con BCG era 2.545 (21,4%). La edad media (DE) de todos los individuos era 28,43 (5,66); la de los vacunados era de 30,76 (5,62) y la de los no vacunados de 27,79 (5,51). Los individuos fueron clasificados en los siguientes grupos de edad: 20 a 24 años con 2.885 individuos (24,3%), de 25 a 29 años con 5.155 (43,4%), de 30 a 39, 3.188 (26,8%) y 632 (5,3%) de 40 a 54 años de edad. En 11.030 de los incluidos se supo si habían o no estado en contacto con un caso de tuberculosis, y resultó que 675 (6,12%) sí lo habían estado y 10.355 (93,27%) no. En 10.646 individuos se conoció si se había practicado anteriormente alguna PT, y a 2.146 (20,15%) sí se había hecho en los 5 años anteriores y a 8.500 (79,84%) no.

De los vacunados 1.375 eran mujeres (54%) y 1.170 (46%) varones. Un total de 258 (10,1%) tenía una edad comprendida entre 20 y 24 años, 982 (38,5%) estaban entre 25 y 29 años de edad, 1.082 (42,5%) tenían de 30 a 39 años y 223 (8,7%) con 40 a 54 años de edad. En 173 (6,8%) se recogió el antecedente de haber estado en contacto con un enfermo de tuberculosis y 2.278 (89,5%) negaron esta circunstancia. A 564 (22,1%) se le había

practicado una PT en los últimos 5 años, y a 1.872 (73,5%) no se le había practicado nunca una PT.

El tamaño medio (DE) de las induraciones causadas por la PT fue de 5,81 (6,70) mm en los sujetos vacunados, de 2,88 (5,81) mm en el total del grupo y de 2,07 (5,26) mm en los individuos no vacunados; estas diferencias fueron significativas ($p = 0,0000001$).

En la tabla 1 se exponen las tasas de reactores positivos (de 5 mm o más) a la PT en el total de sujetos estudiados, distribuidos por sexo, grupo de edad, tener o no antecedente de contacto con un enfermo tuberculoso y por haberse practicado o no una PT previa a este estudio. En ella se comprueba que la tasa de reactores es 21,4%; ésta es significativamente mayor en varones que en mujeres, y en los grupos de mayor edad que en los más jóvenes (la tasa de reactores aumenta significativamente en cada uno de los grupos de edad establecidos respecto al anterior grupo) y también hay diferencias significativas entre los individuos que relatan contacto con un enfermo de TB o haberse sometido previamente a una reacción tuberculínica respecto a los que no admiten estos antecedentes.

En la tabla 2 se exponen los porcentajes de reactores a la prueba de tuberculina con 5 mm o más entre los individuos no vacunados con BCG. En ella se comprueba que también son significativas las diferencias existentes entre las diferentes agrupaciones que se han establecido, pero además comparando cada una de estos grupos con los correspondientes a la tabla 1, donde se exponen los datos de la totalidad de la población, se obtienen diferencias altamente significativas, y los valores de p oscilan de 0,0057 hasta 0,00000001, siendo este el grado de significación que se obtiene en la mayoría de las comparaciones.

La tabla 3 recoge la reactividad de los individuos vacunados con BCG. La primera columna de esta tabla agrupa a los reactores negativos, cuya proporción disminuye al aumentar la edad, también es menor en los varones respecto a las mujeres, en los expuestos a contagio y con antecedente de prueba de tuberculina anterior con respecto a los que no tienen estos antecedentes, que como se vio en las tablas 1 y 2 son factores relacionados con una mayor tasa de reactores positivos. Pero los resultados obtenidos tienen menor significación estadística que los de las otras tablas, o carecen de ella. Algo similar ocurre en las segunda y tercera columnas de esta tabla.

TABLA 1
Reactividad cutánea a la prueba de la tuberculina de toda la población

Variable	Número de individuos	Reactores positivos				Significación estadística P
		%	IC del 95%	Odds ratio	IC del 95%	
Total	11.860	21,4	20,6-22,1			
Sexo						
Mujeres	5.871	20,5	19,5-21,5	1		
Varones	5.989	22,2	21,2-23,3	1,1	1,0-1,2	0,024
Grupo de edad:						
20 a 24	2.885	11,5	10,4-12,8	1		
25 a 29	5.155	16,5	15,5-17,5	1,4	1,2-1,6	0,00000001
30 a 39	3.188	32,9	31,3-34,6	2,8	2,5-3,2	0,00000001
40 a 54	632	47,8	43,9-51,7	4,1	3,6-4,7	0,00000001
Contacto con enfermo de TB						
No	10.355	19,9	19,2-20,7	1		
Sí	675	47,8	44,1-51,6	2,4	2,2-20,7	0,00000001
Prueba tuberculina anterior						
No	8.500	17,3	16,6-18,2	1		
Sí	2.146	40,1	38,2-42,2	2,3	2,1-2,5	0,00000001

TABLA 2
Reactividad cutánea a la prueba de la tuberculina en los individuos no vacunados con BCG

Variable	Número de individuos	Reactores positivos				Significación estadística p
		%	IC del 95%	Odds ratio	IC del 95%	
Total	9.315	14,6	13,9-15,3			
Sexo						
Mujeres	4.496	13,0	12,1-14,1	1		0,000066
Varones	4.819	16,0	15,0-17,0	1,2	1,1-1,3	
Grupo de edad:						
20 a 24	2.627	9,5	8,4-10,7	1		0,0059
25 a 29	4.173	11,7	10,7-12,7	1,2	1,0-1,4	
30 a 39	2.106	21,9	20,1-23,7	2,3	1,9-2,6	
40 a 54	409	31,8	34,2-43,6	4,0	3,3-4,8	
Contacto con enfermo de TB						
No	8.077	12,9	12,2-13,7	1		0,00000001
Sí	502	41,0	36,8-45,4	3,1	2,8-3,5	
Prueba tuberculina anterior						
No	6.628	10,6	9,9-11,4	1		0,00000001
Sí	1.582	32,1	29,8-34,4	3,0	2,7-3,5	

La tabla 4 recoge la estimación de la prevalencia de la infección tuberculosa, cuyo numerador es la suma de los reactores no vacunados (tabla 2) y la de los individuos vacunados que reaccionan con 15 mm o más o con vesiculación o necrosis, siendo el denominador el total de población en cada grupo. Aunque nunca se puede tener seguridad de que los individuos vacunados que presenten una reacción de débil o mediana intensidad, es decir, entre 5 y 14 mm, reaccionen por la vacunación o por infección^{2,3,13,14}.

Discusión

Los individuos vacunados durante el período neonatal o escolar, actualmente con una edad media de casi 31 años, continúan reaccionando a la PT en mayor proporción que los no vacunados,

y con significación estadística en todas las agrupaciones establecidas. Esto no puede atribuirse a errores metodológicos, pues la experiencia y la meticulosidad de los investigadores aseguran que en el grupo de no vacunados no exista ningún individuo que pudiera haber recibido la vacuna. Tampoco pueden atribuirse a que los individuos de cada grupo hayan soportado en el transcurso de sus vidas diferentes riesgos de contagio, pues todos son de una clase social y económica homogénea y casi la totalidad viven en zonas urbanas. Las diferentes tasas de reactores positivos a la PT se han de atribuir a la vacunación BCG, pues los grupos de edad de 25 a 39 años, que es donde se concentran el mayor número de individuos vacunados, son los grupos donde mayor es la diferencia entre las tasas.

Esto también lo han descrito Miret et al^{15,16}, pero es sorprendente si tenemos en cuenta que en un estudio hecho en los años en

TABLA 3
Reactividad cutánea a la prueba de la tuberculina de los individuos vacunados con BCG

Variables	Reactores negativos (diámetro 0 a 4 mm)			Reactores positivos atribuibles a la vacunación (diámetro 5 a 14 mm)			Reactores positivos atribuibles a la infección TB (diámetro 15 mm o más vesiculación o necrosis)			Reactores por probable efecto de empuje antigénico		
	N	%	IC del 95%	N	%	IC del 95%	N	%	IC del 95%	N	%	IC del 95%
Total	1.368	53,7	51,8-55,6	707	27,7	26-29,5	376	14,7	13,4-16,2	94	3,7	3-4,4
Sexo												
Mujeres	758	55,1	52,5-57,7	376	27,3	25-29,5	197	13,3	12,5-16,2	44	3,2	2,3-4,2
Varones	610	52,1	49,2-54,9*	331	28,3	25,7-30,9*	179	15,3	13,3-17,4*	50	4,2	3,2-5,5*
Grupo de edad												
20 a 24	175	67,8	61,9-73,3	55	21,3	16,6-26,6	25	9,7	6,5-13,7	3	1,7	0,4-4,6
25 a 29	621	63,2	60,2-66,2*	223	20,6	18,2-23,3*	103	10,5	8,7-12,5*	35	3,5	2,5-4,8*
30 a 39	492	45,4	42,5-48,4*	358	33,1	30,3-35,9*	185	17,9	14,9-17,4*	47	4,3	3,2-5,7*
40 a 54	80	35,8	29,7-42,3 ^b	71	31,8	25,9-38,1 ^d	63	28,2	22,6-34,4 ^f	9	4,0	1,9-7,2 ^h
Contacto con enfermo de TB												
No	1.262	55,4	53,3-57,4	654	28,7	26,8-30,6	276	12,1	10,8-13,5	86	3,7	3,0-4,6
Sí	56	32,3	25,7-39,6 ⁱ	32	18,5	13,2-24,8 ^k	83	47,9	40,6-55,4 ^f	2	1,1	0,2-3,7*
Prueba tuberculina anterior												
No	1.102	58,8	56,2-61,1	551	29,4	27,4-31,5	203	10,8	9,5-12,3	16	0,8	0,5-1,3
Sí	210	37,2	33,4-41,3 ^j	128	22,7	19,3-26,3 ^l	154	27,3	23,7-31,1 ^f	72	12,7	10,2-15,7 ^f

*No significativo; *p = 0,008; ^bp = 0,0001; ^cp = 0,00000001; ^dp = 0,0000004; ^ep = 0,0002; ^fp = 0,00000001; ^gp = 0,002; ^hp = 0,004; ⁱp = 0,0007; ^jp = 0,0000003; ^kp = 0,03; ^lp = 0,01.

TABLA 4
Prevalencia estimada de la infección tuberculosa en un grupo de individuos

Variable	Número de individuos	Reactores positivos				Significación estadística p
		%	IC del 95 %	Odds ratio	IC del 95 %	
Total	11.860	14,6	14,0-15,3			
Sexo						
Mujeres	5.871	13,7	12,5-14,2	1		
Varones	5.989	15,8	14,9-16,8	1,1	1,1-1,3	0,00012
Grupo de edad:						
20 a 24	2.885	9,5	8,5-10,7	1		
25 a 29	5.155	11,5	10,6-12,3	1,2	1,0-1,4	0,0088
30 a 39	3.188	20,2	18,9-21,7	2,1	1,8-2,4	0,00000001
40 a 54	632	36,4	32,7-40,2	3,8	3,2-4,4	0,00000001
Contacto con enfermo de TB						
No	8.077	16,4	15,6-17,2	1		
Sí	502	57,5	53,2-61,8	3,8	3,2-4,4	0,00000001
Prueba tuberculina anterior						
No	6.628	10,7	10-11,3	1		
Sí	1.582	41,8	39,8-44,3	3,9	3,6-4,2	0,00000001

que se vacunaba con BCG¹⁷ se comprobó que a los 3 meses no reaccionaban a la PT el 20% de los niños vacunados y a los 5 años sólo lo hacía el 5% de estos niños, lo que concordaba con la opinión generalmente admitida de que con el transcurso de los años la hipersensibilidad celular retardada inducida por la vacunación BCG desaparecía, limitando en 10-15 años el tiempo que dura la reactividad cutánea a la PT inducida por la vacuna^{2,3,13,18,19}.

Esto tiene un interés clínico considerable, pues catalogar a un individuo como infectado obliga a someterlo a exploraciones complementarias innecesarias y también, en ocasiones, a tratamientos potencialmente tóxicos. Además tiene mucha importancia epidemiológica, pues la prevalencia de la infección tuberculosa es proporcional al número de fuentes de contagio presentes y pasadas de una comunidad y, a su vez, determina la endemia tuberculosa del futuro; por eso, considerar como infectados a todos los reactores positivos, sin excluir a los vacunados, es un error grave, pero también lo es considerar que los reactores positivos no vacunados (tabla 2) son equivalentes a la prevalencia de la infección. Creemos que la estimación más correcta de la prevalencia de la infección en este grupo de población es la que tiene en cuenta a los reactores positivos de intensidad alta en los individuos vacunados, tal como se expone en la tabla 4.

Ahora bien, puesto que el BCG no impide la infección tuberculosa²⁰, y se limita su efecto protector a enlentecer la evolución patogénica de la infección a la enfermedad^{2,21}, puede ser que lo que haya ocurrido en realidad es que todos los individuos vacunados reactores positivos, independientemente del tamaño de la induración, lo sean por infección tuberculosa. Esta posibilidad la sugiere el hecho de que las tasas de reactores negativos decrecen a medida que aumenta la edad de los individuos y de que la proporción de reactores de débil y mediana intensidad –con diámetro entre 5 a 14 mm– tiene tendencia a aumentar con la edad, aunque sin significación estadística, igual que ocurre con los reactores de alta intensidad; superior a 14 mm o con vesiculación o necrosis que son atribuidos a infección tuberculosa^{11-13,22,23}. Este mismo patrón de reactividad de la PT fue descrito en Argelia en 1976, país con alta endemia tuberculosa, que se atribuye a la sobreinfección de los vacunados con BCG²⁴.

Por tanto, se comprueba una vez más la grave dificultad que existe para obtener los índices epidemiológicos de la infección tuberculosa en una comunidad donde se ha empleado la vacunación BCG²⁵⁻²⁷. Los servicios que se dedican a la prevención de la tuberculosis confiaban en que el paso de los años haría desaparecer la reactividad cutánea a la PT inducida por el BCG y, como las comunidades autonómicas españolas, excepto el País Vasco, han dejado de vacunar, se volvería a tener una población libre de la interferencia de la vacunación y los resultados de un cribado con PT podrían compararse con los del año 1965 y anteriores y así se podría calcular el declive real del riesgo promedio de infección tuberculosa correspondiente a este tiempo, que es un índice epidemiológico muy debatido^{28,29}, aunque esto después de 30 años, aún no es posible. Además de que persista la interferencia de la vacunación BCG (en España apenas hubo revacunación), en los últimos años se ha asistido a un considerable aumento de la inmigración desde países donde sistemáticamente se vacuna con BCG desde mediados del siglo pasado. Esto se podría eludir excluyendo de los cribados con PT a los nacidos en el País Vasco y fuera de España, pero se ha comprobado con mucha frecuencia que los hijos de inmigrantes, nacidos en España, también son vacunados con BCG cuando regresan a su país temporalmente o por vacaciones, lo que aumenta todavía más las dificultades existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Expanded Program of Immunization (EPI). Contraindications for vaccines used in EPI. Wkly Epidem Rec 1988;37:279-81.
2. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Salleras Sanmartí LI. Vacuna BCG. En: Salleras Sanmartí LI, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2.ª ed. [en prensa].
3. Rieder HL. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 1999.
4. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1981;124:356-63.
5. Comstock GW. The international tuberculosis campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. Clin Infect Dis 1994;19:528-40.

6. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstein JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Department of Vaccines and Biologicals. Geneva WHO/V&B/99.23.
7. Altet MN, Alcaide J, Canela J, Serra L, Salleras L. Retrospective evaluation of the efficacy of BCG campaign of newborns in Barcelona, Spain. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:100-5.
8. Orme IM, Collins FM. Aerogenic vaccination of mice with *Mycobacterium bovis* BCG. *Tubercle* 1986;67:133-40.
9. Floyd S, Pönnighaus JM, Bliss L, Warndorff DK, Kasubga A, Mogha P, et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scars reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:1133-42.
10. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. Tuberculosis prevention trial, Madrás. *Indian J Med Res* 1980;72(Suppl):1-74.
11. Fine PEM, Pönnighaus JM, Maine N. The distribution and implications of BCG scars in northern Malawi. *Bull WHO* 1989;67:35-42.
12. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis del FISS. Consenso nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992;98:24-31.
13. Grupo de trabajo de la SEPAR. Diagnóstico de la tuberculosis (Normativa Separ). *Arch Bronconeumol* 1996;32:85-99.
14. Comitè d'Experts. Guia per a la prevenció i el control de la tuberculosi. Quaderns de salut pública. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 1992.
15. Miret Cuadras P, Pina Gutiérrez JM. La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG. *Arch Bronconeumol* 1998;34:421-4.
16. Miret Cuadras P, Pina Gutiérrez JM, Juncosa S. Tuberculin reactivity in bacillus Calmette-Guérin vaccinated subjects. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:52-8.
17. Alcaide Megías J, Altet Gómez MN, Boqué Genovard MA. Crítica a las vacunas BCG utilizadas en España. *An Esp Pediatr* 1982;16:95-101.
18. Comitè d'Experts. Guia per a la prevenció i el control de la tuberculosi infantil. Quaderns de Salut Pública, n.º 11. Barcelona. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1997.
19. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Salleras Sanmartí L. Perspectivas epidemiológicas de la tuberculosis: ¿necesita España la vacunación con BCG? *Rev Clin Esp* 1988;182:44-8.
20. Lingren I. The pathology of tuberculous infection in BCG-vaccinated humans. *Adv Tuberc Respir* 1965;14:202-34.
21. Fine PEM. Immunities in and to tuberculosis: implications for pathogenesis and vaccination. In: JDH Porter and KPWJ Mac Adam: *Tuberculosis: Back to the future*. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd., 1994.
22. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-6.
23. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
24. Amrane R, Ait-Mesbah H, Chaulet P. Método de evaluación del riesgo de infección (y su tendencia evolutiva) en un país con alta prevalencia de tuberculosis y donde la vacunación con BCG al nacer se aplica en forma generalizada. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1984;59:142-4.
25. Comité de Expertos. Informe: La tuberculosis en Cataluña. Dirección General de Salud Pública. Barcelona: Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Generalidad de Cataluña, 1983.
26. Bleiker MA, Misljenovic O. La aplicación de la prueba de tuberculina estándar de la OMS en la fase de eliminación de la tuberculosis. *Bol. Union Int Tuberc Enf Resp* 1990; 65:62.
27. Bleiker MA, Sutherland I, Styblo K, Ten Dan HG, Misljenovic O. Normas para la estimación del riesgo de infección tuberculosa según los resultados de la prueba de tuberculina en una muestra representativa de niños. *Bol Unión Int Tuberc Enf Resp* 1989;64:7-12.
28. Vidal Pla R, Ruiz Manzano J. ¿Aumenta la tuberculosis en España? (editorial). *Med Clin (Barc)* 1986;86:845-7.
29. De March P. La evolución de la tuberculosis en España: situación actual, dificultades y errores epidemiológicos. *Arch Bronconeumol* 1987;23:181-91.