

Rev. Chil. Pediatr. 61 (5); 252-257, 1990

Reacción tuberculínica en lactantes sanos vacunados con BCG al nacer

M.C. Javier Mallol V.¹; M.C. Guido Girardi B.²; M.C. Arnoldo Quezada L.²;
E.U. Catalina Montenegro T.¹; E.U. Paulina Espinoza¹

Tuberculin reaction in infants given BCG vaccine at birth

Tuberculin test with PPD RT-23 with Tween 80 (2 TU strength), was performed to 228 infants under two years of age. None of them had any history of contact with tuberculosis. All were healthy, well-nourished infants, and had been vaccinated with BCG at birth. A positive PPD reaction (> 6 mm), was found only in 8.8%, of them and 16.2% had no BCG scar on examination; 14.9% of the studied infants had negative PPD (0-5 mm) reactions together with absent BCG scars. These findings are significantly different from those previously reported by Chilean authors, wich showed higher proportion of positive (≥ 6 mm) reaction to 2 TU PPD in infants from similar populations that had been vaccinated with different BCG preparations than our patients. These results suggest the need to evaluate the efficacy of the BCG vaccines that are currently being used in our country to determine the factors that may affect it and the protection that they afford.

(Key words: BCG vaccine, tuberculin test infants.)

-
1. Servicio de Broncopulmonares, Hospital Infantil Dr. Exequiel González Cortés.
 2. Departamento de Pediatría, Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Area Sur.

La tuberculosis (TBC) continúa siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo. A pesar que en los últimos 20 años las cifras de morbilidad y mortalidad por TBC han disminuido considerablemente, éstas aún

persisten elevadas cuando se las compara con aquellas de países desarrollados. En Latinoamérica las tasas de mortalidad por TBC informadas en estos últimos años son variables: en Chile alcanzarían a 8,5 por 100.000 habitantes, en Costa Rica de 2,5 por 100.000, en Venezuela de 4,5 por 100.000; y en Cuba de 1,5 por 100.000¹⁻⁶.

En la pesquisa y diagnóstico de nuevos casos de TBC la prueba de tuberculina ocupa incuestionablemente un lugar prominente; es también empleada extensamente en epidemiología para evaluar la eficacia de la vacunación BCG y rutinariamente en la evaluación de los contactos TBC⁷⁻¹⁷.

En los niños, especialmente en los lactantes, se encuentra, por lo general, dificultades en el manejo inicial del paciente catalogado como contacto TBC o sospechoso de estar desarrollando la enfermedad, particularmente con respecto a la interpretación y significado de la prueba de tuberculina. Esto adquiere mayor relevancia cuando existe el antecedente de vacunación masiva con BCG al nacer. El significado de la reacción tuberculínica, tanto en la evaluación de la protección determinada por la vacuna BCG, como en el diagnóstico de la TBC, ha sido analizado en numerosas publicaciones discutiéndose sus ventajas y desventajas¹⁸⁻²⁵.

Aunque la alergia tuberculínica que se desarrolla después de la vacunación BCG no es una manifestación directa de la inmunidad que induce contra la tuberculosis, una reacción positiva reflejaría adecuadamente dicha inmunidad¹⁸⁻²⁰. En regiones del mundo donde la vacunación con BCG se aplica masivamente al nacer y en las cuales las cifras de morbilidad tuberculosa son relativamente bajas, clínicamente y en niños, la presencia de una reacción positiva al PPD es casi siempre debida a la vacunación BCG, menos frecuentemente a una infección previa con *Micobacterium tuberculosis* y raramente a inmunidad cruzada inducida por infecciones con alguna variedad de micobacteria no tuberculosa.

En el caso de lactantes sanos, sin contacto TBC, vacunados con BCG al nacer, provenientes de áreas con bajos índices de morbilidad tuberculosa y sin condiciones anergizantes asociadas o de ocurrencia reciente, la respuesta al PPD debería reflejar el grado de protección inducido por la vacuna²¹⁻²³.

El objetivo principal de este trabajo ha sido determinar la proporción de sujetos reactores positivos (induración igual o mayor de 6 mm) a la inyección intradérmica de 2 UT de PPD RT-23 con detergente (Tween 80®) agregado, en un grupo de lactantes sanos y vacunados con BCG al nacer, en condiciones en todo similares a las empleadas en nuestra unidad de enfermedades broncopulmonares para el estudio de niños menores de 2 años con antecedentes de contacto TBC.

MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido entre enero 1985 y enero 1986, 228 lactantes sanos y eutróficos, menores de dos años de edad (3-24 meses) y vacunados con BCG, de acuerdo a las normas vigentes en nuestro país, participaron en este estudio. Fueron seleccionados de entre los lactantes que asisten regularmente a control de niño sano, en un consultorio del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS) de Santiago.

Los lactantes eran de procedencia urbana y cumplieron con los siguientes requisitos: sanos, sin enfermedad intercurrente, no encontrarse en el período de convalecencia de ninguna enfermedad, no registrar contacto TBC y, en el caso de haber recibido vacuna antisarampión, un lapso de tres meses entre esta vacunación y la aplicación del PPD. Todos los lactantes habían recibido sus inmunizaciones de acuerdo con el esquema nacional vigente, que contempla: DPT, 3 dosis en el primer año de vida y una dosis en el segundo; el mismo esquema para la vacunación antipolio y vacuna antisarampión al año de edad. No se intentó evaluar la inmunidad celular mediante pruebas como candidina u otras, puesto que su aplicación no se consideró atinente, de acuerdo a las características y número de pacientes de este estudio. Del mismo modo que en la mayoría de las investigaciones realizadas para estudiar la respuesta a la tuberculina en niños vacunados previamente con BCG^{19, 20, 24-38}, empleamos solamente el PPD actualmente disponible en todos nuestros consultorios, con el fin de reproducir lo más cercanamente posible las condiciones y métodos en uso para el estudio de lactantes contacto TBC, en lo que respecta a la prueba de tuberculina.

En la realización de la prueba y su lectura se observaron estrictamente las recomendaciones señaladas en las Normas de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis en Pediatría del Ministerio de Salud³⁹. Se empleó PPD de origen danés (23 RT con Tween 80®), proporcionado por el Instituto de Salud Pública de Chile, diluido a 2 UT por 0,1 ml. El PPD empleado cumplía con los requisitos establecidos para su conservación. La prueba de tuberculina fue efectuada y leída por un solo investigador con amplia experiencia en el método. Las reacciones fueron medidas a 72 h después de inyectar el PPD y clasificadas, con fines de estudio, según el siguiente criterio: no reactores, aquellos individuos en los cuales hubo ausencia absoluta de reacción; reactores negativos, aquellos que presentaron una induración, en

el sitio de la inyección, menor de 6 mm; reactores positivos a los que presentaron una induración igual o mayor de 6 mm⁶. Sin embargo, y de acuerdo con recomendaciones nacionales vigentes para niños menores de 6 años, sólo se consideraron positivas las reacciones de 6 mm o más⁶, cualquier reacción menor se calificó como negativa. Leídas las reacciones se agruparon los niños según presencia o ausencia de cicatriz BCG y según edad, en menores y mayores de un año.

De acuerdo a informaciones procedentes del Instituto de Salud Pública de Chile, las vacunas BCG empleadas en 1984 y 1985, que serían las recibidas por los lactantes de este estudio, eran de una cepa Connaught del Fondo Rotatorio Internacional.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra el porcentaje de reactores positivos a 2 UT de PPD en los 228 lactantes estudiados; 8,8% de ellos presentó induración de 6 mm o más a las 72 h de inyectado el PPD.

El porcentaje de reactores positivos, divididos en dos grupos, según edad, se indica en la tabla 2. Entre los menores de 1 año sólo 4 lactantes de 50 (8,0%) tuvieron reacción positiva; esta proporción, en los mayores de 1 año, fue de 16 reactores positivos en 178 (9,0%).

Tabla 1

Frecuencia de reacciones positivas a 2UT de PPD en 228 lactantes vacunados con BCG al nacer

Reacción	Número	Porcentaje
Positiva	20	8,8
Negativa	208	91,2
Total	228	100,0

Tabla 2

Frecuencia de reacciones al PPD 2 UT de 0 mm, <6 mm, y >6 mm, según edad y presencia o ausencia de cicatriz BCG (n = 228)

Cicatriz BCG	Menores de 1 año (n = 50)				Mayores de 1 año (n = 178)			
	Positiva		Negativa		Positiva		Negativa	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PPD 0 mm	18	72	24	96	139	83,7	10	83,3
PPD <6 mm	4	16	-	-	11	6,6	2	16,7
PPD >6 mm	3	12	1	4	16	9,6	-	-
Total	25		25		166		12	

También se describe en la tabla 2 el resultado obtenido al cotejar la presencia de cicatriz BCG, edad y reacción positiva al PPD; se observó una diferencia considerable entre los que presentaban cicatriz BCG y aquellos que no presentaban cicatriz, en el sentido de que el porcentaje de lactantes con reacción positiva al PPD 2 UT fue más alto en los niños con cicatriz BCG. Sin embargo, dichos porcentajes no sobrepasaron 12% en los menores de 1 año (3/25); ni 9,6% en los mayores de 1 año (16/166). La tabla 2 muestra, además, las reacciones al PPD expresadas en mm, según edad y presencia o ausencia de cicatriz BCG. En 14,9% de los lactantes estudiados no se detectó reacción al PPD ni cicatriz BCG.

DISCUSION

La reacción de la tuberculina intradérmica es el clásico ejemplo de reacción de hipersensibilidad retardada. Esta sensibilización puede ser inducida por infección natural con *M. tuberculosis* o por vacunación de BCG. En sujetos previamente vacunados con BCG la respuesta al PPD es variable, dependiendo de factores inherentes a la vacuna, al huésped y a la tuberculina, todo lo cual podría alterar la reacción antes mencionada. Entre los factores más importantes para la inducción de una respuesta inmune adecuada están la potencia de las cepas y la cantidad de unidades viables de BCG por mg en las vacunas empleadas, las dosis administradas, las condiciones de conservación y de inyección^{19, 21, 23, 25, 26, 34}. Entre los factores dependientes del huésped destacan la edad, la vacunación BCG previa, su estado de salud y de

nutrición, las tasas de infección por *M. tuberculosis* y, en menor grado de importancia, infecciones por cepas de *M. tuberculosis* de virulencia atenuada o por micobacterios no tuberculosos, presentes en el área de residencia^{7, 13, 15, 17, 18, 21, 23, 30, 31, 40-42}. Se han descrito numerosas condiciones que pueden alterar la calidad y cantidad de la respuesta inmunitaria del paciente y que deprimen la reacción al PPD, como desnutrición, algunas enfermedades neoplásicas, tratamientos con drogas inmunosupresoras, infecciones virales (rubéola, sarampión, varicela) y algunas vacunas, como aquellas contra el sarampión, la influenza y, en menor grado, la poliomielitis^{13, 18}. Los factores dependientes del PPD que pueden modificar la reacción cutánea son principalmente la dilución, la conservación, la técnica de inyección, la adición o no de detergente (Tween 80®); debiéndose considerar, además, en la interpretación de la prueba la variabilidad de ésta, en su ejecución y lectura^{12-14, 18, 21, 28, 29, 43, 44}.

Los resultados de este estudio en lactantes sanos que recibieron vacunación BCG al nacer hacen pensar que la reacción positiva a PPD 2 UT (> 6 mm), reflejaría principalmente la protección determinada por la vacuna BCG. La interpretación anterior se basa en resultados nacionales y extranjeros en lactantes y escolares, en los cuales se ha evaluado la inmunidad inducida por distintos tipos y cepas de vacuna BCG mediante PPD. En ellos la reacción positiva al PPD ha sido el único parámetro considerado para determinar el grado de protección otorgado por la vacunación BCG^{19, 20, 23-28, 30-34}. Se ha demostrado que programas de vacunación que exhiben alto porcentaje de reacciones tuberculínicas positivas resultan en grados de protección del orden de 80%, mientras que bajos grados de alergia post-BCG resultan en tasas de protección considerablemente menores⁴⁵. La dosis de BCG empleada (0,05 ml o 0,1 ml) es otro factor que puede afectar la respuesta tuberculínica. Se ha demostrado que con 0,1 ml de BCG al nacer, la conversión tuberculínica evaluada al tercer mes y durante el primer año de vida es significativamente más alta que cuando se vacuna con 0,05 ml de BCG²³.

En esta serie el porcentaje de lactantes con reacciones positivas al PPD (≥ 6 mm) de 8,8%, es marcadamente inferior a los encontrados por autores nacionales y extranjeros empleando

métodos similares. Estudios de campo, recientemente realizados en nuestro país³⁵⁻³⁷, y otro también nacional, de más larga data³⁸, revelan porcentajes de reacciones positivas, inducidas por distintas vacunas con BCG en lactantes, entre 40% y 60% en respuesta al PPD 2 UT RT 23 con Tween agregado y considerando como positiva toda reacción de 6 mm o más, usando dosis de 1 ó 10 UT. En lactantes de tres meses de edad con cicatriz BCG positiva, los porcentajes de reacciones positivas fueron 61% y 63,9%, respectivamente, sin encontrar diferencias significativas al usar 1 ó 10 UT de PPD. En el mismo estudio el número de reacciones negativas fue marcadamente más alto en los lactantes que no fueron vacunados al nacer²⁰. Unghavorn en Tailandia, en 1985, al estudiar la reacción a la tuberculina en 1.371 lactantes menores de 1 año, vacunados con BCG (0,1 ml) al nacer, todos con cicatriz BCG, encontró que 54,8% presentaba una reacción positiva²⁷.

Suponiendo que las dosis de BCG empleadas hubiesen sido las suficientes (0,1 ml), los bajos porcentajes de reacción positiva a la tuberculina y concomitantemente, el porcentaje relativamente alto (16,2%) de todos los lactantes sin cicatriz BCG, a pesar de haber sido vacunados al nacer, sugieren que la vacuna empleada puede no haber inducido una reacción inmunitaria suficiente como para desarrollar la lesión y posterior cicatriz BCG, ni como para determinar una respuesta positiva al PPD (2 UT) posteriormente. El hecho de que en ambos grupos etarios los bajos porcentajes de reacciones positivas (> 6 mm) como de reacciones menores de 6 mm, hayan sido mayores en aquellos lactantes con cicatriz BCG, indicaría la acción de la vacuna que, aunque insuficiente para inducir una respuesta positiva al PPD 2 UT en un porcentaje más alto de los lactantes, sería capaz de inducir una respuesta inmunológica débil. Aún falta por aclarar si esta respuesta inmunológica es suficiente para brindar la protección que se espera de la vacuna BCG.

En estudios en los cuales se ha evaluado la respuesta tuberculínica a vacunas con diferente cantidad de unidades viables por mg de BCG¹⁹, se ha demostrado un grado de sensibilidad a la tuberculina significativamente mayor en aquellos sujetos que recibieron vacunas con cifras altas de unidades viables (14,2 millones de unidades por mg de BCG), al compararlos con aquellos que recibieron vacunas con bajas cifras de unida-

des viables (< 5 millones de unidades por mg de BCG). Son sugerentes de la relación existente entre tipo y calidad de vacuna BCG usada y número de sujetos reactivos al PPD 2 UT, los altos porcentajes de reacciones positivas y de reacciones entre 2 y 5 mm a 2 UT de PPD reportados por autores nacionales³⁵⁻³⁷, empleando una técnica de administración similar y un PPD de la misma procedencia que el que nosotros hemos empleado, en fechas cercanas, pero evaluando diferentes tipos de vacunas BCG. A pesar de las elevadas proporciones de reactivos mayores de 2 mm y de reactivos positivos encontrados en esos trabajos de campo, fue clara la diferente respuesta a distintas vacunas BCG.

Si los factores dependientes de los pacientes y del PPD no han incidido en los bajos porcentajes de reacciones tuberculínicas positivas encontrados, es razonable pensar entonces, que la calidad de las vacunas empleadas en los niños de este estudio, posiblemente con bajas cifras de unidades viables por mg de BCG, haya sido el principal factor determinante de nuestros resultados.

Los resultados de este trabajo ponen en duda la efectividad de la o las vacunas BCG empleadas en el período correspondiente a este estudio, para otorgar la debida protección contra la tuberculosis en los niños vacunados con ellas. Es importante señalar que lactantes sin cicatriz BCG y sin reacción al PPD tienen mayor riesgo de enfermar de tuberculosis y debieran ser revacunados con BCG, especialmente si se considera que TBC ocupa aún un lugar importante entre las enfermedades infectocontagiosas en los países en vías de desarrollo. Creemos, en general, que la vacunación con BCG es de gran utilidad en la prevención de la TBC y de sus complicaciones; sin embargo, y en particular, nuestros resultados sugieren la necesidad de estudios longitudinales orientados a evaluar la eficacia de la o las vacunas BCG actualmente empleadas en nuestro país y a precisar otros factores que pudieran estar alterando tanto la protección inducida por la vacuna como su evaluación mediante la reacción tuberculínica.

RESUMEN

Doscientos veintiocho lactantes sanos, vacunados con BCG al nacer, sin antecedentes de contacto con TBC ni de condición anergizante

alguna, fueron estudiados consecutivamente mediante prueba cutánea de tuberculina con 2 UT de PPD RT 23, con detergente (Tween 80[®]) agregado. El propósito de este estudio fue evaluar la respuesta a 2 UT de PPD que, a esta edad, es principalmente inducida por la vacuna BCG. Solamente 8,8% de los lactantes estudiados tuvieron reacción positiva al PPD. No se encontró cicatriz BCG en 16,2% de los pacientes, y en 14,9% no hubo reacción al PPD ni de cicatriz. Estos resultados son significativamente diferentes a los informados hasta ahora en lactantes de nuestro país que habían recibido vacunas BCG diferentes y fueron estudiados con PPD 2 UT del mismo origen, sugieren la necesidad de evaluar las vacunas actualmente en uso y también de determinar la existencia de factores que pudieran alterar su eficacia, o influir en la evaluación del grado de protección otorgado por tales vacunas.

(Palabras clave: vacuna BCG, PPD, lactantes.)

REFERENCIAS

1. *Faingericht G.I.*: Evolución de algunas enfermedades bacterianas en Costa Rica. Serie de Copublicaciones de la OPS, 1985, N° 1: 191-198.
2. *Rodríguez R.*: Evolución de la morbilidad infecciosa en Cuba. Serie de Copublicaciones de la OPS, 1985, N° 1: 94-104.
3. *Evans R.*: Control de las enfermedades infecciosas y descenso de la mortalidad en Venezuela. Serie de Copublicaciones de la OPS, 1985, N° 1: 109-123.
4. *Borgoño J.M.*: Evolución de la mortalidad por enfermedades infecciosas en Chile. Serie de Copublicaciones de la OPS, 1985, N° 1: 105-108.
5. *Rojas L., Toro J.*: Tuberculosis en Chile. *Enf Resp Cir Torác* 1985; 1: 4-9.
6. *Ibáñez S., Ross G.*: Tuberculosis infantil. *Enf Resp Cir Torác* 1985; 1: 140-147.
7. *Edwards Ph.*: Tuberculin testing of children. *Pediatrics* 1974; 54: 628-630.
8. *Editorial*: New tuberculin. *Lancet* 1984; 1: 199.
9. *Phelan P.D., Landau L.I., Olinsky A.*: Respiratory illness in children, 2nd Edition, 1982, chapter 12, pag. 316. Tuberculosis in childhood. Blackwell Scientific Publications.
10. *Miles F.J.W.*: Tuberculosis in children. 1st Edition, 1982, pag. 18-36. Churchill Livingstone.
11. *Kendig L., Chernick V.*: Disorders of the respiratory tract in children. 4th Edition, 1983; pag. 665-672.
12. *American Academy of Pediatrics, Section on Diseases of the Chest*: The tuberculin test. *Pediatrics*, 1974; 54: 650-652.
13. *Feigin R.D., Cherry J.D.*: Textbook of pediatric infectious diseases. 2nd Edition, 1987, Vol. 1, pag. 1367-1369. W.D. Saunders Co.

14. *American Thoracic Society*: Guidelines for the investigation and management of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 459-463.
15. *Morse D.L., Hansen R.E., Grabau J.C., Cauthen G., Remond S.R., Hyde R.W.*: Tuberculin conversions in indochinese refugees. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 516-519.
16. *Tabatabai M., Gettner S., Nematollahi K.H., Yaganehdoust J.*: Quantitative studies on the intradermal tuberculin reaction in southern Iran. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 571-575.
17. *Kraut J.R., Christoffel K.K., Berkelhamer J.E., Boddie-Willis C.*: Assessment of tuberculin screening in an urban pediatric clinic. *Pediatrics* 1979; 64: 856-859.
18. *American Thoracic Society*: The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 356-363.
19. *Ashley M.J., Siebenmann C.O.*: Tuberculin skin sensitivity following BCG vaccination with vaccines of high and low viable counts. *Canad Med Ass J* 1967; 97: 1335-1339.
20. *Ghosh S., Bhargava V., Bhargava S.K., Batra S.*: Tuberculin conversion after BCG vaccination in newborn babies. *Indian J Med Res* 1971; 59: 122-126.
21. *The tuberculin test*: Editorial, *Lancet* 1967; 2: 599-600.
22. *Snider D.E.*: Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985; 253: 3438-3439.
23. *Khanjanasthiti P., Chantaramongkol P., Junnanon-da C., Chauwariyawong P., Wathana-Kaseri S.*: The tuberculin conversion rate after BCG vaccination in the newborn. *J Med Ass Thailand* 1976; 59: 502-506.
24. *Bunch-Christensen K.*: Evaluation of BCG vaccines in children, the effect of strain and dose. *J Biol Standard* 1977; 5: 159-164.
25. *Guld J., Waaler H., Sundaresan T.K., Kaufmann P.C., Ten Dam H.G.*: The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. *Bull WHO* 1968; 39: 829-836.
26. *Mehta J.B., Sukhani S.C., Saxena S.*: BCG vaccination in newborns and tuberculin conversion. *Indian Pediatr* 1972; 9: 487-489.
27. *Ungthavorn P., Lohsoonthorn P.*: Tuberculin reaction in Thai infants after BCG vaccination at birth. *J Med Ass Thailand* 1985; 68: 201-204.
28. *Nagesh S., Nayar S., Tyagi N.K., Ghuliani K.K.*: Tuberculin sensitivity in rural children. *Indian Pediatr* 1985; 22: 293-297.
29. *Chaparas S.D., Mac Vandiere H., Melvin I., Koch G., Becker C.*: Tuberculin test, variability with the Mantoux procedure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 175-177.
30. *Sinha D.P., Bang F.B.*: Protein and calorie malnutrition, cell mediated immunity, and BCG vaccination in children from rural west Bengala. *Lancet* 1976; 2: 531-534.
31. *Bhandari N.R., Bhambal S.S., Beohar V.*: Diagnostic value of BCG test in childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1984; 21: 555-559.
32. *Mehta R., Saini L., Mittal S.K.*: A critical evaluation of BCG test applicability in pediatric practice. *Indian Pediatr* 1986; 23: 419-428.
33. *Capewell S., Leitch A.G.*: Tuberculin reactivity in a chest clinic: the effects of age and prior BCG vaccination. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 37-44.
34. *Horwitz O., Bunch-Christensen K.*: Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bull WHO* 1972; 47: 49-58.
35. *Azzini I., Carrasco R., De la Fuente M., Latrach C., Fenner X., Rins P.*: Reacción tuberculínica y cicatriz BCG en lactantes vacunados con BCG liofilizado. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 313-315.
36. *Azzini I., Carrasco R., De la Fuente M.*: Estudio de campo de una vacuna liofilizada. *Rev Chil Pediatr* 1985; 56: 234-237.
37. *Ferrer X., Rins P., Azzini I., De la Fuente M., Carrasco R., Latrach C.*: Estudio de campo con vacunas BCG liofilizadas. *Enferm Respir Cir Torac* 1986; 2: 96-101.
38. *Willshaw M., Santiagos R., Infante R., Vargas M.*: Duración de la alergia inducida por la BCG. *Rev Chil Pediatr* 1966; 37: 174-179.
39. *Normas de enfermedades respiratorias y tuberculosis en pediatría*. Ministerio de Salud de Chile 1981: 156-157.
40. *Sinclair S., Rashmi A.*: PPD-S and atypical mycobacterial skin testing in a north indian hospitalized child population. *Indian J Med Sciences* 1971; 25: 241-250.
41. *Pérez-Stable E.J., Levin R., Pineda A., Slutkin G.*: Tuberculin skin test reactivity and conversions in United States and foreign-born latino children. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 476-479.
42. *Latiri C.C.*: Prior BCG vaccination and PPD skin test. *JAMA* 1983; 250: 3106.
43. *Hale K.A.*: Tuberculin skin test. Proper technique and interpretation. *Postgrad Med* 1985; 77: 252-253.
44. *Magnus K., Edwards L.B.*: The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy. *Lancet* 1955; 2: 643-644.
45. *Davies J.W.*: BCG vaccination, its place in Canada. *Canad J Public Health* 1965; 56: 244-252.