

ASPECTOS BACTERIOLÓGICOS DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA¹

Dr. Abel Cetrángolo,² y Dras. Lydia S. de Marchesini,³ Nélide C. Isola,⁴ Martha Di Lonardo,⁵ Isabel N. De Kantor,⁶ Marta G. Ambroggi⁷ y Rosario Soria⁸

La presencia de micobacterias en muestras de líquido cefalorraquídeo, su resistencia a las drogas antituberculosas, los distintos resultados de métodos de vacunación, y los casos de meningitis tuberculosa en niños vacunados con BCG, merecen la atención de especialistas y señalan la necesidad de revisar los métodos de vacunación y el programa antituberculoso.

Introducción

La meningitis tuberculosa ha dejado de ser un problema de consideración en muchos países donde se ha enfocado bien la lucha antituberculosa. En la Argentina no sucede lo mismo, y lo más grave es que no se percibe una tendencia hacia la disminución de los casos de dicha enfermedad.

Si bien las estadísticas (1, 2) muestran que la morbilidad y la mortalidad por tuberculosis han disminuido en forma constante durante los últimos años, la enfermedad aún persiste.

El propósito de este artículo consiste en informar sobre la experiencia del Laboratorio de Bacteriología, de la Cátedra de Tisiología de la Universidad Nacional de Buenos Aires, y del Hospital Muñiz con respecto a los casos de meningitis tuberculosa diagnosticados de 1964 a 1972.

Material y métodos

Desde enero de 1964 hasta diciembre de 1971, se investigó la presencia de micobacterias en 994 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de 770 enfermos adultos internados en el Hospital Muñiz, de Buenos Aires, y en 124 muestras del mismo líquido obtenidas de 100 niños atendidos en el Hospital de Niños, el Hospital Pedro de Elizalde, y la Maternidad Sardá, de 1970 a

1972. En todos los casos se procedió a la baciloscopia para la cual se empleó la técnica de Ziehl-Neelsen y el cultivo en medio de Loewenstein-Jensen. A partir de 1970 se agregó el cultivo en medio de Stonebrink, para detectar con mayor facilidad el *Mycobacterium bovis*. Como descontaminante de las muestras se empleó HONa al 4%.

Si los cultivos resultaban positivos, se procedía sistemáticamente a las pruebas de sensibilidad de las micobacterias aisladas a la isoniácida (INH), estreptomycin (EM) y PAS, y a otras drogas antituberculosas si el médico lo solicitaba. Se empleó para este estudio el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset, variante económica.

Los cultivos se consideraron negativos en ausencia de proliferación a los 60 días de incubación a 37°C.

Resultados

A continuación se presentan por separado los resultados obtenidos en los adultos y en los niños.

Adultos

Se realizaron 994 análisis bacteriológicos de muestras de LCR obtenidas de 770 pacientes con signos clínicos de meningitis. En 9 casos, en que la baciloscopia había sido negativa, el cultivo resultó contaminado. Excluidos estos casos, los pacientes quedaron reducidos a 761. El cuadro 1 muestra los exámenes realizados y el número de resultados positivos. En total se diagnosticaron

¹ Trabajo realizado en el Laboratorio de Bacteriología de la Cátedra de Tisiología, Universidad Nacional de Buenos Aires, y en el Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina, por personal adscrito a ambas instituciones.

² Jefe del Laboratorio.

^{3, 6, 8} Bioquímicas.

^{4, 5, 7} Bacteriólogas.

CUADRO 1—Exámenes bacteriológicos realizados para la investigación de micobacterias en pacientes adultos con signos clínicos de meningitis, 1964-1971.

Año	Número de análisis realizados	Número de pacientes adultos		
		Total	Positivos	
			Número	Porcentaje
1964	127	91	15	16.5
1965	145	103	7	6.8
1966	110	80	10	12.5
1967	110	84	14	16.6
1968	147	116	18	15.5
1969	138	102	19	18.6
1970	99	87	13	14.9
1971	118	98	18 ^a	18.4
Total	994	761 ^b	114	14.9

^a En uno de estos casos, las micobacterias aisladas fueron clasificadas como *Mycobacterium bovis*.

^b Se excluyeron 9 pacientes en que los cultivos resultaron contaminados.

bacteriológicamente 114 casos de meningitis tuberculosa, que representaban el 14.9% de los pacientes investigados. Una de las micobacterias aisladas se clasificó como *M. bovis*. Llama particularmente la atención que el número de pacientes examinados y de resultados positivos durante los ocho años del estudio fuera casi constante.

En el 82.8% de los casos negativos se efectuó un solo cultivo, y en los restantes se repitió el procedimiento por segunda, y aun por tercera vez, a petición del médico. En muy raros casos se procedió a más de tres cultivos, si bien nunca excedieron de seis.

En el cuadro 2 se presentan los resultados del primer examen bacteriológico y de otros subsiguientes en los casos negativos en los que se repitió la investigación. Se observará que la inmensa mayoría de los casos (90.3%) fueron diagnosticados en el primero de estos

CUADRO 2—Resultados del primer examen bacteriológico y de otros subsiguientes para la investigación de micobacterias en enfermos adultos con signos clínicos de meningitis.

Exámenes	Número de enfermos examinados	Resultados positivos	
		Número	Porcentaje
1 ^{er} examen	761	103	13.5
2 ^o examen	119	8	6.7
3 ^{er} examen	35	3	8.5
4 ^o o más exámenes	8	—	—

exámenes. Pero al analizar este resultado hay que tener en cuenta, como ya se ha advertido, que en el 82.8% de los casos negativos no se repitió el cultivo. Si se determina la frecuencia de resultados positivos en relación con los pacientes examinados, la diferencia entre la proporción correspondiente al primer examen (13.5%), y la obtenida en los exámenes siguientes (6.7%) en el segundo, y 8.5% en el tercero, no es tan considerable. Por esta razón, en los casos sospechosos de meningitis tuberculosa es razonable recomendar el examen de tres muestras de LCR, tomadas en días sucesivos.

El intervalo entre un examen y el siguiente con respecto a los enfermos del grupo en que la primera muestra de LCR resultó negativa y la segunda positiva, no excedió de 28 días.

En cuanto a los tres pacientes que resultaron positivos en el tercer examen, el tiempo transcurrido después del primer examen negativo había sido de 5, 24 y 30 días, respectivamente. Llama la atención en algunos casos que entre la primera muestra negativa y la siguiente positiva mediara un plazo de cuatro semanas.

En 84 de los 114 casos positivos se anotó el número de colonias observadas en los cultivos utilizando el código de registro recomendado por la Comisión Argentina de Bacteriología de la Tuberculosis. En el cuadro 3 figuran los resultados.

Solo en 12 pacientes, que representan el 10.5% de los 114 casos positivos, y el 1.6% de los 761 examinados mostraron resultados positivos en la baciloscopia. Además, hubo

CUADRO 3—Clasificación de 84 casos positivos según el número de colonias observadas en los medios de cultivo.

Clasificación	No de casos	Porcentaje
De 1 a 9 colonias	46	54.8
De 10 a 20 colonias (+)	28	33.3
Más de 20 colonias (++)	4	4.7
Cultivo abundante pero no confluyente (+++)	3	3.6
Cultivo confluyente (++++)	3	3.6
Total	84	100.0

seis casos en que la baciloscopia fue positiva pero el cultivo correspondiente resultó negativo. Estos casos no están incluidos entre los 114 positivos que figuran en el cuadro 1. Estas baciloscopias mostraron un número limitado de bacilos, que podrían ser no viables o muertos, por la acción de las drogas antituberculosas presentes en el LCR, lo que explicaría la negatividad de los cultivos.

Los resultados del estudio de la sensibilidad a la INH, la EM y el PAS de las micobacterias aisladas se presentan en el cuadro 4. No se realizó el estudio de sensibilidad en tres de las 114 cepas aisladas. El 17.1% de las micobacterias aisladas presentó resistencia a una o varias de las drogas "de primera línea". La resistencia micobacteriana a una droga sola, principalmente la EM, fue la que acusó la mayor frecuencia.

Niños

El estudio bacteriológico en muestras de LCR procedentes de niños se inició en mayo de 1970. Los datos que se presentan son los obtenidos hasta junio de 1972. Se

CUADRO 4—Sensibilidad a la INH, la EM y el PAS de las micobacterias aisladas del LCR de 111 enfermos adultos de meningitis tuberculosa.

Cepas	Número	Porcentaje
Resistentes a		
INH sola	2	1.8
EM sola	9	8.1
PAS solo	—	—
INH — EM	5	4.5
EM — PAS	1	0.9
INH — EM — PAS	2	1.8
Resistencia total a		
1 droga	11	1.0
2 drogas	6	5.4
3 drogas	2	1.8
Resistencia total a		
INH	9	8.1
EM	17	15.3
PAS	1	0.9
Total de cepas examinadas	111	100.0
Resistencia a una o varias drogas	19	17.1

investigaron 124 muestras de 100 niños que manifestaban signos clínicos de meningitis. Se aisló el *Mycobacterium tuberculosis* en 20 de ellos: en 4 casos, en la baciloscopia y el cultivo, y en 16, solo en el cultivo. En los cultivos positivos se observó, en general, un número reducido de colonias que oscilaban entre 1 y 5.

En el caso de 40 niños se estudiaron simultáneamente, o con muy pocos días de diferencia, muestras de LCR y de secreciones broncopulmonares. Los resultados obtenidos con ambos materiales se presentan en el cuadro 5.

Entre las cepas de *M. tuberculosis* aisladas, 17 resultaron sensibles a las drogas estudiadas; en un caso se observó resistencia a la INH y el PAS y en otro a la INH y EM; según los datos obtenidos se trataba, en ambos niños, de resistencia primaria. Un tercer caso fue el de un niño de cinco años que mostró bacilos resistentes a la INH y EM. Como se había tratado a este niño anteriormente, se lo consideró como un caso de resistencia adquirida o secundaria.

Con respecto a los antecedentes de vacunación con BCG de los 20 niños cuyo LCR resultó positivo, 10 habían recibido esta vacuna (nueve por vía oral y uno por vía intradérmica), y cinco no habían sido vacunados; en cuanto a los cinco restantes, no se dispone de información.

La reacción tuberculínica a 2 UT de PPD RT 23 con Tween 80 fue positiva en 13 niños y negativa en uno. No se pudo obtener este dato en relación con los seis niños restantes.

CUADRO 5—Resultados del estudio bacteriológico para la investigación de micobacterias en muestras de LCR y secreciones bronquiales de 40 niños con síndrome meníngeo.

LCR	Secreciones bronquiales		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	3	6	9
Negativo	6	25	31
Total	9	31	40

Observaciones y conclusiones

El método del cultivo ofrece resultados muy superiores a los de la baciloscopia para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. A este respecto, las observaciones de este estudio coinciden con la experiencia de otros autores (3-5). El número de bacilos presentes en el LCR es muy limitado, ya que por lo general se desarrollan muy pocas colonias en los medios de cultivo, y por esta razón, las baciloscopias suelen ser negativas.

Sin embargo, a pesar de la gran eficacia de los cultivos, el método no basta para demostrar todos los casos reales de meningitis tuberculosa. Los 114 casos confirmados bacteriológicamente por el cultivo del LCR representan en realidad una parte del total de casos de meningitis tuberculosa ocurridos entre los 761 pacientes adultos investigados que presentaban signos de síndrome meníngeo. Comparados con las estadísticas del Hospital Muñiz, correspondientes al período de 1965 a 1971, los casos confirmados bacteriológicamente por el cultivo de LCR constituyen una tercera parte del total de enfermos internados en los que se diagnosticó meningitis tuberculosa. Además, como se indica en el cuadro 5, el laboratorio determinó la presencia de *M. tuberculosis* en las secreciones bronquiales de seis niños en los que simultáneamente los cultivos del LCR resultaron negativos.

El valor principal que poseen los datos de este estudio estriba en la observación, en las mismas condiciones de trabajo, de que no se ha registrado de 1964 a 1971 ninguna disminución en el número de casos adultos de meningitis tuberculosa confirmada bacteriológicamente por cultivo de LCR. Cabe suponer que la misma tendencia se haya observado en el número total de casos adultos de meningitis tuberculosa atendidos en el Hospital Muñiz.

En la gran mayoría de los casos, la meningitis motivó la hospitalización del enfermo; en otros, la enfermedad se presentó en casos crónicos de tuberculosis. Así lo indica el estudio de la sensibilidad a las

distintas drogas de los bacilos aislados, con predominio considerable de los casos provocados por bacilos sensibles.

Sin duda, el hecho de que 10 niños afectados por meningitis tuberculosa tuvieran antecedentes de vacunación con BCG obliga a reflexionar seriamente sobre el programa de vacunación antituberculosa. Nueve de los niños habían recibido BCG por vía oral. El intervalo entre la vacunación y la aparición de la enfermedad fue, en la mayoría de los casos, inferior a tres años. Sería arriesgado llegar a conclusiones sobre la eficacia de la vacuna sin conocer el número total de vacunados. Se sabe que la eficacia de la vacuna no es absoluta (80%), y que ocurrirán algunos casos de tuberculosis entre los vacunados. No obstante, uno de los efectos más aparentes de la vacunación es la prevención de la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar. En el ensayo realizado por el Consejo Británico de Investigaciones Médicas sobre el valor protector de la vacuna BCG, que incluyó la observación ulterior de los participantes durante 15 años, se diagnosticaron cinco casos de meningitis tuberculosa y cinco de tuberculosis miliar entre los adolescentes tuberculonegativos no vacunados; en cambio, no se observó ningún caso entre los vacunados (método intradérmico) (6). En un estudio de contactos infantiles de enfermos de tuberculosis, realizado en Chicago, EUA, se registraron cinco defunciones por meningitis tuberculosa y seis por tuberculosis miliar entre los no vacunados, y solamente una por meningitis tuberculosa entre los vacunados (método de la multipuntura) (7).

La comprobación de nueve casos de meningitis tuberculosa en niños vacunados con BCG por vía oral en años recientes (1970-1971) exige una revisión, por parte de las autoridades de salud, de los métodos de administración de la vacuna, la calidad del producto que se utiliza y la cobertura del programa de vacunación en niños menores de un año en el país.

Los datos de este estudio no permiten

llegar a conclusiones indiscutibles pues representan solo el punto de vista del laboratorio bacteriológico sobre el problema de la meningitis tuberculosa. Sin embargo, sugieren que el problema puede ser grave y que merece el análisis especializado de los epidemiólogos y las personas responsables del programa de lucha antituberculosa.

Desde el punto de vista clínico, cuando el médico observa un síndrome meníngeo, se encuentra ante una situación de urgencia terapéutica, y no puede esperar el resultado del estudio bacteriológico para iniciar el tratamiento si sospecha que el bacilo de la tuberculosis es el agente causal del proceso morboso. No obstante, hay que tratar de confirmar el diagnóstico, mediante el examen bacteriológico de muestras de LCR. Se recomienda extraer una muestra antes de iniciar el tratamiento, y otras dos o tres en el curso de la primera semana, aunque este ya haya comenzado.

Resumen

Se investigó la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* en 994 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidas de 770 adultos internados en el Hospital Muñiz, entre 1964 y 1971, y en 124 muestras procedentes de 100 niños atendidos en Hospitales de Pediatría de la ciudad de Buenos Aires de mayo de 1970 a junio de 1972.

Los métodos bacteriológicos empleados fueron la baciloscopia, con la técnica de Ziehl-Neelsen, y los cultivos en el medio de Lowenstein-Jensen, y a partir de 1970 se agregó también el medio de Stonebrink. En

114 de los enfermos internados en el hospital Muñiz, y en 20 de los niños estudiados, se logró el aislamiento de *M. tuberculosis* en el cultivo. El número de casos positivos entre los enfermos adultos varió según los años de 7 en 1965 a 19 en 1969. De acuerdo con el criterio de los clínicos, la mayoría de los enfermos solo fueron objeto de un examen bacteriológico. En algunos casos la positividad no se reveló hasta el segundo examen, y en otros, hasta el tercero. Llama la atención en algunos casos el tiempo transcurrido entre el primer examen negativo, y el segundo o el tercero positivo, que a veces se prolongó hasta los 30 días.

La baciloscopia resultó positiva en el 10.5% de los casos adultos, positivos según el cultivo, y en el 20% de los niños. En unos cuantos casos se observaron bacilos acidorresistentes en los exámenes baciloscópicos, y en cambio los cultivos correspondientes fueron negativos. Este hecho resulta difícil de interpretar. En general, los cultivos positivos mostraron un número reducido de colonias (de 1 a 10).

En el 17% de los casos adultos, los bacilos aislados mostraron resistencia a una o varias drogas. En tres de los niños se observó resistencia bacteriana; en dos de ellos primaria, y en el otro, secundaria.

Un porcentaje considerable de los niños que en los cultivos de LCR resultaron positivos, habían sido vacunados con BCG, pero solo en una ocasión esta vacuna se había administrado por vía intradérmica; en los otros se vacunó por vía oral. Esta circunstancia obliga a revisar la forma cómo se vacuna en el país. □

REFERENCIAS

- (1) Organización Panamericana de la Salud. *Casos notificados de enfermedades de declaración obligatoria en las Américas, 1969*. Publicación Científica 247. Washington, D.C., 1972.
- (2) Balestrino, Olga C. "Mortalidad por tuberculosis en la República Argentina". Trabajo presentado en el XIII Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología, celebrado en Mar del Plata, en 1971.
- (3) Hinman, Alan R. "Tuberculous Meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital, 1959 to 1963". *Am Rev Resp Dis* 95:670-673, 1967.
- (4) Grosset, Jacques et al. "Étude bactériologique de 249 méningites tuberculeuses observées à Alger de 1964 à 1968". *Arch Inst Pasteur Algerie* 47:27-41, 1969.
- (5) Lepper, M. H. y Spies, H. W. "The Present Status of the Treatment of Tuberculosis of the Central Nervous System". *Ann NY Acad Sci* 106:106-123, 1963.

(6) Gran Bretaña, Consejo de Investigaciones Médicas. "La vacuna BCG y la preparada con BRG para la prevención de la tuberculosis en los adolescentes y adultos jóvenes. Cuarto informe presentado al Consejo de Investigaciones Médicas por su Comité de Pruebas

Clínicas de Vacunas Antituberculosas". *Bol Of Sanit Panam* 73:531-552, 1972.

(7) Rosenthal, Sol R. *et al.* "BCG Vaccination against Tuberculosis in Chicago. A Twenty-year Study Statistically Analyzed". *Pediatrics* 28:622-641, 1961.

Bacteriological Aspects of Tuberculosis Meningitis (Summary)

The presence of *Mycobacterium tuberculosis* was investigated in 994 specimens of cerebrospinal fluid obtained from 770 adults hospitalized in the Muñiz Hospital, between 1964 and 1971, and in 124 specimens from 100 children treated in the Pediatric Hospitals in the city of Buenos Aires in the period May 1970 to June 1972.

The bacteriological methods employed were sputum examination, using the Ziehl-Neelsen method and cultures in Lowenstein-Jensen medium and, beginning in 1970, in Stonebrink medium as well. In 114 patients hospitalized in the Muñiz Hospital and in 20 of the children studied, *Mycobacterium tuberculosis* was isolated in the culture. Among the adults the number of positive cases varied from 7 in 1965 to 19 in 1969. According to the approach of the clinicians, most of the cases were only given a bacteriological examination. In some cases, positivity was not confirmed until the second examination and in others, until the third. In a few instances the interval between the first negative examination

and the second or third positive examination was as much as 30 days.

Sputum examination was positive in 10.5% of the adult cases that were culture positive and in 20% of the children. In a few cases acid-fast bacilli were observed in the sputum examinations while the cultures were negative. It is difficult to interpret this finding. Generally speaking, the number of colonies in the positive cultures was small (between 1 and 10).

In 17% of the adult cases the bacilli isolated were resistant to one or more drugs. Bacterial resistance was observed in three of the children, primary in two and secondary in the other.

A high percentage of the children that had positive CSF cultures had been vaccinated with BCG but this vaccine had been administered intradermally only on one occasion; in the others it was administered *per os*. This finding makes it necessary to review the mode of administering BCG in the country.

Aspectos bacteriológicos da meningite tuberculosa (Resumo)

Pesquisou-se a presença de *Mycobacterium tuberculosis* em 994 amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) obtidas de 770 adultos internados no Hospital Muñiz, entre 1964 e 1971, e em 124 amostras procedentes de 100 crianças atendidas em hospitais pediátricos da cidade de Buenos Aires de maio de 1970 a junho de 1972.

Os métodos bacteriológicos empregados foram a baciloscópia, com a técnica de Ziehl-Neelsen, e as culturas no meio de Lowenstein-Jensen, acrescentando-se também, a partir de 1970, o meio de Stonebrink. Conseguiu-se isolar *M. tuberculosis* nas culturas de 114 dos doentes internados no Hospital Muñiz, e em 20 das crianças estudadas. O número de casos positivos entre os doentes adultos variou, nos anos do período, de 7 em 1965 a 19 em 1969. De acordo com o critério dos clínicos, a maioria dos doentes foi submetida a apenas um exame bacteriológico. Em alguns casos, a positividade não se revelou senão no segundo exame, e em outros, no terceiro. Em alguns casos, é de se notar o tempo decorrido entre o primeiro

exame negativo e o segundo ou o terceiro positivo, que às vezes se prolongou por até 30 dias.

A baciloscópia foi positiva em 10.5% dos casos adultos positivos mediante cultura e em 20% das crianças. Em diversos casos observaram-se bacilos acidorresistentes nos exames baciloscópicos, tendo as respectivas culturas resultado, em troca, negativas. Esse fato é de difícil interpretação. Em geral, as culturas positivas revelaram um número reduzido de colônias (de 1 a 10).

Em 17% dos casos adultos os bacilos isolados mostraram resistência a uma ou várias drogas. Observou-se resistência bacteriana em três das crianças: primária em duas delas e secundária na outra.

Considerável porcentagem das crianças cujas culturas de LCR revelaram-se positivas tinham sido vacinadas com BCG, mas somente numa ocasião tal vacina havia sido administrada via intradérmica; nas outras, vacinou-se via oral. Essa circunstância obriga à revisão da atual forma de vacinação no país.

Aspects bactériologiques de la méningite tuberculeuse (Résumé)

Les auteurs ont étudié la présence du *Mycobacterium tuberculosis* dans 994 échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) prélevés sur 770 adultes hospitalisés à l'Hôpital Muñiz entre 1964 et 1971 et dans 124 échantillons prélevés sur 100 enfants soignés dans des hôpitaux de pédiatrie de Buenos Aires de mai 1970 à juin 1972.

Pour leur étude, ils ont recouru aux méthodes bactériologiques suivantes: la bacilloscopie avec la technique de Ziehl-Neelsen, les cultures dans le milieu de Lowenstein-Jensen et à partir de 1970 les cultures dans le milieu de Stonebrink. Chez 114 des malades hospitalisés à l'Hôpital Muñiz et chez 20 des enfants examinés, on est parvenu à isoler le *M. tuberculosis* dans la culture. Le nombre de cas positifs chez les malades adultes a varié selon les âges de 7 en 1965 à 19 en 1969. Comme le veulent les cliniques, la majorité des malades n'ont été l'objet que d'un seul examen bactériologique. Dans certains cas, l'échantillon ne s'est révélé positif qu'au deuxième examen et dans d'autres qu'au troisième. Il convient à cet égard de mentionner qu'entre le premier examen

négatif et le deuxième ou troisième positif, il s'écoule parfois jusqu'à 30 jours.

La bacilloscopie a été positive dans 10,5% des cas adultes positifs en culture et dans 20% des cas chez les enfants. Dans quelques cas, on a pu observer la présence de bacilles acido-résistants dans les examens bacilloscopiques alors que les cultures correspondantes s'avéraient négatives, ce qui est difficile à interpréter. En règle générale, les cultures positives ont témoigné d'un nombre réduit de colonies (de 1 à 10).

Chez 17% des adultes, les bacilles isolés ont montré une résistance à un ou plusieurs médicaments. Chez trois des enfants on a observé une résistance bactérienne, primaire chez les deux premiers et secondaire chez le troisième.

Un pourcentage élevé des enfants qui dans les cultures de LCR avaient été positifs ont été vaccinés au BCG mais dans un seul cas le vaccin a été administré par voie intradermique, les autres l'ayant été par voie orale. Cela oblige les autorités sanitaires à réviser la façon dont on procède à la vaccination des habitants du pays.