

ARTÍCULO ORIGINAL

Dra. Arza Fernández S¹

Dr. Coria Lorenzo JJ²

Dr. Gómez Barreto D³

Dra. López Enríquez CC⁴

Tuberculosis diseminada por *Mycobacterium bovis* (cepa del tipo vacunal). A propósito de un caso*

* Trabajo Ganador del Primer Lugar en Casos Clínicos.
Presentado en el XXIII Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones causadas por *M. bovis* se encuentran escasamente descritas. Los casos de tuberculosis diseminada por la cepa de la vacuna se presentan con un índice muy bajo.

Reporte del caso. Femenino de 2 años 7/12, con linfadenopatía tuberculosa a los 6 meses de edad. Remitida al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" por recrudecimiento de adenomegalia, tratándose con corticoide, isoniazida, claritromicina y pirazinamida durante 6 meses, sin mejoría. La biopsia ganglionar reporta linfadenitis granulomatosa y cultivo positivo para *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y pirazinamida. Cuatro meses después se hospitaliza por adenomegalias cervicales y axilares. Se evalúa posibilidad de resistencia y se piensa en *M. bovis* como agente causal, iniciándose ciprofloxacina, amikacina, rifampicina, isoniazida y pirazinamida. A los dos meses del ingreso los BAAR's en líquido gástrico fueron positivos +++ con crecimiento de *M. tuberculosis* de igual patrón de resistencia (reporte del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica). La muestra fue enviada al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", de la que se aislaron *M. bovis* (cepa de la vacuna) con igual patrón de resistencia y sensibilidad a antifúngicos de segunda línea. Se inicia levofloxacina, protionamida, amikacina, amoxicilina-clavulanato, suspendiendo isoniazida y pirazinamida. La paciente evoluciona favorablemente completando tratamiento de tres meses con observación directa y egresándose con manejo vía oral.

Comentarios. El hallazgo de BAAR en un paciente con linfadenopatía granulomatosa crónica con epidemiología negativa para *M. tuberculosis*, ausencia de afectación pulmonar inicial y presencia de resistencia a pirazinamida en países endémicos como México debe orientar al diagnóstico etiológico de *M. bovis*. La asociación entre enfermedad sistémica y BCG (*M. bovis* atenuado) también debe considerarse si no hay antecedentes de consumo de productos lácteos no pasteurizados.

Palabras clave: tuberculosis diseminada, *Mycobacterium bovis* cepa vacunal, BCG.

ABSTRACT

Introduction. The infections caused by *M. bovis* are described rarely, the cases of disseminate tuberculosis by the vaccine strain stock appear with a very low index.

Case report. Female of two years 7/12 with precedent of tuberculous lymphadenitis at six months of age. Sent to the Hospital Infantil de México "Federico Gómez" by new outbreak of lymphadenopathy. She was Handled with corticoid, isoniazid, clarithromycin and pyrazinamide six months, without improvement. The nodes biopsy reports granulomatous lymphadenitis, and positive culture for *M. tuberculosis* resistant to isoniazid and pyrazinamide. Fourth months later she was hospitalized by cervical and axillary nodes. Resistance possibility is evaluated, and *M. bovis* like causal agent was suspected, beginning ciprofloxacin, pyrazinamide, isoniazida, rifampicin and amikacyn. Two months after the entrance, the BAAR's in gastric fluid were positive +++ with growth of *M. tuberculosis* with equal pattern of resistance (reports of the [INDRE] National Institute of Reference Epidemiologist). The sample was sent to the [INCNN] National Institute of Medicas Sciences and Nutricion Salvador Subiran, were *M. bovis* (strains vaccine) with equal pattern of resistance and sensitivity of second line antifungicos was isolated. Given for this reason Levofloxacine, protionamide, amikacyn, and amoxicillin-clavulanate, and suspending isoniazid and pyrazinamide. The patient evolves favorably completing treatment for 3 months with directly observed therapy, withdrawing with handling route oral.

Commentaries. The finding of BAAR in a patient with lymphadenopathy granulomatous chronic with negative epidemiologic for *M. tuberculosis*, absence of initial pulmonary affection, presence of resistance to pyrazinamide in endemic countries as Mexico, must orient to etiologic diagnostic of *M. bovis*. The association between systemic disease and BCG (*M. bovis* attenuated) also must be considered if there are antecedents of no consumption of not pasteurized milky product.

Key words: disseminated tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, vaccine strain, BCG.

INTRODUCCIÓN

En la literatura, las infecciones causadas por *M. bovis* se encuentran escasamente descritas. Los casos de tuberculosis diseminada por *M. bovis*, cepa vacunal, se presentan con un índice muy bajo: dos casos por millón de vacunados. Ello en parte gracias a la pasteurización de la leche y sus derivados. Los cuadros clínicos causados por *M. bovis* ocupan un escaso porcentaje en la literatura mundial. Son citados la mal llamada becegeítis, linfadenopatías, infecciones de la piel, peritonitis secundaria a reactivación ganglionar latente, osteítis, osteomielitis, mastoiditis y muy raramente diseminación.¹⁻² En México, de todas las infecciones producidas por el complejo tuberculosis, 7% es debido a *Mycobacterium bovis*.³ *M. bovis* forma parte del complejo *M. tuberculosis*, junto con *M. africanum* y *M. microti*. Son bacilos ácido alcohol resistentes, aerobios estrictos, inmóviles, que se inactivan a temperaturas mayores de 60°C. La transmisión de los agentes formadores del complejo *M. tuberculosis* es fundamentalmente aérea, a través de secreciones expulsadas por la tos de pacientes bacilíferos, por lo que una infección requiere la presencia sostenida de un paciente infeccioso, bacilífero.⁴⁻⁵ Los niños menores de 3 años son los más susceptibles. La exposición a un adulto infectado es el factor de riesgo más común en los niños. El complejo primario en la edad pediátrica es una pequeña lesión parenquimatosa en el pulmón, con caseificación de nódulos regionales y calcificación.⁶

Por extensión, se aplica también el nombre de tuberculosis a la enfermedad causada por *M. bovis*. El bacilo de la BCG (*M. bovis* atenuado) puede ocasionar una enfermedad indistinguible clínicamente de la tuberculosis en huéspedes severamente inmunocomprometidos.⁴ Lotte y cols. analizaron y clasificaron en 4 categorías las complicaciones asociadas con la vacuna de BCG. Ésta se basó en la información clínica, histológica, bacteriológica y biológica. La Categoría 1 incluye lesiones extensas y supurativas regionales, linfadenitis asociada (la cual es la más común pero no siempre es confirmada bacteriológica o histológicamente). Categorías 2 y 3: comprenden complicaciones más serias, desde casos no fatales (cambios múltiples o localizados, que se incluyen en la categoría 2), hasta casos fatales (lesiones generalizadas usualmente asociadas con inmunodeficiencia, incluidos en la categoría 3). La categoría 4 incluye complicaciones que ocurren de manera posterior a la aplicación de BCG, pero no confirmadas definitivamente ni por histología ni por bacteriología.⁷ De ahí la importancia de realizar un diagnóstico certero para evitar un tratamiento inadecuado ante un paciente con linfadenopatía, sin compromiso pulmonar inicial y aislamiento de *Mycobacterium* resistente a pirazinamida. Tal es el motivo de presentación del caso que se

presenta, donde el cuadro fue de un evento de tuberculosis diseminada, aparentemente con multirresistencia.

REPORTE DEL CASO

Femenina de 2 años 7/12, con antecedente de linfadenopatía en región cervical, catalogada como tuberculosa, a los 6 meses de edad, misma que fue tratada en otro hospital sólo con dos antifúngicos (isoniazida y rifampicina) y durante un año. Es remitida al Hospital Infantil de México "Federico Gómez", donde es valorada por el servicio de Neumología por recrudecimiento de la adenomegalia. Se inicia tratamiento con isoniazida, claritromicina y pirazinamida ambulatoria durante 6 meses, además de corticóide; sin embargo, la paciente no mostró mejoría alguna, motivo por el cual se considera necesaria la realización de una biopsia ganglionar cervical y toma de cultivo de la misma lesión. La primera reporta linfadenitis granulomatosa, y el cultivo fue positivo para *M. tuberculosis*, llamando la atención que era resistente a isoniazida y pirazinamida. Sin embargo, se continúa con el mismo esquema de tratamiento. Despues de 4 meses vuelve a hospitalizarse por astenia e hiporexia y crecimiento de las linfadenopatías, las cuales se encontraron generalizadas.

Examen físico. La paciente se encontró desnutrida, pálida, con distensión abdominal, adenomegalias cervicales y axilares de 3 y 4 cm de diámetro, móviles, no dolorosas ni adheridas a planos profundos, de consistencia no ahulada pero con supuración citrino purulenta (Figura 1). Se detectaron adenomegalias múltiples en región inguinal bilateral sin supuración. A su ingreso es valorada por el servicio de Infectología, donde se evalúa la posibilidad de resistencia inducida por considerar que la paciente recibió dosis subterapéuticas y al uso de esteroides. Igualmente se contempla la posibilidad de que se trate de *M. bovis* como agente causal y se indica nuevo esquema antifúngico, ajustando la dosis por kilo de peso con base en ciprofloxacina, amikacina, rifampicina, isoniazida y pirazinamida, con disminución gradual de esteroide y suspensión posterior del mismo. Se sospechó que se tratase de *M. bovis* por las siguientes consideraciones: a) antecedente de linfadenopatía tuberculosa a los 6 meses de vida, b) evolución crónica y generalizada al momento actual, y c) mala respuesta a dos intentos de tratamiento antifúngico con drogas convencionales e incluso con otras de ellas que pudiesen cubrir la posibilidad de una micobacteriosis atípica (*M. avium* o *M. kansasi* [por frecuencia]). A su ingreso se realizó una tele de tórax, la cual sólo mostró infiltrado parahiliar bilateral (Figura 2). La TAC toracoabdominal, realizada como estudio de extensión, demostró un importante conglomerado ganglionar abdominal. Dentro de los otros estudios de extensión y de confirmación



Foto 1. Paciente con adenomegalia cervical supraclavicular y axilar derecha.



Foto 2. Rx de tórax con infiltrado pulmonar parahiliar bilateral.

diagnóstica se realizó COMBE a los familiares, mismo que resultó negativo. BAAR en líquido gástrico a la paciente, que fue positivo +++, y PPD con testigo que se reportó anérgico. El BAAR en los padres fue negativo. No obstante del esquema sugerido, por alguna razón sólo se agrega ciprofloxacina a 40 mg/kg/día. A los dos meses de su ingreso hospitalario se realiza gastrostomía por pobre ingesta de alimentos y desnutrición crónica, así como exéresis de ganglio intraabdominal que se envió a cultivo, reportándose crecimiento de *M. tuberculosis* con igual patrón de resistencia a isoniazida y pirazinamida. Los BAAR's en líquido gástrico fueron positivos +++, con crecimiento de *M. tuberculosis* de igual patrón de resistencia (reporte del INDRE [Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica]). La muestra fue enviada para confirmación al INCMNSZ (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"), aislando *M. bovis* (vacunal) con igual patrón de resistencia y sensibilidad a antifímicos de segunda línea. Por lo que la paciente es valorada nuevamente por infectología, donde debido a la evolución clínica y el patrón de resistencia (reporte del INDRE y del INCMNSZ) consideran se trate efectivamente de un cuadro de tuberculosis diseminada por *M. bovis*, sugiriendo el inicio de levofloxacina, protoniamida, amikacina, amoxicilina-clavulanato y suspendiendo isoniazida y pirazinamida. Cabe señalar que durante la estancia de la paciente se solicitó estudio para VIH y para enfermedad granulomatosa crónica, resultando negativos para infección vs. enfermedad, en ambos casos.

Evolución. La paciente presenta evolución favorable completando tratamiento directamente observado (TDO) durante 3 meses dentro del hospital, otorgándose alta con manejo vía oral hasta completar 12-18 meses, con base en su evolución (vigilancia y seguimiento por consulta externa de infectología), así como controles de BAAR's. En posteriores controles el líquido gástrico continuaba positivo para BAAR's, llamando la atención este hecho, ya que *in vitro* el agente aislado era sensible a los antifímicos de segunda línea que se emplearon. No obstante, el seguimiento realizado durante 2 meses era adecuado, incluso se logró ganancia de peso corporal y disminución del tamaño de las adenopatías, tanto cervicales como inguinales.

DISCUSIÓN

El bacilo de la BCG (*M. bovis* atenuado) puede ocasionar una enfermedad indistinguible clínicamente de la tuberculosis. Este cuadro de presentación puede ser grave en huéspedes severamente immunocomprometidos. Las enfermedades producidas por las otras micobacterias (atípicas) reciben el nombre de micobacteriosis.^{5,8}

A través de la vacuna BCG se previenen las formas graves de tuberculosis. La vacuna BCG fue preparada por Calmette y Guerin, en el Instituto Pasteur de París, a partir de una cepa virulenta de *M. bovis*, la cual fue atenuada mediante 231 subcultivos o “pases” que empezaron en 1908 y culminaron 13 años después, obteniendo la cepa madre, de la cual derivan todas las vacunas BCG actuales. El efecto de la vacuna es limitar la multiplicación de bacilos tuberculosos y su diseminación hematogena tras la infección primaria. No actúa sobre la reinfección exógena y no está comprobado su papel en la reactivación endógena. *M. bovis*, al igual que *M. tuberculosis*, son patógenos intracelulares y la inmunidad que desarrollan es fundamentalmente de tipo celular.^{5,6}

La eficacia de la vacuna BCG es muy variable (0-90%) y se expresa como su efecto protector en individuos tuberculo-negativos en el momento de la vacunación. Estudios de metaanálisis han demostrado que la protección conferida por la vacuna de BCG es 50% para la forma pulmonar y 80% para las formas de tuberculosis severa extrapulmonar (miliar, meníngea, etcétera).⁹

Las complicaciones post vacunación con BCG no son comunes; se presentan en entre 1 y 2%. Entre estas complicaciones se citan reacciones locales que no suelen ser consideradas como complicaciones. La osteítis y osteomielitis han sido descritas en algunos países en relación con la cepa, virulencia y dosis de la vacuna. Aunque excepcionalmente se han descrito diseminaciones vacunales generalizadas y meningitis por BCG en inmunocompetentes, esto ha ocurrido fundamentalmente en inmunocomprometidos. Entre las complicaciones locales se manifiestan trastornos que no son serios. La osteítis post vacunación afecta la epífisis de huesos largos, y puede ocurrir luego de varios años posteriores a la inmunización. La enfermedad diseminada fatal por vacuna BCG se presenta en forma aún más rara (aproximadamente 2 eventos por millón de inmunizados), principalmente en inmunocomprometidos. La terapia antituberculosa está recomendada para tratar osteítis y enfermedad diseminada causada por la vacuna BCG.¹⁰ Si se tiene en cuenta que intrínsecamente *M. bovis* es resistente a pirazinamida, no debe incluirse en la terapia. En cuanto a la infección diseminada por BCG, se ha estimado que ocurre entre 1.35 por millón de dosis administradas, y está asociada con un elevado porcentaje de fatalidad (80-83%). La infección diseminada usualmente ocurre a 6 meses de la vacunación y según los reportes es más común en niños con inmunodeficiencias congénitas adquiridas, tales como inmunodeficiencias combinadas, deficiencia de receptores de gamma-interferón y pacientes con infección por VIH.¹¹

En el caso de nuestra paciente, el punto fundamental en la orientación al diagnóstico de tuberculosis diseminada por *M.*

tuberculosis fue la administración inicial de antifímicos con dosis subterapéuticas, así como el uso de corticoides, aunado al diagnóstico de linfadenopatía cervical tuberculosa a los 6 meses. A esto se suman los dos reportes sucesivos de aislamiento microbiológico positivo para *M. tuberculosis* y con el mismo patrón de sensibilidad, lo que orientaba a que no se trataba de una micobacteria habitual, por lo que la posibilidad de *M. bovis* estuvo siempre latente a pesar de la desorientación con el reporte inicial de dos tipos de micobacterias encontradas. Pero, considerando el reporte del ICMNSZ y el patrón de sensibilidad de éste y el INDRE, el departamento de Infectología indica iniciar antifímicos de segunda línea más dirigidos contra *M. bovis*.

La dificultad inicial en cuanto a la respuesta clínica con esta niña fue que, a pesar de haber indicado cambios en la terapia, por alguna razón no se llevaron a cabo, provocando de esta manera una evolución insidiosa y tórpida. Sin embargo, tras el empeoramiento clínico de la niña se decide volver a enviar la muestra a otro servicio donde finalmente se corroboró la presencia de *M. bovis*, cepa vacunal. A pesar del cambio terapéutico ajustado al kilo peso por el servicio de Infectología, continuaron aislándose BAAR en líquido gástrico, lo que llamaba la atención ya que *in vitro* el agente era sensible a los antifímicos utilizados. No obstante, ello puede ser explicado por las siguientes situaciones: 1) el estado de desnutrición de la paciente al momento de su ingreso; 2) la resistencia generada a la terapéutica antituberculosa inicial; 3) un cuadro diseminado que permitiese una carga bacilar elevada; 4) la misma desnutrición pudo haber favorecido una inadecuada absorción de los fármacos, y 5) el esperado, ya que hasta 2-3 semanas después de haber recibido tratamiento el paciente puede continuar siendo bacilífero.¹²

Hasta lo que se ha revisado, no existen estudios o reportes en México de casos de tuberculosis diseminada por *M. bovis*. En la literatura se encuentran descritos dos casos de micobacteriosis diseminada, uno por *M. smegmatis*, y otro por *M. peregrinum*.¹²⁻¹⁴ En estos casos publicados se evidenció la existencia de alteración de la respuesta inmune primaria, por lo que sería importante descartarlos en este tipo de pacientes a fin de otorgar una terapia coadyuvante y salvaguardar la vida del paciente. En la actualidad existen estudios complementarios a los datos epidemiológicos, histológicos y bacteriológicos, tales como la PCR (reacción de polimerasa en cadena) mediante el análisis directo secuenciado de DNA para el gen *PNC A*, lo que permite distinguir rápidamente entre *M. bovis* y *M. tuberculosis*.¹⁵ En nuestro caso, lamentablemente no se pudo llevar a cabo dicha técnica pues no se contaba con ella.

COMENTARIOS

No hay que olvidar que, de acuerdo con la NOM-006-SSA2-93, la tuberculosis se define como una enfermedad infecciosa crónica, causada por especies del género *Mycobacterium*, donde se incluyen *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y bacilo de Calmette-Guerín, que en conjunto constituyen el complejo de la tuberculosis.¹⁶⁻¹⁷ Hay que señalar que hasta el momento la BCG, además de ser una de las vacunas más empleadas en el mundo, continua considerándose como una de las más seguras, cuyas complicaciones linfoglandulares y cutáneas se consideran como una respuesta “natural” a la infección micobacterial.¹⁸ No obstante, hay que tener en cuenta que la posibilidad de reacción secundaria local (ulceración) o regional (adenopatía) es dependiente de la cepa, dosis, edad, técnica de aplicación, estado nutricional y estado immune del individuo receptor.⁹ Hay que recordar, además, que hay dos formas de linfadenopatía de curso “natural”: la simple, o no supurativa, que usualmente resuelve espontáneamente en pocas semanas, y la supurativa, caracterizada por fluctuación con edema y eritema por arriba del nódulo, que en promedio legan a supurar entre 3 y 19 meses, sin requerir de manejo anti-tuberculoso. Por ello, en esta paciente, además de lo ya referido en el texto, podemos hacer otras consideraciones o preguntas al hecho de que hayan favorecido la diseminación del *M. bovis*, tales como:

- a) ¿Qué tipo de vacuna se administró a la paciente? (A sabiendas de que la cepa francesa 1173P2 [Pasteur] y la Danesa [Copenhague] son las más potentes, comparadas con la Glaxo 1077 [derivada de la danesa] y la japonesa 172 [Tokio], que son menos potentes)
- b) ¿Se administró la dosis correcta a la edad en que se vacunó la paciente?
- c) ¿La técnica empleada fue la adecuada para no favorecer un depósito mayor de la vacuna en el sitio de la aplicación?
- d) La paciente debió tener algún inmunocompromiso de base que permitió la diseminación de la cepa vacunal.

Lamentablemente no pueden ser probadas y sólo quedan en especulaciones. Sin embargo, este caso nos ilustra lo siguiente: el hallazgo de BAAR en un paciente con linfadenopatía granulomatosa crónica con epidemiología negativa para *M. tuberculosis*, ausencia de afectación pulmonar inicial, presencia de resistencia a pirazinamida en países endémicos como México, debe alertar al médico y orientarlo al diagnóstico etiológico de *M. bovis*. La asociación entre enfermedad sistémica y BCG (*M. bovis* atenuado) también debe tenerse en cuenta si no hay antecedentes de consumo de productos lácteos no pasteurizados. Además, la continua positividad de líquido gástrico para BAAR con aislamiento del mismo sensible a la terapia otorgada, debe hacer pensar además en una inmu-

nodeficiencia primaria, esto en el caso de haber descartado una inmunodeficiencia secundaria, como en el caso de la paciente, en donde se descarto. Durante su seguimiento y manejo ambulatorio por consulta externa se sugirió completar estudios para descartar alguna inmunodeficiencia que, como se refiere en la literatura, se consideró fuese por deficiencia de gamma interferón y/o interleucina-12.

REFERENCIAS

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1376-1395.
2. Smith S. Tuberculosis mastoiditis caused by *Mycobacterium bovis*. *Ped Infect Dis J.* 1994;13(6):538.
3. Fennelly GJ. *Mycobacterium bovis* versus *Mycobacterium tuberculosis* as a cause of acute cervical lymphadenitis without pulmonary disease. *Ped Infect Dis J.* 2004;23(6):590-591.
4. Scorpio A, Collins D, Whipple D, et al. Rapid differentiation of bovine and human tubercle bacilli base on a characteristic mutation in bovine pyrazinamidase gene. *J Clin Microbiol.* 1997;35:106-110.
5. Broglia B, Bonifachich E, Cerqueiro MC, et al. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch argent pediatr.* 2002;100(2):159.
6. Hay W Jr, Hayward A, et al. Diagnosis and Treatment, in: *Current Pediatric.* 2003, 17 ed., pp. 1196-1200.
7. www.pubmed.gov. Adverse events following BCG vaccination. *Med Pregl.* 2004;57 Suppl1:S41-7.
8. Coria JJL, Amor SS. Tuberculosis Pulmonar. En: Gómez DB, Coria JJL, Juárez ME (eds). *Infectología Práctica en el Paciente Pediátrico*, 2003, 1^a ed., México, Corinter, pp. 166-172.
9. *Manual de Vacunas en Pediatría.* 1998-2002, 2^a ed. Latinoamericana. Ed. Egraf, S.A., pp. 59-68.
10. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamdi S, et al. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet.* 1995;346:581.
11. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. *Tuberculosis. Red Book.* 2003:642-66.
12. Cauthen GM, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from tuberculosis patients with HIV infection or AIDS. *Am J Epidemiol.* 1996;144:69-77.
13. Disseminated *Mycobacterium peregrinum* infection in child with complete interferon- Gamma receptor-1 deficiency. *Ped Infect Dis J.* 2003;22:380-381
14. Pierre Augidier C, Jouanguy E, et al. Fatal disseminated *Mycobacterium smegmatis* infection in a child with inherited interferon gamma receptor deficiency. *Clin Infect Dis.* 1997;24:982-4.
15. Yang J, Chen FF, Yin JT, et al. Differentiation of BCG-induced lymphadenitis from tuberculosis in lymph node biopsy specimen by molecular analyses of *pncA* and *oxyR*. *Pathol.* 1998;184:96-102.
16. Norma Oficial Mexicana: NOM-006-SSA2-1993.
17. Nesbit CF, Orozco IA. Tuberculosis en Pediatría. *Rev Enf Infec Ped.* 2003;XVII(66):38-51.
18. Lotte A, Wasz Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Berron M, Couvet E. BCG complications: Estimates of the risk amount vaccinated subject and statistical analysis of they characteristics. *Adv Tuber Res.* 1984;21:107:93.