

Pan American Sanitary Bureau

OFICINA SANITARIA PANAMERICANA

Publicación No. 61

Septiembre, 1931

Publicaciones, nos. 61-96

INMUNIZACIÓN PROFILÁCTICA
DE LOS RECIÉN NACIDOS CON BCG

2

*Reimpreso del Boletín de la
Oficina Sanitaria Panamericana
Septiembre, 1931*



LIBRARY
PAN AMERICAN SANITARY BUREAU
WASHINGTON, D. C.

WASHINGTON, D. C.

E. U. DE A.



FUNCIONARIOS
DE LA
OFICINA SANITARIA PANAMERICANA

DIRECTOR DE HONOR

DR. CARLOS ENRIQUE PAZ SOLDÁN

Profesor de Higiene en la Facultad de Medicina, Lima, Perú

DIRECTOR

DR. HUGH S. CUMMING

Cirujano General del Servicio de Sanidad Pública de los Estados Unidos

AUXILIAR DEL DIRECTOR

DR. BOLÍVAR J. LLOYD

Servicio de Sanidad Pública de los Estados Unidos

VICEDIRECTOR

DR. MARIO G. LEBREDO*

SECRETARIO

DR. SEBASTIÁN LORENTE

Ex-Director de Salubridad Pública del Perú

VOCALES

DR. JOÃO PEDRO DE ALBUQUERQUE

Departamento Nacional de Saude Publica, Rio de Janeiro, Brasil

DR. SOLÓN NÚÑEZ F.

Secretario de Estado en el Despacho de Salubridad Pública y Protección Social, San José, Costa Rica

DR. RAMÓN BÁEZ SOLER

Sub-Secretario de Estado de Sanidad y Beneficencia, Santo Domingo República Dominicana

DR. JUSTO F. GONZÁLEZ

Profesor de Higiene de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

COMISIONADO VIAJERO

DR. JOHN D. LONG

Servicio de Sanidad Pública de los Estados Unidos

EPIDEMIÓLOGO

DR. CLIFFORD R. ESKEY

Servicio de Sanidad Pública de los Estados Unidos

REDACTOR CIENTÍFICO Y JEFE DE TRADUCCIONES

DR. ARÍSTIDES A. MOLL

*Fallecido



21046

K7

10

-AL

P9

no. 61-96

INMUNIZACIÓN PROFILÁCTICA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON BCG*

Por el Dr. S. A. PETROFF

Director de Investigaciones del Sanatorio Trudeau, de Trudeau, Nueva York

Se me ha pedido que os hable sobre un tema que ha ocupado recientemente las mentes de muchos fisiólogos, a saber: la inmunización profiláctica de los recién nacidos con una vacuna llamada BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Lamento mucho que no pudiera participar en la discusión que tuvo lugar el sábado pasado en la Segunda Conferencia Panamericana de Directores Nacionales de Sanidad. Trataré de reunir algunos de los puntos más importantes e interesantes, presentando datos que he recopilado en los últimos 5 años, mediante observaciones personales, y os ofreceré un juicio crítico del valor e inocuidad de ese método.

No cabe duda de que dicha vacunación ha avivado mucho el interés de los médicos de sanidad, a quienes los informes contradictorios han dejado en un estado de incertidumbre, de modo que espero que mis observaciones les sean de algún valor.

La mayoría de vosotros ya sabéis lo que es la vacuna BCG y lo que se supone que hace, pero para los que no estén al tanto, voy a presentar una breve historia del asunto. En 1908, los Dres. Calmette y Guérin aislaron de una ternera un bacilo tuberculoso, que al ser aislado era patógeno para los cobayos, conejos y ganado vacuno. Sin embargo, tras 5 años de cultivo en un medio de bilis-patata-glicerina inventado por dichos investigadores, el microbio perdió su patogenicidad para todos los animales de laboratorio.

Bases en que se asienta la vacunación de Calmette.—La frecuencia de la infección tuberculosa entre los niños de todas partes del mundo civilizado, según demuestran la cutirreacción a la tuberculina y la poca enfermedad tuberculosa clínica, ha convencido a la mayoría de los fisiólogos de que el establecimiento de un foco tuberculoso no evolutivo y pequeño en el organismo, crea cierta inmunidad contra una infección subsecuente. Como no puede graduarse la dosis de una infección espontánea de ese género en la infancia, varios investigadores han indicado que un microorganismo de características fijas, que produjera una enfermedad no evolutiva, resultaría ideal como vacuna para la inmunización profiláctica. El Profesor Calmette sostiene que su cultivo, llamado BCG, es el más apropiado para

*Discurso pronunciado ante la Conferencia de Directores de Sanidad de los Estados y Territorios de Norteamérica, Washington, abril de 1931.

dicho fin, pues una vez inoculado en los pequeños, establece un foco no evolutivo en los ganglios linfáticos, produciendo así inmunidad.

Comencé a interesarme en BCG en 1924, cuando tras una conferencia con los Dres. Schroeder y Watson, decidí llevar a cabo algunos experimentos. Como había trabajado en el problema de inmunidad a la tuberculosis por 20 años, me interesó mucho la medida recomendada por el investigador francés.

Mis primeros cultivos fueron obtenidos del Dr. Watson, de Ottawa. En una serie de cobayos inoculados con ese cultivo, observé que un número pequeño de ellos manifestaban tuberculosis evolutiva. Esos resultados chocaban con los de Calmette, quien en sus primeros trabajos había afirmado que el microbio no era tuberculógeno, y jamás producía afección evolutiva. (Sin embargo, ya ha modificado esas opiniones.)

Mi segundo cultivo, me lo trajo de París el Dr. Lawrason Brown, y el tercero lo obtuve directamente del Prof. Calmette. Con el segundo y tercer cultivos, observé tuberculosis evolutiva típica como en 2 por ciento de los cobayos inoculados subcutánea o intraperitonealmente. Fundándome en esos tres cultivos, deduje que BCG era un microbio de poca virulencia; que en la mayoría de los casos era anapatógeno para los cobayos y conejos, y que producía alteraciones tuberculosas, pero de tendencia curativa. Sin embargo, como ya he manifestado, en un pequeño número de los animales observados durante unos 18 meses, se presentó tuberculosis evolutiva, y el microbio aislado de esas lesiones, al ser inoculado en los cobayos, producía una tuberculosis evolutiva que podía ser transmitida de animal en animal.

¿Cuál fué la razón porque sólo obtuvimos tuberculosis evolutiva en algunos casos? Por aquella época estudiábamos la disociación microbiana, fenómeno ese observado en casi todos los microbios, que puede ser resumido en algunas palabras: en casi todos los cultivos, nótanse variantes, una de las cuales se llama S y la otra R. Créese que, durante el proceso reproductivo, las R producen RR y las SS, RR y SS. Las primeras no son patógenas, pero las últimas evocan una afección letal. En el BCG, pude disociar las dos clases de colonias, que describiré así: las colonias R tienen aspecto céreo, y un centro ligeramente elevado, que descende gradualmente hacia la periferia. A veces aparecen en forma de rosetas, pero en general se asemejan a un asa del intestino delgado. La periferia aparece bien demarcada, elevada, y no se extiende hasta el centro. Esa clase de colonias son al principio ligeramente cromógenas, al envejecer toman un color naranja oscuro, y son muy difíciles de emulsificar en una solución salina de pH 7.4. En el medio sintético de Sauton proliferan en abundancia, formando islillas, de modo que puede alzarse con mucha facilidad un grupo de colonias, sin tocar las circundantes. El microbio prolifera

bien a una p_H de 6.5 a 6.8. Proliferará en el primero y segundo subcultivos en caldo alcalino, probablemente por la razón de que se traslada una pequeña cantidad del medio del cultivo primitivo; pero después del tercer subcultivo, dejan de formarse colonias. Esas colonias proliferan con mucha facilidad en el medio de bilis-patata-glicerina de Calmette, formando primero colonitas redondas parecidas a guijas, de superficie perfectamente lisa. Aumentan gradualmente de tamaño, llegando a veces de 1 a 2 mm. de diámetro. La superficie de esas colonias continúa perfectamente lisa por el primer mes, pero a las 4 a 6 semanas aparece en un extremo una papilita granular, que cubre gradualmente de colonias secundarias toda la superficie. Hacia el final del tercer mes, aparecen varias prolongaciones de papilas más toscas y, por fin, toda la colonia primitiva queda cubierta con esa proliferación secundaria, haciéndola cambiar por completo de aspecto.

La colonia S está representada por arruguillas irregulares, de una estructura mucho más delicada que las colonias R, y aspecto muy semejante al de un panal de abejas. La periferia tiene apariencia de velo y se extiende al medio. No prolifera en bilis-patata-glicerina; prolifera mejor en el medio de Proskauer y Beck a una p_H de 7.8; es fácil de emulsificar; y es más sensible al medio de huevo-violeta-de-genciana.

Después de verificar esas observaciones repetidas veces, quedé convencido de su exactitud; pero antes de publicar mis estudios, envié una copia de mi manuscrito al Prof. Calmette, dando lugar este acto mío a muchas controversias entre nosotros.

En 1928, tuve el honor de hablar en la reunión patrocinada por la Liga de las Naciones en París, en que se discutieron el valor e inocuidad de dicha vacunación. Siendo de los poquísimos opuestos al empleo de BCG, fuí objeto de algunos ataques. Sin embargo, desde entonces mucha agua ha bajado por el río, y hoy día varios investigadores ya han confirmado la inestabilidad de BCG, si bien en lo que sepa, los Profs. Mackie y Begbie de la Universidad de Edimburgo, son los únicos que hayan corroborado mis observaciones de la disociación.

Agregaré que no es fácil disociar el bacilo tuberculoso, pues exige mucha perseverancia, y la técnica es muy complicada. Por ejemplo, el cultivo No. 359 de BCG, traído de París en 1928, ha sido muy difícil de disociar, pues de 90 placas inoculadas con una suspensión, sólo una reveló tres colonias S. Hoy día es mucho más fácil disociar si empleamos animales. Inoculando los testículos de los cobayos machos, primero con 0.5 cc. de ácido tánico de 0.5 por ciento, y después con un cultivo de BCG en el mismo sitio al poco tiempo, podemos obtener de las lesiones microbes S y R disociados.

A mi entender, ese fenómeno de disociación puede explicar la inestabilidad de dicho germen. Hay otros varios métodos que pueden

ser utilizados para acrecentar la virulencia de los cultivos de BCG. Los estudios comunicados recientemente por Medlar y Sasano, del sanatorio de la Compañía Metropolitan de Seguro de Vida, revisten mucha importancia, y también confirman mis observaciones. Dichos autores han acrecentado la virulencia de sus cultivos de BCG sembrándolos en un medio de suero de conejo. El Prof. Dreyer, de la Universidad de Oxford, ha logrado lo mismo cultivando los microbios bajo la superficie de un medio líquido. Hans Much obtuvo un resultado idéntico utilizando ácido láctico, y el Prof. Normaeche infectando cobayos con BCG y re infectándolos después con estreptococos; en tanto que Korschun, e independientemente, Hutyra y Watson, consiguieron el mismo resultado pasando la enfermedad de animal en animal.

Desde mis primeros trabajos, han aparecido en la literatura datos corroboradores de mis observaciones, de que casi todos los bacilos ácidosresistentes poseen RR y SS. No tan sólo pueden disociarse así los miembros patógenos, sino los anapatógenos del grupo; de modo que cabe ya decir que ningún microorganismo es estable.

Los resultados positivos que yo comunicara, fueron imputados por los Profs. Calmette y Neufeld, a contaminaciones, por la razón de que el miembro patógeno (S) de mi cultivo de BCG sólo lo es para los cobayos. Alegan dichos señores que si mi cultivo procede de BCG, que era de origen bovino, debería producir tuberculosis en los conejos. Esa diferenciación no está bien fundada, pues existen varios microbios intermedios que no pueden ser clasificados ni como humanos ni como bovinos. Durante el año pasado he estado estudiando microbios aislados de las criaturas, en material facilitado por el Hospital Johns Hopkins, y de los cultivos aislados, un gran número no pueden ser clasificados ni como humanos ni como bovinos. Munroe también ha llamado la atención recientemente sobre varios cultivos aislados del esputo de enfermos, que no podían ser asignados ni a una ni a otra clase. En mi poder tengo actualmente un microbio obtenido de Watson, el cual fuera aislado de una ternera, que produce tuberculosis en los cobayos y los bovinos, pero no en los conejos. Me gustaría que alguien pudiera decirme qué clase de germen es, pues con todos los datos disponibles, no puedo asegurar positivamente que sea ni humano ni bovino, y lo más que puedo afirmar es que es de origen humano o bovino.

La posibilidad de la mutación de los bacilos bovinos en humanos, ha sido objeto de estudio de parte de muchos investigadores, casi todos los cuales creen en la forma fija. Sin embargo, me gustaría que alguien nos dijera qué acontece al microbio bovino después de la pubertad, pues ya sabemos que hasta esta época de la vida, aproximadamente 12 por ciento de los niños padecen de infección bovina. Siendo así, no acabo de comprender cómo es que los Profs. Calmette y

Neufeld pueden imparcialmente declarar que mis cultivos están contaminados con bacilos humanos porque sólo infecta a los cobayos y no a los conejos. ¿No es posible que el BCG, que era patógeno al principio para todos los animales de laboratorio, perdiera con el tiempo parte de sus características, primero para los cobayos y terneras y no para los conejos y caballos, y que luego se volviera anapatógeno para todos ellos? ¿No es posible también que, durante el proceso de reversión, se volviera patógeno para los cobayos según he observado y, además, que durante el proceso de evolución se volviera patógeno para los conejos, según han observado Kraus y Hormaeche; y después para los cobayos, conejos y terneras, según observaran Sasano y Medlar? Podemos excluir positivamente la tuberculosis espontánea, pues los trabajos comunicados por los varios observadores fueron bien comprobados, a fin de eliminarla.

Con vuestro permiso, me gustaría decir algo sobre la catástrofe de Lubeck. Como recordaréis, de unas 248 criaturas vacunadas por el método de Calmette, 78 murieron de tuberculosis. Los partidarios de esa vacunación dedujeron inmediatamente que la causa de la muerte debió residir en la contaminación con alguna forma humana virulenta. Según ellos, mis resultados positivos también se debieron a una contaminación, y lo mismo reza con los de todos los demás que han obtenido cultivos virulentos de BCG. Es curioso que sólo los bacilos tuberculosos puedan contaminarse mutuamente, y para mí una acusación de ese género constituye un insulto manifiesto a la inteligencia de cualquier investigador.

Tuve la suerte, en agosto del año pasado, de pasar un día en Lubeck investigando las posibilidades de contaminación. El Prof. Deycke me recibió muy amablemente, explicándome lo que sucedió en el laboratorio desde que recibieron los cultivos del Instituto Pasteur hasta que sobrevino el percance. El BCG era cultivado en un cuarto separado, que no tenía comunicación con el que contenía la estufa en que se cultivaban los otros bacilos tuberculosos. Además, no había otras formas de bacilos tuberculosos en el laboratorio cuando se recibió el BCG, por la sencilla razón de que, poco tiempo antes de la llegada del cultivo, había sobrevenido un accidente en el laboratorio que destruyó todos los cultivos. Después que el Prof. Deycke recibió el cultivo del Instituto Pasteur, lo sembró en medios de huevo. Varios meses después, recibió una cepa humana de bacilo tuberculoso procedente del laboratorio de Kiel, pero fué cultivada en otro aposento, y no en el mismo en que se guardaba el BCG. Otro punto que robustece la creencia de que no hubo contaminación, es que el cultivo de Kiel era cultivado en medios líquidos, y el BCG en medios sólidos de huevo.

El estudio bacteriológico verificado en el Instituto Koch no es muy terminante. Bruno Lange, que realizó la investigación, cree que el

elemento virulento en los cultivos de BCG fué con toda probabilidad una contaminación con gérmenes humanos, basándose en inoculaciones en animales, las cuales, según ya he declarado, no constituyen un método adecuado de diferenciación. Afirma dicho autor que el BCG recibido del Instituto Pasteur varió en su patogenicidad en distintas ocasiones, y esa observación realizada por él, refuerza la creencia de que el germen no es estable. La exposición estadística de Ludwig Lange también milita contra la posibilidad de contaminación. Ese autor dividió las vacunaciones en 4 grupos, y tanto varía la mortalidad en los 4, que milita poderosamente contra tal contaminación, pues si sospechamos que el cultivo fuera contaminado al principio, sería de esperar una mortalidad más uniforme entre las criaturas vacunadas. Es inconcebible que el asistente de laboratorio mezclara los cultivos de BCG con cultivos virulentos cada vez que preparara la vacuna, y siquiera haciendo eso durante un período de 20 días.

De Lubeck, traje conmigo dos cultivos aislados de criaturas que habían muerto después de la vacunación, y también el cultivo primitivo del cual se preparara la vacuna. Mis seis meses de observación de esos cultivos me han convencido de que ha tenido lugar una reversión de la virulencia, y no creo que la vacuna empleada en las criaturas fuera contaminada con bacilos de tuberculosis de tipo humano. La catástrofe de Lubeck nos enseña una cosa importantísima, a saber, que esa vacunación no se halla a prueba de tontos. Sin duda, hay otros muchos casos más en que BCG ha resultado letal, pero en todos se ha imputado el percance a la contaminación, y por eso no nos enteramos de ellos. Las muertes de los niños de Lubeck sucedieron en tales circunstancias, que las autoridades sanitarias tuvieron que tomar cartas en el asunto.

Dediquemos ahora algunas frases a las estadísticas. Los observadores imparciales, naturalmente, juzgarán el valor de este método de vacunación por las estadísticas presentadas. Hasta ahora parece que no hay cifras fidedignas, ni siquiera en perspectiva. Refirámonos a las de Calmette. En Francia solamente, han vacunado con ese método centenares de miles de niños, pero es lamentable que, en una vacunación en tan grande escala, sólo haya protocolos de 6,820, y agregaré que ni ésos han sido observados cuidadosamente. La mayor parte fueron vacunados por vía entérica inmediatamente después del nacimiento, y muchos investigadores han demostrado que aproximadamente sólo 6 por ciento manifiestan hipersensibilidad cutánea. Ahora bien, si creemos que dicha hipersensibilidad tiene algo que ver, o se encuentra íntimamente afiliada con la inmunidad, el método sólo sería eficaz en 6 por ciento de los niños vacunados. Calmette, al presentar la historia subsecuente de los 6,820 niños, no menciona cuántos reaccionaban a la tuberculina. Sostiene que la mortalidad

general ha sido reducida, y la mortalidad tuberculosa ha bajado a 3.4 por ciento en ese grupo vacunado, comparado con 25 por ciento en los no vacunados. Me gustaría llamar la atención sobre las críticas ofrecidas a las estadísticas de Calmette por sujetos tan competentes como Greenwood, Rosenfeld, Götzl y otros, quienes, después de analizarlas, dedujeron que no poseían valor alguno.

Sin embargo, recordemos que esas criaturas vacunadas no pueden ser comparadas con los testigos, pues las primeras han sido seleccionadas. Naturalmente, sólo los padres inteligentes aceptarán la vacunación, pues los ignorantes no permitirán un experimento de tal naturaleza. Las criaturas vacunadas también han sido aisladas de 4 a 6 semanas, impidiendo así una infección exógena, y ese aislamiento les da tiempo para desarrollar una resistencia natural a la infección. En cambio, los testigos jamás han sido aislados, y apenas nacen, ya se hallan en contacto con la infección paterna, mucho tiempo antes de que desarrollen resistencia normal. En los primeros meses se infectan, pues, y muchos sucumben a la enfermedad.

Esto lo patentiza claramente una comunicación de van den Bergh, quien realizara un cuidadoso estudio de dos grupos de gestantes. Un grupo que era tuberculoso y se hallaba en contacto con el dispensario, recibió instrucciones en cuanto al peligro de la infección, indicándoseles qué precauciones debían tomar después de nacer la criatura. El segundo grupo constaba de gestantes que no tenían contacto con el dispensario y, por lo tanto, no conocían el peligro que podían correr sus criaturas. En el primer grupo, la mortalidad tuberculosa fué bajísima, y en el segundo, bastante alta. Parece, pues, que las medidas sociológicas desempeñan un papel importantísimo en toda campaña profiláctica.

En la actualidad, no tenemos datos relativos a si los testigos han sido sometidos a un régimen idéntico de educación y aislamiento como los vacunados, y faltando esos datos, no podemos correlacionar los dos grupos.

Quiero ahora consignar mi protesta contra el empleo de virus vivo como vacuna, y en particular en este caso, en que el microorganismo ha sido atenuado. No hay la menor prueba científica que demuestre que las criaturas vacunadas con BCG no desarrollarán con el tiempo tuberculosis clínica. Ningún organismo viviente es estable. Hoy día puede que sea anavirulento, pero después de pasar por un medio apropiado, tal vez recobre su virulencia, volviéndose con el tiempo peligroso para la persona vacunada. Todo lo que podemos esperar es la poca resistencia adquirida que ofrece el implante de microbios vivientes. ¿Compraremos esa resistencia al precio de infectar toda la raza humana?

¿PUEDE TEMERSE QUE LA VACUNA BCG SE TRANSFORME EN EL ORGANISMO EN BACILO TUBERCULOSO VIRULENTO?

Por A. CALMETTE *

Los numerosos documentos clínicos y experimentales publicados con ocasión de la Conferencia Internacional de la Tuberculosis, reunida en Oslo en agosto, 1930, y después con motivo de la encuesta oficial de los accidentes de Lübeck verificada por los servicios sanitarios alemanes, han aportado todas las precisiones que podrían desearse sobre la inocuidad del método de vacunación preventiva de la tuberculosis por BCG. Por desgracia, parece que en Francia, más que en ninguna otra parte, esos documentos son ignorados o poco conocidos, pues muy recientemente, en esta tribuna, el Sr. Vaquez nos participaba sus angustias y pedía que se ofreciera una respuesta a esta pregunta: "¿Existen circunstancias experimentales o humanas en que BCG pueda recobrar su virulencia?"

Primero de todo, querría recordar que, desde octubre, 1928, los peritos bacteriólogos reunidos en París por la Sociedad de las Naciones, admitieron unánimemente que BCG es inofensivo e incapaz de provocar en los animales de experimentación una tuberculosis evolutiva. Descartaron entonces, por no poder ser ya aceptados, los pocos datos contrarios publicados por Nobel, Chiari y Solé, en Viena, Korschoun, en Moscou, Hutyra, en Budapest, y Petroff en América, cuyo testimonio algunos adversarios de BCG se obstinan todavía hoy día en invocar.

Desde entonces esa inocuidad ha sido afirmada por la vasta aplicación del método en la mayor parte de los países del mundo. En Francia, el número de niños vacunados desde el 1° de julio de 1924 se eleva actualmente a poco más de 320,000; a 75,000 llegan en Rumanía; 5,000 en Suecia; 10,000 en España; 10,000 en el Uruguay; 120,000 en Indochina; o sea bien cerca de 1,000,000 en el mundo entero.

¿Puede creerse por un solo momento que, si se hubiera producido algún caso de muerte legítimamente atribuible a BCG, la prensa científica habría dejado de informar sobre ello al público médico y a nosotros mismos?

Comprendo muy bien que lo que inquieta a algunos es saber si en los años venideros el BCG, con el cual se ha impregnado el organismo de un número tan grande de niños desde su nacimiento, se volverá, brusca o lentamente, capaz de recobrar la virulencia y de engendrar verdaderas lesiones tuberculosas evolutivas.

* Bull. Acad. Med. Paris, 105: 1 (fbro. 24) 1931.

Ese temor, se querrá muy bien reconocer que mis colaboradores y yo mismo hemos antes que nadie experimentado, y que si hemos logrado desembarazarnos del mismo es porque la experimentación nos ha obligado en cierto modo a ello.

¿Qué nos dicen, en efecto, las experiencias en los animales y la antiguamente realizada en los niños?

Primeramente, que cuando se inocula debajo de la piel o que se hacen absorber dosis considerables de BCG (100 mg. al ternero joven, o hasta 1 gramo al cobayo, como ha hecho Remlinger), se determina una enfermedad general linfática que se podría denominar *beccegetitis*, que dura unas 3 semanas, se acompaña ordinariamente de fiebre ligera, de congestión ganglionar difusa (poliadenitis), y cura constantemente, dejando tras sí una inmunidad hacia el BCG que se traduce por la sensibilidad habitual a la tuberculina, y por la aparición del fenómeno de Koch, cuando una nueva y fuerte dosis de BCG viene a ser reinyectada bajo la piel del mismo animal.

Esa inmunidad, por lo menos hacia las infecciones artificiales virulentas, no persiste más que algunos meses en los pequeños roedores de laboratorio, unos 18 meses en los bovinos, ciertamente más en ciertas especies de monos, como constatará Wilbert en el laboratorio de Kindia, en la Guineá francesa. Puede ser medida con mucha precisión en el cobayo y en el conejo, como lo han hecho Ninni, y después J. Valtis en mi laboratorio, vacunando al animal en uno de los flancos con algunos miligramos de BCG por una serie de inyecciones intradérmicas en anillo, e inyectando siempre por vía intradérmica, 4 semanas más tarde, en el centro de ese anillo, una dosis única de 1/100,000 mg. de tuberculina bovina virulenta. En los testigos no vacunados, esa dosis basta para provocar, después de una congestión de los ganglios vecinos, una tuberculosis mortal en 3 a 4 meses. En los vacunados se observa simplemente, en el punto de inoculación virulenta, un fenómeno de Koch con formación de un pequeño absceso que cura, sin que haya congestión ganglionar ni tampoco infección tuberculosa generalizada.

Cuando se introduce una pequeña dosis, por ejemplo 100 mg., de BCG bajo la piel del pescuezo de un joven ternero en la semana consecutiva a su nacimiento, créase allí una lesión local inofensiva, de aspecto fibroso, en la cual los elementos microbianos del BCG permanecen durante un tiempo muy largo al abrigo de la digestión intracelular. Si, por ejemplo, al cabo de un año o más se disecca esa lesión, se encuentran bacilos intactos, y esos bacilos, inoculados al cobayo, muéstranse siempre perfectamente inofensivos. Han guardado todos los caracteres de BCG. Su virulencia no ha aumentado en nada, aun habiendo permanecido tanto tiempo en el organismo bovino, que, dado que BCG es de origen bovino, ha debido prestarse más a su adaptación y al retorno a la virulencia.

En fin, cuando los animales de experimentación más sensibles a la infección tuberculosa, roedores de laboratorio, monos o bovinos jóvenes, reciben, no importa por qué vía, aunque sea en la cámara anterior del ojo, una dosis débil o mediana de BCG, suficiente para conferirles la inmunidad, hay que constatar que esa inmunidad, después de un período de tiempo variable según cada animal, acaba por extinguirse. Además, al cabo de algunas semanas o meses, si se reinfecta a esos animales con una dosis conveniente de bacilos virulentos, contraen una tuberculosis evolutiva.

De ahí la necesidad de las revacunaciones que, en la especie bovina, recomendamos con C. Guérin, renovar, por precaución, cada año durante toda la vida económica del animal.

Este método da los mejores resultados en Francia y en los países extranjeros, dondequiera ha sido puesto en práctica. Y, aunque un gran número de animales hayan recibido en 6 vacunaciones o revacunaciones sucesivas en el espacio de 6 años hasta 12 mil millones de bacilos, esperamos todavía, desde hace 10 años, que se nos enseñe un solo hecho que pueda hacer sospechar que BCG haya producido en un bovino alguna lesión tuberculosa extensa y virulenta.

Veamos entre tanto lo que nos enseñan los clínicos que han estudiado cuidadosamente los efectos de BCG a una distancia más o menos larga en los niños.

Podría invocar el testimonio de Weill-Hallé y de Turpin que, desde julio, 1921, o sea desde hace 10 años y antes que nadie en el mundo, han ensayado el efecto de la vacunación de los pequeños, ya por vía bucal en los recién nacidos, ya por vía subcutánea en los niños de todas edades que no reaccionaban a la tuberculina; pero ya vosotros habéis oído lo que ha dicho Weill-Hallé en la sesión anterior, y ya conocéis sus conclusiones absolutamente favorables al método. Él os ha aportado las pruebas que posee de ese hecho de que BCG permanece perfectamente inofensivo todo el tiempo que persiste en el organismo infantil, puesto que ninguno de los vacunados que ha permanecido bajo control suyo ha presentado trastornos patológicos que pueden ser legítimamente atribuidos a la vacuna.

Pero nosotros disponemos aún de otras muchas pruebas igualmente demostrativas, y en particular las aportadas por las autopsias de los niños vacunados, muertos a consecuencia de diversas enfermedades. Actualmente se puede encontrar en la literatura la historia por lo menos de 300 niños muertos en esas condiciones, autopsiados y en los organismos de los cuales se ha podido buscar con cuidado lo que podía restar de BCG, y hasta cultivarlo para reinocularlo a animales sensibles.

Entre los clínicos y experimentadores que sobre todo se han dedicado a esa investigación, yo quiero citar, en Francia a Léon Bernard

y Robert Debré, J. Parisot (Nancy), Devun (Saint-Etienne), Leuret (Burdeos); en el extranjero a R. Kraus, C. Prausnitz, I. Zadek, H. Buschmann en Alemania; J. Cantacuzène, Ciuca, Nasta, Veber y Alexa en Rumanía; L. Sayé en Barcelona; William H. Park en Nueva York; Tzcknovitzer, Iakhnis y la Comisión de Experiencias de la Ucrania en Kharkoff; Malvoz y J. van Beneden en Lieja; Moreau en Montevideo; y principalmente J. Zeyland y Sra. Piazecka-Zeyland en Polonia, que hasta agosto, 1930, ya había hecho investigaciones en 56 niños, de los cuales obtuvieron 15 cultivos, partiendo de los ganglios mesentéricos. Ahora bien, ninguno de esos cultivos ni aun aquellos aislados de los órganos de los niños vacunados hacía menos de seis meses, se ha mostrado dotado de la menor virulencia hacia el cobayo. He ahí pues la prueba de que, en el organismo del niño pequeño, BCG no recobra virulencia alguna, de que permanece estable, perfectamente inofensivo, puesto que en ninguna autopsia se han descubierto lesiones de las cuales pudiera ser causa, y he ahí también la prueba de que BCG, en contraposición a lo que han creído algunos autores, penetra fácilmente a través de las paredes del intestino a la circulación linfática, como ha sucedido tan lamentablemente con los bacilos virulentos substituídos por error por BCG en el deplorable accidente de Lübeck.

¿Citaré aun, como prueba evidente de la inocuidad de BCG, varias observaciones de recién nacidos, a los cuales, por descuido, se ha inyectado *debajo de la piel* las enormes dosis de BCG (3 cg. de bacilo), que estaban destinadas a ser absorbidas por vía bucal? Ahora bien, salvo un absceso frío que ha permanecido localizado y que ha habido que puncionar, no ha sobrevenido ningún accidente grave. Yo conozco personalmente a uno de esos niños, hijo de madre tísica, que tiene actualmente 6 años y que lo pasa prácticamente bien.

Quiero, en fin, recordar la curiosísima historia relatada por R. Chaussinand y G. Tampé¹ de ese monstruo hidrocefalo de la clínica de Rohmer en Estrasburgo, al cual le inyectaron *en el peritoneo* 2 mg. de emulsiones de BCG en 80 cc. de agua fisiológica para conseguir mejor la dispersión de los elementos bacilares en el organismo. El niño soportó perfectamente esa inyección y no manifestó después, ni reacción térmica ni baja del peso. Quince días después reaccionaba a la tuberculina. Evacuado a la clínica pediátrica de Basilea, murió 4 meses más tarde, debido a su hidrocefalia y a un tratamiento demasiado enérgico con Vigantol. La autopsia permitió constatar la ausencia de toda lesión tuberculosa, y la inoculación de sus ganglios mesentéricos al cobayo resultó negativa.

El que conoce esos hechos y otros muchos análogos que numerosos autores han relatado en sus publicaciones en el curso de los 6 últimos años, no puede seguramente poner en duda la inocuidad y estabilidad

¹ Ann. Inst. Pasteur 14: 65 (jul.) 1930.

de BCG en el organismo humano, como tampoco en el de los animales más sensibles a la infección tuberculosa.

Me resta para llevaros, según espero, a la convicción, me resta, digo, discutir el valor de algunas experiencias en cobayos que mis contradictores invocan, y con las cuales pretenden demostrar la posibilidad de que BCG recobre la virulencia.

Sobre todo, son S. A. Petroff y E. A. Watson, en América, quienes han sostenido esa tesis. Habiendo inoculado dosis fuertes de 20 a 100 mg., del cultivo BCG, a un gran número de cobayos, y habiendo conservado por lo menos 18 meses a esos animales, declaran que han encontrado en 1 ó 2 por ciento de entre ellos, lesiones tuberculosas auténticas y evolutivas, reinoculables, en tanto que permanecían indemnes todos los demás cobayos de los mismos lotes y que habían recibido las mismas dosis de BCG.

Ahora bien, por decenas de millares se cuentan hoy día las inoculaciones de BCG que se han hecho a cobayos y conejos en todos los laboratorios del mundo, a dosis de lo más variadas. Por nuestra parte, nosotros hemos conservado tales animales durante dos años y medio, o sea, mucho más tiempo que S. A. Petroff y E. A. Watson. Nosotros hemos multiplicado y en todas partes han multiplicado los pases de animal a animal. Jamás hemos visto desarrollarse lesiones tuberculosas progresivas y reinoculables en series. No se pueden, pues, considerar los hechos apuntados por esos autores más que como accidentes debidos a que les sucediera que se sirvieron de algunos cobayos ya utilizados para experiencias de inoculación o espontáneamente infectados, lo cual no es raro, sobre todo cuando se experimenta en animales criados o conservados en las dependencias de sanatorios o de hospitales de tuberculosos.

Llevando más allá sus investigaciones, S. A. Petroff dice que ha disociado de BCG dos tipos de colonias, una más abundante, tipo R, la otra, tipo S, extremadamente rara, puesto que no se encuentra más que una sola por cada 50,000 del tipo R, Siendo a esas colonias S a las que hay que atribuir las lesiones tuberculosas evolutivas encontradas en algunos cobayos.

Ahora bien, si el hecho de la disociación posible de BCG, así como el de las tuberculosis virulentas) en tipos R, S e intermediarias es tan fácilmente realizable, en ningún laboratorio del mundo se ha podido descubrir, en el BCG auténtico y puro, una colonia S virulenta. Técnicos de alto valor, tales como C. Prausnitz, Bruno Lange, R. Kraus, Gerlach, Tzeknovitzer, Stanley Griffith, Reed, Cantacuzène, J. Bordet, Malvoz y van Beneden, etc., sin hablar de los trabajadores en mi laboratorio, jamás lo han logrado. En la Conferencia Internacional de Oslo, el Profesor Neufeld, director del Instituto Robert Koch, ha explicado que, habiendo suplicado a S. A. Petroff que le hiciera enviar ejemplares de sus dos tipos de colonias R y S, el cuidadoso

estudio que se hizo en su laboratorio demostró que las dos cepas estaban contaminadas con bacilos tuberculosos virulentos de origen humano.

Aún más, nosotros ya sabíamos que los cultivos de S. A. Petroff eran impuros y que esa impureza era un bacilo humano muy débilmente virulento para el conejo.

Más recientemente, otros autores, Hormaeche, en Montevideo, Sasano y Medlar, del Sanatorio Mount MacGregor (Nueva York), y después G. Dreyer, en Oxford, han intervenido en el debate. Hormaeche, en el curso de una epidemia que se cebaba en sus cobayos, aisló de ellos un estreptococo patógeno que, inoculado en los animales previamente vacunados con BCG, volvería a éste virulento y provocaría lesiones reinoculables.

Esa experiencia no parece tampoco, hasta ahora, poder haber sido repetida por dicho autor con ninguna otra cepa de BCG que la que primero le sirviera. Charles Nicolle, que se encontraba en Montevideo hace algunas semanas, tuvo la atención de traerme el estreptococo de Hormaeche, y el Dr. A. Saenz, también de Montevideo, se ocupa actualmente de estudiarlo en mi laboratorio y dará cuenta a la Academia de sus resultados. Pero, A. Saenz ya se había dedicado a estudiar los efectos sobre BCG de una infección concomitante particularmente grave para los roedores de laboratorio, el bacilo de Preisz-Nocard. Por otra parte, P. Nélis (de Bruselas) prosigue investigaciones semejantes con dos estreptococos aislados; el uno de una mamitis de la vaca, y el otro de un absceso del caballo.

Las experiencias de Saenz con el Preisz-Nocard han sido ya publicadas.² Versaron sobre 5 series de cobayos, en conjunto 100, y aunque BCG fué inoculado a dosis masivas, no se ha podido constatar más que esto: Después de tres pases sucesivos de cobayo a cobayo infectado con Preisz-Nocard, no solamente no fué posible convertir el BCG en virulento, sino que, por el contrario, éste fué progresivamente eliminado de los tejidos más favorables a su desarrollo *in vivo*.

Hasta la fecha, P. Nélis no ha sido más feliz con sus estreptococos después de dos pases, uno por el organismo de una hembra embarazada. Me recuerdo que Tzeknowitzer, de Kharkoff, había hecho en 1927 experiencias en el mismo sentido, con un estreptococo de origen humano, sin obtener más que resultados negativos.

K. T. Sasano y E. M. Medlar, en Mount MacGregor, después de haber constatado la perfecta inocuidad de BCG para los cobayos y los conejos, dicen que han logrado obtener su transformación en bacilo virulento, cultivándolo en el medio sintético de Sauton adicionado con suero *fresco* de conejo. Con el suero calentado, la experiencia

² Soc. Biol., libro. 14, 1931.

obtuvo menos éxito. Después de tres resiembras en ese medio, ya bastaría con 1 mg. del cultivo para provocar una tuberculosis mortal en 30 a 50 días en el conejo. La virulencia sería, pues, igual a la de un tipo normal de bovino.

Es muy probable que, en esta experiencia, se produjera una contaminación accidental del cultivo por la adición de suero de conejo no calentado. Sea como fuera, A. Boquet la repite actualmente en mi laboratorio, exactamente en las condiciones descritas por los autores. Hasta ahora, después de dos pases por el medio de Sauton más suero fresco y estéril de conejo, la virulencia no ha aumentado.

También reproducimos la experiencia de G. Dreyer, a pesar de la improbabilidad de sus resultados. Ese autor, en un artículo publicado en *The Lancet* el 3 de enero último pretende que, cultivando BCG en la profundidad del caldo de ternero peptonado y glicerinado, se puede, en un frasco de cada cinco, obtener a veces—no constantemente, ni con todas las cepas de BCG—después de 2 a 4 reimplantes, un cultivo virulento, que tuberculiza al cobayo y al conejo como las cepas bovinas.

Ahora bien, desde hace muchos años, nosotros también hemos hecho así como otros muchos investigadores, cultivos profundos y jamás se ha comprobado en ellos la menor exaltación de la virulencia. Recordemos por otra parte que a propósito de lo señalado por G. Dreyer, S. Arloing (de Lyon) ya utilizaba ese procedimiento para atenuar la virulencia del bacilo tuberculoso, y transformarlo en vacuna para los bovinos.

Parece, pues, que hasta ahora las tentativas hechas en diversas partes a fin de convertir en virulentos los cultivos de BCG, no han rendido ningún resultado preciso digno de ser retenido. A estos fracasos y—¿por qué no decirlo, pues es cierto?—con la mira de facilitar, para la catástrofe de Lübeck, una explicación diferente de aquélla a la cual llegaron los peritos oficiales, y con la esperanza no disfrazada de deducir las terribles responsabilidades consiguientes, asistimos ahora a una ofensiva, dirigida sobre todo por S. A. Petroff y por H. Much (de Hamburgo), y a la cual parece afiliarse R. Kraus, actualmente en Chile. Esa ofensiva se propone, no demostrar, pues nadie lo ha logrado todavía, sino insinuar que acaso el hecho de haberse cultivado el BCG en Lübeck en el medio de huevo, de Dorset o de Hohn, o de Much de ácido láctico, en vez de los medios recomendados por nosotros (patatas glicerizadas o líquido de Sauton), puede haber provocado una mutación brusca del bacilo y haberle dado súbitamente los caracteres del tipo humano virulento, en lugar del tipo bovino del cual se deriva.

Nosotros nos encontramos armados para demostrar lo absurdo de esa hipótesis. En mi laboratorio, por una parte A. Saenz, por y otra T. de S. Monaldi, se han encargado de estudiar los efectos del tratamiento

de los cultivos por el ácido sulfúrico, según hicieron en Lübeck, y de los replantes sucesivos en el medio de Hohn, o en presencia de ácido láctico, según H. Much. A. Saenz ha publicado sus resultados,³ y T. de S. Monaldi hará conocer próximamente los suyos, sin que permitan duda alguna de que el BCG así cultivado en 5 series sucesivas e inoculado a dosis de 5 a 10 mg. bajo la piel o el peritoneo de los cobayos deja a esos animales indiferentes. No se observa ninguna modificación de la virulencia.

P. Zeyland, en Poznán, ha hecho muchos cultivos de BCG sobre el medio de huevo, según el método de Hohn. Con esos cultivos fueron inoculados 75 cobayos, y se hicieron 4 pases sucesivos: medio de huevo—cobayo—medio de huevo—cobayo, etc. Jamás se observó cambio de virulencia. Además, durante el invierno de 1929 se han utilizado, durante varios meses, cultivos en hyeno para preparar la vacuna destinada a los niños y a los bovinos. Un control rigurosísimo de los vacunados permite afirmar que no se ha producido ningún accidente.

Acabo de recibir, con fecha 18 de febrero, una carta del profesor Bruno Lange, que dirige la sección de investigaciones de la tuberculosis en el Instituto Robert Koch, de Berlín, y me escribe así:

En 1927 hice sobre el medio de huevo dos cultivos de BCG, provenientes de dos cobayos vacunados y matados poco tiempo después de la vacunación. Después de haberlos resembrado 30 veces en el mismo medio, he examinado esos cultivos de BCG en 1930, inoculándolos a varios cobayos sanos (5 y 10 mg. por vías intraperitoneal, subcutánea e intracutánea). Jamás he visto ninguna tuberculosis progresiva después de la inoculación.

Después he estudiado la disociación de BCG sobre el medio de Petroff y según su método, con nuestro BCG 323. Jamás hemos obtenido una colonia virulenta. Por el contrario, todas las colonias inoculadas a dosis fuertes al cobayo eran inofensivas.

Los caracteres de BCG sobre el medio de huevo de gallina empleado por M. Deycke y por M. Hohn no han sido estudiados en nuestro Instituto, pero me consta que el Profesor Ludwig Lange (en el laboratorio del Consejo Superior de Sanidad del Estado Alemán) ha hecho tales experimentos con un resultado absolutamente negativo.

Espero que mi informe sirva para los trabajos de Ud. Lo autorizo a Ud. para que se sirva de él como mejor quiera.

Por fin, F. Gerlach (de Viena), me informa que desde hace varios años estudia los cultivos de BCG sobre el medio de huevo, y que jamás ha comprobado, como tampoco Hohn, C. Prausnitz, W. Park, que hayan cambiado de carácter.

Por consiguiente, de todos los hechos de orden experimental que, aun en nuestro país, ciertos autores han querido invocar, sin haberlo controlado ellos mismos y sin haber solicitado el control de técnicos versados en el estudio de bacilos tuberculosos, a riesgo de disminuir la confianza de los médicos y la del público en un método que puede

³ C. R. Soc. Biol., ano. 24, 1931, p. 156.

salvaguardar tantas vidas humanas, *ninguno parece actualmente bien fundado.*

Por otra parte, quiero repetir lo que ya he dicho y escrito muchas veces, que jamás he considerado como irrealizable el descubrimiento de una técnica, inversa por sus resultados a la que hemos empleado con C. Guérin, y que permitiría transformar el BCG en bacilo tuberculoso virulento.

Nosotros conocemos los artificios de laboratorio que permiten transformar las vacunas carbuncosas de Pasteur en virus carbuncoso. ¿No sabemos que el virus rábico se atenúa al pasar por el mono y se exalta para el conejo al pasar por esa especie animal? ¿No se ha pretendido transformar la vacuna de Jenner en virus varioloso por inoculaciones repetidas a los equinos?

¿Por qué, con el BCG, sería imposible una transformación tal, y dándola por realizable, qué demostraría contra la vacunación preventiva de la tuberculosis?

¿Se ha privado el mundo de los inmensos beneficios de la vacuna de Jenner, de las vacunas de Pasteur contra la enfermedad carbuncosa, el cólera de los cerdos, la rabia, de las vacunas vivientes contra la peste bovina o contra la viruela de los terneros, bajo el pretexto de que esas vacunas, en condiciones muy particulares, podrían volverse virus?

¿Va a privarse del BCG, que manifiestamente reduce en una gran proporción la mortalidad por tuberculosis y la mortalidad general infantil, si se descubre por azar un procedimiento artificial que permita restituir, en ciertos medios de cultivo, esa virulencia que no se ha podido hacer perder sino después de 13 años de cultivos sucesivos en un medio especial fuertemente alcalino?

¿Va a privarse de la posibilidad de proteger con el BCG, que se sabe es inofensivo, a los niños pequeños desde su nacimiento, antes de que hayan tenido la ocasión que se les ofrece fatalmente, tarde o temprano, de encontrar en su medio familiar o en otro, algunos bacilos virulentos que constituirán para ellos una amenaza incesante y siempre grave?

Planteada así la pregunta, ya está contestada.

Se ha llegado a decir que ese método se encuentra todavía en estudio; que es imprudente extender la aplicación a todos los niños, hasta en las familias aparentemente indemnes a la tuberculosis.

¿Qué significa esa restricción? ¿No es bastante que haya hoy día en el mundo muy cerca de 1 millón de niños vacunados, sin que ningún accidente o incidente haya podido en ningún país ser válidamente cargado en cuenta a BCG?

Si se teme que la vacunación pueda ser peligrosa, ¿por qué se reserva para los niños nacidos de padres bacilosos, que son los más débiles, los menos resistentes contra un BCG que se sospecha de ser mal tolerado o acaso nocivo?

O si se está convencido de su inocuidad ¿por qué rehusar el beneficio a los niños de familias supuestamente sanas que pueden hoy o mañana encontrarse expuestos a alguna causa desconocida de contagio?

¿Puede suponerse que las autoridades sanitarias de tantas naciones continuarían recomendando el empleo o tolerando el ensayo de un método biológico de profilaxia que pudiera ofrecer algún peligro?

Y si se quiere reflexionar en ese hecho, ya incontestable, que dondequiera que un gran número de lactantes son vacunados, la mortalidad general de la primera infancia, y en particular la mortalidad tuberculosa, se ven considerablemente reducidas ¿cuál es el médico o jefe de familia, cuál de nosotros, informado como puede hallarse actualmente, osaría tomar la responsabilidad de rehusar deliberadamente la vacunación antituberculosa?

Yo creo que todo el mundo se sentiría más seguro, que más nadie haría el menor caso a esas insinuaciones que, como me ha dicho nuestro colega Vaquez, algunos arrastran complacientemente bajo capa, si la Academia de Medicina tuviera a bien constituir una comisión cuya misión sería, no hacer experiencias, lo cual sobrepasaría sus posibilidades, sino más bien investigar entre los médicos y comadronas de nuestro país que, desde 1924, han tenido una gran práctica con BCG. Yo ofrezco, entiéndase bien, a esa Comisión todos mis protocolos y toda mi correspondencia, para que los examine con la libertad más completa. Yo pido que saque las conclusiones que le parezcan justas y que las dé a conocer, a fin de que mis compatriotas sepan si el BCG es o no inofensivo, y si para defenderlos contra la infección tuberculosa, es oportuno recomendar su empleo.

VACUNACIÓN ANTITUBERCULOSA CON BCG

(Editorial, Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, sere., 1931.)

Casi desde que se descubriera el bacilo tuberculoso, e inspirados en el éxito obtenido por Pasteur en la rabia, comenzaron los esfuerzos para encontrar una vacuna que pudiera ser utilizada contra la tuberculosis. Ya en 1886, Marfan apuntó que la inmunidad antituberculosa difiere en su esencia de la que existe contra la mayor parte de las otras enfermedades microbianas, en las que el estado refractario de los individuos sensibles proviene, bien de la enfermedad misma, espontáneamente curada, o de la inoculación artificial del organismo por un microbio específico, o por las toxinas del mismo derivadas.

Entre todas las tentativas, destácanse las de Behring, quien en 1902, propuso vacunar terneros jóvenes, inyectándoles intravenosamente pequeñas dosis de bacilos tuberculosos de origen humano, cuya virulencia, marcada para el hombre, es muy débil para los bovinos. Bacilos bovinos atenuados fueron también utilizados por Koch y por Theobald Smith, en tanto que Arloing utilizó bacilos

humanos, y otros, aviarios; y, por fin, Valléc, equinos, Ferrán, bacterias "Alfa" (enterógenas), y Friedmann, bacilos de tortuga.

De todas esas pesquisas, las que han recibido mayor atención han sido las de Calmette. Este investigador, ventajosamente conocido por muchas y notables contribuciones a la ciencia médica, que comenzó sus estudios del asunto en 1906, elaboró por fin el BCG (bacilo biliado Calmette-Guérin), o sea un bacilo tuberculoso cultivado en bilis pura de ovino, glicerizada al 5 por ciento, cuyo medio, sumamente alcalino, infla y saponifica la cápsula ciro-grasosa que envuelve al microbio, sin perjudicar la vitalidad de éste. Tras 230 cultivos sucesivos en 13 años, los bacilos, primitivamente muy virulentos para el buey, se volvieron casi inofensivos, aun a dosis elevadas, para todas las especies animales, comprendiendo los antropoides. Después de un gran número de experimentos en terneros jóvenes, en monos, conejos y cobayos, Calmette quedó convencido de que, introduciendo BCG a dosis adecuadas en el organismo de los animales indemnes a toda infección bacilar preexistente, confiere una resistencia manifiesta a las infecciones virulentas producidas artificialmente, y seguramente mortales para los testigos. Los bacilos parecieron ser perfectamente tolerados por todos los animales tuberculizables. Por considerar netamente favorables los experimentos en animales, incluso chimpancés, Calmette permitió en julio de 1921, que se hiciera el primer ensayo en un recién nacido, casi inevitablemente condenado a la infección tuberculosa, por convivir con una abuela tísica, y que vacunado se desarrolló después normalmente, a pesar de vivir en un ambiente bacilífero. En 1922, Weill-Hallé y Turpin probaron el método en 217 niños de pecho, 17 de los cuales vivían en contacto con madres bacilíferas, sin que ninguno sucumbiera de una afección tuberculosa. Juzgando que la vacunación era por lo menos inocua, pues no había trastorno fisiológico aparente en ninguno de los niños ya vacunados, Calmette resolvió, a partir del 1º de julio de 1924, extender el experimento, poniendo a la disposición de los médicos la cantidad de BCG necesaria para aplicación al mayor número posible de niños nacidos de madres tuberculosas, o expuestos directamente al contagio en sus propios hogares.

Los primeros trabajos sobre su vacunación antituberculosa, fueron publicados por Calmette en 1926,¹ y resumidos después en los libros que publicara en 1927 y 1928.² Desde entonces, los artículos publicados sobre el asunto ya ascienden a centenares, y en este BOLETÍN³ muchos de ellos han sido comentados y analizados, en tanto que,

¹ Calmette, A., Guérin, C., Nègre, L., y Boquet, A.: Ann. Inst. Pasteur 40: 89, 1926.

² Calmette, A.: "La Vaccination Préventive contre la Tuberculose par le 'BCG'", 1927; "L'Infection Bacillaire et la Tuberculose chez l'Homme et chez les Animaux," 1928, Masson & Cie., Paris.

³ Véase el BOLETÍN de mayo, agosto y diciembre, 1928; septiembre, 1929; julio y septiembre, 1930; y febrero, 1931.

según afirmara Calmette en el Congreso Internacional contra la Tuberculosis, celebrado en Oslo en agosto de 1930, pasaban entonces de 200,000 niños los vacunados con BCG solamente en Francia, y de un millón en el mundo entero.

En el BOLETÍN de mayo, 1931, ya hicimos notar la necesidad de proceder aun con cautela el aplicar la vacunación, habiendo ciertos autores insinuado la posibilidad de que los gérmenes atenuados recobren luego su virulencia. El asunto fué considerado en una conferencia convocada por el Comité de Higiene de la Liga de las Naciones en octubre, 1928. Las tres comisiones—clínica, bacteriológica, y veterinaria—nombradas, todas convinieron en que BCG era inocuo; mas en tanto que la bacteriológica no pasó de ahí, la clínica afirmó que producía cierta inmunidad, y la veterinaria, que confería inmunidad bien definida; si bien la comisión clínica indicó que continuaran las investigaciones, y que se consultara a una comisión compuesta de estadísticos para contestar las críticas ofrecidas a las cifras recopiladas hasta entonces.

En las literatura subsecuente, continúa observando la misma discrepancia y contradicción, pues al lado de los defensores entusiastas del procedimiento, que representan, justo es decirlo, la inmensa mayoría de los que lo han empleado, óyense otras voces, no menos persistentes, que lo condenan abiertamente, y la situación se ha agravado, en particular desde la catástrofe de Lubeck.⁴ Un periódico imparcial,⁵ al repasar los datos disponibles sobre ese horrible percance, termina diciendo que tomando por base los hechos acopiados, es francamente imposible decidir cuál de las dos hipótesis, es decir, la de una contaminación, o una reversión espontánea a la virulencia, es la correcta; pero que resalta un hecho indiscutible, o sea que la preparación de vacunas para distribución en gran escala, sólo debe ser emprendida bajo las condiciones más rígidas, en laboratorios destinados exclusivamente a ese objeto. Este requisito también fué recalorado por Neufeld y Calmette a raíz del lamentable suceso.

Un hecho interesante y que no puede menos de llamar la atención, es que, junto al entusiasmo con que BCG ha sido acogido en ciertos países, como Francia, Polonia, Rumanía, etc., otros, no menos importantes, como los Estados Unidos, Inglaterra y Alemania, han mostrado desde el principio reserva, para no decir frialdad, hacia el método, y sin embargo, son éstos los que han conseguido, en el mismo período de tiempo, mayor descenso en la mortalidad tuberculosa.

Visto el interés general en todo lo relativo a BCG, publicamos en este mismo número dos artículos que sumarizan la opinión del investigador, y la de sus críticos. En conjunto, puede considerarse que la aplicación de BCG está todavía en tela de juicio, y hasta que se llegue

⁴ Véase el BOLETÍN de julio y septiembre, 1930.

⁵ Brit. Med. Jour. No. 3674 : 986 (jun. 6) 1931.

a un acuerdo definitivo, tiene que ser puro experimento el empleo de una sustancia susceptible de producir percances, por lo menos en ciertas circunstancias. Al sumarizar la literatura publicada hasta entonces, Gloyne, en el *Bulletin of Hygiene* de enero 1931, llega a estas deducciones: al parecer, no hay efectos inmediatos, ni nocivos ni de otro género, debidos a la ingestión de la vacuna; tras la inoculación subcutánea o intramuscular, pueden presentarse abscesos locales, de los cuales pueden obtenerse bacilos; los resultados terminales son difíciles de apreciar por ahora, en particular dada la falta de suficiente comprobación estadística; los informes de las autopsias practicadas hasta ahora en niños vacunados, son breves e incompletos; los experimentos en pequeños animales de laboratorio han dado resultados variables; y con la excepción del informe de Watson en el Canadá,⁶ los resultados en el ganado vacuno han sido alentadores, pero también se necesita más comprobación estadística. Agreguemos ahora que el Comité de Tuberculosis de la Asociación de Medicina Veterinaria de los Estados Unidos, en su informe de 1930, manifiesta que sólo 25 por ciento del ganado vacuno inoculado con BCG lo pasa mejor que el no vacunado; que la protección obtenida es temporal, y a veces desaparece totalmente, aun repetida la vacunación, de modo que ésta solo parece capaz de demorar la infección; y, por fin, que no debe olvidarse el peligro potencial, pues se han obtenido bacilos tuberculosos virulentos de los ganglios linfáticos, leche y sitio de vacunación de los animales inoculados, mientras que el ganado vacunado y expuesto después a la tuberculosis, vuélvese a veces portador de bacilos virulentos.

La crítica quizás más severa, de BCG, por estar concebida en términos desapasionados y proceder de una fuente independiente, es sin duda la lanzada en un reciente número (jun. 20, 1931) del *British Medical Journal*, órgano éste de la profesión médica de la Gran Bretaña. Para dicha revista, el problema entraña tres puntos principales: ¿Es posible producir con métodos artificiales un grado importante de inmunidad a la tuberculosis? Y, *a priori*, la redacción concluye que no hay ninguna forma de inmunización artificial que pueda producir una inmunidad mayor a la tuberculosis, que la que puede obtenerse en las condiciones naturales más favorables. El segundo punto es éste: ¿Ha resultado realmente posible producir inmunidad a la tuberculosis? *The British Medical Journal* hace notar que, puesto que hay más de un millón de niños vacunados con BCG en los últimos 7 años, ya debería haber suficientes datos para

⁶ Según Watson, BCG posee una virulencia latente para los cobayos, que se manifiesta por regla general sólo en un pequeño porcentaje de los animales de prueba, y tras un período prolongado de incubación o tolerancia. Su estudio no comprueba los méritos de BCG como medio eficaz de protección contra la tuberculosis bovina, y lo considera contraindicado para ese objeto en el Canadá. Las autopsias de 72 terneros realizadas por él revelaron signos de lesiones tuberculosas en 78.4 por ciento de los vacunados con BCG, 90 por ciento de los vacunados con bacilos bovinos virulentos, y 75 por ciento de los testigos no vacunados. Sus pruebas duraron de algunos meses a cuatro años y medio.

contestar a esa pregunta; sin embargo, los trabajos de Greenwood en Inglaterra, Wolff en Alemania y Rosenfeld en Austria, demuestran que las estadísticas disponibles no son convincentes. (La misma crítica ha sido hecha por otros autores, como Bermúdez, de México.) No hay ninguna pauta precisa para justipreciar el valor de la vacuna, pues, según apunta Wolff, la tuberculosis sólo representa una pequeña proporción de la mortalidad infantil, de modo que si en Berlín se impidieran todas las muertes debidas a esa enfermedad en los menores de un año, la mortalidad infantil apenas bajaría de 78 a 76.4 por mil. Por esa razón, es difícil interpretar la baja de la mortalidad infantil debida a todas causas que, según Calmette, es uno de los principales beneficios acarreados por la vacunación con BCG; a lo cual agrega Berghaus que si BCG es tan eficaz, ¿porqué es que la mortalidad infantil en Francia ha aumentado en los últimos 2 ó 3 años? Por fin, *The British Medical Journal* pregunta: Aun firmemente establecido que BCG puede producir una inmunidad apreciable, ¿sería prudente recomendar su adopción general? Neufeld ha expresado una opinión bastante divulgada, al declarar que la epidemiología general de la enfermedad, así como su evolución en casos dados, se gobiernan más bien por la resistencia constitucional natural del individuo, que por la adquisición de una inmunidad específica. Por ejemplo, en Inglaterra, sin ninguna medida destinada a fortalecer la inmunidad específica, la mortalidad tuberculosa en los menores de un año ha disminuído en no menos de 86 por ciento en el treintenio 1898-1927. En 1929, sólo 1.4 por ciento de la mortalidad infantil se debía a tuberculosis, y sólo había, pues, una por mil probabilidades de que un menor de un año muriera de tuberculosis. Cuando se considera que el presunto efecto protector de BCG cesa probablemente en el transcurso de un año o dos, y que durante un mes o más (seis semanas, según la comisión francesa), hay que aislar cuidadosamente al pequeño de toda posible contaminación tuberculosa, se comprenderá que la adopción general de esa vacunación resulta poco práctica. Tratándose de los hijos de padres tuberculosos, sucede algo distinto, pues no se conoce bien el riesgo verdadero que corren esos niños si bien cabe suponer que es mayor que el que amenaza a los demás. En ellos, podría considerarse la vacunación, pero aun así, sólo a falta de algo mejor, pues lo indicado en esos pequeños, es retirarlos a un ambiente sano, como hace la Obra Grancher en Francia. Para el *British Medical Journal*, si se considera conveniente probar a BCG, la prueba debe ser claramente experimental. Ese experimento podría llevarlo a cabo en el ganado vacuno el Ministerio de Agricultura, y en los niños, las autoridades sanitarias o el Consejo de Investigación, y al cabo de 5 a 10 años quizás habría datos precisos sobre el verdadero valor de la vacunación con BCG. Clínicamente, es casi imposible justipreciar una medida profiláctica, y el beneficio otorgado por la

vacunación, que probablemente no pasará de un aumento porcentario de la resistencia, debe tener lugar en tales condiciones experimentales, que las cifras sean verdaderamente susceptibles de análisis estadístico.

Como nuestros lectores saben, dos comisiones estudian ahora el asunto: una nombrada por la Academia de Medicina de París, que ya se ha pronunciado favorablemente sobre la inocuidad del método, y la Secretaría de la Organización de Higiene de la Liga de las Naciones, que ha promovido compilar las estadísticas disponibles.

La cifra de 1.4 por ciento de mortalidad infantil debida a la tuberculosis, quizás parezca a algunos demasiado baja para la América Latina. Sin embargo, parecen demostrar que no andan muy descaminadas, por lo menos para ciertas partes del Hemisferio Occidental, las estadísticas oficiales relativas a la mortalidad tuberculosa en los menores de un año. Los datos citados a continuación parecen típicos, aunque sujetos, desde luego, a las reservas de rigor en toda enumeración de causas de mortalidad: Buenos Aires (1929), 2.1; Río de Janeiro (1929), 0.9; São Paulo (1927), 0.4; Colombia (1928), 0.4; Cuba (1926), 0.3; Habana (1929), 1.2; Chile (1930), 2.3; Lima (1930), 4; Puerto Rico (1926-1927), 0.3; Uruguay (1928), 2.1; y Venezuela (Distrito Federal), 2 por ciento. En la encuesta realizada en Sud América por cuenta de la Sección de Higiene de la Liga de las Naciones en 1928-1929, en los 11 distritos del Uruguay estudiados por Morquio, la proporción ascendió a 2.7; y en 8 distritos brasileños estudiados por Barros Barreto y Jansen de Mello, a 1 por ciento. Las cifras obtenidas por los otros dos investigadores, Aráoz Alfaro en Argentina (3.5, 1.8, 0) y Calvo Mackenna en Chile, también parecen corresponder a las anteriores.

Todos los datos disponibles sugieren, pues, con bastante claridad, que hablando puramente desde el punto de vista de obtener éxito en la lucha contra la mortalidad infantil, la campaña puede muy bien visar, de preferencia a la vacunación antituberculosa, otros factores, como son los trastornos gastroentéricos y respiratorios agudos, la sífilis, etc.

Al jefe de sanidad que, en vista de los informes contradictorios, se encuentra perplejo sobre si introducirá o no la vacunación antituberculosa con BCG, lo ayudará en su incertidumbre el saber que en los Estados Unidos (sin dicha vacunación, y con la mera aplicación de las medidas cuyo valor indudable contra la tuberculosis ha sido comprobado vez tras vez, desde hace tiempo, en todas partes del mundo) la mortalidad tuberculosa en la infancia ha disminuído en los últimos años, no sólo marcadamente sino hasta más que en los países donde el aludido método ha sido implantado.