

LOS PROGRESOS RECIENTES DE NUESTROS CONOCIMIENTOS SOBRE LA VACUNACION PREVENTIVA DE LA TUBERCULOSIS POR EL "B. C. G." (1)

A. SANEZ

(De l'Institut Pasteur de Paris)

Después de la Conferencia Internacional de la Tuberculosis, reunida en Oslo en agosto de 1930, en que el método de la vacunación preventiva por el B. C. G. fue objeto de numerosas e importantes comunicaciones, los trabajos de laboratorio y las aplicaciones prácticas se han multiplicado de manera inusitada en todos los países. Por otra parte, el proceso de Lübeck y las investigaciones biológicas particularmente minuciosas y delicadas, efectuadas por Bruno Lange, Kolle, Hahn y Luis Lange, expertos a los cuales incumbió la tarea de hacer la luz sobre las causas de este lamentable drama, han contribuido en gran parte a documentar al público médico. Estos antecedentes hacen que ahora, nos encontremos en condiciones de formarnos una opinión definitiva, sobre el valor de este método pastoriano, como arma de lucha contra la tuberculosis.

Como importa que esta opinión sea apoyada por hechos de una indiscutible precisión, a fin de desvanecer los temores o las dudas, que sirven todavía demasiado a menudo, de pretexto a una abstención perjudicial para la salvaguardia de las vidas humanas, hemos pensado que sería de alguna utilidad presentar en una especie de síntesis tan breve y tan clara como nos fuera posible el conjunto de nuestros conocimientos actuales sobre la vacuna Calmette y Guérin. Nos autorizan para ello nuestros trabajos personales sobre el B. C. G. en el Instituto Pasteur de París, al lado de nuestro maestro el profesor Calmette.

Recordaremos solamente que el B. C. G. (Bacilo Calmette-Guérin) es un virus vivo, de origen bovino, artificialmente atenuado en su virulencia por una larga serie de cultivos en un medio fuertemente alcalino, a base de bilis de buey. Su atenuación ha sido hereditaria-

(1) Cumpliendo los deseos del autor de este trabajo, fue presentado por el Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México, en la sesión del día 9 de noviembre de 1932.

mente fijada, como la de la vacuna antivariólica de Jenner y las vacunas de Pasteur contra la rabia.

Cuando se le introduce en el organismo humano o en el de los animales sensibles a la tuberculosis, el B. C. G. confiere una resistencia manifiesta a las reinfecciones virulentas, por el mismo mecanismo, que hace que una infección virulenta muy ligera "paucibacilar", como se dice hoy día, puede en ciertos casos determinar un estado particular de inmunidad, que hace ulteriormente inofensivas otras infecciones más abundantes.

La sola diferencia, capial por otra parte, entre estos dos modos de vacunación, una artificial, la otra espontánea, es que con la vacunación artificial se está siempre seguro de no dañar, muy por el contrario, de preservar eficazmente, mientras que con la infección virulenta paucibacilar y espontánea no se sabe jamás si quedará siempre benigna y latente, o si un día, bajo influencias diversas (surmenage, gestación, enfermedades intercurrentes, etc.) no determinará alguna lesión evolutiva y progresiva, más o menos grave.

Fuera de su característica fundamental, de la ausencia casi total y definitiva de su virulencia, el B. C. G. por sus otros caracteres se parece el bacilo tuberculoso normal. Está dotado de sus mismas funciones antigénicas y es por lo tanto generador de anticuerpos y en los medios de cultura apropiados, produce una tuberculina idéntica.

Además, el B. C. G. ofrece la gran seguridad de ser inofensivo para todas las especies animales sensibles a la infección tuberculosa. En fin, como el bacilo tuberculoso normal, el B. C. G. engendra en los sujetos vacunados la "alergia", es decir, la sensibilidad a la tuberculina, y aunque la alergia, como lo ha demostrado Calmette, no sea un criterio absoluto de inmunidad, porque la inmunidad puede existir sin alergia, constituye un testigo de la infección parasitaria del organismo vacunado.

El B. C. G. estudiado experimentalmente por Calmette y Guérin desde 1908 e introducido luego por ellos con la más grande prudencia, en la práctica médica, con la colaboración de un eminente pediatra, el doctor Weill-Halle, Director de la Escuela de Puericultura de la Facultad de Medicina de París, ha sido sobre todo a partir de 1924, el objeto de un número inmenso de trabajos clínicos y experimentales en todos los países civilizados del mundo.

Apartadas y millares de referencias bibliográficas concernientes a

las publicaciones sobre el B. C. G. escritas en todas las lenguas de la tierra, desbordan ya las flamantes bibliotecas del despacho de su tenaz descubridor.

Felizmente, las naciones de habla española no han sido las últimas en interesarse en este trascendental problema. En España y en casi toda la América Ibero, principalmente en el Brasil y en el Uruguay, se ha hecho un estudio clínico y experimental profundo, como veremos más adelante cuando exponamos los resultados obtenidos.

Un sucinto resumen de todos los trabajos actuales y las respuestas de 46 países extranjeros concernientes a la aplicación del B. C. G. excluida Francia, recopilados en una próxima publicación del Instituto Pasteur, conducen con rara unanimidad a estas dos conclusiones:

- 1o. La vacuna B. C. G. es ciertamente inofensiva.
- 2o. Confiere al organismo una resistencia manifiesta al contagio⁴ tuberculoso.

Veamos en qué hechos precisos se basan estas dos conclusiones:

I. LA INOCUIDAD DEL B. C. G.

La inocuidad del B. C. G., bien que haya sido demostrada desde hace largo tiempo por las innumerables experiencias de Calmette y de sus colaboradores, fue al principio contestada por biólogos eminentes, que se apoyaban en el hecho de que la inoculación del B. C. G.—olvidando que sucede lo mismo cuando se inoculara cualquier bacilo ácido-resistentes saprofito, o virulento muerto por el calor—, da lugar a la formación de lesiones de aspecto macro y microscópico tuberculosas. Pero los que, como nosotros, se han dado la pena de estudiar con cuidado estas lesiones, sirviéndose de cultivos puros, rigurosamente controlados, y de animales tenidos al abrigo de las contaminaciones accidentales por bacilos virulentos de origen bovino o humano, no tardan en convencerse de que las lesiones producidas por el B. C. G. evolucionan siempre hacia la curación completa y espontánea y **jamás son re inoculables en serie.**

Después de las pruebas tan numerosas de la inocuidad del B. C. G. que han acumulado primero los expertos, bacteriólogos y clínicos de la Sección de Higiene de la Sociedad de las Naciones, reunidas en el Instituto Pasteur, en octubre de 1928, luego, las de los relatores oficiales de la Conferencia Internacional de la Tuberculosis, en Oslo, en

agosto de 1930, y, por último, la unanimidad de los miembros de la comisión del B. C. G. de la Academia de Medicina de París, en julio de 1931, nadie osará más ponerla en duda. Sin embargo, algunos experimentadores discutían todavía, antes de que fuesen conocidas las conclusiones de los expertos del proceso de Lübeck, la cuestión de saber y si no se podría temer que en ciertas circunstancias especiales podría si realmente el B. C. G. es o no un **virus fijo** en el sentido pastorian, recuperar "in vitro" o en el organismo animal o humano, su virulencia inicial. Y así por haber sido cultivado el B. C. G. en Lübeck en el medio al huevo hermatina de Hohn, estos autores emitieron entonces la hipótesis de la "mutación brusca" del B. C. G. y la recuperación de su virulencia inicial, y de allí la explicación fácil de la catástrofe.

Naturalmente, que los autores que emitieron semejante hipótesis, olvidaban recordar que Luis Lange había también encontrado bacilos virulentos en los cultivos de Lübeck, cultivados exclusivamente en los medios preconizados por Calmette y que jamás habían pasado por el medio al huevo de Hohn.

Por otra parte, nosotros fuimos los primeros en estudiar experimentalmente los efectos del tratamiento de las culturas del B. C. G. por el ácido sulfúrico y los repicajes sucesivos en el medio de Hohn, tal como había sido hecho en Lübeck. Las conclusiones experimentales a que llegamos no dieron lugar a dudas. El B. C. G. así cultivado en cinco series sucesivas e inoculado a la dosis de 5 y 10 mlgr. bajo la piel y en el peritoneo del cobayo, dejó como la cepa original a estos animales indiferentes. En ningún momento observamos modificaciones en su virulencia. A resultados idénticos llegaron Zeyland, Prausnitz, Gerlach, W. Parck y, por último, Luis Lange, que confirmó plenamente nuestras experiencias.

Algunos trabajos que, en su primer momento, pudieron haber hecho dudar de la fijeza del B. C. G., fueron publicados principalmente en América. Pero hoy se sabe que los hechos anunciados se basan en errores de interpretación o de observación y ni siquiera uno solo de ellos ha podido ser confirmado en los grandes laboratorios que se han aplicado rigurosamente a repetirlos y a controlarlos. Con una tenacidad digna de mejor causa, primero S. A. Petroff de Saranao, erigido en implacable inquisidor del B. C. G. y luego, E. A. Watson de Ottawa (Canadá), fueron los primeros que pretendieron haber demostrado la posibilidad de la recuperación de la virulencia del B. C. G. Estos au-

tores, habiendo inoculado en su experiencia inicial un número considerable de cobayos con fuertes dosis de B. C. G. de 20 a 100 mlgr. y habiendo conservado éstos animales por lo menos 18 meses, dicen haber encontrado en el 1 o 2% de los cobayos así inoculados, lesiones tuberculosas auténticas y evolutivas, reinoculables, mientras que el resto de animales de los mismos lotes que habían recibido las mismas dosis, quedaron indemnes.

¡Si lo anunciado, por los autores precedentes fuera exacto, como puede explicarse, que en los millares y millares de inoculaciones de B. C. G. practicadas a los cobayos y conejos en todos los laboratorios del mundo y a dosis muy variables, sin que jamás nadie haya observado hechos semejantes!

Personalmente, hemos conservado cobayos y conejos inoculados con el B. C. G. durante dos años y hemos podido conseguir un lote de animales del laboratorio del profesor Calmette, que fueron sacrificados casi a los tres años de inoculados. Es decir, se han conservado mucho más tiempo que los de Petroff y Watson. Multiplicamos y en todas partes se han multiplicado los pasajes de animal a animal. Nunca hemos visto desarrollarse lesiones tuberculosas progresivas y reinoculables en serie. Luego, pues, no se puede interpretar los hechos señalados por estos autores, sino aceptando que ha podido deslizarse en sus experiencias de inoculación o espontáneamente infectado, lo que no es tan raro como antes se creía, como lo hemos demostrado recientemente, aportando a la Sociedad de Biología de París un caso que ha podido ser rigurosamente estudiado de tuberculosis espontánea del cobayo originario de un establo infectado.

Otra causa de error, bastante frecuente en los cobayos, radica en la confusión de las lesiones tuberculosas verdaderas con las que determina la pseudo-tuberculosis de los roedores. Estas lesiones se presentan a veces tan idénticas, que es necesario, para poder establecer su exacta naturaleza, hacer frotis de los órganos enfermos, examinarlos después de doble coloración y aun recurrir a la siembra de la pulpa de estos órganos, en los medios de culturas correspondientes.

Cuando Petroff pretende haber aislado del B. C. G. por los métodos de disociación puestos en evidencia por los trabajos de Arkwright, colonias de tipo R. no virulentas y muy escasas colonias del tipo S. virulentas (1 colonia S. por cada 35,000 colonias R.), hoy no se puede ya ignorar que este autor ha sido víctima de algún error de interpre-

tación, como ya lo han demostrado de una manera irrefutable que no deja lugar a dudas, además de Calmette y sus colaboradores, Neufeld, Luis y Bruno Lange, del Instituto Roberto Koch de Berlín, Gerlach de Viena, C. Prausnitz de Breslau, Kolle y sus colaboradores del Instituto de Francfort, Ezek Hnowitzer de Kharkoff, Reed y Stanley Griffith de Londres, Zeyland y P. Zeyland de Polonia, Cantacuzéne y sus colaboradores en Bucarest, Bordet, Nelis y Van Beneden en Bruselas, etc.

A las mismas conclusiones nos condujeron indirectamente nuestras experiencias que demuestran que la cepa B. C. G. no contiene ni rastros siquiera de elementos bacilares virulentos. En efecto, de ser exacta la afirmación de Petroff, se hubiera podido temer, que las cepas de B. C. G. empleadas en la preparación de las emulsiones vacunales, hubieran podido contener de vez en cuando algún elemento constante de peligros para los vacunados.

Se hacía, pues, necesario investigar si tal temor podría ser definitivamente desechado por la experimentación. Con este fin, efectuamos cinco series de experiencias, sobre un total de 42 cobayos, a los cuales inoculamos separadamente, con 13 cepas diferentes de B. C. G. que habían servido en la preparación de la vacuna distribuida por el Instituto Pasteur, es decir, que cada cobayo recibió bajo la piel el contenido de una cultura entera de 20 días, en patata glicerizada, 600 mlgr. de B. C. G. emulsionados en suero fisiológico.

Fuera de la mortalidad inherente a esta clase de experiencias, y a pesar de la cantidad realmente colosal de cultura fresca de B. C. G. inoculada, ninguno de nuestros cobayos, que murieron o fueron sacrificados, después de cuatro a diecisiete meses de observación, presentó la más mínima lesión tuberculosa, fuera del absceso local en el punto de inoculación.

Ahora bien, las 13 culturas de B. C. G. utilizadas en estas experiencias hubieran contenido, si las afirmaciones de Petroff fueran exactas y de acuerdo con sus propios cálculos, no menos de 560,000 bacilos virulentos por cada cepa de B. C. G. inoculada, lo cual hubiera sobrado para producir lesiones de tuberculosis evolutivas en todos nuestros animales inoculados.

Como todos nuestros cobayos quedaron absolutamente indemnes de toda lesión tuberculosa, forzoso es concluir que desde el punto de vista experimental el B. C. G. conserva los caracteres de atenuación conocidos desde las experiencias iniciales de Calmette y Guérin, y que

las afirmaciones de Petroff no han podido ser fundadas experimentalmente.

En una memoria publicada en los anales del Instituto Pasteur, estudiamos las modalidades, de la asociación accidental del B. C. G. con otros microbios patógenos, con el fin de controlar las experiencias de nuestros compatriotas, Hormaeche y MacKinnon, según las cuales un streptococcus especial sería susceptible, asociado al B. C. G. en el organismo del cobayo, de hacer recuperar al B. de Calmette y Guérin su virulencia inicial.

Un estudio detenido y minucioso, practicado sobre un gran número de cobayos inoculados con dosis masivas de B. C. G. por vía intraperitoneal, nos demostró que la infección linfática asociada, producida por el B. de Presz Nocard o la infección aguda o crónica local o general, provocada por la misma cepa de **Streptococcus Caviae** que la utilizada por Hormaeche y MacKinnon, en sus experiencias de Montevideo, son incapaces de modificar las propiedades patógenas del B. C. G., aun cuando éste sea inoculado **antes, simultáneamente**, o ulteriormente a los gérmenes asociados, y que se emplee la misma vía de inoculación o diferentes. El resultado de nuestras investigaciones confirman a las que ya había obtenido Ezeknowitzer de la Comisión Ukraniana. Nelis en Bruselas llegó a las mismas constataciones en sus experiencias de asociación del B. C. G. con varias cepas de Streptococcus de origen diverso animal o humano. En todas sus experiencias el B. C. G. ha conservado sus propiedades características y con el mismo grado de atenuación. Jamás pudo observar Nelis en el curso de sus pasajes el más mínimo aumento de virulencia. Y, por último, Moreau y Tortorella, trabajando ellos también con la misma cepa de Streptococcus que Hormaeche, debieron igualmente concluir que el B. C. G. inoculado a cobayos portadores de esta infección crónica, presenta el mismo grado de atenuación que el B. C. G. inicial, inoculado a cobayos normales.

En resumen, nuestras experiencias repetidas y rigurosamente conducidas, nos llevaron a conclusiones enteramente opuestas a las que Hormaeche y MacKinnon habían creído poder sacar de la única experiencia hecha por ellos en Montevideo, y que ningún otro experimentador, por otra parte, ha podido reproducir, utilizando la misma cepa que los autores en cuestión y otros streptococcus de origen diverso.

En un trabajo reciente, Dreyer y Wollum publicaron que, culti-

vando el B. C. G. en la profundidad del caldo simple Ph 6, 8, en grandes matraces conteniendo 500 cm de este medio de cultivo, habían logrado, con dos cepas diferentes (B. C. G. 1 y B. C. G. 359) y desde el segundo pasaje, restituir al bacilo de Calmette y Guérin su virulencia inicial para el cobayo y el conejo. La repetición de estas experiencias, siguiendo estrictamente la técnica de preparación del medio de cultura y de siempre preconizado por los autores ingleses, en tres series consecutivas, nos dieron un resultado netamente opuesto al que Dreyer y Wollum afirman haber obtenido.

No solamente en nuestras experiencias el B. C. G. conservó sus caracteres de atenuación habituales, sino que, sembrado en profundidad, pierde poco a poco su vitalidad y ciertas culturas de pasaje se hacen ya totalmente estériles, apenas tres meses después de la primera siembra. William Park, sin lograr reproducirlas, recientemente ha repetido también las experiencias de Dreyer y Wollum, confirmando plenamente nuestras constataciones.

Nos encontramos armados, también, para demostrar que los hechos avanzados por Much, según el cual el B. C. G. sembrado en un medio al huevo en presencia del ácido láctico, sería capaz de recuperar su virulencia, son inexactos. En efecto, ha sido demostrado por los expertos de Lübeck (L. y Bruno Lange) que las culturas empleadas por Much para sus experiencias, originarias del Laboratorio de Deyke, se encontraban todas, contaminadas por bacilos virulentos, lo que explica fácilmente los resultados obtenidos por este autor.

Por otra parte, las experiencias de Much, repetidas con cepas de B. C. G. auténtico, por Monaldi en el Laboratorio Calmette, y luego por Zeyland, Gerlach y Aldershoff, no han dado más que resultados negativos. Y lo mismo ha sucedido con las experiencias de Sasano y Medlar, que han sido contradichas por las de Boquet y las de Gerlach. Interesante es constatar que William Park, de Nueva York, que al principio creía en la exactitud de las experiencias de Sasano y Medlar, acaba de publicar, que habiéndolas repetido escrupulosamente, no ha logrado tampoco reproducirlas.

En resumen, cualesquiera que hayan sido los medios de cultura en que se ha sembrado el B. C. G., cualesquiera que sean las torturas que se hayan infligido a los animales de experiencias para disminuir su resistencia a la infección bacilar (infecciones microbianas asociadas, intoxicaciones por toxinas o por venenos minerales, hambre, avitaminosis, ac-

ción de extractos glandulares, enfriamiento prolongado del organismo, pasajes sucesivos de animal a animal, por diversas vías de inoculación subcutánea, intraperitoneal, intracerebral, intraocular, intratesticular, etc.) no se ha logrado todavía de una manera indiscutible **transformar** el B. C. G. en bacilo virulento. Es necesario pues, admitir que el B. C. G. es un virus de **atenuación fijada**, cuya inocuidad para todas las especies animales sensibles a la tuberculosis ha quedado definitivamente establecida.

II. LA EFICACIA PROTECTORA DEL B. C. G. ES TAMBIEN INDISCUTIBLE

Se la ha demostrado en una inmensa cantidad de experiencias, en animales de todas las especies, en particular en los bovinos, monos, carneros, cabras, cerdos, perros y en los diversos animales salvajes conservados en los jardines zoológicos y aun en los roedores de laboratorio, conejos y cobayos, que su extrema sensibilidad a la tuberculosis los hace muy difíciles de preservar.

No hay, pues, razón alguna, para pensar que la especie humana se comporte de manera diferente, y que el B. C. G. sea inutilizable para ella solamente. Pero, puesto que gracias al empleo de las reacciones tuberculínicas, hemos aprendido que un gran número de lactantes, se encuentran desde su más tierna edad ya parasitados, más o menos gravemente, por el Bacilo tuberculoso, aparece evidente que para ser eficaz la vacunación por el B. C. G. debe ser practicada primeramente en los lactantes, antes que hayan podido encontrarse en contacto con el bacilo virulento, es decir, en los primeros días de la vida. En efecto, solamente en estas condiciones es que, salvo los casos relativamente raros de infección congénita por el ultravirus o por el virus tuberculoso, se puede esperar dirigirse a organismos todavía vírgenes de toda infección bacilar preexistente. Y como, por otra parte, esta vacunación no es instantánea, puesto que necesita de un cierto período de tiempo para establecerse (alrededor de 4 a 6 semanas), será necesario esforzarse, durante esta fase negativa, por medidas de separación o de aislamiento, o por lo menos por precauciones higiénicas rigurosas, a fin de evitar que el lactante premunido se exponga a contagios virulentos.

La vacunación de los lactantes en los primeros días de la vida puede evidentemente también ser practicada por intermedio de una inyec-

ción subcutánea, intramuscular o intradérmica de una pequeña cantidad de emulsión fresca de B. C. G. Es por otra parte como así proceden algunos pediatras (Weill-Halle, J. Parisot, Wallgre Rohmer, Sayé, William Park, con Kéreszturi y B. Schick, etc.). Pero las vacunaciones por vía subcutánea en los lactantes ofrecen el inconveniente de ser difícilmente aceptadas por las familias y de provocar a veces la formación de un pequeño absceso frío, naturalmente inofensivo, pero cuya evacuación espontánea no deja de ser incómoda.

Por esta causa, Calmette ha encontrado preferible dirigirse a la vía bucal, aprovechando el hecho de que la mucosa intestinal del lactante, por no estar todavía constituida más que por células incompletamente diferenciadas, están dotadas de un poder fagocitario intenso y son capaces de absorber y de transportar a la circulación linfática y sanguínea los microbios introducidos en el tubo digestivo. Este fenómeno señalado primeramente por Weigert, ha sido puesto en evidencia por Disse en 1903. Más tarde Behring y Rohner, Ehrlich, Vaillard y más recientemente Ramón y Grasset y nosotros mismos hemos mostrado que los microbios, lo mismo que las toxinas, pasan mucho más fácilmente a través de la mucosa intestinal de los animales recién nacidos, que a través de la mucosa de los animales adultos. Antes que la catástrofe de Lubeck nos hubiera dado de este hecho una terrible prueba, Pirquet, Chiari y Solé de Viena "ponían en duda" que los recién nacidos pudiesen ser vacunados por esta vía. No creían en la absorción de los microbios por la mucosa intestinal. Actualmente la duda no es más posible.

Por otra parte, resulta fácil convencerse de la realidad de la absorción después del trabajo fundamental del Prof. Pittaluga y García. En efecto, estos autores constataron que los recién nacidos vacunados con el B. C. G. por vía bucal, presentaban ya a los pocos días después de la vacunación una reacción leucocitaria general, caracterizada por una monocitosis precoz, elevándose a 15 por ciento como media y acompañada o frecuentemente seguida de una linfocitosis prolongada, y disminución correspondiente de los neutrófilos con ligera desviación a la izquierda de la fórmula de Arnetti, todos signos que atestiguan de una manera elocuente y rigurosa la realidad de la absorción del B. C. G., por el tractus intestinal y por lo tanto la existencia de la premunición. Además, porque al B. C. G., se le vuelve a encontrar al cabo de seis meses y más aún en los diversos órganos de los niños vacunados, muertos de enfermedades no tuberculosas, y que a menudo se ha logrado

obtener culturas puras, partiendo de los ganglios mesentéricos (Zeyland y P. Zeyland) o traqueo bronquíticos de estos niños (Jensen y Moreau), y también porque los bacilos absorbidos son eliminados en gran parte por las vías biliares y por el intestino. Otras pruebas de la penetración de los elementos del B. C. G., a través de la mucosa intestinal, han sido dadas experimentalmente por Boquet, por Nelis y por nosotros mismos. Han demostrado la fijación rápida de los bacilos en los órganos linfáticos y en los pulmones de los animales adultos, como de los recién nacidos, ya algunas horas después, de una sola comida de alimentos estériles mezclados al B. C. G. Han establecido, por otra parte, que la sensibilización a la tuberculina, aparece entre el primero y el segundo mes, después de tres ingestiones con 48 horas de intervalo. No se puede, pues, dudar que la vacunación por vía bucal de B. C. G., no sea un procedimiento perfectamente utilizable en el recién nacido y aun en ciertas condiciones, en niños de más edad.

Sin embargo, parece que para los niños de cierta edad, el adolescente y para el adulto, la vacunación por vía subcutánea sea preferible. Es el método que se ha demostrado más práctico para inmunizar los niños en la edad escolar (Well Halle, Parisot, Sayé) los estudiantes de medicina y enfermeras de hospitales (J. Heimbeck) o bien los sujetos de raza negra africana obligados a residir en Europa (Blanchard) y las poblaciones de algunos países como Noruega, donde los individuos que reaccionan a la tuberculina son relativamente poco numerosos (O. Schell).

Pero, para podernos dar exactamente cuenta del valor práctico del método, en lo que concierne a la prevención de la tuberculosis en la especie humana, era necesario acumular el mayor número posible de observaciones clínicas y de comparar durante un lapso de tiempo suficientemente prolongado, de 4 a 5 años por ejemplo, la mortalidad general de los niños vacunados al nacer, con la de un número por lo menos igual o superior de niños no vacunados, colocados en condiciones de existencia exactamente comparable y expuestos a los mismos riesgos de contagio tuberculoso.

Desgraciadamente tales observaciones son muy difíciles de hacer, en países como Francia, donde la declaración de los casos de tuberculosis en las familias no es obligatoria. Por esta causa, Calmette ha debido primero recurrir, para documentarse a las estadísticas de los dispensarios y de las obras antituberculosas. De esta manera ha podido cons-

tatar que la mortalidad general, por todas las causas de enfermedades, es muy elevada en Francia, entre los hijos de familias tuberculosas que constituyen la clientela de estas instituciones. La mortalidad varía según las regiones de 16 a 25 por ciento; en Bélgica es de 22 por ciento y en Rumanía de 25 por ciento.

Ahora bien, entre los niños de una misma edad y de un mismo medio, seguidos por los mismos dispensarios pero **vacunados**, la mortalidad tuberculosa es casi nula y la mortalidad general es cuatro veces menor, es decir, que no es más que el cuarto que las de los no vacunados. Y este hecho tan sorprendente es constatado en todos los países y en todas las ciudades donde se ha difundido ampliamente la vacunación, desde hace varios años. Las primeras estadísticas publicadas por Calmette fueron el objeto de críticas acerbas por parte de los expertos profesionales, principalmente por Greenwood en Londres, Rosenfeld y Gotzl de Viena y por Bergaus de Bade. Se le reprochaba de no haber tenido suficientemente en cuenta **"las tablas de vida"** y las reglas de la metodología, todo lo cual es exacto. Pero también se le reprochaba a Calmette, contra toda razón, de haber elegido grupos de niños vacunados, en las familias mejor vigiladas o más cuidadosas para evitar a sus hijos las ocasiones de contactos infectantes, mientras que las condiciones de existencia de los niños no vacunados eran más desfavorables. Esta última acusación era absolutamente injusta y errónea, porque las instituciones a las cuales se había dirigido Calmette habían tenido cuidado de no hacer paralelo mas que con los grupos exactamente comparables. Ahora sabemos, por otra parte, por los 46 informes extranjeros que acaba de publicar el Instituto Pasteur, que en los países donde se ha podido establecer estadísticas precisas conformándose a las reglas de metodología editadas por la Sociedad de las Naciones, los resultados son sencillamente idénticos a los que Calmette había indicado. Terminan todos en esta conclusión, que: **"La práctica de la vacunación B. C. G., ampliamente aplicada, tanto en las familias aparentemente sanas como en aquellas contaminadas por la tuberculosis, es completamente inofensiva; el B. C. G., reduce en una influencia favorable en el desarrollo de los niños y su efecto ha sido proporción notable la mortalidad general infantil. La vacunación ejerce disminuir considerablemente los decesos por meningitis u otra forma de tuberculosis durante los cinco primeros años de la vida.**

Calmette naturalmente se ha preguntado, y otros experimentadores se han planteado la misma cuestión, de como se podía concebir y expli-

car que el B. C. G., confiriere, no solamente la inmunidad contra las infecciones y reinfecciones tuberculosas virulentas —puesto que la mortalidad tuberculosa es casi nula en los vacunados—, pero como explicarse esa resistencia señalada por muchos clínicos y experimentados, esa especie de inmunidad no específica o “para específica” que en ciertos casos confiere el B. C. G., frente a enfermedades que no tienen ninguna relación con la tuberculosis. Sólo la experimentación puede aportar una respuesta precisa. En 1928 A. Ascoli de Milán había observado que los terneros vacunados con el B. C. G., se mostraban casi refractarios a la neumonía contagiosa de los bovinos recién nacidos y que producía en los **no vacunados** grandes extragos en los establos de Lombardía. Explicaba este hecho por lo que este autor ha llamado **la Anacoresis**, cuyo modo de acción puede ser comparado al que determinan los abscesos de fijación en los sujetos atacados de enfermedades infecciosas diversas.

Ahora bien, fenómenos análogos habían sido señalados desde hacía largo tiempo, pero no había llamado la atención de los médicos. Es así que ya en 1894, R. Pfeiffer había mostrado que los cobayos inyectados con una pequeña cantidad de suero humano normal, o aún suero de caballo, se hacían a menudo refractarios a la infección colérica por vía peritonea. Recientemente, Busson ha constatado que la inmunidad antivariólica produce en el cobayo un aumento de resistencia, frente al virus rábico de las calles. En fin, nosotros mismos hemos demostrado después de las experiencias de Hirayama relativas a la resistencia del cobayo tuberculoso, frente a las infecciones carbuncosas y piógenas, que el B. C. G., inoculado por vía intraperitoneal protege al cobayo en una medida muy apreciable contra una infección estreptocócica de débil intensidad.

Schiavone ha relatado una estadística de 53 casos de tos convulsa en los cuales una vacunación antivariológica positiva había hecho cesar rápidamente las quintas de tos. Esta cuestión de la inmunidad **para-específica** es hoy día objeto de numerosas investigaciones y los resultados bien netos, publicados ya por varios experimentadores, deben convencernos de que es a esta especie muy particular de inmunidad, que es necesario relacionar la resistencia que a veces se observa en los niños frente a infecciones diversas, extrañas a la tuberculosis, cuando había sido previamente vacunados al B. C. G. No nos sorprendamos pues más por el hecho de que en las localidades o los países donde la vacunación es muy difundida, la mortalidad general infantil baja casi constantemente.

Veamos por ejemplo lo que se observa en Barcelona, donde el Pro-

fesor Sayé persigue, desde 1924, un estudio extremadamente instructivo sobre esta cuestión. De 4.200 niños vacunados por el Servicio de Asistencia Social a los Tuberculosos, con el B. C. G. preparado por el Laboratorio Municipal que dirige Domingo, 1.207 han podido ser rigurosamente seguidos y controlados en el Dispensario. Tenían un año y seguidos durante 7 años en la fecha 1.º de Enero 1932, 528 de entre ellos han vivido en contacto tuberculoso. Su mortalidad general por todas causas, era a la expiración de su primer año de 11.5 por ciento, mientras que la de 446 testigos nacidos y vividos en las mismas condiciones, fué de 18.4 por ciento.

	Vacunados	Testigos
De 1 a 2 años	5,5	10,5
De 2 a 3 años	1,0	5,7
De 3 a 4 años	0,5	3,4
De 4 a 5 años.....	0,7	0,9
De 5 a 6 años.....	0	0
De 6 a 7 años.....	0	0

Así, en el transcurso del primer año de vida, la mortalidad general de los vacunados es casi la mitad menor que las de los no vacunados y durante los años siguientes la diferencia se acentúa todavía más. Entre 3 y 4 años la mortalidad es más de cinco veces menor; a los 5 años se vuelve nula en los dos grupos, de suerte que este ejemplo de Sayé demuestra de manera magnífica a la vez la perfecta inocuidad y la eficacia protectora del B. C. G. La protección conferida por éste se extiende por lo menos hasta la segunda infancia. Uno de los hechos más impresionantes que se desprenden del importante trabajo de Sayé es que la curva de crecimiento de los niños vacunados es superior a la de los no vacunados. Y esta constatación se repite en la casi unanimidad de los informes que han sido comunicados por diversos países al Instituto Pasteur. En América Ibera sucede exactamente lo mismo. Podemos hablar con conocimiento de causa de lo que pasa en el Uruguay, porque durante toda nuestra estancia en París hemos estado al corriente continuamente de los progresos realizados en nuestro país, gracias al Doctor A. Martirené, Director de la Asistencia Pública y gracias al doctor Moreau, que dirige el Laboratorio del "Dispensario Calmette," encargado de la vacunación en Mon-

tevideo, y a nuestros colegas Brignole, Bauzá, Cantonnet, Branch y Murguía.

Ahora bien, de Noviembre de 1927 a Noviembre de 1931, o sea en 4 años, se habían vacunado con B. C. G., o como decimos nosotros "Calmetizado" a 14,166 niños por vía bucal y 363 por vía subcutánea. Su mortalidad general, por todas causas, ha sido solamente de 3 por ciento, mientras que la mortalidad general infantil en el Uruguay, en el primer año, es de 10 por ciento. Y si investigamos cual ha sido la mortalidad por tuberculosis en el sólo grupo de vacunados nacidos y vivido en medio tuberculoso, en número de 582 lactantes, se encuentra que ésta ha pasado de 1.03 por cien decesos, mientras que de acuerdo con nuestro eminente pediatra el doctor Morquio, la mortalidad de los lactantes de la misma edad y en las mismas condiciones es de 20 por ciento.

La Liga Brasileña contra la Tuberculosis de Río de Janeiro, el Dispensario Clemente Ferreira de San Paulo, han progresivamente extendido la aplicación del método a un número creciente de niños. En Río, desde 1925 hasta Enero 1932, se han vacunado 9,129 niños y 902 en San Paulo. La mortalidad general de los vacunados es de 11,5 por ciento, mientras que la de los vacunados y no vacunados reunidas, era al mismo tiempo de 16,2 por ciento. Pero el doctor de Assis hace notar que, cuanto mayor es el número de niños controlados, tanto más neta aparece la diferencia entre las dos mortalidades en favor del B. C. G. Por eso es que en 1930 la mortalidad de los vacunados fué solamente de 7,9 por ciento contra 16,2 por ciento para los no vacunados y vacunados reunidos en la ciudad de Río de Janeiro.

Es pues evidente —agrega el doctor de Assis— que la vacunación por el B. C. G., no solamente no ha hecho aumentar la mortalidad general en los niños que la han recibido (prueba de la ausencia de nocividad) sino que, muy por el contrario, la ha hecho bajar de una manera manifiesta, a veces mismo hasta la mitad."

Un país latino de Europa, Rumanía, ha hecho, desde hace seis años, una vasta experiencia de generalización de la vacunación del B. C. G., en 58 ciudades y en algunas de ellas ha sido aplicado el 90 por ciento de los recién nacidos (en Bucarest al 70 por ciento). En la actualidad existen ya en total más de 100.000 vacunados. Allí se ha estudiado la influencia de la vacunación sobre la curva del peso y se ha visto que, mientras que el peso medio, al nacer, es el mismo para los vacunados como para los no vacunados, este peso medio es al año de 9.200 grs. en

los primeros, mientras que es de 9,000 solamente entre los no vacunados. La diferencia de mortalidad general, por toda causa de enfermedad (8% en los vacunados, y veinte por ciento entre los no vacunados para el conjunto de las ciudades del Reino) es tan importante y tan neta, no solamente cuando se encara la mortalidad global del primer año, sino también cuando se separa la mortalidad del primer mes, durante la cual, la vacunación no ha podido todavía producir su efecto útil, que no se le puede discutir. Y en todas partes se constata que el crecimiento de la resistencia general en los vacunados persiste y aun se acentúa en el transcurso del segundo y tercer año de la vida.

Los autores de esta experiencia, el Profesor Cantacuzéne, y los doctores Nasta y Veber, deducen primeramente que el B. C. G., se ha mostrado simple inofensivo, puesto que entre un número tan grande de vacunados, jamás incidente patológico ha podido ser atribuido legítimamente a la vacunación; agregan que no hay nada que demuestre de una manera más evidente la eficacia de la premunición específica por el B. C. G., como los resultados obtenidos en los niños nacidos y vivido en medio tuberculoso. Estudios muy minuciosos llevados a cabo en Bucarest, donde la mortalidad de los lactantes por tuberculosis es en tales casos de 25 por ciento, muestran que esta mortalidad se reduce en los vacunados a 1.5 por ciento (de tuberculosis segura) o de 2,6 por ciento en los casos llamados "tuberculosis posible").

Insisten también, para renovar la afirmación ya formulada por ellos en 1930, a saber, que **es necesario vacunar sin distinción todos los recién nacidos, y no solamente aquellos nacidos en medio contaminado tuberculoso.**

.. La aplicación del B. C. G., en Francia se ha difundido mucho y es muy apreciada por los médicos, puesto que en la hora actual el número de niños vacunados pasa de 435.000, y un número casi igual de vacunados existe ya en sus colonias y ahora que el juicio del proceso de Lubeck ha disipado los temores que inquietaban, a pesar de todo, a algunos espíritus, la progresión del número de vacunados es tal, que el Instituto Pasteur recibe diariamente una media de 400 cartas o telegramas de todas las regiones del país y se vacunan mensualmente de de 10 a 11.000 niños. El B. C. G., es distribuido gratuitamente en toda la extensión del territorio francés, porque se trata de una obra social de primera importancia para el país, extendiendo de esta manera a las familias indigentes el beneficio de este método profiláctico eficaz, que en caso contrario les

hubiera estado vedado en la imposibilidad de sufragar los gastos que impone la vacunación.

Por la misma razón es que el Instituto Pasteur ha puesto gratuitamente a disposición de todos los países las cepas de las culturas del B. C. G.

Terminemos analizando los beneficios derivados de este gesto pastoriano. En efecto, midamos por las solas cifras que nos han hecho conocer los 46 relatores extranjeros, de que hemos hablado, la importante economía de vidas humanas que representa el empleo del descubrimiento d Calmette y qu puede beneficiar a cualquier país: "De un total de .. 443.656 niños vacunados en 46 países distintos, exceptuando Francia, de acuerdo con los documentos transmitidos al Instituto Pasteur en 1932, la media general de mortalidad infantil de 0 a 1 año por toda causa es:

Para los vacunados	7,9%
Para los no vacunados	15,3%

es decir, casi 50% en favor de los vacunados. Frente a la elocuencia de estas cifras, nos es permitido concluir que se haría responsable el país que, para combatir el espantoso flagelo de la tuberculosis, descuidara un arma de tal eficacia y valor práctico, insistir ante las autoridades sanitarias y ante los principales interesados, padres y madres de familia, para que en adelante el empleo del B. C. G., se imponga a todos como una verdadera obligación moral.