

Calmette, Guérin y la BCG

*Juan Alberto Galán Torres
Veterinario Militar
Doctor en Veterinaria*

Introducción

Sociedad de Fisiología. Berlín, 24 de marzo de 1882

En una amplia y vetusta sala tiene lugar una importante reunión. Allí se congregan los más ilustres científicos de Alemania que se ocupan de la lucha contra las enfermedades contagiosas. Entre ellos destaca Rudolph Virchow, el gran patólogo indiscutido.

Todos los asistentes esperan, expectantes, escuchar la disertación de un hombre menudo y con gafas que, con paso cansino, se acercaba al estrado. Desde allí, lee con voz temblorosa y de manera sobria y concisa, unas notas que ha garabateado en unas cuartillas. Sin ninguna inflexión de voz, tan típica de los grandes oradores, proclama que los médicos del mundo entero pueden conocer ya, todos los hábitos del bacilo de la tuberculosis, el más pequeño y salvaje enemigo del ser humano.

Con una modestia admirable y nerviosismo no disimulado, Robert Koch expone, ante la brillante audiencia, la sencilla historia del descubrimiento del invisible microbio que es responsable de una de cada siete muertes. Sus investigaciones demuestran, de manera irrefutable, que la tisis es producida por bastoncillos microscópicos; describe la patogenia de la enfermedad y la define como un proceso infectocontagioso.

Terminada su exposición, aguarda el inevitable debate que suele acompañar este tipo de reuniones. A través de sus gafas de miope, Koch dirige la mirada hacia el auditorio. De hecho, espera un duro ataque. El gran Virchow se había burlado de él y sus bacilos patógenos tiempo atrás. Sin embargo, los asistentes a la sesión -entre los que se encontraba Paul Erlich, futuro Premio Nobel-, asombrados y fascinados olvidan preguntar, hablar, aplaudir. Nadie se levanta para discutir sus descubrimientos. Es un silencio solemne. Los ojos de los allí reunidos se vuelven entonces hacia Virchow, el zar de la ciencia alemana, aquel que con un simple gesto era capaz de arruinar cualquier idea sobre las enfermedades. Pero Virchow no dice nada. Simplemente se levanta, se pone el sombrero y sale de la estancia con su abrigo en el brazo. No tenía nada que decir.

Según Paul Ehrlich, fue «el acontecimiento científico más importante en el que yo haya participado jamás». El público, de acuerdo a un texto de Rapport y Wright, acogió sus conclusiones con un silencio total... Y el profesor du Bois-Reymond se vio obligado a levantar aquella memorable sesión.

Robert Koch murió sin haber conocido un tratamiento eficaz para la tisis, ni una manera específica de prevenirla.

Hospital de la Charité. París, 1 de julio de 1921

Una mujer muere de tuberculosis pocas horas después de dar a luz un hijo sano. El doctor Benjamín Weill-Hallé, director de la Escuela de Puericultura de la Facultad de

Medicina de París, asistido por el joven pediatra interno Raymond Turpin, administra al niño, tres días después de su nacimiento, una dosis de bacilo biliado de Calmette-Guérin (BCG) por vía oral, que se repetirá el quinto y séptimo día. En total una cantidad correspondiente a 250 millones de bacilos. No hay secuelas indeseables y el pequeño queda protegido frente a esta temible enfermedad, que nunca desarrollará, a pesar de ser criado por una abuela tuberculosa.

La tuberculosis

Conocida a través de la historia con diversas denominaciones: consunción, tisis, escrófula, mal de Pott, tabes mesentérica, mal del rey, peste blanca... es considerada como una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene constancia. Se estima una antigüedad entre 15.000 y 20.000 años, y se acepta que el agente causal evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del género *Mycobacterium*. Se cree que, en algún momento de la evolución, alguna especie de micobacterias saltó la barrera biológica por presión selectiva, y pasó a tener un reservorio en animales.

La enfermedad, que ya era considerada en el siglo XVII como un importante problema de salud pública en todos los países occidentales, alcanza su máxima incidencia entre los años 1780-1880, relacionándose este incremento con el desplazamiento masivo de campesinos a las ciudades en busca de trabajo en sus fábricas.

El tratamiento, al no disponer de medicación eficaz, se centra en curas pasivas de reposo complementadas con una buena alimentación. A partir de 1920, se van generalizando las curas de colapsoterapia, que logran mantener la lesión pulmonar en reposo introduciendo aire en la cámara pleural (neumotórax artificial), y posteriormente, la toracoplastia que, a pesar de su agresividad, logró curar a numerosos pacientes.

Alemania inicia la terapia sanatorial en 1860, su lema es la triada: aire puro, sobrealimentación y el reposo absoluto en las chaise longue, donde el paciente permanecerá 12 horas al día, realizando seis comidas ricas en grasas e hidratos de carbono, y como bebida vino y coñac.

Se realizaron muchos esfuerzos para luchar contra la enfermedad a lo largo de décadas, la mayor parte de ellos acompañados de decepciones, de dudas, de vuelta al principio. No cabía esperar milagros, sino simplemente realizar un trabajo inteligente, tenaz, razonado. Quizás, el único milagro, o mejor dicho, la suerte, fue que personajes de grandes cualidades humanas e intelectuales pudieran coexistir y asociarse para alcanzar una misma meta.

Uno de esos personajes fue el médico militar francés Jean Antoine Villemin, quien ya demostró que la tuberculosis era una enfermedad infecciosa e inoculable. Villemin fue profesor agregado en el Hospital militar Val-de-Grâce, en París.

El auge de la sueroterapia, de finales del siglo XIX y principios del siglo XX, apoyó el establecimiento de la llamada medicina de laboratorio, inmersa en un proceso comercial potenciado por la apertura de mercados, que se vio sustentada, en algunos casos, en la aparición de teorías heterodoxas sobre las características de las bacterias

patógenas y las manifestaciones clínicas a que daban lugar en los enfermos. La aplicación de sueros, vacunas y otros remedios, preconizados por sus correspondientes promotores para luchar contra las temibles enfermedades infecciosas -es paradigmático el caso de la tuberculosis-, no estaban exentas de una actitud mercantilista, que se veía facilitada por la falta de controles oficiales efectivos sobre estos preparados. Sus aplicaciones tuvieron, en algunos casos, funestos resultados para los enfermos.

Dos ilustres investigadores franceses unirán para siempre sus nombres a la inmunización antituberculosa: el médico Albert Calmette y el veterinario Camille Guérin.

Albert Calmette

Léon Charles Albert Calmette, nació el 12 de julio de 1863 en Niza, ciudad francesa del departamento de los Alpes Marítimos, donde su padre, Guillaume Calmette, descendiente de una familia de campesinos en el departamento de Cantal, era jurista en la prefectura. Su madre, Adèle Reine Charpentier, falleció dos años después de su nacimiento y él y sus dos hermanos fueron criados por la segunda esposa de su padre, Marie Quiney. Albert era el más joven de los tres. Su hermano Émile, se hizo médico del Ejército, mientras el otro, Gaston, fue periodista.

La familia se trasladó primero a Clermont-Ferrand, en 1873, y tres años más tarde a Saint-Brieuc, cerca de Brest, en la Bretaña. Niño despierto, inquieto y soñador, Calmette quería ser marino. Realizó los estudios primarios en el liceo de Clermont-Ferrand y en el de Brest. Estando en este último, se produjo una grave epidemia de tifus que llevaría a la muerte a diez de sus compañeros de instituto, y a él le afectaría la salud, de manera que, vería frustrados sus anhelos de estudiar en la escuela naval.

El joven Calmette continuó su formación en la escuela de Saint-Charles de Saint-Brieuc, una institución dominica donde obtuvo su bachillerato y, por último, en el liceo Saint-Louis, de París.

Al no poder ser marino, tomó, entonces, la decisión de ingresar en el Colegio Médico Naval de Brest, en 1881. Uno de sus profesores, allí, era Albert Corre, con quien después colaboraría y con el que mantuvo siempre una activa relación epistolar. Después de dos años de estudios, alcanzó el rango de ayudante médico y fue enviado a servir en Extremo Oriente, donde participó en la campaña de China (1883-1885), a bordo de un acorazado de la escuadra del contralmirante Amédé Coubert, el "*Triomphante*", en el mar de China, y entró en acción en Hong Kong, Amoy y Formosa. Es entonces cuando estalla el conflicto que permite a Tonkin separarse de China, y reconstruirse bajo el protectorado de Francia, en el antiguo imperio de Annam.

En Hong Kong, conoció al gran pionero inglés, en medicina tropical, Patrick Mason, quien le mostraría sus descubrimientos en filariasis, una enfermedad tropical producida por gusanos parásitos (la llamada "elefantiasis"), cuyas formas larvarias son transmitidas principalmente por mosquitos.

El joven médico se interesó por el tema hasta tal punto, que el modo de transmisión de la enfermedad fue su tesis para obtener el grado de doctor cuando regresa

a París, en 1885. El trabajo lo presenta al año siguiente, con el título: *Étude critique sur l'étiologie et la pathogénie des maladies tropicales attribuées à la filaire du sang humain*.

Después se traslada a África, donde sirve como cirujano en la campaña del Congo y Gabón. Durante su estancia allí, trazó un plan de acción sanitario basado en la colaboración entre los médicos y los laboratorios científicos, tratándose con Savorgnan de Brazza, explorador de origen italiano nacionalizado francés, que fundó la actual capital de la república del Congo, Brazzaville. Como dijo años después, pretendía estudiar las enfermedades exóticas con los nuevos métodos de investigación. Estudió la disentería y el cólera, que padecían tanto la población como las tropas. También trabajó sobre la malaria y la enfermedad del sueño, dolencias que al parecer padeció.

Dos años después, en 1888, contrajo matrimonio en París con Emilie de la Salle, quien le daría dos hijos.

Por razones del servicio, se vio forzado a abandonar su interés por los países de clima tropical y ese mismo año, la pareja se trasladó a las islas Saint-Pierre y Miquelon, posesiones francesas en el Atlántico norte, cerca de Terranova, donde permanecerían dieciocho meses. En aquel inhóspito y desolado lugar, cuya actividad principal era la pesca, es donde Calmette realizó experimentos sobre una enfermedad del bacalao (*“le rouge de morue”*, o la *“pigmentación roja del bacalao”*), cuyo agente causal descubriría en la sal gruesa que se importaba de Cádiz y Lisboa para la conservación del pescado. *«Para divertirme me inicié en la técnica bacteriológica, que ignoraba enteramente, tomando por guía las pocas obras que pude conseguir»*, escribiría.

Realizó pruebas con sales de distinto origen y logró cultivar la bacteria causante de la alteración. También demostró que no era patógena para los animales tras ingestión o inoculación, aunque sí producía una gran depreciación del pescado. Para evitar que éste se volviera rojo durante su almacenamiento y transporte marítimo, recomendó la limpieza a fondo y desinfección de los almacenes y las bodegas, untar los pescados con clorobenzoato de sodio, así como añadir a la sal una pequeña cantidad de hiposulfito sódico (obteniendo buenos resultados a pequeña escala, pero inaplicable en la práctica debido a su precio), impidiendo de este modo la proliferación del microorganismo. No recomendó el borato de sodio -que no es tóxico a pequeñas dosis, pero sí produce rápidamente inflamación crónica del riñón-, porque estaba prohibido en Francia.

Este primer trabajo de microbiología, lo presentó Calmette, el 4 de agosto de 1890, al Dr. Roux. Éste, muy impresionado por la valía personal del joven investigador, lo guardaría en su laboratorio. Así entraría en el Instituto Pasteur para una estancia de algunos meses; pero quedaría ligado a esa Institución durante cuarenta y tres años, es decir, hasta su muerte, en 1933.

La expansión colonial francesa, de finales del siglo XIX, requería la creación de un cuerpo médico que se sumara al Cuerpo de Sanidad de la Marina. Así, en 1890, se creó el *Corps de Santé des Colonies*, que más tarde sería el *Corps de Santé des Troupes Coloniales*, cuya misión era crear y desarrollar estructuras sanitarias en los territorios bajo administración francesa. Un decreto señalaba que podían optar los médicos de la Marina, hecho que aprovechó Calmette. Pensó que así podría trabajar en enfermedades tropicales, que era lo que le interesaba. Ese mismo año (1890), obtuvo autorización para regresar a París, donde realizó una estancia breve y muy provechosa en el Instituto Pasteur,

asistiendo a uno de los primeros cursos de microbiología, teniendo como maestros al propio Louis Pasteur, a Émile Roux y a Elie Metchnikoff. De hecho, Calmette leía con pasión, desde hacía tiempo, los Anales del Instituto Pasteur.

Eugène Etienne, subsecretario de Estado para las Colonias, escribió a Pasteur solicitándole ayuda para instalar, en Saigón, un laboratorio para preparar vacunas contra la viruela y la rabia, dada la gravedad de las epidemias que diezmaban las poblaciones indígenas de Indochina, y el incremento de la frecuencia de los casos de rabia entre los funcionarios y colonos.

Pasteur pensó en Calmette, quien aceptó el reto; de hecho, ya estaba realizando planes al respecto. Se aseguró, éste, de recibir apoyo político suficiente, e intercambió información con su hermano, redactor de *Le Figaro*, que estaba muy al tanto de los temas coloniales.

El gran sabio, que conocía el estudio del *rouge morue*, lo recibió con efusión: «*Voilà! Nous avons ici a l'homme de Aquilon! et, alors... vous voulez...?*» Y Calmette sin dudarle contestó: «*Aller a Saigon*».

En 1895, Calmette había organizado un nuevo centro de vacunaciones en Lille, como anexo al Instituto Pasteur. Como ocurría en otros establecimientos análogos, él pudo observar que existían variaciones en la virulencia de las vacunas antivariólicas obtenidas con la ternera, sin que se alcanzara a conocer la causa. Finalmente el pase intermedio conejo fue la solución, sobre todo para evitar las contaminaciones.

Durante más de dos décadas se ocupará de investigar, junto con sus alumnos el veneno de estas serpientes y sus efectos sobre los diferentes tejidos y órganos, en particular sobre la sangre (fenómeno de hemólisis), sobre la inmunidad natural de ciertos animales como las mangostas y erizos, sobre la inmunidad adquirida, su acción experimental en conejos y sobre el mecanismo de la neutralización del veneno por la antitoxina específica.

Calmette hizo estudios sobre la viruela, la rabia, el tifus, la anquilostomiasis, el cólera, la peste... Pero será la peste blanca, la tisis, como se conocía a la tuberculosis, la que pasará a ocupar un lugar preeminente en las investigaciones de Albert Calmette. Se ocupará de organizar, en la populosa región del norte de Francia, la lucha contra la enfermedad apoyándose, en la medida de lo posible, en hechos científicos bien establecidos.

Las investigaciones sobre la tuberculosis, realizadas en estrecha colaboración con Guérin, inmortalizarán a ambos científicos. En una primera serie de monografías publicadas en los Anales del Instituto Pasteur entre 1905 y 1914, Calmette pudo establecer un cierto número de hechos nuevos relativos a la infección bacilar y a la inmunidad contra la tisis. Uno de estos hechos, el más importante por su repercusión social, pues era perfectamente válido también para la especie humana, era que los bovinos sometidos a una única infección, aunque fuera masiva, y que a continuación se mantenían aislados, al abrigo de toda reinfección accidental, no padecían generalmente mas que lesiones benignas que acababan por curar o quedaban ocultas o latentes. Pero, además, estos animales se hacían muy resistentes a las infecciones naturales o a las provocadas artificialmente; mientras que los bovinos reinfectados varias veces, a intervalos no muy

amplios, por la vía digestiva, desarrollaban una tuberculosis evolutiva grave con amplias lesiones pulmonares.

En aquellos días, la tuberculosis causaba terribles estragos entre los mineros de la región, contabilizándose seis mil infectados y unos mil doscientos fallecidos cada año, y una mortalidad infantil del 43%. Era un buen lugar para el que quisiera evaluar en toda su extensión las miserias y las ruinas causada por esta enfermedad, y donde se podía constatar, cada día, la inutilidad e ineficacia de los esfuerzos, por otra parte, mal coordinados, de las instituciones públicas de beneficencia y de las obras de iniciativa privada. En esta época comienzan a abrirse sanatorios en Alemania, y a continuación en Suiza, Francia, etc. Estos grandes caserones hospitalarios no satisfacen a Calmette. En su opinión, tenían el inconveniente de separar al enfermo del afecto de los suyos, y por otro lado ¿podían satisfacer a todas las clases sociales?... y, agrupando a algunos enfermos, ¿no descuidaban la profilaxis?

Calmette y Guérin pudieron establecer experimentalmente por primera vez, en 1906, que la inmunidad antituberculosa está ligada, al menos en su primera fase, a la presencia de algunos bacilos vivos pero poco virulentos en el organismo, es decir, a la preexistencia de una infección ligera y totalmente benigna, de modo que no se muestra ningún signo clínico salvo la sensibilidad a la tuberculina.

Pero para que la lucha contra la plaga blanca sea eficaz, es necesario, ante todo, conocer exactamente el modo de contagio. Contrariamente a la opinión reinante, y fundándose en las experiencias de Nocard sobre la infección muermosa, Albert Calmette adopta la hipótesis, emitida por Chauveau, de que el bacilo de Koch penetra en el organismo no por las vías respiratorias, sino por la vía digestiva. Con la colaboración de Guérin, inicia toda una serie de investigaciones que persiguen durante muchos años y que proveerán la prueba, de una parte, que la tuberculosis, incluso la que se localiza en apariencia en los pulmones, revela en un gran número de casos una infección *per os*; de otra parte, que el cultivo *in vivo* de los bacilos se realiza en el sistema linfático.

Calmette observó, en 1908, que la inyección de pequeñas dosis de *Mycobacterium bovis* obtenido en medio de cultivo biliado, producía la acumulación del bacilo en el mesenterio de las reses, sin que causara la enfermedad. Dedujo que su virulencia se atenuaba en presencia de la bilis. Informó del hallazgo a la Academia de Ciencias de Francia en un comunicado fechado el 28 de diciembre de ese año. A partir de entonces, Calmette, con ayuda del veterinario Camille Guérin, cultivó el bacilo tuberculoso de origen bovino en un medio con patata glicerinada y bilis de buey.

Fue nombrado subdirector del Instituto Pasteur de París, después de la muerte de su antiguo maestro Elie Metchnikoff, en 1917. Pero no se hace cargo de sus funciones hasta 1919, algunos meses después de la liberación de Lille. Calmette residía en París en el nº 61 del Boulevard des Invalides, 7^e; pero tenía su oficina y biblioteca en los antiguos apartamentos del Pasteur, en la segunda planta del Instituto.

En una publicación en enero de 1928, Calmette afirmaba que: «*la inmunidad y la hipersensibilidad son dos estados distintos e independientes de los organismos infectados por el bacilo de Koch*».

La obra de Calmette fue extensa. Publicó unos 370 trabajos científicos sobre diferentes campos de la medicina, principalmente sobre bacteriología, enfermedades tropicales e higiene, y si la primera parte de su obra fue consagrada a los venenos y a la sueroterapia antivenenosa, fueron las investigaciones sobre la tuberculosis y su profilaxis las que colmaron su segunda parte, de donde habría de salir su obra más fecunda, como la vacunación antituberculosa por el BCG. Su trabajo fue febril. Sólo en 1928, llegó a publicar 25 artículos, y desde 1930 hasta su muerte unos 54.

Después de una visita a Émile Roux, que estaba gravemente enfermo, Calmette sufrió una neumonía -de la que fue atendido por el Dr. Pasteur Vallery-Radot (nieto de Pasteur)-, que le llevaría rápidamente a la muerte. Falleció en la madrugada del domingo 29 de octubre de 1933, solo cinco días antes que su venerado maestro.

Camille Guérin

Jean-Marie Camille Guérin nació en Poitiers (Vienne, Francia), calle de la Chaudelière, el 22 de diciembre de 1872. Su padre, Eugène Guérin, era contratista de una empresa de obras públicas de la ciudad. Fue inscrito en el registro civil dos días después, en presencia del alcalde Louis Arsène Orillard, Caballero de la Legión de Honor. Su madre, Marie Augustine Desmars, había tenido un primer hijo, llamado Abel, cuatro años antes.

Sus ascendientes eran originarios de Poitiers desde hacía muchas generaciones. Su abuelo paterno, Jean Pierre Hippolyte Guérin, era cantero y vivía en el boulevard St. Cyprien; y Jean Desmars, el abuelo materno, era techador en la calle de la Chaudelière. Un bisabuelo paterno, Jacques Guérin, era fabricante y vendedor de zuecos en el barrio Montbernage.

Al padre le gustaba llevar a sus dos hijos a las obras, y es así como Guérin contará a su niños el emocionado recuerdo de cómo él asistió a la construcción de la iglesia de Nieuil l'Espoir, cerca de Poitiers. Su progenitor moriría de tuberculosis en 1882, cuando Camille tenía diez años, y su madre se volvería a casar más tarde con A. Venien, un veterinario de Châtellerault. De esta unión nacería una hija, Jeanne.

Durante las vacaciones, en una propiedad llamada “La Bruhère” cerca de Châtellerault, se interesará por la botánica y la geología con su hermano Abel, que se hará farmacéutico. También le tientan los estudios de historia y de arquitectura, pero definitivamente se inclinará por la veterinaria.

En 1892, ingresó en la Escuela de Veterinaria de Maisons-Alfort, después de haber cumplido con las exigencias del concurso de ingreso (una de las pruebas consistía en juzgar la resistencia, el porte y el saber estar de los candidatos). Como señala Dalloux, Guérin está sometido a un régimen de internado muy severo, que tiene la “austeridad de un orden claustral y la rigidez de una orden militar”. Sin embargo, no sufre demasiado por ello, ya que había recibido de su madre una educación muy estricta. Pronto asiste a las clases de esgrima, pero prefiere la equitación.

El alumno Guérin se adaptó bien a las estrictas normas de Alfort. Buen estudiante, de carácter afable y con gran sentido de la responsabilidad, era querido entre sus

compañeros y participaba en diversas actividades, entre las que no faltaba la tradicional recepción anual de los “novatos” que ingresaban en el prestigioso Centro.

Terminado su servicio militar en 1894, continuará en Alfort hasta 1896, aunque aún permanecerá un año más cerca de Nocard. Esto tendrá una gran influencia en la carrera de Camille Guérin. La estrecha colaboración entre médicos y veterinarios se va a prolongar en una íntima colaboración entre Calmette y Guérin.

En 1894, una delegación del Consejo municipal de Lille se dirige al Instituto Pasteur de París para solicitar a Pasteur y a Roux la creación, en aquella ciudad, de un laboratorio de higiene destinado a la producción de suero antidiftérico.

Calmette llega a Lille en enero de 1895. La municipalidad ha previsto un local provisional para la instalación de sus laboratorios y de sus animales de experimentación. El nuevo director se encarga de organizar los servicios de producción de sueros antidiftérico, de las vacunas antivariólica y antirrábica, y de continuar sus investigaciones, comenzadas en París, sobre los venenos. Los laboratorios estaban en Halle aux Sucres, un edificio donde radicaba el mercado del azúcar en el siglo XIX.

Pronto advierte Calmette la necesidad de un colaborador veterinario. Pide al director de la Escuela de Alfort que le indique un veterinario que pueda venir a trabajar con él. Nocard le recomienda vivamente a Guérin pues ha tenido oportunidad de apreciar su competencia en su laboratorio de Alfort, donde se había graduado en 1896. Calmette acepta a su nuevo colaborador y le dirige esta carta:

«Querido señor, este es un asunto extenso. Venga cuando pueda, yo cuento con ir a París del 6 al 8 de marzo, pero estaré de vuelta el 8 por la tarde. Pienso que no se arrepentirá de esta decisión y que encontrará la ocasión de hacer muchas, buenas y útiles cosas en nuestro naciente Instituto. Usted no debe ignorar que si el Instituto Pasteur ha decidido crear una filial en el Norte, esto se debe al honor de merecer la confianza de la casa madre. Con nuestro comunes esfuerzos lo alcanzaremos».

Guérin conservará esta carta toda su vida y la entregará más tarde a su hija. Se hará cargo de sus funciones en marzo de 1897. La tuberculosis hacía estragos en el norte de Francia entre la población obrera. Los programas de higiene social en cuanto a mejorar las condiciones de vida apenas esbozados en esa época. Frenar la propagación de la enfermedad, antes de pensar en curarla eficazmente, era la preocupación diaria.

Guérin empezó siendo preparador, junto con Deléarde, de vacunas y sueros, y también se especializó en la preparación de sueros antivenenos de serpientes y de la terapia antivenenosa sobre los animales, en particular en el perro. En 1897, hace una publicación “Sobre las mordeduras de serpiente en los animales”. También se encarga de la estandarización de la vacuna contra la viruela. Pero, desde 1900, se dedicará a las investigaciones sobre la tuberculosis, dirigidas por Calmette.

Estudian el llamado “fenómeno de Koch”: los bacilos de una reinfección de los animales ya tuberculosos no producen nuevas lesiones ni agravan las ya existentes, y este nuevo aporte de bacilos es eliminado con los emuntorios, en particular la bilis. Puede decirse que estos hallazgos fueron el origen de sus investigaciones sobre la prevención de la tuberculosis mediante bacilos de virulencia atenuada.

En la segunda memoria, aparecida en 1906, Calmette, Guérin y Massol establecen que la inmunidad antituberculosa depende de la presencia en el organismo de algunos bacilos vivos, pero poco virulentos. Después de algunos fracasos, lograron poner a punto la técnica que les permitiría atenuar lentamente la virulencia del microorganismo. El medio de cultivo ideal está compuesto por patata glicerinada y bilis de buey. Los sucesivos pases se realizan cada tres semanas, El bacilo tuberculoso pierde poco a poco su virulencia, que es controlada mediante inoculación en cobayas.

A partir de ese año publicó, con Calmette, un conjunto de trabajos sobre el mecanismo de infección de la tuberculosis. El 7 de febrero de 1908, una cepa de bacilo tuberculoso, aislado por Nocard de la leche de una vaca, es sembrada sobre patata glicerinada y bilis, y después resemebrada a intervalos regulares cada tres semanas. Pronto se observó que el poder patógeno de la bacteria, disminuía paulatinamente.

Entre los años 1905 y 1908, trabaja junto a Calmette, utilizando la tuberculosis bovina como modelo experimental. Estudian los mecanismos de la infección en estos animales, siguiendo los trabajos de Roux y Nocard en los caballos. Encuentran que la primo-infección en los bovinos es suficiente para protegerlos de una reinfección. Siguiendo con sus investigaciones, encuentra la forma de separar entre si los bacilos de los cultivos utilizando bilis de buey. Logra realizar de esta forma la cuantificación del inóculo.

Los trabajos quedaron interrumpidos a consecuencia de la invasión de la ciudad, en 1915. Entre ese año y 1918, junto con el resto del personal del Instituto, Calmette trató de proteger lo mejor posible a la población civil de Lille, a pesar de que una buena parte del material científico fue robado o destruido.

Sin embargo, a pesar de todas las restricciones causadas por la guerra, los trabajos anteriores no se pierden, afortunadamente. Guérin consigue, de los veterinarios alemanes, los dos o tres litros de bilis necesarios, cada dos meses, para continuar con sus cultivos.

Cuando Calmette parte para París en 1919, Guérin es promovido a jefe de Servicio, continuando sus experimentos animales sobre tuberculosis y BCG. Nueve años después, Calmette llama a Guérin a París.

Guérin y Calmette insisten en que la precocidad de la infección espontánea de las vacas jóvenes, en los establos donde existen animales bacilíferos, hace estrictamente necesario administrar la vacuna BCG lo más pronto posible después del nacimiento, y a lo sumo antes del decimoquinto día y -no menos importante-, debe realizarse un aislamiento efectivo del animal durante el mes siguiente a la vacunación, y asegurar una alimentación láctea libre de bacilos tuberculosos. Debe tenerse presente el principio de que, en materia de infección tuberculosa, *“la place appartient au premier occupant”*.

Después de trece años y 230 pases ininterrumpidos sobre bilis de buey, se consigue un nuevo bacilo tuberculoso, inofensivo, estable y de virulencia atenuada. Ciertamente, la BCG demostraba ser inofensiva para los bóvidos, monos y cobayas; sin embargo, cuando se afrontó la posibilidad de inocular bacilos tuberculosos vivos a un ser humano, los escrúpulos agobiaban a Calmette. Encontraría un apoyo inestimable en Guérin, que tenía una confianza absoluta en la inocuidad de la vacuna.

La BCG sigue siendo en la actualidad el único medio eficaz de inmunización frente a la “plaga blanca”. Aunque se ha discutido mucho sobre el nivel de protección en la población vacunada, se estima que puede oscilar entre el 50 y 80%, dependiendo de diversos factores; y sobre todo, ha reducido muy significativamente la incidencia de formas más graves de la enfermedad, como la tuberculosis meníngea y la tuberculosis miliar diseminada.

Tras su retiro, Guérin permaneció en el Instituto Pasteur de París, del que era director honorario. El 9 de junio de 1961, murió en el Hospital Pasteur a la edad de 89 años, siendo enterrado en Châtellerault, cerca de Poitiers, junto a su esposa.

La vida de Guérin fue dedicada íntegramente a la investigación científica. De los trabajos elaborados por él, fueron publicados 52, de los cuales 47 se relacionaron principalmente con la tuberculosis, la vacunación de animales por vía digestiva, la observación de la transmisión de la tuberculosis por la leche en los bovinos, el uso de la bilis de buey para el cultivo del bacilo tuberculoso, investigaciones sobre la defensa del organismo contra la infección de la tuberculosis, vacunación de los niños contra la tuberculosis, etc. En la actualidad existe una Asociación Camille Guérin en la localidad de Vouneuil-Sur-Vienne, cuyo presidente es Didier Juvin, biznieto de Calmette.

Premios y distinciones de Camille Guérin:

Títulos franceses:

Laureado de la Academia de Medicina. Premio Boggio, 1907.
Nacional de Defensa contra la tuberculosis.
Presidente de la Sociedad de Medicina Veterinaria Práctica, 1948.
Presidente de la Academia de Medicina, 1951.
Gran Medalla Bermeja de la ciudad de París, 1952.
Gran Premio de Investigación Científica de la Academia de Ciencias, 1955.
Gran Oficial de la Legión de Honor, 1958.
Titular de la Medalla de Honor de las Epidemias.
Titular de la Cruz de Servicios Militares Voluntarios.

Títulos extranjeros:

Oficial de la Orden de Leopoldo (Bélgica).
Oficial de la Orden de la Corona de Roble (Luxemburgo).
Oficial de la Orden del Salvador (Grecia).
Oficial de la Orden de San Alejandro (Bulgaria).
Titular de la Cruz de Primera Clase del Mérito Sanitario (Rumanía).

Funciones desempeñadas por Camille Guérin

Preparador del Instituto Pasteur de Lille, 1897.
Jefe de Laboratorio del Instituto Pasteur de Lille, 1900.
Jefe de Servicio del Instituto Pasteur de Lille, 1919.
Jefe de Servicio del Instituto Pasteur de París, 1928.
Jefe de Servicio y encargado de la producción de BCG en el Instituto Pasteur de París, 1931.

Epílogo.

La vacuna se enfrenta a nuevos retos en el sentido de mejorar las condiciones de preparación, conservación y estabilidad. En el Instituto Pasteur -Centro de referencia mundial para micobacterias-, existen grupos de trabajo que investigan estos aspectos, cooperando con la OMS para el control de la calidad de la vacuna.

La BCG utiliza bacterias completas, y es por ello que los trabajos actuales tratan de determinar cuáles son las moléculas bacterianas que se pueden calificar como “inmunodominantes” en la puesta en juego de una respuesta inmunitaria eficaz. La preparación de una vacuna contra la tuberculosis a partir de subunidades bacterianas, permitiría estandarizar las dosis activas, las condiciones de empleo y optimizar la calidad y eficacia del producto inyectado. Esto exige la utilización de modelos experimentales y los recursos que aporten la inmunología, la bioquímica y la ingeniería genética, para definir los antígenos realmente importantes para la protección del organismo. No obstante, la lucha contra la enfermedad también pasa por mejorar y aplicar correctamente los medios terapéuticos disponibles -que son eficaces, aunque su empleo es de larga duración (de 6 a 8 meses), y de elevado costo para algunos países- junto con el reforzamiento del diagnóstico precoz de la tuberculosis.

Una de cada tres personas en el mundo está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, y cada año se producen aproximadamente ocho millones de nuevos casos de la enfermedad y dos millones de muertes asociadas, cifras superiores a las causadas por cualquier otro agente infeccioso.

Existe consenso sobre el hecho de que la BCG, como medida de control para la tuberculosis tiene un efecto marginal. Sin embargo, hay acuerdo en que la vacunación ha disminuido la mortalidad, especialmente la debida a las formas graves en la infancia. Por ello, es precisamente en los países de alta endemia de tuberculosis donde la BCG debe seguir aplicándose.

El desastre de Lübeck

Cuando tiene lugar el luctuoso hecho, conocido como el desastre o la tragedia de Lübeck, la confianza en la vacuna BCG sufre un golpe demoledor que pondrá a prueba a sus descubridores. Entre finales de diciembre de 1929 y mediados de abril de 1930, siguiendo un esquema de vacunación de recién nacidos -emprendido por el profesor Deycke, director del Hospital General de Lübeck, y el Dr, Alstaedt, jefe médico del departamento de Salud-, fueron vacunados contra la tuberculosis 250 niños, de los cuales murieron 73 en el transcurso del primer año, y otros 135 quedaron infectados pero pudieron recuperarse.

El Dr. Guérin recordará: «*Nosotros estábamos conmovidos. Para Calmette fue un golpe terrible, que sin duda pesó sobre su salud, y aceleró la venida del mal que acabaría con él en 1933. Cada mañana, con el fin de protegerle, yo iba a retirar clandestinamente de su correo las cartas injuriosas llegadas de Alemania. No cesaba de preguntarme: “¿Está usted absolutamente seguro de haber enviado cepas atenuadas?”*. No habiendo bacilos virulentos en mi laboratorio, yo no podía haber cometido este error».

Después del informe de Ludwig Lange, las únicas explicaciones que se pueden dar a los accidentes de Lübeck son: la presencia de bacilos virulentos en la sangre utilizada para la preparación de los medios de cultivo, o un error de laboratorio que

hiciera tomar un tubo por otro, o que se hizo sembrar dos veces un mismo tubo con BCG y con los bacilos virulentos».

La segunda explicación, un error de laboratorio, es para él la más verosímil. Para Bruno Lange, al contrario, la explicación debe buscarse en una mezcla de la cepa Kiel (bacilo humano virulento) con la BCG.

Finalmente, en la sesión del tribunal de 16 de diciembre, Ludwig Lange se adhiere, en estos términos, a esta opinión: *«Hasta hace algunas semanas, yo consideraba, como no probado, la pretendida identidad entre los bacilos aislados de los recién nacidos y la cepa Kiel. Hoy retiro esta opinión expresada en mi informe... Estoy ahora convencido por mis investigaciones, que se puede considerar, con probabilidad cercana a la certeza, a los bacilos aislados en Lübeck como idénticos a los de la cepa Kiel».*

Después del informe de Ludwig Lange, las únicas explicaciones que se pueden dar a los accidentes de Lübeck son: la presencia de bacilos virulentos en la sangre utilizada para la preparación de los medios de cultivo, o un error de laboratorio que hiciera tomar un tubo por otro, o que se hizo sembrar dos veces un mismo tubo con BCG y con los bacilos virulentos».

La segunda explicación, un error de laboratorio, es para él la más verosímil. Para Bruno Lange, al contrario, la explicación debe buscarse en una mezcla de la cepa Kiel (bacilo humano virulento) con la BCG.

Finalmente, en la sesión del tribunal de 16 de diciembre, Ludwig Lange se adhiere, en estos términos, a esta opinión: *«Hasta hace algunas semanas, yo consideraba, como no probado, la pretendida identidad entre los bacilos aislados de los recién nacidos y la cepa Kiel. Hoy retiro esta opinión expresada en mi informe... Estoy ahora convencido por mis investigaciones, que se puede considerar, con probabilidad cercana a la certeza, a los bacilos aislados en Lübeck como idénticos a los de la cepa Kiel».*

La BCG en la actualidad

Los trabajos de caracterización molecular realizados con diferentes subcepas de la BCG, han mostrado las mutaciones que han ocurrido a lo largo de muchas décadas de pases seriados, de manera que son morfológica y genéticamente diferentes, afectando a genes ausentes con múltiples funciones, entre ellas la virulencia. Por ello, es probable que los cambios genómicos hayan disminuido la capacidad inmunógena de la BCG original.

Desde 1943, se introdujo en Japón la técnica de liofilización para limitar los cultivos. A partir de 1960, la OMS recomendó esta práctica como una manera de estabilizar los cultivos y evitar potenciales diferencias en la capacidad protectora. La primera vacuna liofilizada en Francia, del Instituto Pasteur de París, fue la cepa 1173-P2, de la cual se derivan las cepas Glaxo y Danesa.

De la cepa original Pasteur, de 1921, se derivan la Moreau (1924), Tokio (1925), y Gothenburg (1926), y también la Pasteur de 1927, de la que a su vez se derivan la Copenhagen (Danesa, 1931), Glaxo 154, Tice (1934) y Montreal (1937) -de esta última la Connaught (1948)-, y la Pasteur Merieux (1989).

En la actualidad, más de 40 laboratorios en el mundo producen vacuna BCG. Un porcentaje de las dosis requeridas las suministra UNICEF, especialmente en los países en desarrollo. Sus principales proveedores son Pasteur/Merieux-Connaught, Evans-Medeva y BCG-Japonesa.

La vacuna BCG tiene una eficacia muy variable, seguramente por interferencia de micobacterias atípicas; además su protección es transitoria aunque prolongada (entre 10 y 20 años), y no se puede aplicar a personas ya infectadas. Recientemente, se han realizado importantes avances en el conocimiento del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*, identificándose regiones delecionadas durante la preparación de la BCG. Pero aún se desconoce la función de un 40% de sus genes. También se comprende mejor la respuesta inmunitaria antituberculosa. En base a estos datos, se han propuesto más de 200 nuevas vacunas, bien utilizando microorganismos vivos (BCG reforzada o bacterias mutantes), o mediante subunidades (proteínas, ADN o proteínas de fusión).

Diversos grupos de trabajo están abordando otras posibilidades, entre ellas, la utilización de un plásmido del bacilo tuberculoso, que pueda ser utilizado como vector capaz de mantenerse en otras bacterias distintas, como es *E. coli*, y ser introducido en la BCG, la cual ya presenta, *per se*, propiedades estimulantes de la inmunidad. Esto sería aplicable también para otros microorganismos, y resultaría particularmente interesante para prevenir la tuberculosis pulmonar en el adulto.

Madrid, 5 de noviembre de 2018