CAMILLE GUÉRIN Y LA BCG

Dr. Juan Alberto Galán Torres.
Correo-e:
dvmgalan@hotmail.com

Madrid, 15 de junio de 2013

RESUMEN

Jean-Marie Camille Guérin nació en Poitiers (Francia), el 22 de diciembre de 1872. En 1892, ingresó en la Escuela de Veterinaria de Maisons-Alfort, donde muy pronto muestra un marcado interés por el estudio de las enfermedades contagiosas.

Cuando el médico Albert Calmette llega a Lille con la misión de fundar un nuevo Instituto Pasteur pronto advierte la necesidad de un colaborador veterinario, y solicita al director de la Escuela de Alfort que le indique uno que pueda venir a trabajar con él. La estrecha y fecunda colaboración entre ambos se prolongará durante décadas y solo finalizará con la muerte de Calmette, en 1933.

A finales del siglo XIX 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 estaban esbozados en esa época. Las primeras investigaciones de Calmette y Guérin en este campo se centran en la patogenia de la infección, y les conducirán a una constatación fundamental: el organismo animal que ha sido infectado por el bacilo tuberculoso y que ha superado su infección se encuentra protegido, al menos durante un tiempo, contra las recontaminaciones; de ahí surgirá la posibilidad de inmunizar contra la tuberculosis por inoculación de bacilos vivos atenuados.

Después de trece años y 230 pases ininterrumpidos sobre bilis de buey, ambos investigadores consiguieron un nuevo bacilo tuberculoso, inofensivo, estable y de virulencia atenuada; al que se denominó: Bacilo biliado de Calmette y Guérin (BCG).

A pesar de sus limitaciones y de las modificaciones genéticas producidas, a lo largo de 90 años, en las cepas del bacilo modificado, la BCG sigue siendo única vacuna antituberculosa empleada en la actualidad.

Palabras Clave: Tuberculosis. Profilaxis. BCG. Guérin. Calmette.

SUMMARY

Jean-Marie Camille Guérin was born in Poitiers (France), on the 22nd of December, 1872. In 1892, he joined the National Veterinary School of Maisons-Alfort, where very soon he showed a noticeable interest in the study of contagious diseases.

When the physician Albert Calmette arrives to Lille with the purpose of funding a new Pasteur Institute, soon he realizes the need of a veterinary co-worker, and he asks the director of the School of Alfort to suggest someone who could work with him. The

close and fruitful collaboration between them will last for decades and will only end with Calmette's death, in 1933.

At the end of the 19th century tuberculosis ravaged the working class population in the North of France. Social hygiene programs to improve living conditions were barely outlined in that period. Calmette and Guérin's earliest researches in that field are focused on the pathogenesis of the infection, and will drive them to a fundamental observation: the animal organism that has been infected with the tubercle bacillus (TB) and has overcome the infection is protected, at least for a while, against recontaminations; thereupon it will emerge the possibility to immunize against tuberculosis by inoculating live attenuated bacilli

After thirteen years and 230 consecutive passes on ox bile, both researchers got a new harmless, stable and with attenuated virulence tuberculous bacillus, which was named: "Vaccin Bilié de Calmette et Guérin (BCG)".

Despite its limitations and the genetic modifications produced over 90 years in the modified strains of TB, BCG is still the only tuberculosis vaccine used nowadays.

Keywords: Tuberculosis. Prophylaxis. BCG. Guérin. Calmette.

TEXTO:

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 Agustine Desmars, había tenido un primer hijo, llamado Abel, cuatro años antes.

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.

Estudió en el Lycée Descartes de su ciudad natal. Su padrastro tendrá una gran influencia sobre su carrera. Guérin le acompaña en sus visitas. Le gusta esa profesión. Venien es un veterinario escrupuloso que no desiste de escribir a Pasteur, en mayo de 1884, para pedirle consejo sobre un caso de rabia en su clientela. Camille Guérin conservará la respuesta de Pasteur, fechada el 25 de mayo. Aunque el gran sabio está entonces en el apogeo de su gloria, responde personalmente a su carta.

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.

Muy pronto, Guérin muestra un marcado interés por el estudio de las enfermedades contagiosas. Es, en efecto, al lado de Nocard, que trabajaba en colaboración con Roux

en la preparación de sueros antidiftéricos y antitetánicos, donde va a definir su vocación.

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.

Cuando Albert 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 suero antidiftérico, de las vacunas antivariólica y antirrábica, y de continuar sus investigaciones, comenzadas en París, sobre los venenos.

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. Se hará cargo de sus funciones en marzo de 1897, en el laboratorio de la Halle aux Sucres. Esta instalación estaba ubicada en unos siniestros locales de ladrillo ennegrecido, sobre el muelle del canal navegable de la Basse Deûle.

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. Se realizaron diversas reuniones para poner en marcha un plan de actuación contra la tisis.

Pero para iniciar las investigaciones es preciso primero, disponer de los medios necesarios. Se necesitan cuadras espaciosas para los equinos y bovinos, y también faltan laboratorios. El proyecto será confiado a Ledieux-Dupaix, cónsul de los Países Bajos, persona de gran corazón y también un mecenas. Se aseguran los medios financieros y el nuevo laboratorio se construye en el jardín del Instituto Pasteur de Lille y queda presto para recibir al equipo investigador.

En la parte baja había una cuadra ocupada por cuatro caballos que Calmette tenía para obtener el suero antidiftérico, y también para la preparación de la vacuna en la ternera, para lo cual tenía, además, conejos y cobayas. Pero también numerosas serpientes, de las que se obtenían todos los meses el veneno utilizado para conseguir la inmunización de los caballos productores de suero.

Poco tiempo después también se le confía a Guérin la preparación de la vacuna antivariólica. Realmente es en la Oficina de Vacunación de Lille, como entonces se la conocía, donde ambos comienzan a colaborar.

Los productores de la vacuna jenneriana se encontraban con un doble problema, de una parte, los repetidos pases de ternera a ternera provocaban una bajada de virulencia del virus, y de otra, las pulpas recolectadas se contaminaban paulatinamente con flora adventicia. Una solución simple a este problema la encontró Guérin, intercalando un pase en conejo, cada dos pases en ternera. No solamente la vacuna conservaba así su máxima virulencia, sino que más aún, la flora microbiana contaminante no se acomodaba a esta alternancia de pases y las pulpas no necesitaban más que añadirles glicerina.

Más tarde, Guérin pone a punto un método de control y estandarización de la vacuna antivariólica, por inoculación del virus en la dermis al conejo a diluciones variables, y el posterior recuento de las pústulas obtenidas.

La comisión de la vacuna contra la viruela, de la Sección de Higiene de la Sociedad de Naciones, reunida en Berlín, adoptó el procedimiento Guérin como método internacional de control de las vacunas jennerianas. Este método, puesto a punto en 1905, fue recompensado con la medalla de oro de la comisión de la vacuna de la Academia de Medicina.

Por aquellos años, la infección tuberculosa se observaba con frecuencia en los establos de la región de Lille. Como escribe Henri Jacotot, Guérin ve un campo de estudio a la medida de su curiosidad y celo de joven investigador, y Calmette, bacteriólogo ya consagrado, no puede dejar de apoyar sus proyectos.

Sus primeras investigaciones en este campo se centran en la patogenia de la infección, y les conducirán a una constatación fundamental: el organismo animal que ha sido infectado por el bacilo tuberculoso y que ha superado su infección se encuentra protegido, al menos durante un tiempo, contra las recontaminaciones; de ahí surgirá la posibilidad de inmunizar contra la tuberculosis por inoculación de bacilos vivos atenuados. Esto era en 1906.

En una 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.

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 resembrada a intervalos regulares cada tres semanas. Pronto se observó que el poder patógeno de la bacteria, disminuía paulatinamente.

Al principio, la virulencia de las cepas usadas era tan grande que, la inoculación de 3 mg a un ternero, le producía la muerte a las cinco semanas. Calmette y Guérin observaron que la adición de algunas gotas de bilis de buey a los medios de cultivo, permitían obtener una separación mucho más fina y homogénea de los gérmenes, que se prestaban para usos precisos, y que de otro modo, se mantenían apelmazados formando grumos; y también, por otro lado, originaba una pérdida progresiva de virulencia.

La importancia de sus trabajos será reconocida por la Academia de Medicina, que le concede el Premio Boggio en 1907.

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.

Acabada la guerra, y después de haber comprobado en numerosas especies de mamíferos la inocuidad y protección del bacilo biliado, con resultados tan concluyentes, solamente quedaba realizar su aplicación en el ser humano.

El 1 de julio de 1921, en el hospital parisino de la Charité, Benjamín Weill-Hallé, director de la Escuela de Puericultura de la Facultad de Medicina de París, asistido por el joven pediatra interno Raymond Turpin, administran a un recién nacido, hijo de madre tuberculosa, una dosis de bacilo biliado de Calmette-Guérin (BCG) por vía oral, que se repetirá el quinto y séptimo día. 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.

Durante la segunda guerra mundial, la aplicación de la BCG fue ralentizada, pero se reanudó con fuerza al terminar el conflicto; de manera que, en 1948, cuando se celebró en París el primer Congreso Internacional de BCG, el número de personas vacunadas en el mundo se estimaba en 10 millones.

Tras su retiro, 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 vacuna contra la tuberculosis fue la primera vacuna bacteriana viva para uso humano utilizada con éxito. La BCG es la vacuna que más se ha aplicado a los seres humanos en el mundo (unos 3.000 millones de dosis). En los años 90, en aquellos países que utilizaban esta vacuna en sus programas de inmunización en niños de corta edad, se llegó a administrar al 88% de los niños menores de un año, principalmente en el Sudeste asiático y África.

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.

Premios y distinciones de Camille Guérin:

Títulos franceses:

Laureado de la Academia de Medicina. Premio Boggio, 1907.

Laureado de la Academia de Veterinaria. Premio Urbain Leblanc, 1914.

Miembro correspondiente de la Academia de Veterinaria, 1906.

Miembro de la Academia de Medicina, 1935.

Miembro de la Academia de Agricultura.

Vicepresidente del Comité 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).

Bibliografía y fuentes documentales:

Archivos de la Escuela Nacional Veterinaria de Alfort. París.

Archivos de Historia de la Medicina de la Biblioteca Interuniversitaria de la Salud. París.

Archivos del Instituto Pasteur de Lille. Francia.

Archivos del Instituto Pasteur de París.

Calmette, A. Guérin, C. Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. Ann. Inst. Pasteur, oct.1905 XXII, p. 601.

Calmette, A. Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux cultivé sur la bile. *Comptes rendus hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences*. París, 1908, 147; pp. 1456-59.

Calmette, A. Guérin, C. Boquet, A. Nègre, L. La prémunition ou vaccination préventive des nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. *Annales de l'Institut Pasteur*. Año 42. Ene. 1928 ; pp. 1-31.

Calmette, A. Guérin C. Sur le stade lymphatique de l'infection tuberculeuse chez les bovidés. *Recueil de médecine vétérinaire*. 104(2). 1928; pp. 81-84.

Calmette, A. Sáenz, A. Sur l'immunité para-spécifique conférée par le BCG. *Annales de l'Institut Pasteur*. T. L. Nº 4. April. 1933 ; pp. 432-443.

Inauguration du monument élevé à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort à la mémoire de Camille Guérin. *Recueil de Médecine Vétérinaire*. Nº7. Julio. T. CXXXIX. 1963; pp.593-606.

J.B. Obituario de Camille Guérin. *Annales de l'Institut Pasteur*. T. 102. Nº 1. Ene. 1962. pp. 1-6.

Weill-Halle, B., Turpin, R. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille bilié de Calmette – Guérin (BCG). Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. París, XLIX, 1925; pp. 1.589-601.

ANEXO

ICONOGRAFÍA:

El Laboratorio de la Tuberculosis en Lille, hacia 1910. Instituto Pasteur de Lille.

Dispensario antituberculoso de Lille, fundado en 1901. Cortesía del Instituto Pasteur de Lille.

Guérin y Calmette, hacia 1929. Instituto Pasteur de París.

Guérin presenta al Presidente de la República francesa Vincent Auriol, un sello conmemorativo de la lucha contra la tuberculosis. 1948. Cortesía de la familia Thénault-Santoni-Guérin.

Timbre conmemorativo de la campaña de lucha contra la tuberculosis en Francia. Cortesía de la familia Thénault-Santoni-Guérin.

Camille Guérin. Hacia 1955.