

Historia de la medicina

Albert Calmette y la vacuna BCG

Miguel Amado Ortiz Covarrubias *

* Facultad de Medicina Unidad Saltillo. Universidad Autónoma de Coahuila

Albert Calmette es conocido en todo el mundo porque su nombre se encuentra ligado a la vacuna contra la tuberculosis, ampliamente utilizada en la actualidad. Junto con su colaborador Camille Guérin, desarrolló el bacilo Calmette-Guérin, por el cual adquirió renombre internacional. Él representa, sin embargo, mucho más que simplemente la persona que atenuó el *Mycobacterium bovis* para producir la vacuna.¹

Calmette nació el 12 de julio de 1863 en Niza, Francia.² A la edad de 10 años se trasladó con su familia a Brest, donde contrajo la fiebre tifoidea durante un brote epidémico que barrió con el *lycée* del cual formaba parte. Incapacitado para ingresar a la Marina

Francesa como un marinero regular debido a su antecedente tifoídico, se inscribió al Colegio Médico Naval de Brest en 1881. En 1883 se hizo acreedor al título de *aide-médecin* y fue enviado al sudeste asiático. Ahí conoció a Patrick Manson y realizó observaciones sobre la filariasis linfática bajo la tutela de Manson. A su regreso a Francia, concluyó sus estudios como médico en 1886; el título de su tesis fue «*Etude critique sur la pathogénie des maladies tropicales attribuées à la filaire du sang humain*».

Calmette fue enviado después al Congo, donde permaneció 2 años antes de su regreso a Francia en 1888. En ese año se unió en matrimonio a Emilie de la Salle. Después de pasar 18 meses en las Islas Saint-Pierre y Miquelon, en el Atlántico Norte, cerca de Terranova, estudiando una enfermedad del bacalao, Calmette obtuvo una asignación al Servicio Médico Colonial Francés. En el Instituto Pasteur de París, logró ocupar un puesto, lo cual aprovechó para estudiar la nueva ciencia de la bacteriología con Émile Roux.



En 1891, por recomendación de Pasteur, Calmette fue enviado a Saigón, en lo que era entonces la Indochina Francesa, donde fue director fundador del recientemente inaugurado Instituto Pasteur en esa ciudad. Calmette se encontraba bien preparado para asumir dicha responsabilidad. Por entonces, ya había desarrollado un plan esquemático para un laboratorio de investigación tropical, y los documentos oficiales para el establecimiento del laboratorio gravitaron en forma importante sobre la elaboración de su proyecto.

Poco después de su llegada a Saigón, Calmette instituyó algunos estudios sobre el tratamiento de la tuberculosis con la tuberculina de Koch. Pronto concluyó que la

terapia tuberculínica producía más daño que beneficio. Procedió, sin embargo, a experimentar de nueva cuenta con la tuberculina en el tratamiento de la lepra, con resultados igualmente desastrosos. Las tropas francesas en la región se vieron afectadas por la disentería recurrente, por lo cual Calmette llevó a cabo una serie de investigaciones con el fin de establecer una etiología bacteriana. Su enfoque principal estaba dirigido a una especie de *Pseudomonas* que había aislado con anterioridad de la sangre y las úlceras de colon en las personas fallecidas a causa de la enfermedad diarreica. Después de esto, realizó meticulosos estudios en animales, pero no logró convencerse a sí mismo de que dicho organismo fuese la causa de la disentería tropical. Calmette fue mucho más exitoso en la resolución de problemas como la rabia y las mordeduras por serpientes venenosas. Con tal motivo, estableció un laboratorio para la producción de la vacuna antirrábica de Pasteur mediante la utilización de médulas espinales de conejo, y desarrolló asimismo un suero antiveneno contra las mordeduras de serpientes. Incapacitado por la disentería, Calmette regresó a París y al Instituto Pasteur en 1893. Ahí continuó su trabajo sobre el veneno de serpientes, desarrollando un antiveneno polivalente. Incluso

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatriademexico>

fue mordido mientras manejaba una víbora, siendo tratado con su propio suero. Logró recuperarse luego del accidente sufrido, pero perdió la punta de su dedo índice derecho.

El reconocimiento y la fama no tardaron en llegar para Calmette. Recibió el nombramiento de *Chevalier* de la *Légion d'Honneur* en 1893. Fue electo miembro de la Academia Francesa de Ciencia en 1906 y de la Academia de Medicina en 1919. En 1920 presidió la Primera Reunión de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis. Posteriormente llegaría a ser Presidente de la *Société de Pathologie Exotique*.

Cuando la ciudad de Lille se allegó los recursos suficientes para establecer una nueva rama del Instituto Pasteur en 1895, recayó en Calmette la denominación como Director. Entonces reconoció a la tuberculosis como el mayor problema de salud para la ciudad; la tasa de fallecimientos a consecuencia de esta enfermedad alcanzaba cifras de aproximadamente 300/100,000 habitantes por año. Calmette decidió, a partir de entonces, que su trabajo en el nuevo instituto estaría enfocado a esta entidad. En 1891, procedió a inaugurar una clínica para tuberculosos –la primera de ese tipo en Francia–, a la cual seguiría en 1905 la apertura del primer hospital público para el tratamiento de la tuberculosis en Francia. No había abandonado por completo el mundo tropical; sin embargo, en 1912 publicó un análisis sobre la reactividad a la tuberculina en varias colonias francesas, basado en los datos que le fueron proporcionados de las diferentes latitudes.

La guerra se desató en Europa, y el ejército alemán asoló el norte de Francia, convirtiendo a Lille en una ciudad sitiada. Después de 10 días de disparos casi constantes de artillería, la ciudad se rindió ante los invasores. Nueve vacas habían sido vacunadas y luego fueron expuestas a una cepa virulenta de *M. bovis*. Los alemanes solicitaron los animales para ser sacrificados, con el fin de alimentar a sus tropas, pero con la anuencia de los veterinarios de las fuerzas invasoras, Calmette y Guérin pudieron efectuar la autopsia a los animales. Ninguno de ellos mostró signos de tuberculosis. En junio de 1919, Calmette fue llamado a París para ocupar el puesto de Subdirector del Instituto Pasteur. No tardó Guérin en acudir a reunirse con él, y ahí continuaron su trabajo con la BCG.

LA VACUNA BCG

La vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), utilizada en la prevención de la tuberculosis, fue desarrollada por dos investigadores, Albert Calmette y Camille Guérin, como un intento de obtener suspensiones homogéneas (sin formación de grumos) en los cultivos de un bacilo muy virulento, *Mycobacterium bovis*, aislado por Nocard de una ternera con mastitis en 1902 en el Instituto Pasteur de París.³ En el Instituto Pasteur de Lille, Calmette obtuvo accidentalmente un organismo mutante, después de varios pasos *in vitro* de la

muestra de *M. bovis* mediante cultivos en patatas impregnadas en bilis de buey, y Guérin, su ayudante, observó, después de 231 pasos *in vitro* de la muestra de *M. bovis* durante 13 años, alteraciones en la morfología de las colonias y la gradual pérdida de virulencia. Estos cultivos no perdieron la morfología grumosa, y mantuvieron las mismas propiedades físicas así como la inmunogenicidad inalterada en los experimentos animales al utilizar chimpancés, cobayos, ratones y ganado vacuno. Dicha muestra de bacilos recibió el nombre de BCG-Bacilo de Calmette y Guérin, la cual fue exitosamente utilizada en la inmunización activa en vacas, sin que se produjera la enfermedad.

El 21 de junio de 1921, la vacuna BCG se utilizó por primera vez en humanos. A solicitud de un médico francés, quien deseaba proteger a un recién nacido cuya madre murió de tuberculosis unas cuantas horas después del parto (el cual tendría que estar bajo los cuidados de la abuela, también tuberculosa), Calmette administró el cultivo del bacilo (vacuna BCG) en tres dosis orales de 2 mg, poco después del nacimiento. El bebé fue revisado a los seis meses sin mostrar signo alguno de tuberculosis. Un semestre después de esa primera inmunización, entre 1921 y 1924, fueron vacunados aproximadamente otros 300 niños por los mismos investigadores.

En 1924, una vez demostrada la seguridad de la vacuna, Calmette decidió incrementar la dosis total de BCG a 30 mg dividida en tres dosis de 10 mg, administradas en la misma forma. Calmette eligió la vía oral para sus estudios, dado que el tracto gastrointestinal es la ruta natural para la infección por *M. bovis*. Fue entonces cuando Weill-Hallé hizo la prueba con las vías cutánea y subcutánea en otros niños, pero las reacciones locales causadas por las inyecciones condujeron al rechazo de esta vía de administración por los familiares, y la vía oral continuó siendo la preferida para la inmunización, a partir de una emulsión preparada por Boquet y Negre. En 1924, estos investigadores describieron una serie de 664 inmunizaciones orales en lactantes. El Instituto Pasteur en Lille inició la producción en masa de la vacuna BCG para uso médico. Entre 1924 y 1928 fueron vacunados otros 114,000 niños sin que se presentaran complicaciones importantes.

Posteriormente, el programa de vacunación fue ampliado para incluir a los adultos, pero esta vez la BCG se administró por vía subcutánea y en dosis considerablemente más pequeñas. Este método de vacunación inició en Francia, en 1924, y tuvo amplia aceptación en los países escandinavos. La inmunización subcutánea también produjo resultados positivos a la prueba de la tuberculina en cerca del 90% de los casos, contrastando con el 40% obtenido mediante la inmunización oral.

Durante los años 1924 a 1926, las enfermeras del Hospital Ulleval, en Oslo, Noruega, observaron que la administración oral de la BCG no lograba producir respuesta alérgica y, tratando de ser congruentes con la hipótesis incorrecta de que

el tejido cutáneo es una fuente importante de anticuerpos, decidieron aplicar la vacuna parenteralmente por vía subcutánea. La vacuna fue entonces administrada a dos individuos no sensibilizados, los cuales se convirtieron en positivos a la prueba cutánea de la tuberculina seis semanas después de la inoculación del antígeno. Se hizo evidente que la BCG no era deletérea para el organismo y que la administración parenteral podría capacitar la reacción «alérgica» al PPD (derivado proteínico purificado), o prueba cutánea de la tuberculina, uno de los criterios aceptados como evidencia de inmunidad contra la tuberculosis.

En consecuencia, la ruta intradérmica adquirió popularidad, especialmente después de 1927, fecha en que Wallgren perfeccionó la vacunación intradérmica, mediante la inoculación de 0.1 mg de BCG a individuos de cualquier edad, negativos a la prueba cutánea.

Con el propósito de reducir las reacciones locales, se desarrollaron otras vías de inmunización, como la parenteral introducida por Rosenthal y la escarificación, por Negre y Brettey. Estas innovaciones se basaron en la emergencia rápida y duradera de «alergia a la tuberculosis», como una prueba positiva de la eficacia protectora de la vacunación con BCG. La inmunización oral fue abandonada poco a poco por la mayoría de los países.

Después de la presentación de sus resultados a la Academia Nacional de Medicina en París, el Instituto Pasteur de Lille fue autorizado para distribuir muestras del bacilo a otros laboratorios en todo el mundo. Entre 1924 y 1926, por lo menos 34 países recibieron el cultivo de BCG del Instituto Pasteur y, en 1927 otros 26 países recibieron cultivos de BCG.

Durante los años de 1921 a 1927, Calmette informó que otros niños, nacidos de madres con tuberculosis o cuyas madres habían estado en contacto con la enfermedad, fueron vacunados con la BCG y sólo el 3.9% murieron a consecuencia de la infección. Por otro lado, entre los niños no vacunados la tasa de mortalidad por tuberculosis fue del 32.6%. En 1928, la vacuna BCG fue aceptada internacionalmente, iniciándose vacunaciones a gran escala en Francia y Escandinavia.

En 1930 ocurrió en Lübeck, Alemania, un grave accidente que ocasionó profundos cambios en la vacunación con BCG.⁴ Doscientos cincuenta niños fueron supuestamente vacunados con BCG y 73 murieron por tuberculosis en el transcurso del primer año, mientras que otros 135 desarrollaron signos y síntomas de la enfermedad durante el mismo periodo. Investigaciones subsecuentes revelaron que un cultivo de *M. tuberculosis*, aislado de un niño enfermo, fue colocado en la misma incubadora con la BCG y durante el proceso de preparación, la vacuna se contaminó en una proporción de 1/3 de BCG y 2/3 del bacilo tuberculoso. Calmette vivió meses de incertidumbre esperando el resultado de las investigaciones científicas—así como judiciales—recomendadas a Bruno Lange. La luz se hizo al final de dieciséis

largos meses. Se descubrió la verdad y los culpables de la negligencia fueron condenados, pero Calmette salió de la prueba física y moralmente abatido. En 1933, después de una visita a Roux, cuyo estado de salud era crítico, Calmette enfermó de neumonía, lo cual le llevó a la muerte el 29 de octubre de ese año, en las primeras horas de la madrugada, precediendo en 5 días a quien fuera su maestro.

Todavía en la década que siguió al lamentable suceso, denominado por el propio Calmette como «*le catastrophe de Lübeck*»,⁵ se adoptaron institucionalmente nuevas tecnologías para prevenir, diagnosticar y tratar la tuberculosis mediante la BCG (a pesar de que el incidente descrito redujo en forma dramática la aceptación de la vacuna), la radiografía en masa y la cirugía torácica. Después de la Segunda Guerra Mundial, el uso de la BCG se incrementó en Europa y en los países en vías de desarrollo, gracias a las campañas de vacunación emprendidas por Johannes Holm, lo cual condujo finalmente a la exoneración y aceptación internacional de la vacuna.

La BCG confiere una poderosa respuesta inmune, tanto humoral como celular, por lo cual ha resultado de gran utilidad en el tratamiento del cáncer de vejiga. Estudios recientes demostraron que una sola dosis durante la niñez mantiene la respuesta inmune hasta por 50-60 años después de la aplicación de la vacuna. Estudios genómicos han demostrado, asimismo, que la BCG contiene diferentes regiones de delección en su genoma, con la pérdida de más de 100 genes. Desde 1921, en que la BCG fue utilizada por primera vez, diferentes laboratorios del mundo han continuado experimentando con subcultivos de BCG, dando lugar a la aparición de variantes tales como BCG Pasteur, BCG Moscú o BCG Brasil. Estas variantes contienen diferentes delecciones que podrían estar implicadas en los diferentes grados de protección aportada. Desde 1961, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado la liofilización de las reservas de BCG y su almacenamiento a -80°.

Los estudios referentes a la protección brindada por la BCG han mostrado una efectividad variable contra la tuberculosis pulmonar, que oscila desde ninguna protección en estudios de la India, hasta un 70% de protección en estudios realizados por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. Se han formulado hipótesis en el sentido de que este fracaso de la vacuna BCG en países del hemisferio austral, podría obedecer a la exposición previa a micobacterias ambientales. Paralelamente, se ha demostrado con toda claridad que la BCG brinda protección contra los casos graves de tuberculosis infantil, incluyendo la meningitis y la tuberculosis diseminada, motivo por el cual la BCG continúa siendo recomendada en el calendario de vacunas de la OMS en países con una elevada incidencia de tuberculosis.⁶

Aunque en el transcurso de su vida Albert Calmette llegó a obtener tantos éxitos resonantes como fracasos en el campo de la ciencia, estos últimos no fueron sino el producto del clásico «ensayo y error» utilizado por la mayoría de los

científicos en sus investigaciones. Ejemplos típicos de estos fracasos fueron la utilización de la tuberculina de Koch en el tratamiento de la tuberculosis y la lepra. Cabe mencionar que las aportaciones de Calmette al conocimiento científico no fueron exclusivas de la medicina. Son famosos, por ejemplo, sus estudios sobre *le rouge de morue* o la pigmentación rojiza del bacalao, ocasionada por un microorganismo (el cual identificó) que ocasiona que el salmón adquiera un color rojizo durante su transporte. El tratamiento consistió simplemente en evitar la proliferación de dicho microorganismo mediante la adición de una pequeña cantidad de sulfito de sodio a los peces. Otros estudios, por demás pragmáticos, encaminados a congratularse con las autoridades coloniales, fueron la fermentación para el mejoramiento del opio y del arroz, este último para obtener un alcohol de mejor calidad a base de dicho grano. Para la primera investigación, no dudó en auxiliarse de tres «degustadores» o expertos en opio de diferentes nacionalidades (chino, anamita y francés) para comprobar la bondad de su método, y aunque logró su objetivo, procuró que esta aportación no figurara en su *curriculum* oficial, tal vez por considerarlo como «un giro negro» de la investigación científica.

Ya en el campo de la medicina, su contribución personal más significativa al conocimiento epidemiológico local en el sudeste asiático tuvo que ver con la rabia. Aunque esta enfermedad era probablemente más común en Indochina que en Europa, era de una importancia relativamente menor que otras patologías locales, como la disentería tropical, de la cual el propio Calmette llegó a enfermarse. No menos importante entre sus aportaciones fue la elaboración del suero antiveneno para el tratamiento de las mordeduras por

serpientes, convertidas en una verdadera plaga en Indochina. Annick Guénel⁷ relata cómo el administrador local de BacLieu se encargó de proporcionar a Calmette un generoso material consistente en numerosos especímenes de *Naja tri-pudians* y *Cobra capel* para sus estudios. Esta investigación continuaría posteriormente en el Instituto Pasteur en París, pero todavía durante su estancia en Saigón, Calmette esperaba que su antiveneno tuviera repercusiones significativas.

La mayor aportación de Albert Calmette, y por la cual se le conoce a nivel mundial, es la implementación de la vacuna BCG o bacilo de Calmette-Guérin, la cual a través del tiempo ha tenido sus apologistas y sus detractores.¹⁰ Sin embargo, deberá tenerse en cuenta que aunque la BCG dista mucho de ser una vacuna perfecta, no se ha elaborado durante los últimos 80 años una vacuna similar que por lo menos ofrezca un grado comparable de protección a la enfermedad tuberculosa, particularmente en su forma diseminada. Existe un renovado optimismo en la comunidad científica de que puedan desarrollarse vacunas superiores a la BCG en los años venideros. El objetivo es contar con una nueva generación de vacunas efectivas contra la mayoría de las formas transmisibles de la tuberculosis. Las técnicas recombinantes para la BCG podrían ser de utilidad para el desarrollo de una vacuna micobacteriana más efectiva que la BCG actualmente utilizada.⁶ Pero mientras esto sucede, no debemos olvidar al hombre que nos proporcionó un punto de partida para combatir a esa terrible enfermedad, de ninguna manera erradicada del planeta, que es la tuberculosis en todas sus variantes, y actualmente agravada por la emergencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Ese hombre fue Léon Charles Albert Calmette.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel TM. Leon Charles Albert Calmette and BCG vaccine. *Int J Tuber Lung Dis* 2005; 9(9): 944-5.
2. Sakula A. BCG: who were Calmette and Guérin? *Thorax* 1983; 38: 806-812.
3. Benevolo-de-Andrade TC, Montero-Maia R, Cosgrove C, Castello-Branco LR. BCG Moreau Rio de Janeiro: an oral vaccine against tuberculosis –review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(5): 459-65.
4. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Resp Med* 2006; 100(11): 1862-70.
5. Calmette A. Epilogue de la catastrophe de Lübeck. *Presse Méd* 1931; 39: 17-18.
6. Martin C. Tuberculosis vaccines: past, present and future. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(3): 186-91.
7. Guénel A. The creation of the first overseas Pasteur Institute, or the beginning of Albert Calmette's Pastorian career. *Med Hist* 1999; 43: 1-25.
8. Geison GL. The private science of Louis Pasteur. Princeton University Press 1995: 273.
9. Moulin AM. Les institutes Pasteur de la Méditerranée arabe. Une religion scientifique en pays d'Islam. In: Longenese E. (ed.), *Santé, Médecine et société dans le monde arabe*, Paris, L'Harmattan, 1995; 130-64: 135-6.
10. Hagwood BJ. Albert Calmette (1863-1933) and Camille Guérin (1872-1961): The C and G of BCG vaccine. *J Med Biograph* 2007; 15(3): 139-46.

Correspondencia:
Dr. Miguel Amado Ortiz Covarrubias
E-mail: ortizcm47@hotmail.com