

Trabajo de Información Médica

DE. José P. Losada Betancourt (6)

Vacuna Antituberculosa B. C. G. y la Inmunidad que ella produce.

La inmunización artificial contra la tuberculosis surge gracias a los trabajos llevados a cabo por el eminente sabio Profesor Alberto Calmette, Director, en su época, del Instituto Pasteur de París, teniendo como colaborador al Dr. Guerin.

Bosquejo Histórico.

¿Qué es el B. C. G.? El B. C. G. *Bacilo Calmette Guerin* es un bacilo tuberculoso bovino virulento, aislado por Nocard en el año 1902 y modificado por Calmette mediante un tratamiento especial de cultivo. Nocard, sabedor de las preocupaciones y estudios de Calmette, entregó a éste dicho bacilo para su experimentación.

Calmette estaba preocupado por encontrar un método que fuera capaz de producir la inmunidad contra la tuberculosis, inquietud que heredó de su maestro el profesor y sabio Roux, a su vez, discípulo de Pasteur.

Muchas experiencias se habían realizado tratando de encontrar dicho método, inclusive el de tratar de inmunizar inyectando bacilos muertos.

Calmette utilizó el bacilo que le había sido entregado por el Dr. Nocard y lo cultivó

en un medio de cultivo compuesto por papa y bilis de buey glicerizada al 5%, en medio fuertemente alcalino; lo sembró durante trece años en pases sucesivos hasta el número de 230, logrando así modificar la constitución físico-química del bacilo, convirtiéndolo de virulento, en un bacilo no virulento y no tuberculígeno, pero que sin embargo reacciona a la tuberculosis y produce manifiesta inmunidad artificial en los animales de laboratorio, en los monos y en la especie humana.

Sus primeras experiencias las realizó Calmette en animales de laboratorio, a los cuales inyectó distintas dosis de B. C. G.; 20, 50 y 100 miligramos de B. C. G. intravenoso; meses más tarde inyecta cultivo virulento de Bacilo de Koch y se comprueba mucho tiempo después que el animal sigue viviendo y no se tuberculiza. Iguales resultados se obtuvieron con otros animales superiores como los monos y los bovinos, en numerosísimas experiencias.

Más tarde, otros investigadores como Chaissonend y Temple, hicieron experiencias en seres humanos, utilizando niños hidrocefálos a los que se inyectó distintas dosis de B. C. G.

También fueron notables los experimentos de Negre y Boquet.

Finalizados estos trabajos experimentales Calmette llegó a las siguientes conclusiones :

1. —Que el B. C. G. es un bacilo de virulencia atenuada, incapaz de producir lesiones tuberculosas de tipo evolutivo.

2. —Que mantiene su poder antigénico debido a que es perfectamente tolerado por las células y órganos linfáticos.

3. —Que el B. C. G. es incapaz de regresar a su antecesor el bacilo bovino virulento que le dió origen; que sus caracteres son hereditariamente fijados, y que estos caracteres lo identifican como un bacilo tuberculoso de virulencia atenuada y constante en su acción.

4. —Que el B. C. G. produce inmunidad porque se fija en el organismo y se mantiene con vida latente.

La Academia de Ciencias de París aprobó la vacuna B. C. G. como un método racional y científico, inofensivo y de poder inmunizante, recomendando su aplicación.

Entre los primeros interesados en este método y que se dieron a la tarea de practicar la vacunación B. C. G. tenemos a Weill Halle, Luis Sayé y Turpin, que hicieron vacunaciones a niños descendientes de tuberculosos y convivientes más tarde con otros familiares también tuberculosos; el resultado de estas primeras vacunaciones fué altamente halagador, pues ninguno de estos niños se tuberculizó; muchos fueron examinados por el Dr. Sayé cuando arribaron a los diez y seis años, siendo su estado normal, sin manifestaciones tuberculosas.

Se hicieron vacunaciones por vía gástrica tal como inicialmente lo aconsejara Calmette y el Dr. Arlindo de Assis, de Brasil, vacunó por la vía oral, modificando la técnica de Calmette, en el sentido de aumentar la dosis de vacuna según la peligrosidad del contagio.

Otros, como Wallgren, de Suecia, que P r a c t icó numerosísimas vacunaciones por vía

intradérmica; Kosenthal que creó el método de punturas múltiples; Etchevarry que laminen usó este método, pero modificado; Chaussinand, que utilizó la inyección por vía intramuscular y Etcheinendigaray que empleó el método buco-nasal.

En nuestro medio los primeros intentos de vacunación se llevaron a cabo por distintos médicos y profesores estudiosos, entre ellos el profesor Oscar Jaime y los doctores Alberto Recio, Sánchez de Fuentes, Clemente Inclán y otros; más tarde y ya dándole el impulso definitivo a la vacunación en nuestro país, el consagrado profesor Pedro Domingo y su distinguido colaborador el Dr. Leonel Plasencia, la emplearon.

Cabe preguntarse, ¿por qué después de este caudal de experiencias y del acuerdo de la Academia de Ciencias de París recomendando la vacunación con B. C. G. como un método efectivo profiláctico contra la tuberculosis, se perdió el entusiasmo por la vacunación con B. C. G.?

Un hecho acontecido en relación con la vacunación B. C. G., que tuvo divulgación internacional y que fué el *accidente de Lubeck*, produjo el colapso de la vacunación y del anterior entusiasmo que ella había provocado. Este accidente consistió en que un laboratorio de la ciudad de Lubeck, Alemania, ligó accidentalmente la vacuna B. C. G. con bacilos virulentos y dió a tomar esta mezcla con propósitos inmunizantes a 251 niños, de los cuales 74 murieron de granulia a los pocos días, y el resto enfermó de tuberculosis más o menos grave. Este resultado catastrófico se atribuyó en los primeros momentos a la vacuna B. C. G., pero posteriormente, los propios técnicos del Laboratorio aclararon la verdad de los hechos.

Una vez esclarecido este error, la mayor parte de los países del mundo se dio a la tarea de

vacunar con B. C. G. y en la actualidad se emplea este método como el más eficaz para prevenir la tuberculosis.

Conocidos en conjunto los aspectos más destacados sobre la historia del

B. C. (j.), entraremos a considerar el fundamento de su acción inmunizante, por que el B. C. G. produce inmunidad o resistencia a la infección tuberculosa? Para comprender este mecanismo biológico es preciso analizar lo que es la infección tuberculosa con bacilo virulento; y a su vez algunos aspectos de las características biológicas y estructurales del bacilo de Koch, tipo humano.

El bacilo de Koch posee cualidades de acido-resistencia por la cantidad de grasa y cera que forman su estructura, y tiene la facultad de originar cuerpos químicos complejos a expensas de su constitución; esto es lo que da su característica de patogenicidad. Entre los cuerpos químicos formados por el bacilo se encuentran grasas de difícil metabolismo, que actúan como cuerpos extraños en el organismo, obligándolo a reaccionar movilizándolo su mecanismo de eliminación; produce sustancias del grupo de los heptenos y antigénicas; de los lípidos del bacilo han de generarse cuerpos tóxicos capaces de dar lugar a la producción de tubérculos, y reacciones linfoides con células gigantes que llegan a la caseosis. De las proteínas del bacilo se derivan una serie de cuerpos y ácidos aminados con acciones de inmunidad y tuberculínicas.

De la fracción de los polisacáridos también surgen antígenos. Cuando se estudia la ciclogenia del germen, vemos como en su degradación llega hasta adquirir forma de gránulos finos de formas filtrables y que los gránulos ácido-resistentes que constituyen la casi totalidad del cuerpo bacilar del germen original que se encuentra en la enferme-

dad aguda, se va desintegrando hasta quedar en gránulos libres, ácido-resistentes y que esta forma se encuentra en las lesiones leves atípicas, y la forma filiforme en las lesiones inaparentes; de estas formas futuras vuelve a generarse el bacilo con granulaciones ácido-resistentes de forma original. Debido a estas características tan complejas de la estructura y fisiología del bacilo de Koch, se desarrollan en el organismo propiedades de adaptación y resistencia que lo hacen un germen de gran poder de implantación, adquiriendo acciones de citotropismo y orgautotropismo que a su vez van a dar lugar en el organismo al complicado andamiaje de fenómenos histopatológicos que han de constituir la enfermedad tuberculosis.

Veamos qué es la tuberculosis infección. La infección tuberculosa o sea la primera infección es la penetración por primera vez del germen bacilo de Koch en el organismo humano. Sólo se infectan de tuberculosis los organismos que nunca antes han tenido contacto con el bacilo de Koch, ni con sus productos, lo que equivale a no haberse sensibilizado a las tuberculinas bacilares, lo que constituye el estado enérgico. La primo-infección se produce generalmente durante la niñez, especialmente en la primera infancia y en el adulto cuando éste se mantiene enérgico.

Como consecuencia de esta primo-infección se derivan las siguientes resultantes:

- A. —La primo-infección va seguida de un proceso patológico que en forma ininterrumpida y evolutiva conduce a la muerte.
- B. —Otras veces se traduce la infección por un proceso patológico de equilibrio inestable donde luchan, de una parte, la capacidad patogénica del germen, y de otra, la fuerza defensiva del organismo,

dando lugar a variada sistematización anatomopatológica, en el curso de una larga evolución, durante la cual alternan periodos de fracaso orgánico con otros de gran superación.

- C. —Otras veces, la primo-infección puede pasar inadvertida, sin síntomas clínicos y es sólo revelable por la tuberculino-reacción positiva. La alergia tuberculínica es mantenida en el organismo del primo-infectado en virtud de la existencia del bacilo de Koch fijado en los tejidos en estado de vida latente, o de derivados del mismo en actividad.

Todos los primo-infectados tienen tuberculino-reacción positiva, excepto en las siguientes ocasiones:

- A. —Durante el período de incubación de la infección, antes del viraje alérgico;
- B. —en el curso de enfermedades anergizantes;
- C. —en los procesos de tuberculosis maligna, en su etapa final;
- D. —en el caso de algunos organismos con capacidades especiales, con formas altamente defensivas, que dan la anergia de firmeza de Much.

El curso que seguirá la primo-infección está condicionado a varios factores, entre ellos, la virulencia del germen, la masividad y repetición del contagio durante el período de incubación; resistencia inespecífica individual y factores ambientales de higiene y nutrición. No entraremos a considerar en detalle la razón del por qué la primo-infección evoluciona en formas tan distintas, para no hacer más extenso este trabajo, pero si vamos a valorar los hechos que demuestran el grado de inmunidad relativa creado por la primo-infección tuberculosa.

En el aspecto clínico podemos señalar el número elevado de casos con tuberculino-reacción positiva que no enferman de tuberculosis.

El *Fenómeno de Koch*, que no es más que una reacción defensiva de eliminación, de resistencia a la reinfección. La observación de lo poco frecuente en la práctica de la contaminación digestiva en los enfermos de tuberculosis con lesiones bronquiales ulceradas, los que degluten gran cantidad de esputos bacilíferos. Estas observaciones revelan de manera bien objetiva la existencia de un estado de inmunidad o resistencia en los organismos infectados.

La inmunidad en tuberculosis es el estado de resistencia creado en un organismo después de haber sido infectado y curada esta infección; se manifiesta por la forma distinta de reaccionar al contagio, antes y después de ser infectado; la inmunidad tuberculosa es relativa, porque es capaz de evitar la reinfección, pero no la enfermedad tuberculosa, o sease se torna operante para los gérmenes que vienen de afuera, pero no siempre para los gérmenes ya implantados en los tejidos, lo que le hace comportarse como una inmunidad con carácter relativo.

La inmunidad en tuberculosis, se puede definir, pues, como la expresión de un estado de reacción celular específico, acompañado de un estado de sensibilización a la tuberculina (alergia).

Del equilibrio mantenido entre estos dos elementos surge la resultante de lo que sería una inmunidad absoluta; en la medida en que este equilibrio se rompa a expensas del aumento de la alergia, estado de hiperergia, se pierde la fuerza de la inmunidad o resistencia, especialmente para los gérmenes ya existentes.

Podemos decir que la inmunidad en tuberculosis, descansa en dos pilares fundamentales, uno *celular* y otro *plasmático* o alergia de sensibilización; otros elementos, como son los factores inespecíficos, propios de la constitución individual, potencializan la inmunidad.

La inmunidad en tuberculosis se mantiene a expensas de la existencia en el organismo de lesiones tuberculosas curadas, con bacilos, o derivados activos de ellos en los tejidos. Para interpretar el mecanismo biológico de la inmunidad en tuberculosis, es necesario estudiar los fenómenos que se suceden en el organismo debido a la penetración del germen bacilo de Koch (primo-infección).

El bacilo de Koch, por su facultad de citotropismo, una vez puesto en contacto con la mucosa, es atraído por la célula, e incorporado dentro de un polinuclear, merced a la acción microfágica de este, que lo engloba como una partícula inerte. Una vez dentro del protoplasma del polinuclear, y de manera insidiosa y según expresión del Dr. Domingo “haciéndose el bobo”, toma de la célula los elementos nutritivos que le son indispensables y que le han de dar fuerza para iniciar su acción agresiva; inmediatamente elabora una lisina, *citolisina*, que termina con la vida del polinuclear que le ha englobado y al mismo tiempo inicia su reproducción en el protoplasma, al que hace estallar, para quedar libres nuevos bacilos que han de ser englobados por otros polinucleares y así se repite el ciclo hasta que aparece el macrófago.

A partir de este momento empiezan a aparecer distintos tipos de células macrofágicas que han de englobar el leucocito con su carga bacilar; hasta este instante el germen se ha comportado como una simple partícula inerte, pero al ser fagocitado por el mononuclear macrófago, empieza ya a esgrimir su acción tóxica.

Este macrófago, con mayores facultades, crea antitoxinas y bacteriolisinas, que producen la desintegración de algunos de los gérmenes englobados, experimentando la mitosis por división directa, originándose dos tipos de células, una con carga bacilar y otra con elementos nucleares del leucocito, más restos de la destrucción bacilar.

Según trabajos experimentales del Dr. Pedro Domingo exponiendo la reacción celular peritoneal del curiel al bacilo de Koch, a partir de esta célula mononuclear han de originarse distintos tipos de elementos celulares, con facultades extraordinarias de fagocitosis, especificidad, sensibilización, adaptación, transformación, mitosis por división directa o indirecta; experimentar fenómenos degenerativos o alteraciones en su división, dando origen a células gigantes, fibroblastos, linfocitos, hasta llegar a la célula fija o histiocito, que ha de constituir el elemento celular dominante de la inmunidad.

La compleja estructura del bacilo de Koch y la capacidad de su metabolismo para crear cuerpos tóxicos de afinada especificidad, más su fuerza reproductiva, crean en el organismo la necesidad de jerarquizar su mecanismo defensivo, al grado de movilizar los elementos del mesenquima y retículo endotelio, con células primarias dotadas de grandes capacidades. En este esfuerzo del organismo, algunas de estas células, obligadas por la acción tóxica de las sustancias derivadas del bacilo, han de sufrir procesos degenerativos y de transformación, para formar de esta manera el elemento histo-patológico de la enfermedad tuberculosa. Entre estos elementos celu

lares de reacción, nos vamos a encontrar, de la serie monocitaria, el microcito, el macrocito y el mesocito, células dotadas de grandes capacidades; el histiocito, elemento fijo del tejido, donde han de originarse células epiteliodes, fibroblasto, linfocito gigante, células vacuoladas con degeneración hialina y colagenosis.

Cuando la capacidad defensiva del organismo ha vencido la infección los elementos celulares, se inclinan hacia el predominio del fibroblasto, el fibrinógeno, sustancia de sostén y aislamiento del foco y su involución; así también el histiocito ha aumentado su capacidad de formar anticuerpos ante el antígeno tuberculina y otras toxinas bacterianas, creándose de esta manera la sensibilización normo-alérgica y se ha consolidado con este proceso la inmunidad absoluta.

En condiciones desfavorables de las defensas del organismo, se desarrolla la tendencia hacia el predominio de los elementos celulares con procesos degenerativos, que llevan a la enfermedad tuberculosa y a veces implacablemente a la muerte.

Otras veces se desarrolla una tendencia mixta, en la que diversos factores pueden influir hacia uno u otro estado de reacción, creándose una situación de inmunidad inestable relativa. Este elemento histiocitario constituye el pilar celular de la inmunidad.

El pilar alérgico lo determina la reacción normoalérgica a la tuberculina desarrollada por los anticuerpos fijos en las células reactivadas y en elementos proteínicos del plasma. Este estado alérgico es el que moviliza los elementos celulares en una reacción de defensa y eliminación

tan pronto como el bacilo o derivado del mismo, actuando como antígeno, se pone en contacto con el organismo; de manera que la alergia actuaría como toque de alarma que pondría en movimiento todo el engranaje defensivo celular; *esta acción combinada de reacción celular y alergia, crea el estado de inmunidad en tuberculosis.*

Como hemos visto, *el pilar celular* lo constituye la facultad adquirida por el macrófago sensibilizado de englobar al bacilo de Koch y eliminarlo. El *pilar alérgico* es la reacción antigénica anticuerpo creada por la tuberculina bacilar que ha de movilizar la célula macrófaga sensibilizada; la correlación equilibrada de estos dos elementos consolida la inmunidad. Cuando este equilibrio se rompe en el sentido de aumento del elemento alérgico manifestado por una reacción de hiperergia y anafilaxia, se destruye la estructura de la inmunidad adquirida, dando lugar a la reactivación de los focos antiguos. La pérdida de la inmunidad se hace manifiesta solamente para los gérmenes endógenos, pues la reacción de eliminación en el foco de reinfección exógena sigue siendo una reacción de inmunidad.

¿Cómo y por qué se acompaña de estado anafiláctico la reacción de alergia a la tuberculina? Los anticuerpos que producen la reacción de alergia al contacto con el antígeno, están fijos en las células inmunitarias; la reacción anafiláctica acompañante es producida por fenómenos de sensibilización de fracciones proteínicas del plasma a las proteínas derivadas del bacilo, además de fenómenos para-específicos de hioersensibilidad a proteínas extrañas. Esta reacción anafiláctica tiene lugar cuando en la evolución de la primera infección la

cantidad de bacilos destruidos por las células macrófagas ha sido excesiva y sus restos proteínicos crean un estado de hipersensibilidad, y una vez pasada la evolución de la primo infección, dejan una tendencia en los tejidos a reaccionar de esta forma —con hipersensibilidad—; también cuando las reinfecciones son muy repetidas por la cantidad de bacilos destruidos; es además influido este estado por la constitución reaccionar inespecífica del organismo.

Si analizamos la reacción histopatológica de la normo-alergia y de la hiperergia con anafilaxia, reconoceremos hechos que marcan dos grados de intensidad diferente: en la alergia *normoalergia* existe una reacción de inflamación con hiperemia, trasudación, leucocitosis de células sensibilizadas, dilatación capilar que puede llegar a la reabsorción o a la abscedación con eliminación del foco. Podríamos decir que la normo-alergia es la reacción adecuada ante un antígeno. Mientras menos encendido sea el curso de esta reacción, mayor es el grado de inmunidad. En la *hiperergia* y *anafilaxia* existe inflamación serosa con hiperemia, exudación, edema, hiperplasia celular, infiltración polinuclear, necrosis, hemorragia perivascular, degeneración hialina y fibrinoide, terminando el mecanismo de defensa mesotelial en una colagenosis; en esta reacción hay liberación de histamina.

Como puede apreciarse, son formas de reaccionar completamente distintas: la normoalergia es siempre local, la anafiláctica comienza y después se hace general por las proteínas hipersensibles existentes en el plasma.

En la inmunidad natural, la normo alergia puede convertirse en hiperergia, unas veces por factores dependientes del germen fijado y otras por causas intercurrentes, que debilitan el

mecanismo de su defensa natural. La inmunidad natural creada a expensas de una primo infección virulenta, conlleva el peligro de convertirse en tuberculosis enfermedad; es una interrogación abierta durante toda la existencia del individuo.

La inmunidad creada por el B. C. G. tiene características muy especiales que vamos a analizar: como habíamos explicado, el B. C. G. es un bacilo modificado, de virulencia atenuada; produce una primo infección cuya evolución es relativamente rápida, crea los cambios tisulares inmunobiológicos propios de la infección, pero desarrollando en el sistema reactivo celular una tendencia a evolucionar en el sentido de la regresión; las lesiones de impregnación en el sistema linfático evolucionan hasta llegar al estadio de fijación; las reacciones celulares que produce no son tuberculígenas. El viraje alérgico tiene lugar a los 35 ó 40 días de practicada la vacunación; la reacción alérgica siempre es normo-alérgica; el pilar celular de la inmunidad y el alérgico se mantienen en equilibrio estable; en todos los casos la inmunidad causada por el B. C. G. produce normo- alergia o alergia atenuada.

Puede decirse que la inmunización con B. C. G. deja en el organismo una tendencia, una conducta celular en el sentido de hacer reaccionar siempre hacia la regresión y curación. Por tanto, *puede asegurarse que la primo vacunación con B. C. G. crea la inmunidad absoluta contra la tuberculosis.*

Esta inmunidad persiste mientras el germen B. C. G. se mantiene fijado en los tejidos. Si determinados organismos

tienen la facultad de destruir y eliminar el bacilo virulento, tanto más el B. C. G.

Por ello, es recomendable la revacunación durante los primeros años de la vida. El proceso a seguir es el siguiente: primo-vacunación al nacer, antes que el niño se infecte; revacunación en la edad pre-escolar y al término de la edad escolar. Otras revacunaciones intercaladas son siempre beneficiosas.

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA VACUNA B. C. G.

Por acuerdo de la Asociación Mundial de la Salud es recomendada la vacunación con B. C. G. a todos los recién nacidos, así como su elaboración y aplicación gratuita por el Estado.

En nuestro país se procesa en laboratorio exclusivo para dicho fin, ubicado en el Departamento de Tuberculosis. Su manipulación, que está a prueba de contaminación, es practicada por personal especializado. La salud de este personal se controla periódicamente por medio de radiografías pulmonares.

La vacuna B. C. G. es una suspensión de gérmenes vivos (bacilo Calmette-Guerin) que tiene un período de 8 a 10 días con plena vivacidad, pasado el cual comienza a disminuir su vitalidad y por tanto su poder de implantación.

La semilla es originaria de la cepa Moreau del Brasil, a su vez descendiente de la del Instituto Pasteur de París.

Se renueva su producción cada 8 días; se envasa en bulbos de 2 c. c. conteniendo un miligramo de gérmenes por c. c.

Se administra por vía intradérmica o por vía oral; prefiriéndose la vía intradérmica con dosis de una décima de c. c. equivalente a una décima de miligramo de gérmenes.

La vacunación deberá practicarse de preferencia a los niños recién nacidos o hasta de tres meses; es preferible que se lleve a cabo durante el primer mes de vida. En los niños mayores de tres meses se aplica a los anérgicos, previo el despistaje tuberculínico.

CONCLUSIONES:

- 1^o—Que el grado de inmunidad creado por una infección natural virulenta es incapaz de evitar la enfermedad tuberculosis.
- 2^o—Que la vacunación con B. C. G. produce un estado de inmunidad absoluta capaz de impedir que la infección natural virulenta se produzca.
- 3^o—Que la vacunación con B. C. G. debe practicarse en las primeras horas que siguen al nacimiento.
- 4^o—Que una vez practicada la vacunación debe protegerse al niño del contacto con enfermos de T. B. o sospechosos, durante los treinta días que siguen a la vacunación, que corresponden al período pre-alérgico en la implantación de la vacuna.
- 5^o—Que la vacunación B. C. G. es la primera medida a aplicar en la lucha contra la tuberculosis.