

A CINCUENTA AÑOS DE LA PRIMERA APLICACION
 DE LA VACUNA ANTITUBERCULOSA B.C.G. EN EL
 HOMBRE. HOMENAJE A LA MEMORIA DEL
 EX-ACADEMICO DE NUMERO
 DOCTOR ANDRES R. ARENA

por el

ACADEMICO DE NUMERO Prof. Dr. ALEJANDRO C. BAUDOU

Señores Académicos,

Señoras, Señores:

Desde el año 1907 y hasta 1912. Smiñh, Rouffer, Fouquet y otros investigadores efectuaron estudios que les permitieron comprobar que los huesos de las momias de Egipto presentaban alteraciones debidas a tuberculosis.

Anteriormente y también después de la era cristiana se la designaba consunción, escrófula o tisis, afección que atacaba tanto al hombre como a los animales. En estos últimos se la conocía como «enfermedad perlacea» cuando las lesiones predominaban en las membranas serosas.

La lesión que más llamó la atención de los científicos, fue el tubérculo encontrado en los pulmones humanos motivo por el cual en 1689 *Morton*, relacionó la tisis pulmonar con los tubérculos.

Para Albert Calmette y su colaboradores A. Boquet y L. Negre. los médicos ingleses Th. *Reid* en 1785 y después *Baillie* en 1793 fueron los primeros que dieron gran importancia a las granulaciones y a los tubérculos porque al aumentar de tamaño la parte central de

esas tumoraciones se transformaba en una masa purulenta hasta constituir grandes abscesos pulmonares.

En 1811 *Laénec*, advirtió, con especial interés, que los tubérculos sean o no foliculares se los podía observar en cualquier órgano, y que evidentemente eran de origen infeccioso.

Gürtl en 1831 fue el primero que asoció la tuberculosis del hombre con los tubérculos encontrados en el ganado vacuno.

Según J. Arthur Myers, en su libro editado en 1940, en Estados Unidos de Norte América, titulado *Man's Greatest Victory Over Tuberculosis*. tal vez fue *Keppler*, en 1648 el primero que bajo el punto de vista científico hace mención de la tuberculosis bovina.

Villemin en 1865 y 1866 demostró que con material tuberculoso de origen humano o bovino era posible transmitir la enfermedad al conejo, mediante inoculación subcutánea, llegando a la conclusión que era una enfermedad específica, cuya causa se debía buscar en un agente inoculable.

En 1868 *Chauveau* extrae material de una vaca tuberculosa y por vía bucal consigue infectar tres terneras sanas.

En 1870 *Klebs* con producto tuberculoso de origen humano, introducido en la cavidad peritoneal de un ternero, logra producir lesiones bacilosas.

Las conclusiones a que llegaron *Villemin* y *Chauveau*, no fueron aceptadas por algunos investigadores, mientras que *Herar* primero, *Klebs* y *lionhein* en Alemania y *Klark* en Inglaterra contribuyeron con nuevas experiencias que no fueron rebatidas. Todo esto permitió a *Chaveau* decir: «está probado que la identidad de la tuberculosis y de las enfermedades reconocidas virulentas es tan completa y tan absoluta que es necesario admitir a la tuberculosis como de carácter virulento o bien negar la misma virulencia. La conclusión que M. *Villemin* ha obtenido de sus inoculaciones tiene entonces el valor que él les atribuyó».

Esbozado a grandes rasgos como se llegó a comprobar la índole infecciosa de la tuberculosis, era necesario investigar hasta poner a la vista, cual era el agente etiológico de tan temida enfermedad.

El 24 de marzo de 1882, *Roberto Koch*, médico, comunicó a la Sociedad de Fisiología de Berlín, que mediante colores de anilina para teñir microbios y perfeccionando la iluminación de *Abbe* para la visión microscópica, había descubierto el bacilo que producía la tuberculosis.

Poco después a dicho bacilo se lo llamó bacilo de Koch, designación común que perdura hasta el presente.

ENSAYOS DE VACUNACION ANTITUBERCULOSA TUBERCULIN OTERAPIA

Las tuberculinas son extractos de cultivos de bacilos de Koch. cultivos- que se obtienen en medios líquidos. En esta disertación nos referimos a la preparada en caldo glicerinado. la que contiene las exo y endotoxinas del bacilo. No protegen a los organismos sanos contra la tuberculosis, ni tampoco tienen acción tóxica sobre los mismos, pero sí producen reacciones a veces violentas en enfermos o en animales atacados por el bacilo de Koch.

Cuando se efectúa una inyección o una instilación de tuberculina en un enfermo tuberculoso, se observa después de un corto período congestión más o menos intensa, caracterizada por afluencia de polinucleares neutrófilos. seguida de linfocitos.

Maurice Nicolle explica la inflamación local y la hipertermia. diciendo que en todos los humores de los tuberculosos existiría «lisina». la que descomponiendo a la tuberculina inyectada, deja en libertad una sustancia tóxica que produciría las alteraciones anteriores.

Aceptando esto y que la lisina se encuentra en mayor proporción en los focos tuberculosos en evolución, se explica la razón porque a consecuencia de una inyección de tuberculina. esos focos sufren procesos inflamatorios de mayor intensidad, pudiendo provocar hemoptisis y a veces la muerte.

El primer científico que preparó tuberculina fue Koch y la denominó linfa. Atribuyéndole propiedades similares a los cultivos obtenidos con otros gérmenes pensó que se la podía emplear como curativa. Por esta causa en 1890 dijo: «Señores, si se ataca a la tuberculosis de buenas a primeras, podemos con toda seguridad curarla empleando mi remedio. En casos muy adelantados en presencia de cavernas pulmonares ya no podemos pensar en la curación, todo lo más. lograremos una ligera mejoría».

Ante este anuncio, Koch, de inmediato se vio asediado por enfermos, por médicos y por profesores que deseaban conocer más detalles sobre la tuberculina.

Obtuvo mejorías en algunos casos de lupus, de tuberculosis de los huesos o de las articulaciones, pero con gran pena por no decir desencanto, comprobó que era ineficaz para la tuberculosis pulmonar.

La tuberculina de Koch fue abandonada como curativa pero hoy tal como la preparó el maestro o modificada se emplea con fines diagnósticos tanto en el hombre como en algunas especies animales.

A pesar del resultado poco favorable de la tuberculinoterapia, otros investigadores se orientaron hacia algunos de los componentes del bacilo de Koch, debiendo citar a *E. Toenissen* quien en 1924 aisló una proteína de los bacilos tuberculosos, a la que designó «Tebeprotín» que aunque menos tóxica que la tuberculina de Koch. fue demostrada su ineficacia para tratar la tuberculosis experimental del cobayo. Sin embargo *K. Bohn* en 1925 y *Schröder* en 1927 obtuvieron algún éxito cuando trataron enfermos con tuberculosis pulmonar.

C. Mueller en 1925 consiguió resultados favorables en enfermos inoculados por vía subcutánea con el producto «Erturban» obtenido por *Schilling* en el Instituto Roberto Koch producto constituido por la parte del bacilo, soluble en agua a 37°C.

En 1929 *Jousset*, denominó «alergina» a los componentes del bacilo de Koch, que obtuvo previa trituración, congelación y macerado. Según su autor esa «alergina» tenía los caracteres fisicoquímicos y biológicos de las toxinas. En 225 enfermos de meningitis tuberculosas consiguió 15 curaciones.

A estos investigadores siguieron otros que trataron enfermos tuberculosos con tuberculina o algunos de sus componentes, ya sea por inhalación, por escarificación, por vía intradérmica o subcutánea, pero siempre los resultados finales no fueron lo favorable que esperaban

SUEROTERAPIA

Comprobado que la tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa y puesto en evidencia el agente causal, los investigadores se dedicación a la búsqueda de un medio curativo o preventivo.

Muchos pensaron en la preparación de sueros y así tiene origen la inmunidad pasiva de la tuberculosis.

Según lo publicado por Calmette. en su libro «L'Infection Bacillaire et la Tuberculose, chez l'homme et chez les Animaux» editado en 1936. los primeros investigadores que intentaron influenciar favorablemente la evolución de la tuberculosis fueron *Charles Richet* y

Hericourt quienes en el año 1888 comunican sus experiencias a la Sociedad de Biología, diciendo que en el perro, en el mono y en el hombre. cuando están atacados por tuberculosis de origen humano, es posible obtener mejoría tratándolos con suero de perro, inoculado previamente con bacilos aviarios y luego con bacilos humanos, como también con suero normal de perro. Los mismos investigadores reconocen que los efectos de los sueros precitados son de poca duración y que no logran curar a los enfermos. Recurren después al suero de asno, preinoculado por vía endovenosa, con bacilos humanos, pero los resultados son negativos. Lo mismo sucede con suero de otros animales, preparados con tuberculina. Para dichos investigadores estos sueros no tienen propiedades preventivas ni curativas, al contrario eran perjudiciales porque a la vez que causaban reacciones febriles aceleraban el proceso tuberculoso.

En 1895, *Maragliano* inocula al equino, al bovino y al caprino por vía subcutánea y endovenosa una mezcla de cultivos jóvenes en caldo y extracto acuoso de bacilos virulentos precipitados por el alcohol. mezcla que designa toxina precipitada. Modifica luego la técnica de preparación de la toxina e inocula a las mismas especies animales el triturado de bacilos, muertos por el calor.

Así consigue suero con propiedades antitóxicas, bactericida, bacteriolítica y de aglutinación, suero que designa «bacteriolisina».

Algunos investigadores pudieron comprobar en parte lo aseverado por *Maragliano*, mientras que otros le negaron valor terapéutico.

En 1896 *Babés* obtiene suero de perro inoculado en una primera etapa con tuberculina humana y aviar y en la segunda con bacilos virulentos de origen humano y aviar. Los resultados que obtiene son semejantes a los conseguidos con suero normal de perro.

Entre los años 1895 y 1899 entre los numerosos investigadores que se dedican a la inmunidad pasiva debe citarse a *Vicqusrat* quien inoculó a la muía con cultivos de bacilos de Koch, en caldo glicerinado; a *Von Schweinitz* y *Dorset* que utilizaron extractos acuosos bacilares en el caballo, asno y muía; a *Redon* y *Chenot* que trataron cabras con extractos de órganos tuberculosos; a *Maxutow* que hace extractos alcohólicos-glicerinados de tubérculos para inmunizar cabras; *Boinei* trata de obtener suero de cabra inoculada con tuberculina bruta. *Nis-mann* en 1896 también inyecta a cabras con tuberculina bruta y completa el tratamiento con tuberculina precipitada seguida de bacilos tuberculosos vivos. El suero así obtenido es de eficacia relativa. *Lowenstein* emplea bacilos humanos poco virulentos inoculados a

cabras por vía endovenosa, seguido de bacilos de mayor virulencia. Obtiene suero de gran poder aglutinante pero ineficaz como preventivo o curativo.

En 1903 *Marmorek* en una comunicación a la Academia de Medicina de París se refiere al suero antituberculoso preparado por él. Empieza con un suero «leucotóxico» de bovino al que le inoculó previamente emulsión de hígado de cobayo y exudado peritoneal con gran cantidad de leucocitos mononucleares. El suero «leucotóxico» fue mezclado con caldo glicerinado y en este medio de cultivo bacilos de Koch, cuyos cultivos «primitivos» tenían rápido desarrollo en capa delgada y no estaban recubiertos por la capa cero-grasosa razón por la cual no conservaron la colaboración de Ziehl. Con el filtrado de estos cultivos de bacilos jóvenes, inyectó equinos, obteniendo un suero antitóxico que producía mejoría en la tuberculosis quirúrgica.

Para evitar la anafilaxia sérica, Marmorek, aconsejaba administrar su suero en dosis diarias de 2 a 10 mi. por vía subcutánea o por vía rectal dos o tres veces por semana en dosis de 5 a 20 mi. por vez.

Hamburger no acepta la vía rectal porque sostenía que «las antitoxinas no pasan a través de la mucosa rectal sana». De la misma opinión eran otros investigadores.

En Alemania, en Francia, en Italia, en Suiza y en Austria numerosos médicos y cirujanos se refirieron a los resultados favorables obtenidos con el suero Marmorek, especialmente en las fístulas del periné.

Calmette y *Massol* y después *Grüner* comprobaron que este suero no contenía anticuerpos ni tampoco neutralizaba los efectos de la tuberculina. Tampoco no era agente de mejoría en los enfermos pulmonares.

En el año 1905 *P. Baumgarten* y *C. Hegler* pensaron que la inoculación al vacuno de bacilos tipo humano, seguida de bacilos tipo bovino, podía proporcionarle un suero curativo y preventivo. Aunque la experiencia de los citados investigadores está limitada a tres animales. comprobaron que el suero obtenido por ellos si bien tiene poder preventivo carece de eficacia cuando le emplean como curativo.

Lannelongue, *Achard* y *Galliard* en 1906. tratan a bacilos tuberculosos muertos por el calor, primero con ácidos diluidos y luego con álcali. Los extractos bacilares así obtenidos son inoculados al asno y al caballo. Con el suero de estos animales, hacen sus experiencias en cobayos ya infectados con bacilos tuberculígenos. comprobando relativa eficacia.

Sin embargo *Kuss* no observó que tal suero tuviera acción específica.

Anteriormente *Von Behring* en 1904 a pesar de sus esfuerzos no pudo preparar un suero antituberculoso recomendable.

En 1906 *S. Arloing* y *L. Guiñará* tratan cabras con distintos tipos de tuberculina, pero los sueros que proporcionan estos animales son casi todos inactivos.

Neporoshny en 1908, obtiene del perro un suero que según él, es muy eficaz para el cobayo cuando es tratado dentro de la primera semana, después de la inoculación de bacilos activos. Para conseguir dicho suero, inyecta primero endotoxina tuberculosa, luego bacilos desgrasados por cloroformo y finalmente bacilos vivos y virulentos.

Carl Spengler en 1908 sostiene que el tejido muscular es el menos adecuado para que el bacilo de la tuberculosis pueda multiplicarse. Por eso vacuna conejos en el muslo con bacilos tuberculosos de origen humano.

Después de algunas semanas les inyecta subcutáneamente una o varias dosis sucesivas de bacilos virulentos ya sean de origen humano o bovino.

Si bien lo inoculado por Spengler no es suero, es necesario explicar brevemente cual es la teoría en que se basa para justificar la aplicación de los «Immunkörper» o I.K. o cuerpos inmunizantes a los que atribuye propiedades antitóxicas y líticas frente a los bacilos.

Según él, los hematíes desempeñan un rol muy importante en el desarrollo de la inmunidad, porque, los cuerpos o sustancias inmunizantes se concentran en el estroma de los glóbulos rojos, por lo cual es necesario proceder a la disolución de la sangre total para que esos cuerpos queden en libertad. Y agrega: que es posible mezclar la sangre de conejos vacunados contra la tuberculosis, con la de otros conejos vacunados con microbios causales de infecciones secundarias, obteniendo con este procedimiento los I. K. antituberculosos completos.

Los resultados obtenidos con los I. K. son contradictorios p.j. para *Sophie Fuchs-Wolf ring*, *Castaigne* y *Benazet* son satisfactorios mientras que para *H. Weickert* y *C. Bandelier*, *Wallerstein* y *Kerlé* y otros no producen efectos favorables.

Vallée vacuna caballos con bacilos de Koch poco virulento de origen equino, seguidos por dosis crecientes de hasta 250 mg de bacilos tipo humano. A continuación les inyecta cultivos decantados de bacilos humanos y endotoxinas bacilares obtenidas por trituración de cuerpos bacilares en ambiente oscuro e hidrogenado.

Extraído el suero le atribuye propiedades antitóxicas, anti-endotóxicas y débilmente aglutinante.

En las publicaciones efectuadas por *León Bernard* y *I. Parafen* en 1911 y *R. Debré* y *Porak* en 1912 atribuyeron los accidentes observados en los enfermos a las características especiales de los humores de los enfermos tuberculosos y no la toxicidad del suero que Vallée preparó en 1909.

Calmette y Massol por medio de la desviación del complemento demuestran que el suero Vallée tenía anticuerpos e "in vivo" no poseía ningún poder antitóxico.

En 1910 *Ruppell* y *Rickmann* inocularon muías y bovinos con bacilos humanos virulentos. Cuando consideraban que tenían lesiones tuberculosas, continúan con inyecciones de tuberculina en dosis crecientes, con extractos bacilares y con bacilos vivos hasta que los animales no reaccionaban a la tuberculina. Con este procedimiento obtuvieron sueros inmunes que contenían gran cantidad de aglutininas específicas y anticuerpos. Estos sueros eran ineficaces para inhibir la acción tóxica de la tuberculina en cobayos tuberculosos, pero sí neutralizaba a las tuberculinas privadas de albumosas y la de extractos bacilares en esos mismos cobayos.

Ruppell y *Rickmann* tuvieron en cuenta al preparar el suero según la técnica por ellos descripta, que los animales tuberculosos son más sensibles a las endotoxinas que los sanos sosteniendo que las anti-endotoxinas que proporcionan los enfermos eran más activas y estaban en mayor cantidad que en los sueros de animales sanos e inmunizados.

Según las experiencias de Calmette el precitado suero si, bien tenía gran cantidad de anticuerpos, no ejercía propiedades curativas para el cobayo tuberculoso.

En 1925 *Ruppell* inyectó el suero por él preparado, en el peritoneo de cobayo y 24 horas después efectuó una descarga de bacilos tuberculosos virulentos. Obtiene así el estímulo de la fagocitosis y por consiguiente un efecto protector. Con la pseudo globulina del suero de los cobayos así tratados consigue buenos resultados en la tuberculosis humana.

En el mes de abril de 1912 *Bruschetini* trató enfermos con una vacuna microbiana especial a la que le incorporaba un suero preparado por él. A los animales productores del suero los inmunizó con endotoxinas obtenidas por medio de aleurona y de bacilos y luego con bacilos calentados a 60°C. durante 2 horas. Este suero-vacuna

empleado en enfermos tuberculosos en el "Brampton-Hospital" de Londres. no dio resultados satisfactorios.

En el mismo año *Jousset* infecta caballos por vía subcutánea o endovenosa, dosis progresivas de bacilo tipo humano. El suero por él obtenido no ofrece correlación entre el temor de coagulinas, opsoninas. anticuerpos y el peder terapéutico antibacilar, es decir que la eficacia de su suero no puede ser valorado por experiencias «in vitro». Los enfermos tratados por *Jousset*, han experimentado alguna mejoría visible, pero hace la salvedad que la observó solamente en las bacilosis agudas, en la granulia generalizada, en las formas agudas del reumatismo de *Poncet* y en los brotes agudos secundarios de la tuberculosis del adulto.

S. Langchampt en 1933 se manifiesta partidario sobre el empleo del suero de *Jousset*, en ciertas formas de tuberculosis de la infancia.

En 1923 *Czerny* y *Eliasberg* trataron a niños tuberculosos, obteniendo muy buenos resultados con el suero específico preparado por *Uhlenhuth*. Este investigador inocula bovinos con grandes dosis de bacilos aislados de la misma especie animal.

KoenigsfeJd prepara extractos acuosos de las lesiones caseosas de vacunos tuberculosos y los inyecta a caballos. Obtenido el suero le agrega ácido fénico, producto designado «Tanatophtisin».

Si para *E. Hager* y *W. Behrindt* este suero actúa como medicamento de choc, año 1930. para *Fetch* que en 1929 trató 228 enfermos, lo considera medicamento favorable.

E. Grasset en 1930 preparó un lisado de B.C.G. con el que hiperinmuniza caballos. Puso en contacto el suero equino con el lisado previamente calentado o no y observa floculación.

Los enfermos tratados con el suero obtenidos con lisados vivos, formolados o concentrados y purificados, mejoraron considerablemente.

Un médico argentino, el doctor *Jorge W. Howard* presentó a la Academia de Medicina de Paris en el año 1920 dos comunicaciones relacionadas con nuevos procedimientos para la preparación de sueros terapéuticos: antitífico y antituberculoso. Este último en colaboración con el doctor *Santiago Rañó* y cuyas siguientes bases fueron publicadas en la Revista de la Asociación Médica Argentina: Vol. XXXIV Octubre de 1921 - N° 204: «1° Preparar el animal productor de suero con la cantidad necesaria y suficientemente activa de suero inmunizante para que el animal no acuse manifestaciones ni reacciones importantes al inyectársele posteriormente los bacilos vivos; 2° Abreviar lo más posible la duración de la preparación de los animales; 3° Obte-

ner a medida que se inoculan, que los bacterios sean lisados. 4º Evitar la sobresaturación microbiana y tóxica de cada animal productor de suero; es decir: no llegar jamás al límite de tolerancia del animal, pues si bien está sobresaturación no se manifiesta por signos clínicos bien aparentes, puede ocasionar, tratándose de culturas vivas y virulentas, la diseminación o la persistencia de sustancias tóxicas como también de microorganismos en su suero. Y estos sueros inyectados al enfermo son capaces de provocar la sintomatología alarmante que temen los bacteriólogos y que nosotros también hemos podido constatar en algunos de nuestros primeros enfermos tratados, antes de modificar la técnica».

No obstante el esfuerzo de los investigadores para conseguir un suero que fuera eficaz como curativo, siempre se encontraron con incógnitas que por uno u otro motivo no podían explicar satisfactoriamente y que según las experiencias realizadas por Calmette. le permitieron llegar a lo siguiente. «Parece evidente que todos los sueros de animales preparados sea con tuberculina o con bacilos, están desprovistos de toda eficacia tanto en enfermos tuberculosos como en la tuberculosis experimental. La más grande prudencia se impone cuando se trata de apreciar la parte que corresponde a un suero que se emplea para el tratamiento de un enfermo, aunque se constate una mejoría pasajera o definitiva. El único criterio que permite conducir a un juicio, es la experimentación sobre el animal tuberculoso. Aun así ella está sujeta a numerosas causas de error»:

«Procurando tratar los enfermos con inyecciones de sueros más o menos ricos en anticuerpos, en aglutíninas, en precipitinas etc., se hace verdaderamente esfuerzos vanos; pues por ricos que puedan ser en esas diversas sustancias los mejores sueros actualmente conocidos, a las dosis a las cuales se los inyecta no agregan casi nada a las cantidades normalmente más considerables de anticuerpos, de aglutininas etc. que contiene la masa de sangre de los mismos enfermos».

LOS PARTIGENOS

En 1924 *H. Much* obtiene la descomposición del bacilo de Koch con ácido láctico y consigue dos porciones diferentes: una soluble en agua destilada a la cual considera como tuberculina residual y que está constituida por tres sub-productos: albúmina, lipoides y grasa. A cada una de estas partes las llama antígenos parciales o partígenos.

La otra porción insoluble en agua destílala es la tuberculina verdadera y la elimina porque la considera tóxica.

Los partí genos dan reacciones locales y generales características, tienen propiedades biológicas propias, siendo la más importante provocar formaciones de anticuerpos específicos que les pertenecen-

Deycke participa de la misma opinión de Much, al igual que otros investigadores, entre los que se encuentran *P. Klopstock*, *P. Klemperer* y *W. Düll* porque obtuvieron algunos éxitos con los anti genos parciales.

Los partígens de Deycke y Much fueron empleados entre nosotros por el doctor *Sayago* de Córdoba, pero para la mayoría de los investigadores entre ellos *Giani* no parecen tener ventajas sobre la tuberculina y otros como *Uhlenhuth* los excluye de primera intención.

ORGANOTERAPIA

En 1908 *tiartel* y *Neumann* creían que los órganos linfáticos tuberculosos o normales podían retardar la evolución de la enfermedad. Pero *Spiro Libierato* en 1922 demostró que cobayos tuberculizados y tratados con extractos de ganglios tuberculosos sobrevivían a los que sirvieron de control y a los tratados con extractos de ganglios normales. es decir que las conclusiones a que llega Libierato contradicen en parte las de Bartel y Neumann.

Por las experiencias de *Valagussa* se deduce también que en la infección bacilar, no tiene efecto el extracto de ganglio tuberculoso.

Gassini y *Wittgsnstein*, en 1911. hacen un licuado de esputo tuberculoso a 30" - 40°C. Por filtración obtienen un líquido claro que inyectan en grandes dosis bajo la piel de los enfermos, pareciéndoles que consiguen influencia beneficiosa en la evolución de la enfermedad. Según los autores de este procedimiento, efectúan la auto-tuberculino-vacunación, pero los resultados finales no fueron alentadores.

En 1925 *Richard S. Austin* sostiene que los resultados obtenidos hasta ese momento varían según el órgano empleado para preparar el extracto. Para este autor los extractos acuosos de pulmón y glándulas suprarrenales serían de alguna eficacia, los de hígado y los de corazón de menor valor y los de bazo y de riñón no darían resultado. Para modificar favorablemente la evolución de la enfermedad empleó para sus experiencias órganos de conejo normal.

P. F. Armand - Delille en 1928 obtuvo buenos resultados en casos de tuberculosis pulmonar en el niño, con macerado glicerinado de bazo de cerdo, diluido en solución fisiológica.

B. Birstein y M. Ikonen, en 1932, dan a enfermos con tuberculosis pulmonar, bazo crudo de bovino obteniendo resultados favorables, según ellos, porque comprueban aumento de hemoglobina, de monocitos eosinófilos, de linfocitos y disminución del tiempo de la eritrosedimentación.

ANTIGEN OTER APIA

Los investigadores que se dedicaron a la búsqueda de un antígeno que no fuera tóxico y que tuviera propiedades curativas trataron al bacilo de Koch con diferentes solventes.

Boquet y Negre en 1927 tratan al bacilo con acetona y luego con alcohol metílico, observando que ese extracto metílico se comporta como un antígeno tanto «in vitro» como «in vivo» y que las grasas disueltas por la acetona deben ser desechadas.

De iguales características son los extractos etéreos, obtenidos de cuerpos bacilares, previamente sometidos a la acción de la acetona.

Después de numerosas experiencias hechas por *Armand - Delille, Duhamel y Marty*, luego por *Halbron e Isaac Jeorges* en 1924, *Leon Bernard, Barón y Valtis* en 1927 y otros investigadores se deduce que los extractos metílicos son inocuos y que por su acción favorable en la tuberculosis experimental de los animales se intentó su empleo en el tratamiento de la tuberculosis humana.

VACUNACION ACTIVA

Posiblemente la primera tentativa para iniciar la inmunidad activa fue realizada en 1896, por el investigador italiano *Cavagni*, quien empleó una vacuna a base de esputos de enfermos tuberculosos material que previo tratamiento con ácido fénico, lo inoculaba a los animales en dosis crecientes, pero sin éxito.

En 1902 *Von Behring, Römer y Ruppel* inoculan terneros con bacilos de Koch de tipo humano, virulentos y desecados al vacío, en dosis muy pequeñas. Comienzan por inocular 4 mlg, por vez, cada seis semanas y luego 20 mlg. Con este método obtienen relativa in-

munidad; es poco duradera y los animales no resisten a la infección por cohabitación o experimental. Esta vacuna se la conocía como «Bovovacuna» de Behring.

En 1904 *R. Koch* y *Schutz*, *Neufeld* y *Meissner* preparan una vacuna a la que llaman «Tauruman». la que contiene bacilos humanos desecados, debiéndosela inyectar por vía endovenosa. Posteriormente y por la misma vía, inoculan cultivos de bacilos tipo bovino. Pronto se les hace la objeción que tal tipo de vacuna es peligrosa para el hombre, por lo que es abandonada.

Según *Roux* y *Vallée* el equino puede estar atacado por un bacilo tuberculoso de características semejantes al del tipo humano. Con ese bacilo aislado del caballo elaboraron una vacuna que es reabsorbida con más rapidez que las preparadas con bacilos del hombre, pero los resultados no fueron satisfactorios.

En 1908 *Klimmer* con el nombre de «antiphimatol» obtiene una vacuna compuesta de bacilos humanos atenuados por calentamiento a 52° a 53°C y por bacilos también de tipo humano, pero que por pasajes en el cuerpo de salamandras perdieron su virulencia. Los resultados obtenidos por *Edelmann* no fueron alentadores.

Bruschetini en 1909. por inyección de aleurona de harina de bananas en pleura de conejos produce aflujos de leucocitos. A continuación les inocula bacilos tipo bovino, obteniendo así bacilos sensibilizados «in vivo» a los que incorpora extractos bacterianos y autolizados leucocitarios.

En 1924 *J. Finzi* y *P. Stazzi* trataron con la vacuna *Bruschetini* a bovinos que si bien reaccionaban a la tuberculina no demostraban tener los órganos con tuberculosis muy avanzada aunque clínicamente estaban enfermos. En dichos animales comprobaron aumento de peso.

En 1910 *F. Meyer* tuberculiza cobayos con 1 mlg de bacilos humanos. los que sobreviven de cinco a seis meses con relación a los testigos cuando después de la inoculación infectante eran tratados por bacilos sensibilizados.

Las experiencias efectuadas por *Calmette*, *Boquet* y *Negre* para sensibilizar bacilos según la técnica de *Besredka*, les demostró que los animales no presentaban protección y que los inoculados con bacilos sensibilizados contraían la tuberculosis más rápidamente que los testigos.

Shiga en 1917 incorporó tripaflavina o rojo neutro a caldo glicerinado y cultivó bacilos tuberculosos los que después de un tiempo tienen virulencia disminuida, perdieron su ácido resistencia, son fácil-

mente reabsorvidos y son sensibilizados por un suero antituberculoso. Shiga inyectó estos bacilos al principio de la tuberculosis y creyó que con ellos provocaba la esclerosis de los focos tuberculosos.

En 1921 *H. Selter* teniendo en cuenta que los bacilos muertos no producían inmunidad, pensó que podrían tener mayor eficacia los bacilos vivos. Con estos preparó la «tuberculina vital» consistente en un triturado de bacilos tuberculosos humanos. El tratamiento aconsejado por Selter es largo y después de efectuarlo en numerosos enfermos comprueba muchas mejorías, atribuyendo éstas a la tuberculina que encierran los cuerpos microbianos.

J. Dreyer en 1923 trata a los bacilos tuberculosos con formaldehído de 40 volúmenes y los somete a calentamiento a 100°C durante largo tiempo. Después les hace perder su ácido resistencia y su condición de Gram positivo por medio de la acetona. Los investigadores que experimentaron con estos bacilos, concluyeron que no tenían poder protector. Dreyer llamó "Deaplyte" al antígeno que preparó.

Rappin en 1924 prepara un suero-vacuna constituido por suero equino inmunizado con bacilos humanos desgrasados y bacilos tuberculosos esterilizados por fluoruro de sodio. El suero-vacuna es también sometido a la acción del fluoruro de sodio. Los enfermos tratados con el producto preparado por Rappin experimentaron resultados favorables.

En 1924 los autores japoneses *Aoyama*, *Ohnawa* y *Arima*, anuncian la preparación de una vacuna con bacilos tipo humano, que obtienen en el Instituto Arima - Osaka del Japón y la designan vacuna A-O. preparada con la cepa «Tomé N° 25».

Los bacilos de Kock son cultivados en un medio adicionado de una lipasa y de una saponina extraída del "sapindus mukoroji japónica". sin que sean modificados sus componentes protoplasmáticos. pero de virulencia atenuada, con pérdida de su ácido resistencia y fácilmente absorbible. Posteriormente, en 1926. consiguen con el niímo medio de cultivo la cepa "Aimú" aislada del flemón de una niña, a la cual incorporan después la cepa "ES" obtenida por el doctor Shiga en el Instituto Ehrlich, de Alemania. Las tres cepas están en la vacuna "A-O", considerándosela una disolución bacilar y por ende de fácil absorción y de inmediata acción benéfica para el organismo. Sus preparadores después de hacer ensayos de vacunación preventiva en conejos y en cobayos, la emplean como curativa en el hombre.

En el Japón vacunaron 300.000 enfermos en el lapso comprendido desde mediado del año 1927 hasta fin de 1931. con resultados casi siempre satisfactorios.

Los bacilos ácido resistentes con los que fueron preparadas las vacunas eran casi siempre de animales de sangre caliente.

A. *Moeller*, en 1910, aísla un bacilo de la cecilia. serpiente no venenosa que se la encuentra en Asia y Europa, pero la vacuna preparada por *Moeller* no dio resultado.

Hemos hecho una breve reseña sobre algunos de los procedimientos biológicos, para combatir la tuberculosis.

Casi todos los intentos efectuados con las vacunas descriptas tuvieron un momento de auge, pero pronto fueron dejadas de lado, por cuanto un estudio exhaustivo demostró que se estaba en presencia de paliativos o de medios contraproducentes.

Nuestro propósito es demostrar la gran preocupación de los investigadores, para llegar a prevenir, o curar o atenuar los efectos nefastos de la tuberculosis humana.

Felizmente hoy disponemos de medios de diagnóstico y de elementos terapéuticos eficaces, sobre los cuales no nos corresponde hacer mención, porque están fuera de los límites de esta disertación.

Sin embargo y a pesar que sus experiencias fueron de resultados efímeros, debemos recordar entre otros a *Karsunkel*. *Fortunato*. *Noguchi*, *Dávila*. *Sánchez Mayoral*. *Loefler* y *Matsda*. *Cantacuzene*. *Salimbeni*. *Martín*, *Grancher* y *Hipp*.

En el año 1904, *Friedmann* aisló un bacilo ácido resistente de la tortuga de agua y como era avirulento para los animales de sangre caliente supuso que podía ser preventivo y curativo de la tuberculosis humana.

Orth hizo experiencias en cobayos con el bacilo de *Friedmann* y dedujo que estos animales de laboratorio demostraron cierta resistencia frente al bacilo de *Koch* tipo humano y tipo bovino.

Kole y *Schossberger* en 1920 demostraron todo lo contrario.

Bruno Lange de 1921, procura inmunizar cobayos con bacilos ácido-resistentes de la tortuga, de los batracios y de la cecilia y termina sus experiencias diciendo que ninguno de los bacilos confiere protección frente a bacilos tuberculosos virulentos. A la misma conclusión llega *A. Sáenz*, en 1931, comprobando que el bacilo de *Friedmann* es parecido a los paratuberculosos saprofitos y que por consiguiente no se debe pensar en premunizar al hombre o a los animales sensibles al bacilo tuberculoso virulento.

No obstante estos antecedentes, los doctores Augusto Bunge, Esteban Etkin y colaboradores presentaron a la Cámara de Diputados de la Nación un proyecto, conocido como "proyecto de ley Bunge". por el cual se establecía la obligatoriedad de la vacunación antituberculosa a todos los habitantes del país.

Los doctores Andrés R. Arena y R. Schwartz, en octubre de 1936. publican un trabajo titulado "Estudio comparativo sobre la resistencia a la tuberculosis experimental, determinada por el bacilo de Calmette - Guerin v de Friedmann en el cabrito". Inician el ensayo en el año 1934 a raíz c'.el proyecto de "le) Bunge". Toman 18 cabritos recién nacidos vacunando a 6 con B.C.G.. a otros 6 con bacilos Friedmann y dejaron a 6 como testigos (2 de los cuales murieron por el cambio de alimentación).

El B.C.G. empleado procedía del Instituto Pasteur de París y llevaba 343 pasajes en papas bilis-glicerizadas. y el Friedmann lo obtuvieron del Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene, donde se tramitaba la aprobación de la vacunación obligatoria.

Previo a todos los controles de práctica, tanto en los animales de experiencia como de las vacunas a ensayar, los autores del precitado trabajo llegan a las siguientes conclusiones:

"El B.C.G. determinó un estado de sensibilidad cutánea que pudo apreciarse en su mayor intensidad a los 60 días, para declinar a los 90."

"Los cabritos inyectados con el Friedmann jio han presentado sensibilidad cutánea a la tuberculina."

"En la inyección de prueba virulenta efectuada en la cámara anterior del ojo los primeros en reaccionar a la tuberculina fueron los vacunados con B.C.G. a los 15 días para declinar a los 45."

"Los del Friedmann y testigos reaccionaron a los 30 días de la inyección virulenta con mayor intensidad que la observada en los del B.C.G. a los 15. intensidad que se mantuvo en otras pruebas realizadas a los 45 días."

"La reacción positiva intensa observada en los cabritos del Friedmann y testigos con intervalos de 15 días, nos permite descontar la posibilidad de que la disminución de intensidad de la reacción en los del B.C.G.. pueda interpretarse como un fenómeno de acostumbamiento a la misma dosis de tuberculina como ocurre cuando la reacción se practica por vía subcutánea a cortos intervalos."

"Los resultados constantemente negativos observados en las intradermo-reacciones de los cabritos testigos antes de la inyección virulenta.

demuestran que las inyecciones intracutáneas de un centesimo de tuberculina, en las condiciones realizadas por nosotros no sensibilizan la piel del cabrito sano.”

“El bacilo de Calmette-Guerin, inyectado por vía subcutánea en el cabrito de pocos días de edad, determina un grado de resistencia a la infección experimental realizada con una cepa de bacilos tipo bovino muy virulenta manifestado por una supervivencia sobre los cabritos inyectados con Friedmann de más de once meses tomando como término de comparación la fecha de muerte del último de estos animales y de 13 de los testigos.”

“De los cabritos vacunados con el B.C.G. ninguno ha muerto hasta la fecha por tuberculosis y los sacrificados, salvo las lesiones en el punto de inoculación y en los ganglios satélites, presentaron lesiones mínimas con tendencia a la calcificación o calcificadas en pulmón e hígado, conservando actualmente los sobrevivientes un buen estado general a pesar de la lenta tendencia progresiva de la lesión ocular de algunos.”

En un escrito dejado por el doctor Arena “esta experiencia fue considerada como crucial para la demostración de la inocuidad y eficacia experimental de la vacuna B.C.G. en el Congreso Internacional del B.C.G.. realizado en París en el año 1948”.

LA VACUNA B.C.G.

En el año 1902. Calmette y Guerin. obtuvieron una cepa de bacilo tuberculoso tipo bovino, proveniente del laboratorio de Alfort. cepa denominada “cepa leche de Nocard”. Era extremadamente virulenta. tanto es así. que por inoculación subcutánea, en dosis de 1/10.000 de miligramo tuberculizaba en forma grave al cobayo o lo mataba en 60 días.

El 7 de febrero de 1908 hicieron el primer cultivo en papa biliar glicerizada al 5 %. efectuando transplantes cada 15 días o a lo sumo cada 3 semanas.

Teniendo en cuenta las experiencias de otros investigadores y las propias, estaban convencidos que la iónica vía para obtener una cepa vacunante, era procurar que en los bacilos debía operarse una modificación en su constitución físico-química, conservando su vitalidad y su poder antigénico. pero perdiendo su virulencia y poder tuberculígeno. Al cabo de cuatro años de cultivarlo en papas con

bilis de bovino, el precitado bacilo no tuberculizaba a los terneros y al cobayo, pero sí al conejo y al caballo.

Después de trece años consecutivos de repiques en papas biliadas, comprueban que los bacilos perdieron virulencia para los animales domésticos, para las aves de corral y que no recuperaban el poder patógeno original aunque lo cultivaran en medios nutritivos comunes o hicieran inoculaciones repetidas.

La administración de tal bacilo en dosis consecutivas por vía bucal o por inyección subcutánea o endovenosa, no producían la menor alteración en los animales no tuberculosos, al contrario esos sujetos eran resistentes a las infecciones tuberculosas experimentales o accidentales.

Tal procedimiento de inmunización es comparable a una vacunación “ofreciendo la particularidad de estar ligada a la persistencia de gérmenes vacunantes en los órganos linfáticos del sujeto inmune”.

A la cepa del bacilo de Koch que tenía tales particularidades se la denominó y aún se la conoce como B.C.G. (bacilo Calmette-Guerin).

Admitiendo que después de inoculado el B.C.G., se constituye en parásito obligado de las células, nunca llega a formar nódulo en los vacunados, pues solamente debe aceptarse la infección tuberculosa en los inyectados con B.C.G. cuando es posible aislar bacilos de Koch de los tubérculos, bacilos que deben ser inoculables al cobayo y que generen lesiones tuberculosas evolutivas.

Para comprensión más clara es necesario tener presente las conclusiones que A. Calmette y C. Guerin, L. Negre y A. Boquet, deducen de sus investigaciones y trabajos, dejando claramente asentado que debe proibirse el empleo de la tuberculina “en sujetos en los que como medio profiláctico se ha empleado bacilo vivos, modificados o atenuados”.

Las conclusiones de los precitados autores son las siguientes:

“1”) Los sujetos libres de toda infección tuberculosa preexistente pueden ser artificialmente ¡premunidos contra Tas contaminaciones bacilares. naturales o experimentalmente provocadas.”

“Esta premunición es realizable por inoculación o (principalmente en los sujetos muy jóvenes) por la absorción por vía bucal de emulsiones de cultivo de un bacilo vivo de origen bovino virulento, cuyos caracteres han sido lenta y hereditariamente modificados por una larga serie de cultivos en un medio muy alcalino, rico en lipoides (bilis de bovino).”

"Este bacilo denominado B.C.G. ha perdido sus propiedades tuberculigenas y conservado sus propiedades antigénicas. Es tolerado perfectamente por todas las especies mamíferas y de aves y cuando se los da, aun a fuertes dosis a organismos sensibles, no determina jamás la formación de tubérculos reinoculables."

"2"i En las condiciones que hemos estudiado, experimentalmente, la vacunación preventiva contra la infección tuberculosa por el B.C.G. puede proteger eficazmente durante más de un año a los jóvenes animales de la especie bovina y a diversas especies de monos, comprendiendo los antropoidea (chimpancés) contra las infecciones naturales o artificialmente provocadas. Confiere a los roedores de laboratorio, particularmente al cobayo, una resistencia manifiesta, pero de duración más breve a las inoculaciones o a las ingestiones virulentas."

La premunieron de los sujetos adolescentes o de los adultos es posible en los países, donde la infección tuberculosa es rara y en los sujetos sanos que no reaccionan a la tuberculina.

"4⁹ La experimentación sobre los animales especialmente sobre los monos, demuestra que se puede prolongar la duración de la inmunidad por revacunaciones que pueden ser efectuadas sin peligros y sin inconvenientes por vía bucal".

* "6⁴ En presencia de los resultados favorables obtenidos en los animales, la prueba fue hecha por muchos ensayos previos de la inocuidad del B. C.G. para el hombre— ex tendimos para los niños jóvenes, sobretudo a los recién nacidos de madres tuberculosas nuestras tentativas de premunición contra la infección bacilar."

"Nuestra experiencia seguida durante cuatro años fue realizada sobre un número creciente de recién nacidos. En Francia solamente, al 1^o de enero de 1926 —fueron vacunados 5.183 recién nacidos, de los cuales 1.317 tenían entre seis y diez y ocho meses— por vía bucal, según la técnica por nosotros precisada."

"Mientras que la mortalidad por tuberculosis, en niños de cero a un año, hijos de madres tuberculosas o criados en un foco familiar infectado, es por lo menos del 25 por ciento, y generalmente más, la de los niños premunidos por el B.C.G. es inferior al 2 por ciento. ' ' "

& Se puede afirmar que este método de premunición es inofensivo. No produce accidentes de mngiina clase ni reacción febril, ni

tampoco ningún disturbio fisiológico. Parece que su eficacia fue demostrada.”

“La duración de la inmunidad que confiere, no puede todavía ser precisada pero parece ser suficientemente larga para poner a los niños jóvenes, hasta después de seis años de edad, al abrigo de contaminaciones familiares, si estas no han sido, después del nacimiento demasiado masiva.”

“7^o En consecuencia, no creemos infringir las reglas de extrema prudencia que se imponen a los experimentadores para utilizar el B. C.G. para la vacunación preventiva contra la infección tuberculosa y aconsejarla especialmente a las familias donde los recién nacidos serían expuestos en contacto con bacilíferos.”

“Debe ser entendido siempre que esta vacunación no implica, eximir de las medidas de higiene susceptibles de impedir o de rarificar las contaminaciones masivas.”

Los beneficios aportados por el B.C.G. tuvo rápida difusión como consecuencia de publicaciones científicas, motivo que indujo a varios países a que sancionaran su empleo obligatorio, especialmente cuando la O. M. S. propició en 1948 efectuar una campaña mundial, aconsejando la vacunación antituberculosa con la vacuna de Calmette y Guerin.

En nuestro país la ley nacional 14837 que impone la vacunación antituberculosa obligatoria con el B.C.G. fue sancionada el 18 de setiembre de 1959, para los recién nacidos y para quienes mediante exámenes adecuados se compruebe que no están afectados por el bacilo de Koch.

EL LLAMADO DRAMA O CATASTROFE DE LÜBECK

Desde el Instituto Pasteur de París eran enviadas a todas partes del mundo la cepa B. C. G. entre las que se encontraba Lübeck localidad situada hacia el norte del límite de Alemania Occidental y Oriental.

A fines del año 1929 y principio de 1930 fueron vacunados 253 niños recién nacidos con una suspensión del bacilo biliado que fue recibido desde París por el doctor Deycke director del Hospital de Lübeck.

Poco tiempo despues de vacunados muchos niños enfermaron y murieron, comprobándose en las autopsias efectuadas por el doctor

Ludwig Lange lesiones tuberculosas en los ganglios mesentéricos. riñones, hígado y bazo.

Como en todos los hechos de notoriedad existen los adictos, los indiferentes y los escépticos, estos últimos, no aceptaban por diversos motivos las propiedades atribuidas al bacilo biliado de Calmette-Guerin y consideraban que era la causa del deceso de 73 lactantes.

Calmette sostenía, que después de los ensayos efectuados y de la gran cantidad de niños vacunados en París, Riga y Méjico con la misma cepa de B. C.G. enviada a Lübeck, no era posible atribuir a su bacilo, tan nefasto suceso.

Para dilucidar lo que tanto preocupaba a los científicos, que se interesaban en conocer la verdad de lo acontecido, fue nombrado el prof. Ludwig Lange del Laboratorio del Consejo Superior de la Salud y el prof. Bruno Lange del Instituto Roberto Koch de Berlín.

Durante un tiempo por la causa anotada la euforia por la vacunación con el bacilo biliado tuvo una declinación.

Los profesores Ludwig Lange y Bruno Lange tomaron todas las precauciones para aclarar tan funesto acontecimiento y después de minuciosas investigaciones hechas independientemente llegan a conclusiones cuyo resumen son las siguientes:

“1º Los bacilos tuberculosos aislados de los órganos de los lactantes muertos de tuberculosis determinaron lesiones progresivas en el cobayo; estos bacilos presentan todos los caracteres de *un bacilo virulento de origen humano* y no los del B. C. G.”

“2º El estudio de dos cultivos que fueron encontrados en el laboratorio de Deyckey que habían servido para la preparación de emulsiones de vacuna, demostraron que uno de esos cultivos, que provenía de un pasaje por cobayo, inoculado por Deycke pero supuestamente con B. C. G., contenía bacilos humanos virulentos. Bruno Lange lo designa bajo el nombre de B.C.G.-Deycke. El otro cultivo se demostró inofensivo para el cobayo y parecía ser B. C. G. puro.”

“3º El cultivo virulento humano mezclado al B. C. G. pudo ser identificado por Bruno Lange, bacilo que había sido precedentemente enviado por el Instituto Roberto Koch al laboratorio de Kiel. Efectivamente llegó a Lübeck a pedido de Deycke en octubre de 1929. Este cultivo de Kiel tenía virulencia débil e inestable. A esta feliz casualidad es necesario atribuir el hecho que cierto número de lactantes, parecen estar ligeramente enfermos y podrán sin duda sobrevivir.”

“4º Contrariamente a ciertas hipótesis que fueron emitidas para explicar los accidentes de Lübeck ningún hecho experimental y ninguna observación clínica, permiten creer que por ciertos artificios culturales o de experimentación, el B. C. G. sea capaz de recuperar sus caracteres iniciales del bacilo bovino virulento o de transformarse en bacilo humano virulento.”

Todo lo anterior fue ratificado “por las declaraciones del Ministerio del Interior del Reich del 8 de julio, del 30 de setiembre y del 3 de noviembre de 1930; la responsabilidad del B.C.G. en la génesis de estos acontecimientos dolorosos fue formalmente descartada”.

Calmette sobre este asunto dijo: “Como es imposible suponer que en el hospital de Lübeck se tuviera la idea de aumentar la virulencia del B. C. G. para reforzar su poder inmunizante mezclándolo con una cantidad de una cepa de bacilos humanos (cepa Kiel) espontáneamente atenuada y poco virulenta, hay que admitir la hipótesis de una *confusión accidental* producida entre los cultivos que eran cultivados y manipulados en el mismo local”.

A raíz de esto el profesor Hubner de Dresde manifestó “estos errores no tienen ningún valor demostrativo, es como si se acusara al bicarbonato de soda de ser un veneno, porque equivocándose se administró a los enfermos, arsénico, en lugar de bicarbonato”.

EL B. C. G. Y EL Dr. ANDRES R. ARENA

En el año 1923 el doctor Arena era director del laboratorio anti rábico del Instituto Bacteriológico de la Dirección General de Higiene de la Provincia de Buenos Aires, laboratorio fundado por el Director de Salubridad doctor Fermín Rodríguez con quien el doctor Arena solía intercambiar ideas de orden científico y a quien recordaba con gran afecto, para tratarse de un profesional de correctos procedimientos y de gran visión.

En nuestro país y en el Uruguay se tenía conocimiento que en España el profesor Jaime Ferrán. preparaba una vacuna preventiva de la tuberculosis y tal era el entusiasmo que había despertado, que varios médicos, propiciaban su aplicación obligatoria.

En el mes de junio de 1923. fue presentado un proyecto de ley en el XV Congreso Internacional de Medicina por el cual se establecía el cumplimiento de vacunación antituberculosa en nuestro país, con la vacuna Ferran. Esto aumentó el interés del doctor Arena para

un más detalles la vacuna del maestro español y los resultados con la misma, la que tenía como fundamento las mutaciones sufrían los gérmenes del género coli-tifus o las productoras de tífus hemorrágicas. A estas bacterias no ácido resistentes las denominaba “Alpha” que en transformación progresiva pasan a la “Beta” y luego a la “Gamma” o bacilo de Koch. Este a su vez sufre una mutación regresiva, llegando primero a la faz «Delta» y luego a la «Epsilon».

• A pesar de que su misión principal era atender a las personas por perros rabiosos o sospechosos de estar atacados por el tífus, el doctor Arena, sacrificando las horas dedicadas al estudio y la distracción, inició el estudio con la vacuna Ferran que fue facilitada por el doctor Juan F. Vaccarezza.

• El 4 de diciembre de 1923 sorprendentemente recibió a tres diputados que eran miembros de la Comisión de Presupuesto de la Cámara de Diputados de la Provincia de Buenos Aires. Eran los señores Alejandro Maino, José P. Baliño y Fabián Onzari.

En ese momento estaba haciendo la necropsia de un cobayo infectado con la vacuna Ferran, intentando comprobar su estado inmune frente a la tuberculosis, por inoculación de bacilos de Koch vivos.

Los señores diputados le hicieron varias preguntas, respondiéndole que el cobayo que tenían ante su vista no había muerto de rabia, que era un ensayo hecho con la vacuna Ferrán, preventiva de la tuberculosis, pero que lamentablemente por las lesiones que observaron en los órganos, deducía que no había tenido resistencia como para evitar el ataque de bacilos virulentos.

• De los diputados lo invitó ir a España para que continuara sus investigaciones para lo cual al tratarse el presupuesto del año 1924, se le otorgó una partida a fin que cumpliera sus propósitos, el doctor Arena aceptó ese inesperado ofrecimiento, y al tratarse el presupuesto del año 1924 en la sesión realizada en la Cámara de Diputados el 23 de enero, el señor Baliño dijo: “Hacer referencia a esta leyenda “Para estudios de bacteriología en laboratorios europeos” yo fui con el señor diputado el día de mañana a visitar el dispensario de lactantes que allí funciona en esa circunstancia nos enteramos que estaba en su laboratorio el doctor del instituto antirrábico con su personal y aprovechamos esa oportunidad para ver el trabajo que realizaba. Allí conversamos con el director, que resultó ser el doctor Andrés R. Arena, bacteriólogo.

Conversando con ese profesional, supe que estaba haciendo ensayos sobre aplicación de una vacuna que anda usándose por el mundo y ensayándose en diversas partes, por medio de la cual se trata de combatir el peligro de la tuberculosis”.

Agrega luego que tenía conocimiento que el doctor Ferrán era el preparador de la vacuna que lleva su nombre y que en nuestro país el doctor Juan F. Vaccarezza había realizado investigaciones con la misma.

Después de una serie de consideraciones dice “Al retirarnos de allí convinimos con el señor diputado Maino, de que si el gobierno de la provincia a quien deseaba enviar a Europa a hacer estudios era al doctor Arena (a quien yo veía por primera vez y no conocía ni he vuelto a ver, pero del cual había oído hablar con entusiasmo y conocimiento de estos trabajos del doctor Ferrán), si era a aquel bacteriólogo a quien se encargara ir a Europa para perfeccionarlos, incluiremos en el proyecto de presupuesto una partida con la leyenda: «para estudios de tai naturaleza, en Europa a cargo del doctor Andrés R. Arena, 20.000 pesos»”.

En las pruebas de imprenta figuraba la leyenda tal como la había prepuesto el diputado Bal)ño. pero con gran sorpresa se enteró por el despacho definitivamente impreso que la leyenda había sido modificada, suprimiendo el nombre del doctor Arena y aumentando la partida a 25.000 pesos.

Por tal motivo fundamentó que no votaría ese gasto, porque si bien todavía no se podía juzgar definitivamente a’ la vacuna Ferrán sabía que el doctor Vaccarezza había vacunado muchas personas con buen resultado.

El diputado Maino se adhiere a los conceptos vertidos por el diputado Baliño, y que en la visita que hicieron al instituto bacteriológico “tuvieron oportunidad de conocer a dos meritorios investigadores que se ocupaban de estos estudios sobre la vacuna antituberculosa. Uno de ellos el jefe del instituto, doctor Arena, nos explicó la labor de investigación que realizaban, cómo habían logrado aislar el principio del bacilo hablando en términos profanos y nos habló de las esperanzas que tenían de llegar a encontrar el modo de curar esa terrible enfermedad que es la tuberculosis. «No creo necesario señor presidente, entrar en consideraciones extensas para recordar los horrores de la tuberculosis y basta la sola mención de la cifra bastante ilustrativa de que en la Capital Federal hay cien mil tuberculosos. Escuchando al doctor Arena, pensamos que tal vez esta era una oportunidad para

que la provincia de Buenos Aires tuviera el honor de encontrar la solución de este problema, ayudando a un triunfo de la ciencia»”.

“Nos habló luego el doctor Arena de que proyectaba un viaje a Europa para perfeccionar sus investigaciones, para lo cual el poder ejecutivo de la provincia le había ofrecido una pequeña cantidad, creo que de diez mil pesos. Y eso no me alcanza, nos dijo. No se si está presente el doctor Arena, pero aunque no estoy autorizado, yo creo oportuno repetir sus manifestaciones aunque de índole privada. Como no me alcanza —nos dijo— voy a vender una casita, que ya tengo hipotecada y con el sobrante después de cubrir la hipoteca, aumentaré esa cantidad que me va entregar el poder ejecutivo, me voy a Europa a completar mis estudios y ponerme en contacto con el doctor Ferrán”.

“Cuando el doctor Arena me habló de vender su casita, pasó como un relámpago por mi mente la visión de aquella reina de España que a falta de dinero y de otros medios para conseguirlo, se desprendió de sus joyas y alhajas para contribuir a una magna empresa que terminó con el descubrimiento de América.”

“También recordé en ese instante otro hecho histórico: el de aquel obrero francés que estaba buscando la forma de vitrificar —me parece— la cubierta de porcelana y no hallando la suficiente cantidad de combustible necesaria para intensificar la hoguera, arrancó ante la estupefacción de su esposa e hijos espantados, los tirantes que sostenían el techo de su casa para arrojarlos al horno.” “Ante la admiración de los suyos que lo creyeran loco, el fenómeno que ansiosamente esperaba se produjo.”

El 25 de enero de 1924, tuvo entrada en la Cámara de Senadores ía ley N^o 3799 la cual fue sancionada por unanimidad el día 29 del mismo mes. quedando así aprobado el viaje a Europa del doctor Arena.

Pocos días después fue llamado por el señor ministro doctor Antonio Rodríguez Jáuregui, anticipándole que la partida de dinero votada para su viaje había sido dividida y que solo le entregarían diez mil pesos.

El doctor Arena sin inmutarse y con toda tranquilidad renunció de inmediato a cumplir con su proyectado viaje, pero el señor ministro lo invitó a que fuera, que en caso necesario se le giraría una partida de refuerzo, que no debía abandonar las investigaciones iniciadas y que era la oportunidad de continuarlas con el doctor Ferrán. motivos que hicieran que el doctor Arena aceptara lo propuesto.

El 24 de mayo de 1924. inició su viaje en el barco de carga “Bell Isle” que tenía algunos camarotes.

Desembarcó en Vigo y luego pasó a Barcelona siendo recibido por el doctor Ferrán con la mayor deferencia. El maestro español puso a su disposición un pequeño laboratorio y un ayudante para que trabajara según sus hábitos. El laboratorio “Jaime Ferrán” estaba ubicado en La Segrera y el doctor Arena con su señora esposa e hijo . se alojaban en la casa de unos pescadores, situada en Badalona. lugar situado cerca al laboratorio.

Después de cinco meses de intenso trabajo no pudo aislar las formas bacilares “Alpha” y “Epsilon” llamadas así por el doctor Ferrán y que eran los componentes de su vacuna antituberculosa.

Mientras estaba en La Segrera continuaba interesándose sobre la vacuna B. C. G.. vacuna que según las publicaciones de Calmette y Guerin y sus colaboradores, era aplicada a los niños, al mono y a varias especies animales con resultados muy satisfactorios.

Con la ayuda económica que le facilitara un familiar, que accidentalmente estaba en Barcelona y sus escasos ahorros, se trasladó hasta el Instituto Pasteur de Paris, llevando una carta de presentación que le diera el doctor Ferrán.

Fue recibido por el doctor Roux director del Instituto Pasteur. quien le facilitó lo necesario para que presenciara la preparación de la vacuna B. C. G.

En el Instituto Pasteur tuvo oportunidad de conocer a los doctores Negre. Calmette y Guerin.

El doctor Calmette lo invitó a que preparara una partida de vacuna y cuando la terminó lo felicitó y le obsequió una cepa, para que la trajera a la Argentina pero con la condición “que la vacuna debía otorgarse gratuitamente y los cultivos debían facilitarse para quienes los solicitaran para realizar experiencias o investigaciones¹”.

Está demás decir que el doctor Arena cumplió con la condición dicha por Calmette.

Su estadía en el Instituto Pasteur fue solamente de ocho días.

Como no conocía la fecha de partida del barco en el cual regresaría a nuestro país, Calmette le facilitó medios de cultivos, como también otro con B. C. G. para que se lo entregara al profesor Ferrán.

Regresó en el buque “Santa Isabel” y durante el viaje efectuó trasplantes del bacilo biliado. Para que esos nuevos cultivos estuvieran en ambiente adecuado los puso en un lugar de la sala de máquinas donde la temperatura era próxima a los 38°C.

Al llegar a Buenos Aires los entregó a su gran amigo y colaborador que era el médico veterinario doctor Víctor Pessacq.

En el Instituto Bacteriológico de La Plata, inició la preparación de la vacuna B. C. G. entregando las primeras dosis al doctor Antonio Igartua, quien las dio a treinta niños en la Maternidad de la Escuela de Parteras de la Plata.

Esto acaeció en el año 1925 y es necesario destacarlo con particular vehemencia porque al doctor Arena le corresponde el honor y la satisfacción de ser el primer médico veterinario que en América Latina preparó la vacuna B. C. G. y al doctor Igartúa los mismos méritos porque de acuerdo a un plan de trabajo ¡preestablecido, inició la inmunización del hombre para prevenirlo del flagelo que tal vez producía más víctimas.

Decía el doctor Arena que publicados en revistas científicas los resultados obtenidos con el B. C. G., la vacuna le fue solicitada por varios médicos entre los que recordaba a los doctores Alejandro Raimondi, Gumercindo Sayago y B. Viccinanza.

Entre los importantes trabajos que publicó referente a los resultados obtenidos con el B. C. G. debe ser citado el que envió al profesor Sergent, leído en la Academia de Medicina de París el 20 de noviembre de 1928.

En el mismo decía que, desde 1925 hasta 1928 habían sido vacunados 715 niños por el doctor Alejandro Raimondi, director del hospital Tornú, donde existía una maternidad especial para las señoras tuberculosas.

Los lactantes vacunados fueron separados de sus madres, no comprobando posteriormente ninguna muerte por bacilosis.

Igual observación, fue hecha por los doctores Oscar Bonfiglio de Ramallo. Rueda de Rosario y Tories y Sazama de Córdoba. Se refiere luego a experiencias hechas en cobayos y en lechones como a los resultados obtenidos por los doctores Santiago Quiroga. Abel Rottgardt y Rafael Scasso que vacunaron con B. C. G. algunos lechones y luego resistieron la descarga de bacilos de origen aviar de virulencia normal.

El doctor Arena termina su comunicación con el siguiente párrafo “se puede entonces afirmar que el B. C. G. no solamente es inofensivo para el niño, para el cobayo y para los lechones. sino que manifiesta eficaz para preservar a los niños y a los lechones de infecciones virulentas, naturales y artificiales”.

En el año 1929 fue comisionado para observar la organización de institutos bacteriológicos y laboratorios para el estudio del virus de la fiebre aftosa.

Cumpliendo con su cometido visitó España. Portugal. Alemania e Inglaterra pasando luego al Instituto Pasteur de Paris, donde se dedicó a la investigación del antígeno preparado con el B. C. G.

Trabajaba con el mayor entusiasmo cuando extraoficialmente recibe la noticia de su cesantía como Director del Instituto Bacteriológico de la provincia de Buenos Aires, no recibiendo nunca, la comunicación oficial correspondiente.

Se enteró de su situación con el estupor que es de imaginar. No sabía como comunicárselo al director del Instituto Pasteur doctor Emilio Roux y al subdirector doctor Alberto Calmette. No obstante su aflicción, se llamó a la realidad, les contó lo que ocurría y que por consiguiente debía regresar a Buenos Aires. El doctor Roux con extrañeza y asombro le dijo “¿cómo, en su país emplean ese procedimiento con los científicos que se dedican al estudio y a la investigación?” ofreciéndole de inmediato un cargo para que continuara trabajando con ellos.

El doctor Arena prefirió volver a su patria y con gran pesadumbre abandonó sus investigaciones. El afecto que supo conquistar por su condición de estudioso, de investigador y de caballero fue motivo para que dejara un grato recuerdo en el Instituto Pasteur.

En la Presidencia de la Nación el día 9 de diciembre de 1930 fue recibida una carta fechada en Paris el 2 de octubre del mismo año y que decía:

“A su Excelencia Señor Uriburu
Presidente de la República Argentina
Buenos Aires

Señor Presidente

Permitid a los hombres de ciencia francesa que dirigen el Instituto Pasteur solicitar un requerimiento.

El Dr. Arena, que era Director del Instituto Bacteriológico de la Dirección de Higiene de La Plata, había obtenido del Gobierno Argentino, una misión de estudio que le ha permitido trabajar durante un año en nuestros laboratorios. El ha efectuado investigaciones de un gran interés y de una incontestable utilidad práctica para

vuestro país. Una parte importante de esas investigaciones han sido desde ese momento objeto de publicaciones en nuestras Sociedades Científicas Francesas. Ellas fueron acogidas con gran simpatía por el mundo docto.

El Dr. Arena está además puesto perfectamente al corriente de las técnicas pastorianas y principalmente de la vacuna B.C.G. preventiva de la tuberculosis. Está en condiciones de introducir y de asegurar en Argentina la difusión de esa vacuna que contribuye en todas partes donde se la emplea, a reducir en una notable proporción, la mortalidad general infantil.

El Dr. Arena es un erudito desinteresado, de una alta probidad, cuyos trabajos hacen honor a su país y a la ciencia. El es ajeno a la política y se consagra enteramente a sus investigaciones.

Nos hemos informado con pena que acaba de ser relevado de sus funciones de director del Instituto Bacteriológico de la Dirección de Higiene de La Plata.

Nos dignamos permitirnos de enviarle una súplica en su favor.

Si le es posible de reintegrarlo en su cargo, él lo desempeñará, estamos seguros, a vuestra entera satisfacción y su obra científica hará el más grande honor a la República Argentina.

Permitidnos agregar Señor Presidente las seguridades de nuestra más alta consideración.

Dr. Roux - Dr. Calmette.”

El general Uriburu de inmediato hizo citar al doctor Arena a su despacho, ofreciéndole que escogiera en qué laboratorio o instituto deseaba continuar sus experiencias y al entregarle, la petición que le fuera hecha desde París le dijo “que la guardara para sus hijos con la mejor condecoración que podía desear”.

El doctor Arena optó por el Instituto Malbrán. En el mes de mayo de 1931 fue nombrado jefe del laboratorio B.C.G. retirándose del mismo en diciembre de 1936.

A continuación pasó a ser jefe de investigaciones bacteriológicas del Instituto de Tisiología de la Universidad de Córdoba, donde se dedicó a cumplir con la misión que se le confiara y a la preparación de la vacuna B.C.G., cargo al que renunció en 1940.

Algunos de los trabajos científicos publicados sobre el bacilo de Koch y el B.C.G., fueron hechos en colaboración con los doctores A. Cetrángolo, Celso Arellano, J. Gómez. A. Brisco Capurro, R. Schwartz y otros.

En pocas palabras narraré una anécdota en la que el doctor Arena tuvo especial participación.

Algunos médicos no eran partidarios de la vacuna B.C.G. y menos cuando se la administraba por vía oral.

Durante su estadía en Córdoba, fueron vacunados numerosos lactantes. los que al poco tiempo enfermaron y algunos murieron con lesiones de gastro enteritis.

Para los adversarios de la vacuna, el responsable de ese accidente era el bacilo biliado.

En una mesa redonda formada para debatir tan delicado aparente tema, con la seguridad de quien está convencido de sus procedimientos. el doctor Arena informó a los presentes, que el B.C.G. dado a los niños no podía ser el causante de las muertes, porque deliberadamente había sido esterilizado, citando al médico comisionado para que así procediera, y que la búsqueda de la flora microbiana causante de las gastro enteritis le revelaron la presencia de gérmenes virulentos en ese tipo de afecciones.

A consecuencia de esto, rápidamente dio con la causal de ese hecho tan desagradable.

En el año 1938 a solicitud del Ministerio de Salud Pública de Chile, fue designado por la Universidad Nacional de Córdoba, para desarrollar un ciclo de conferencias sobre bacteriología de la tuberculosis y organizar el laboratorio para la preparación de la vacuna B.C.G. en el Instituto Bacteriológico de Santiago.

Posteriormente fue designado Consultor de la O. M. S. para organizar laboratrios de B.C.G. en Lima. Guayaquil y Méjico.

En agosto de 1957 fue nombrado por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de nuestro país, Asesor Técnico Científico en materia de vacuna y vacunación antituberculosa y Técnico Científico. cargos que los desempeñó "ad-honorem".

En 1960. fue contratado per el mismo ministerio para actuar en la Campaña de vacunación antituberculosa, pasando luego a ser asesor de la vacuna B.C.G. en el Instituto Malbrán. Aquí tuvo actuación muy meritoria, porque a la vez que actualizó la técnica de preparación de la vacuna, contribuyó a que se construyera el laboratorio con todos los recaudos que exige la preparación de la precitada vacuna.

También redactó las bases para el proyecto sobre "Requerimientos mínimos sobre vacuna B.C.G."

En el mes de abril de 1962. fue declarado prescindible, sin conocer los motivos, del cargo rentado, pero quedaba en vigencia el nombramiento "ad-honorem"

Cuando comentábamos esa dualidad de criterio de parte de quien emanaban esas resoluciones, sostenía que si era prescindible con remuneración, la misma dificultad tenía que existir para desempeñarse honorariamente.

En julio de 1962 elevó su renuncia en la que decía: "Mi determinación se debe a la imposibilidad de continuar con la responsabilidad de la producción de vacuna en la División B.C.G. del Instituto Nacional de Microbiología, dado que en la selección realizada se ha eliminado de dicha división, sin mi intervención, a personas que eran por ahora imprescindibles para llevar a feliz término no sólo la reorganización que se estaba efectuando, sino también la producción de vacuna debidamente controlada en la cantidad y calidad necesaria para el fiel cumplimiento de la ley N° 14837".

El 10 de setiembre del mismo año le es rechazada la renuncia al cargo de asesor "ad-honorem" de la División B.C.G. en base a los siguientes considerandos: "Que el alejamiento del doctor Arena significaría una sensible pérdida para el citado Instituto debido a sus relevantes condiciones de organizador, su conocimiento cabal del problema de preparación y control de la vacuna y sobre su larga experiencia en la materia.

Que por tal motivo y teniendo en cuenta que los servicios del citado profesional resultan imprescindibles en la marcha de una sección que exige un contralor riguroso y asesoramiento permanente es necesario que su dimisión sea rechazada. ' '

El 23 de octubre insiste en forma indeclinable sobre su renuncia. la que posteriormente le es aceptada.

Parecía que algo oculto, invisible pero pertinaz, actuaba desde la sombra para producir en sus sentimientos de hombre sano e íntegro. mellas para sumergirlo en el obscurecimiento. Pero su espíritu indomable no le permitía ceder ante lo adverso, por altas que fueran las vallas que atravesaran su camino y lo admirable era que siempre conservó su condición de humano, de sinceridad y de bondad.

Señoras y señores:

Actualmente existen en el mundo millones de hombres libres de tuberculosis y si la mayor parte de nuestros descendientes no son víctimas de esa enfermedad, se lo debemos a dos insignes e inolvida-

bles investigadores: al doctor Albert Calmette. médico y al doctor Camile Guerin, veterinario.

Hoy se cumple cincuenta años que por sugerencia del doctor Heill-Hallé, médico del hospital de la Charité, el maestro Calmette aplicó por primera vez a un niño la vacuna antituberculosa B.C.G., hijo de madre tuberculosa y que debía ser cuidado por su señora abuela, también bacilosa.

Los resultados favorables obtenidos con esa vacuna perduran hasta estos momentos, demostrado fehacientemente la profecía del doctor Calmette. cuando después de comprobar la acción protectora del bacilo biliado en bovinos sanos vacunados, que cohabitaban con animales tuberculosos dijo, en 1912 estando en Lille “Y yo me atrevería a decir que no me parece imposible, que algún día alcance a proponer la vacunación en los niños”.

Debemos igualmente reconocer y agradecer al doctor Andrés R. Arena que con aguda visión de futuro y con exacta comprensión de su responsabilidad trajo a nuestro país la primera cepa de B.C.G. para vacunar a los lactantes.

Y esto es debido a que el doctor Arena buscaba en sus investigaciones lo más puro de lo existente, pues su finalidad era explicar en sus conclusiones los motivos que lo inducían a desentrañar incógnitas y explicar luego la repetición de lo peligroso o desagradable.

Por su intuición intelectual llegaba a razonamientos concretos, consecuencia de sus profundos pensamientos, puesto que si nos detenemos a pensar, por este camino podremos dicemir cuál es el sendero que nos conduce al error, a la verdad aparente o al acierto.

Vivía preocupado porque a veces creía, que estamos en un mundo insensible, insensibilidad a la que siempre acompaña la observación banal, superficial, interesada y hasta egoísta, lo que nos hace permanecer en un ambiente equivocado, erróneo, lleno de falsas ilusiones.

No era partidario de la enemistad, de la incomprensión y en las conversaciones que con frecuencia teníamos, manifestaba que en las investigaciones como en el comportamiento diario se debía seguir la ruta de lo inteligible que involucra auténticas realidades y a la esencia más límpida de la verdad.

Era gran cultor del arte de la pintura y en sus lienzos, plasma-ba con singular maestría motivos de su imaginación o que tomaba del natural.

Cuando me refería lo que le ocurrió invariablemente sus palabras dichas con satisfacción y orgullo eran: “nuestro país fue el primero de América que utilizó la vacuna de Calmette y Guerin”.

La Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria, ha dispuesto recordar en este día el fausto acontecimiento que marcó el comienzo de una etapa en la lucha contra la llamada en una época la “peste blanca”, etapa que comenzó el 1° de julio de 1921 por la experiencia científica de Calmette y Guerin y por la comprensión de Heill-Hallé.

Igualmente ha dispuesto rendir un sentido homenaje a la memoria del distinguido ex-académico de número doctor Andrés R. Arena por su condición de visionario positivo, altruista, estudioso y caballero.

Siempre estaba dispuesto a dar consejos y a transmitir sus conocimientos adquiridos tras larga experiencia. De todo esto he sido uno de los tantos beneficiarios porque a su lado y durante su permanencia en el Instituto Malbrán, me enseñó con especial dedicación la preparación y el control de la vacuna B.C.G. hechos de los cuales considero un deber dejar constancia de mi mayor agradecimiento.

Me cupo el grande honor de ser designado para hacer uso de la palabra en este magnífico acto, y-digo magnífico porque gracias a vuestra imponderable presencia que colma ampliamente mi esperanza, he tenido oportunidad de dar a conocer los sinsabores y la satisfacción por que pasó un médico veterinario argentino, el doctor Arena, que sin claudicaciones se prodigó para el bien de la comunidad.