

“Instituto Veterinario Nacional”

Etiología de la Tuberculosis  
y  
prevención por el B. C. G.

por

J. Vidal

Técnico del Laboratorio municipal  
de Barcelona

C. López

Director del Instituto Veterinario  
Nacional



Cuenca — Talleres Tipográficos Ruiz de Lara — 1929

# Labor experimental

## Labor divulgadora

*El Instituto Veterinario Nacional, junto a la obra de elaboración de sueros y vacunas que sin apoyo alguno viene realizando como empresa patriótica, verifica la no menos interesante y valiosa de crear y difundir Ciencia. Tan sólo en lo que resta de año se publicarán cuatro o cinco trabajos de esta naturaleza.*

*Los Veterinarios, a quienes favorece este proceder por renovar y ampliar sus conocimientos tanto como por conquistar nuevos recursos terapéuticos y más clientela, deben ayudarnos empleando nuestros productos, cada vez más perfeccionados, de preferencia a otros. Verificándolo así, defienden sus intereses.*



## Etiología de la tuberculosis y prevención por el B. C. G.

POR

**J. Vidal**

Y

**C. López**

TÉCNICO DEL LABORATORIO MUNICIPAL  
DE BARCELONA

DIRECTOR DEL INSTITUTO VETERINARIO  
NACIONAL

En todas las manifestaciones de la vida intelectual llega un momento en que es forzoso o, por lo menos, de gran utilidad, suspender el trabajo de crear la labor investigadora, para reflexionar y situarse sólidamente. Son estos descansos, algo así como paradores, hostales del espíritu, donde éste reposa temporalmente, limpia el cerebro, se repara con nuevos materiales las energías gastadas y planea excursiones nuevas por las veredas o caminos apenas vislumbrados, en busca de hechos nuevos que, paulatina pero seguramente, nos vayan acercando al faro radiante de la verdad científica que ilumina el sendero, casi siempre tortuoso y sembrado de obstáculos, que a ella conduce.

Si esto es verdad y conveniente en general, cuando se trata de problemas de alto interés social, económico y sanitario como es el que nos proponemos plantear con toda amplitud y para cuya resolución se acumulan incesantemente materiales nuevos fruto de una experimentación amplia, ha de serlo en mayor grado.

Obliga también a esta labor el hecho de que los gobernantes o sus asesores, que debieran fomentar la investigación, o no se dan cuenta de la importancia que tiene en el progreso de las naciones, o creen, equivocadamente, ser exactamente igual hacer que decir, hablar que obrar, traducándose este nefasto espejismo en que toda o casi toda nuestra ciencia sea extranjera y en que los técnicos españoles, aun los más puros, necesiten recurrir a las cosas trilladas, a los hechos conocidos e importados, a la literatura científica.

Perdón por nuestra osadía. Seguramente el trabajo de síntesis de una materia requiere condiciones especiales de visión de conjunto y criterio limpio de

toda clase de prejuicios de doctrina que en el caso de tuberculosis es difícil de conseguir. De todas maneras confesamos sinceramente que nuestros juicios están desprovistos de pasión y confesamos también que nuestra labor es incompleta, ya que el número de trabajos sobre esta materia es abrumador.

Además, para tratarla en conjunto y en la forma que nos parece más aprovechable para el lector, necesitamos precisar la etiología de la tuberculosis delimitándola con claridad en lo que actualmente es posible, sin dar valor más que al hecho repetidamente comprobado y siempre presente que las cosas no son verdad porque a un investigador así le parezcan.

La naturaleza infecciosa de la tuberculosis quedó definitivamente establecida a consecuencia de los trabajos de inoculabilidad del tubérculo y materia caseosa verificados por Villemin (1868), permitiéndole afirmar que la tuberculosis era virulenta y específica, reconociendo por causa un agente inoculable, y del descubrimiento de Koch publicado en Mayo de 1882, en virtud del cual quedaba plenamente reconocida la existencia del parásito «visible y tangible» que se encuentra «en el cuerpo del hombre y animales y que no puede desenvolverse en el medio ambiente».

Del sinnúmero de trabajos llevados a cabo para precisar los caracteres morfológicos, estudios posibles por los métodos de coloración que Weigert había dado a conocer, merecen destacarse algunos, que explicándonos varios puntos oscuros, pueden considerarse precursores de los últimos hallazgos en cuanto a etiología de la tuberculosis.

El no teñirse uniformemente por quedar espacios claros entre los gránulos coloreados, hizo creer, el primero a Koch, en la existencia probable de esporos, demostrada errónea por comprobaciones posteriores, ya que no poseen ninguna de las características que admitimos en los esporos. Al señalar Krauss (1895) la presencia de los corpúsculos que Much (1908) había de considerar como granulaciones «gramófilas» de substancia protoplasmática con caracteres que se semejarían a la de los lipoides, y Spengler sus *splitter* o astillas, se vino también en conocimiento de que podían hallarse desligados de la cadena, libres en el medio y susceptibles de reproducir la forma clásica de bacilo, formas granulares que se dan con frecuencia en la tuberculosis bovina.

Conviene hacer presente que no todos están de acuerdo en la significación de las granulaciones, aunque las admitan. Junto a Betegli, que las considera como estado inicial del bacilo de Koch (1906), y Vinoll (1900), que veía en ellas los endosporos. Fontés en 1926 les considera elementos de naturaleza nuclear jugando papel importante en la reproducción, llegando algunos, como Sweany y Lange, a no admitir reproduzcan siempre la forma bacilar, o cuando menos, a verificarlo sin antes pasar por estados diversos, bien de formas móviles no ácido-resistentes y Gramnegativas, bien por un estado gonidial, después de la que germinarían como gránulos susceptibles, al ser inoculados, de producir una tuberculosis atípica. (Llamamos la atención del lector haciéndole ver que el recoger ideas no significa compartirlas.)

Por otra parte, junto a las formas bacilares y la en gránulos, se observarían otras mayores, verdaderamente gigantes (Mestchnikoff, Nocard, Roux, Klein, Fischel, etc.), especialmente en los cultivos viejos «formas alargadas, ramificadas, a menudo abultadas en forma de maza», por unos consideradas formas de involución semejantes a los *actinomyces* (Babes, Levaditi Schulte...), que Piery y Manfoul quisieron agrupar de los siguientes tipos reversibles al clásico: a) El bacilo tuberculoso puede aparecer homogéneo, es decir, regularmente teñido; b) El bacilo tuberculoso con todo y no parecer granuloso, está más o menos colo-

reado, según los puntos: está irregularmente teñido (¿forma segmentada?); c) En un cuerpo bacilar en el que se percibe netamente la limitación, se ve una alternancia de zonas claras y coloreadas (forma segmentada y mejor estriada); d) En otros casos, correspondiendo al bacilo paramoniliforme de Pery y Mandoul, se ven en el interior de una substancia ligeramente teñida que dibuja el contorno del bacilo gruesos granos intensamente coloreados; e) Las granulaciones están dispuestas en rosario, sin estar rodeadas de ninguna envoltura (Bezançon y Jony).

En el velo existirían: 1.º Una substancia formando una especie de esqueleto membraniforme y fibrilar *cianófila* no ácido-resistente. 2.º Una *fuchinófila* (bacilos propiamente dichos, más o menos largos, encerrando corpúsculos cromófilos violetas (ácido-resistentes). 3.º Corpúsculos gencianófilos, coloreables por el Gram en violeta negro, sea dispuestos en los bacilos, sea libres y tanto más abundantes cuanto más vieja es la cultura. (Bezançon y Philibert).

Por lo que hace referencia a las formas micelianas, las experiencias de F. Arloing y Dufour, obteniéndolas de cultura homóloga, y las de Karwacki (1928 y 1929) son verdaderamente sugestivas, ya que pueden conseguirse directamente de las siembras de los tejidos, obteniéndose *streptothrix*, que a su vez se convierten en bacilos ácido-resistentes.

No son menos interesantes las observaciones de Konovitch y Vidal en la cabra, con el B C G, quienes por inoculación al cobayo han observado, dicen, las diferentes transformaciones que las lisinas de los leucocitos provocan sobre el b. tuberculoso y que serían (1926):

Ziehl-Nielsen. Gram positivo. Clásico o típico.

Ziehl-Nielsen negativo. Gram positivo (gránulos de Much).

Ziehl y Gram negativo.

Los gránulos de Much sembrado en medio de Petroff se tornarían en bacilos típicos, o bien los de Kahn y Torrey, quienes afirman haber conseguido y estudiado el ciclo evolutivo del bacilo tuberculoso con técnica y características que el lector podrá estudiar en el *Bol. Ins. Pasteur*, 15-4-29, o en *Am. Review of Tuberculosis*.

Pero todo este polimorfismo, interesante sin duda, no puede considerarse como punto de partida de otras tantas mutaciones. Al contrario, todas eran reversibles a la forma tipo, y, por tanto, inestables, transitorias, acaso productos de adaptaciones diversas.

Cuando Ferrán afirmó haber encontrado afinidades estrechas entre ciertos gérmenes del grupo colitífico y el tuberculoso, proclamando las propiedades inmunizantes y aún curativas de éste al convertirse en saprófito, era natural causase sorpresa, mayormente siendo en el año 1897. También, aunque en menor grado ya, causó extrañeza, entre nosotros al menos, la labor de Ravetllat, el querido y admirado compañero, con su bacteria de ataque, labor continuada por el doctor Plá y colaboradores, entre los que destaca otro amigo y compañero, J. Gratacós.

Mas no habiéndose podido comprobar por los principales especialistas, es forzoso dejarla a un lado hasta el día que sus patrocinadores consigan la confirmación de que ahora carecen, quedando subsistente, aunque notablemente ampliada, como hemos visto anteriormente y veremos a continuación, lo que pudiéramos llamar etiología clásica.

#### ULTRAVIRUS TUBERCULOSO

Los primeros trabajos de Fontés, verificados en el año 1910, no alcanzaron éxito en el mundo científico, pero como la verdad siempre resultó más fuerte que todos los escepticismos, al fin se abrió paso, y en la actualidad son en

número elevado los trabajos comprobatorios de la existencia de una forma filtrable e invisible del bacilo tuberculoso, ensanchando de este modo la etiología de la enfermedad y tal vez modificando la profilaxis.

El experimento de Fontés consistió en filtrar por Berkefeld pus de abscesos en el que encontraba corpúsculos, obteniendo por inoculación al cobayo la lenta hipertrofia de los ganglios linfáticos con presencia en su pulpa del bacilo de Koch, aunque el organismo no presentaba lesiones específicas.

El descubrimiento de Fontés, que ha sido comprobado por numerosos investigadores y, por tanto, es ya de un valor definitivo, resultaría completo por las investigaciones de Vaudremer, Bezançon y Hauduroy, quienes han conseguido demostrar la filtrabilidad del bacilo tuberculoso *in vitro*. Siembran el bacilo tuberculoso en medios de cultivo no habituales, es decir, modifican la composición de sus sustancias nutritivas y obtienen unas formas anormales completamente distintas de las clásicas y que pasan las bujías L3 y, aunque difícilmente, consiguen cultivar en serie. Desde luego la siembra en medios normales y la inoculación va seguida del retorno a la forma clásica bacilar ácido-resistente. Pero uno de estos investigadores, Hauduroy, concreta sus dudas en estas palabras: «Sería interesante seguir estos ensayos modificando un poco, a ser posible, las técnicas seguidas. Se puede objetar si los fracasos obtenidos, las irregularidades en la filtración no son causadas simplemente por la acidez demasiado elevada del líquido que se filtra. No hay que olvidar, en efecto, el papel de la acidez y alcalinidad en la técnica de la filtración».

A este propósito es interesante recordar el trabajo de Kramer. (Bacterial filters, 1927.) Este autor ha estudiado los componentes de las bujías corrientes, que son diversos silicatos, sustancias dotadas de carga eléctrica negativa. Sustituye este material por otro de carga positiva (carbonato de cal y magnesia) y observa que diversas sustancias que antes atravesaban los filtros, ahora son retenidas y viceversa.

Posiblemente los cambios acentuados de reacción de los medios de cultivo modifican las propiedades filtrantes de las bujías.

Varios han sido los intentos de la obtención del ultravirus a partir de los cultivos, y si bien no todos se han seguido de resultados favorables, algunos merecen tenerse presentes.

Potter, por ejemplo, filtra por bujía L2 culturas de tipo aviar consiguiendo por inoculación subcutánea o intravenosa de 40 a 50 c. c. la aparición de lesiones tuberculosas, aunque fracasó con cantidades menores.

Toganoff filtra también cultivos de Koch en medios glicerizados y no glicerizados, obteniendo un sólo resultado positivo por lo que la presencia de bacilos típicos en los filtrados se refiere. La inoculación de los filtrados no se sigue de lesiones en el sitio de inoculación ni hipertrofia ganglionar, mas sí encuentra bacilos ácido-resistentes en los ganglios y uno de los cobayos presentó en los pulmones tubérculos grisáceos constituidos por masas de células redondas y epitelioides teniendo los caracteres de los tubérculos específicos.

Sanctis Monaldi dice que solamente los filtrados de bacilos tuberculosos obran sobre la fórmula hemoleucocitaria determinando en el cobayo una anemia de tipo secundario con disminución de leucocitos neutrófilos y eosinófilos y con aumento de linfocitos y monocitos, con desviación a la izquierda de la fórmula de Arneth (1), modificaciones a su juicio debidas al ultravirus.

(1) *Esquema de Arneth*.—«Si estudiamos con detenimiento las formas de granulocitos neutrófilos (método May Grunwald-Giemsa) veremos en seguida que se pueden establecer netas diferencias en cuanto a la lobulación de los núcleos: encontramos, en efecto, granulo-

Valtis dice que en los filtrados de cultivos y en el culot de la centrifugación prolongada, aun no viéndose nada al microscopio, existen formas filtrantes capaces de atravesar la placenta sana. Inoculados al cobayo provocan una infección algunas veces pasajera y de tipo especial, engendrando la sensibilidad a la tuberculina intradérmica y un cierto grado de inmunidad contra la infección virulenta de mediana intensidad. Los bacilos ácido-resistentes que proceden de los elementos filtrantes representarían un estado más avanzado de desenvolvimiento, con virulencia debilitada hasta un grado que no se exalta después de pases sucesivos, aunque últimamente Saenz afirma la posibilidad de conseguir el retorno a la virulencia primitiva inoculando los ganglios de los animales a las cuatro o cinco semanas, época en que la proliferación bacilar en estos órganos está en el máximo. De esta suerte, al tercer pase consiguen lesiones caseosas del mismo tipo del bacilo, del cual procedía el virus filtrable inoculado. También a causa de una supuración local los elementos bacilares contenidos en el pus son susceptibles de hacerse virulentos y engendrar una tuberculosis de tipo particular, de evolución lenta, caracterizada por lesiones ganglionares acentuadas y esclerosadas y por lesiones viscerales discretas en las que se encuentran, como en las lesiones ganglionares, bacilos tuberculosos.

Muchos investigadores cual Arloing, Dufourt, etc., han comprobado la existencia de elementos filtrables en los cultivos por inoculación al cobayo sin conseguir su cultivo; pero, como no podía menos tratándose de los primeros pasos en las cuestiones biológicas, no falta la nota discordante, pues Cooper y Petroff afirman recientemente la posibilidad de cultivar el b. tuberculoso sembrando sobre medios apropiados los filtrados de cultivos puros y los filtrados de esputos. Y lo que es más notable. Los cobayos inoculados con estos filtrados no darían lesión alguna específica, pero en el 36 por 100 de los casos se encontrarían bacilos ácido-resistentes en los ganglios linfáticos; ¡el 33 por 100 de los cobayos testigos, esto es, casi el mismo número que el anterior presentarían igualmente en sus ganglios ácido-resistentes idénticos a los del grupo anterior!

Igualmente que en los cultivos, ha sido demostrada de una manera que no deja lugar a dudas, la presencia de un ultravirus tuberculoso en los líquidos orgánicos, secreciones, etc., de enfermos.

Nelis, por ejemplo, consiguió encontrarle en la orina; Weber, en el líquido de pneumotórax artificial por bujía (L 2); Nasta, en las pleuresias serofibrinosas; Sergent Priboiano en ciertas ascitis; Lesbouyries y Verge, en la tuberculosis canina; y por no ser pesados, los siguientes en fetos, leches, sangres, esputos, etcétera: Calmette, Valtis y Lacomme; Floyd y Herrich; Calmette, J. Valtis, L. Nègre y A. Bouquet; Armand-Delille, Saenz y Bertrand, Popper y Raileanu; Valtis; Tugounoff; Bonciu y Yonesco; Arloing y Dufourt; Karout; Durand, Benda y Kourilsky, Rossi; Saenz; Sanctis Monaldi; Priboiano y Lacomme, Cherchauski; Zechnovizer y Karout.

No es posible, en virtud de tantas demostraciones, dudar de la existencia de este nuevo elemento tuberculoso, y podríamos preguntarnos con Calmette: «¿Qué

citos neutrófilos con núcleo sencillamente dispuesto en herradura; otros con núcleo claramente bilobulado, en los cuales la forma en herradura del núcleo ha sufrido, por tanto, una estrangulación; otros en que el núcleo aparece trilobulado; un cuarto grupo de estos granulocitos presenta núcleos tetralobulados, con cuatro evidentes lóbulos separados, y, finalmente, un quinto grupo posee núcleos pentalobulados.

»La proporción de las formas de granulocitos que corresponden a tales grupos A, B, C, D, E, no es casual, sino caso constante en la sangre normal, y sus variaciones merecen ser estudiadas con detenimiento, desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico, siguiendo para ello las normas de Arneth (esquema neutrófilo de Arneth) (Pittaluga).

son esos elementos derivados del bacilo de Koch tan pequeños que pasan a través de los filtros de porcelana porosa de los que sólo muy excepcionalmente se han podido obtener en los medios artificiales un cultivo que da formas normales ácido-resistentes y que están manifiestamente dotados de menor virulencia que los bacilos auténticos, puesto que no determinan más que raramente verdaderas lesiones tuberculosas, y que de ordinario sus efectos patógenos se limitan a una tumefacción más o menos intensa del sistema linfático hasta cuando se reproducen los ganglios y originan formas granulosas o netamente bacilares coloreables por el Ziehl?»

Aunque no todos estén de acuerdo en la caracterización, podría ésta intentarse diciendo: Se trata de un virus que atraviesa las bujías de porcelana; que es invisible, incultivable, no produce chancro de inoculación y da lugar a un tipo especial de tuberculosis ganglionar con presentación del b. de Koch en la forma clásica de ácido-alcohol-resistente.

Para Zechnovizer y Karout, el virus filtrante sería una especie de biógeno tuberculoso más que un virus filtrable verdad. Otros han supuesto que este virus no sería más que una infección provocada por bacilos de Koch que pasarían los filtros y que por su reducido número escaparían a la bacteriología y serían incapaces de formar colonias, si bien investigaciones posteriores de Lewenthal y Valtis han demostrado que es suficiente un solo bacilo para provocar una tuberculosis de tipo clásico, con lesiones macroscópicas y reinoculable.

Por otra parte, los ganglios que contienen bacilo de Koch procedentes de virus filtrables, provocan al cobayo lesiones del mismo tipo y sólo a favor de varios pases o supuraciones accidentales llegan a producir formas caseosas, pero siempre atípicas.

El estudio del período alérgico en los cobayos inoculados con virus filtrante ofrece también características especiales. Copper y Raileano han demostrado, que la sensibilidad de estos cobayos a la inoculación de filtrados calentados una hora a 60° es anterior a la sensibilidad a la tuberculina. Para estos autores sería una prueba específica de una infección activa por virus tuberculoso filtrante.

No es posible, por ser prematuro, toda vez que se está en el período constructivo, obtener conclusiones definitivas, y por esta razón solamente vamos a dar los epígrafes de las enseñanzas que parecen cosa conseguida, deteniéndonos más en las de orden higiénico.

Desde luego, según trabajos de Arloing y Dufourt, el virus tuberculoso posee como el bacilo una virulencia esencialmente variable, no existiendo todo el estrecho paralelismo que debiera entre la virulencia de los bacilos retirados de las lesiones o cultivados y aquella de los elementos filtrables de que proceden. El virus tuberculoso se conserva en los esputos y pus suficiente tiempo, al menos cuarenta y tres días, para que merezca la pena de ser tenido en cuenta aunque sea lábil. Su transformación en bacilo, aunque sea tardía, resulta positiva (Durand, Benda y Kowlivsky). H. Saenz (2-3-29), afirma haber conseguido in vivo de ultravirus no tuberculígeno la transformación en bacilos virulentos tuberculígenos. Para ello, partiendo de filtrados de órganos tuberculosos obtuvo al primer pase en el cobayo la tumefacción ganglionar con presencia de bacilos ácido-resistentes. Después por reinoculaciones sucesivas obtuvo al tercer pase una tuberculosis generalizada típica. Esto le permite afirmar que la infección provocada por los filtrados, es una infección verdad, pero transitiva, que puede curar como también terminar, por pases, en bacilos típicos con la virulencia inicial, como ya lo demostraron Valtis, Arloing, Dupont y otros, cuando las reinoculaciones sucesivas son hechas a intervalos de cuatro a cinco semanas, es decir,



durante el período que los órganos encierran en mayor abundancia los gérmenes ácido-resistentes, según apuntamos anteriormente.

Varios investigadores han observado la curación de cobayos infectados con virus filtrante. En este caso curación equivale a aumento de peso y desaparición de alergia por filtrado y tuberculina.

No parece que la cuestión esté resuelta. Valtis afirma ser posible la consecución de un cierto grado de inmunidad. Arloing y Thevenot llegan a concluir «que el virus tuberculoso filtrante puede en ciertas condiciones y de una manera manifiesta oponerse a la infección por un bacilo ácido-resistente normal, aunque sea muy virulento».

«La resistencia conferida al organismo del cobayo es tanto más marcada cuanto más a menudo y repetidas son las inyecciones. Así con la segunda experiencia se nota, no solamente una supervivencia muy prolongada de los animales tratados por los filtrados, sino que las lesiones presentadas por los sujetos al momento de su muerte son infinitamente menos acusadas que las de los testigos.»

En cambio, Popper y Baileanu no han conseguido el menor éxito, por lo que el valor terapéutico que pudiera aprovecharse de estos descubrimientos, queda francamente enigmático, no pudiendo aventurarse uno a insinuar, como decía Calmette, y parece lógico esperar, si en los filtrables hay material vacunante utilizable.

Un interesante problema ha sido puesto en claro. El hecho de encontrarse fetos con lesiones más o menos discretas de tuberculosis, planteaba la cuestión de la herencia y de la contaminación placentaria.

Experimentos de Calmette, Valtis, Nègre y Boquet primero, y posteriormente con Lacomme, han aclarado grandemente el problema.

Cobayas en gestación, inoculadas con virus filtrante, han dado hijos en cuyos ganglios se ha encontrado la presencia de bacilos de Koch, clásicos, sin lesiones caseosas.

La infección transplacentaria-escríban parece realizarse de una manera particularmente intensa del tercero al sexto mes de gestación en alas hembras atacadas de tuberculosis evolutiva, sobre todo pulmonar omenígea.

Popper, Hoboiano y Raileano, evidenciaron reacciones positivas en recién nacidos, empleando los filtrados y cuyas madres reaccionaron francamente a la tuberculina sin presentar manifestaciones clínicas de tuberculosis.

Apoyándose en estos experimentos puede, por tanto, afirmarse, que la placenta, y sin que por ello pierda su integridad fisiológica, deja pasar el virus tuberculoso y es causa de infecciones intraplacentarias compatibles con la vida si la intensidad de la infección no es mucha, porque en este caso viene la muerte del feto o del recién nacido en las primeras semanas de vida. Sin lesiones macroscópicas. Desde este punto de vista, las contaminaciones intraplacentarias con focos de tuberculosis clásica, caseosa, etc., reconocerían por causa las lesiones placentarias, que darían paso a las formas bacilares.

Por último, insistiremos en lo dicho incidentalmente en el párrafo anterior recalcando que el virus filtrante tuberculoso puede encontrarse en la sangre sin existir formas bacilares y aun coincidiendo con ellas; en la leche de mama tuberculosa, etc. Inclusive hay una forma antebacilar virulenta de la tuberculosis (Durand, Kourilski y Benda) (1928) que posiblemente estará relacionada con el ultravirus. Mas, hagamos punto, en espera de nuevos hechos, que depurando lo actual y abriendo nuevos horizontes, vayan dándonos las enseñanzas prácticas que tan ansiadamente se buscan para prevenir o curar la tuberculosis.

## PRIMEROS ENSAYOS DE VACUNACIÓN

El gran problema de la profilaxis antituberculosa adquiere en España excepcional importancia, dada nuestra manera de responder á los dictados de la legislación. Pensar en vista de ello, que ha de ser labor fructífera el sistema de lucha a base de disposiciones en la *Gaceta* y circulares en los *Boletines oficiales*, es no haber comprendido que el verdadero camino está en la higiene directa, aquélla que tiende a provocar en su interior un estado de hiperinmunización. De ahí que siempre hayamos preconizado como hecha para España la frase célebre de Wright: «el Médico del futuro será un inmunizador».

Y debemos tender a ello sobre todas las cosas de higiene, aun no siendo imprescindible mantener en el organismo el estado de inmunidad activa, permanente y bien manifiesto revelable por anticuerpos, propiedades defensoras de los tejidos, reacciones alérgicas, falta de apetencia en las células de elección, etcétera, por el hecho de que, aunque hubiese desaparecido o fuese cuando menos indemostrable por los medios de que actualmente disponemos, es un hecho que, tanto a consecuencia de inoculaciones posteriores como padecimiento de la infección natural, la reacción defensora del organismo es mucho más pronta, mejor orientada y más eficaz, por tanto si ya anteriormente los tejidos reaccionaron en idéntica forma, cual si perdurase en las células o en la conciencia interior—sensibilidad trófica de Turró—el recuerdo del primer ataque. «Esta reactividad antitóxica (o antimicrobiana), sin la cual el antígeno de nada serviría» (Zoeller), debe tenerse muy presente en el plan de extinción de infecciones a base de inmunizar los animales sensibles.

¿Es posible crear un estado inmunitario antituberculoso que resuelva esos dos grandes problemas inherentes al desenvolvimiento de esta infección en los animales, o sean, el higiénico para evitar la transmisión a las otras especies y al hombre y el de economía rural haciendo excepcionales los decomisos en los mataderos, frecuentes como sabemos en animales procedentes de granjas infectadas o muy explotados o alimentados con productos de aquella derivados?

En honor a la labor desarrollada por los investigadores que a tal trabajo se dedicaron, porque si bien no resolvieron el problema sentaron las bases del mismo al presentar a los sucesores los defectos del camino por ellos seguido, haremos sucinta reseña de los intentos verificados hasta la nueva orientación con el B. C. G., y, naturalmente, sólo de aquellos que llegaron a ensayarse en grande, que marcaron orientación para investigar o se apoyaron en la solvencia científica y seriedad de investigaciones reconocidos.

Pasamos por alto los primitivos ensayos con microbios vivos de Cavagnis, Grancher, Hericourt, Schweinitz, Kitasato y otros, por no haberse ensayado en grande y porque demostrada la menor virulencia del bacilo humano para los bóvidos, a éste se recurrió en lo sucesivo con carácter preferente cuando se intentaba vacunar con gérmenes vivos.

Uno de los más preconizados fué la bovovacuna de Behring, a base del empleo de bacilos tuberculosos de origen humano virulentos con el hecho probado del aumento de resistencia consecutiva a las inoculaciones, mas con la doble objeción de perderse pronto tal estado y, sobre todo, la permanencia en los tejidos, a veces años, de los bacilos inoculados en plena vitalidad, y su eliminación por las vías naturales, con el posible peligro de contagio.

Ya en 1906, Vallée y Rossignol concluyeron: La resistencia bastante neta que presentan los animales vacunados a la inyección por vía venosa tres meses después de la bovovacunación, se agota bastante pronto. La resistencia de los sujetos vacunados al contagio, tal como resulta del contagio en el establo con

animales portadores de lesiones abiertas de tuberculosis, es poco marcada y no se prolonga más allá de algunos meses.

Igualmente Eber, del análisis de los documentos publicados durante diez años de experiencias, vino a concluir en la consecución de una resistencia apreciable, no más duradera de 12 a 14 meses, mas sin que el organismo sea capaz de destruir los bacilos de prueba o los que naturalmente pueda contener.

No obstante, los ensayos a que dió lugar, como otros varios que indicaremos, contribuyeron, sin duda, al esclarecimiento de los fundamentos en que hoy vemos descansa la prevención antituberculosa.

Otros investigadores no menos reputados (Koch, Schulte, Neufeld, Miessner), también patrocinaron el empleo de bacilos humanos (taurumán) en una sola inoculación, insuficiente para crear inmunidad adecuada y con los peligros de la anterior. Klimmer recurre también a los bacilos humanos atenuados y avirulentos por intervención dal calor, si bien no faltaron investigadores que no tan sólo atribuyeron a las medidas higiénicas adoptadas a la vez los resultados obtenidos (Eber, Weber y Titze), sino que llegaron a ver en los bacilos dados como humanos avirulentos sencillos y saprófitos ácido-resistentes. Heymans, con el saquito permeable lleno de bacilos humanos elegidos y modificados, que colocaba en el tejido conjuntivo subcutáneo; Baumgarten, inyectándoles subcutáneamente para evitar el paso a la sangre y la eliminación; Lignières y Arloing recurriendo a los cultivos homogéneos; Weber y Titze, Smith y otros, o por inyección subcutánea o por intravenosa, intentaron la vacunación.

Hutyra, que verificó algunos ensayos por inyección subcutánea, afirma claramente que conservan largo tiempo su vitalidad en el punto de inyección y que «con la reabsorción continuada de sus productos metabólicos o endotoxinas pueden dar lugar a una inmunidad activa duradera», observación esta que viene también en apoyo del concepto moderno de la inmunidad antituberculosa.

También se han verificado algunos intentos de vacunación antituberculosa en los animales con razas de bacilos otras que los bóvidos y humanos. Mac Fadyean, Sheather, Edwards y Minett recurrieron al tipo aviar inoculado en las venas para evitar la transmisión al hombre, tanto si permanecían virulentos en los tejidos como si eran eliminados. Vallée empleó un bacilo poco virulento aislado del caballo y, posteriormente, en unión de Guinard, ha intentado el empleo de bacilos sensibilizados a base del suero de caballo inmunizado, como también Meyer.

La inmunización fué buscada igualmente recurriendo a los bacilos de animales de sangre fría y con bacilos ácido-resistentes no tuberculosos, gozando de mayor predicamento el método Friedmann a base de gérmenes vivos ácido-resistentes obtenidos de una tortuga tuberculosa, a su juicio poco o nada virulentos y tóxicos; pero las experiencias encaminadas a demostrar la utilidad en los bóvidos y aves (Libbertz, Ruppel, Moeller, Klemperer, Weber, Titze, etcétera), no se siguieron de resultados positivos. A mayor abundamiento está demostrado que el bacilo tuberculoso de la tortuga puede convertirse en virulento.

Finalmente, y por lo que al empleo de gérmenes vivos se refiere, otros que el B. C. G., se pensó que los microbios atenuados por adición de sustancias químicas o por artificios diversos (Levy, Blumenthal, Noguchi, Marxer, Shiga, etcétera), podría tal vez conseguirse la resolución del interesante problema, cosa que era natural no resultase, pues una atenuación de esta naturaleza es difícilmente estable.

A la vez que los ensayos a base de gérmenes vivos o del metabolismo nutritivo del bacilo, ya reseñados, numerosos investigadores buscaban la solución en

los bacilos muertos, en los modificados o en productos complejos cual la tuberculina.

Nos concretamos a tomar nota de los intentos principales a base de: Bacilos muertos por calentamiento; lipoides bacilares y bacilos tratados por los reactivos que los disuelven; bacilos tratados por los reactivos químicos, bacilos muertos o modificados por las radiaciones luminosas.

Ningún resultado, no tan solo definitivo, ni aún estimulante, pudo conseguirse.

El mismo resultado negativo se obtuvo también con los célebres partígenos de Much, con las emulsiones de ganglios, método de Bruschetini, etc.

Sin embargo, tantos y tan infructuosos ensayos, no fueron inútiles. Al contrario, como indicamos ya, hicieron destacar un poco más la conclusión a que conducían paulatinamente los trabajos de prevención con gérmenes vivos y que podría ser formulada así:

La inmunidad antituberculosa se consigue, pero a base de bacilos vivos depositados en el interior del organismo, bien por actuar por presencia, bien porque al nutrirse obligan a éste a un proceso de nutrición, a un proceso reaccional, consecuencia del cual sería el estado inmunitario.

No obstante, de los fundamentos de la inmunidad antituberculosa y de los intentos de vacunación por el B. C., G. nos ocupamos a continuación, porque bien merecen capítulo especial.

#### VACUNACIÓN O PREMUNICIÓN POR EL B. C. G. FUNDAMENTOS

Dijimos al principio de este trabajo, que solamente pretendemos situarnos, hacer un alto en el camino para repasar mentalmente lo andado y ver de frente el futuro. No hay suficiente labor personal, porque es imposible pueda haberla tal como se ve uno obligado a trabajar, para trazar rutas nuevas, ni en éste ni en otros problemas de higiene pecuaria en España.

Y la cuestión que surge primero del estudio hecho en párrafos anteriores y de la reflexión a que hemos de entregarnos forzosamente para después continuar, es la del mecanismo de la inmunidad antituberculosa, algo diferente, sin duda, del corriente en otras infecciones.

Pongamos unos ejemplos para mayor claridad. Un germen del grupo colitífico, una pasterela, etc., crea inmunidad tanto si es atenuado como si es muerto, más con la particularidad de la no permanencia, al menos poco duradera en los tejidos del organismo.

Por numerosos que hayan sido los ensayos para inmunizar contra el carbunco a bases de gérmenes muertos, han resultado infructuosos, y si algo se ha obtenido, lo fué recurriendo a artificios cual el de agregar a los cultivos materiales de enriquecimiento y animalizándolos previamente. El B. anthracis por sí no inmuniza a no ser mientras vive.

Con el del mal rojo pasa algo semejante. Muerto, no importa por qué mecanismo, prácticamente es imposible utilizarle como vacuna. Ensayos inéditos hechos en colaboración con Lajo e Irujo, nos han demostrado también que la inmunización a base de vísceras de palomos muertos esterilizadas por formol es nula ni aun contra una dosis mortal.

Todo induce creer, además, que aun siendo necesaria la vida del germen para el establecimiento de la inmunidad, no es imprescindible que estos permanezcan en tal estado en el organismo. Al contrario, debe pensarse que son destruidos por extraños o eliminados, quedando aquél inmunizado, si bien temporalmente nada más.

En el caso de la infección tuberculosa, no pasa exactamente lo mismo, y conviene hacerlo resaltar porque sirve de basamento a la obra profiláctica por la vacunación.

Del sinnúmero de ensayos verificados para vacunar contra la infección tuberculosa, hemos visto podían obtenerse dos conclusiones: una, que es imposible conseguir estado apreciable de inmunidad específica con gérmenes muertos o con productos de ellos derivados; otra, que hemos adelantado al final del capítulo anterior, sería que la inmunidad antituberculosa se consigue, sí, pero a base de gérmenes vivos depositados en los tejidos, bien por actuar por presencia, bien, y es lo más probable, porque al nutrirse a expensas del organismo, obligan a éste a un proceso reaccional, a un proceso de nutrición, consecuencia del cual es la inmunidad. Eliminados que son, se pierde ese estado especial del organismo llamado por algunos de resistencia antiinfectiva y que, inspirándose sobre todo en el fenómeno de Koch (1), Calmette y Guérin, en primer lugar, han hecho notar desde el año 1905 en que dieron comienzo a sus experiencias en la obra magna de prevención de la tuberculosis.

A este estado especial de resistencia antiinfecciosa, de inmunidad, en virtud del cual, a la vez que padece, si en el caso de B. C. G. no fuese verdaderamente inapropiada la palabra, la infección se inmuniza el organismo, ha sido llamado *premunición*, vocablo que Sergent, Donatien y Parrot habían empleado en 1925 y 27, recomendando que en el caso de no ser cultivable el germen con el cual ha de contaminarse el organismo para premunir, y tal sucede con los protozoarios sanguícolas, podría solventarse el problema tratando el sujeto a vacunar con medicamentos específicos para el agente causal, disminuyendo la reacción, el *tripanbleu* en el caso de la piroplasmosis, bien empleando microbios de virulencia atenuada (*Theileriosis bovina* por el *Theileria dispar*); asociando los dos métodos, etc., pues no es de este lugar el asunto.

En la infección tuberculosa natural, las cosas nos conducen a lo mismo.

Una observación cuidadosa vino a demostrar a médicos y veterinarios, cuán fácil era el contagio de los jóvenes, de los recién vacunados, por estar el germen enormemente distribuido en leches, excrementos, esputos, suelo, moscas, etc. Y, lógicamente, si a pesar de este contagio, poco menos que obligado en las grandes urbes, demostrable también por la sensibilidad a la tuberculina, los animales y el hombre no presentaban trastornos graves, era, sencillamente, porque la o las contaminaciones eran de poco número de bacilos o de estos atenuados, pero susceptibles de vacunar, de crear el estado de resistencia a las infecciones masivas o muy virulentas que con posterioridad podrían contraerse.

Y estas observaciones ya antiguas, tanto que se atribuyen a Marfan (1886) o a Mafucci (1889) y después a Mac Fadyean, Pearson, Gillilaud y Behring, fueron el punto de partida de los numerosos intentos de consecución artificial de esa

(1) *Fenómeno de Koch*.—«Si se inocular a un cobayo sano una cultura pura de bacilos, la lla-ga se cierra ordinariamente y los primeros días parece curar. No es sino al décimo o décimo quinto día cuando aparece en el punto de la inoculación un nódulo duro, que bien pronto se abre y produce una úlcera persistente hasta la muerte del animal.

Ahora bien; los cobayos ya infectados de 4 a 6 semanas y que se reinoculan de nuevo, se conducen de una manera muy diferente.

En estos no se forma nódulo en el punto de la inoculación; pero desde el día siguiente o los dos días, ese punto se hace duro y toma una coloración roja violáeca, después negruzca, sobre una extensión de 0,5 a un centímetro. Los días siguientes la piel se necrosa. No tarda en eliminarse y deja en su sitio una úlcera superficial que cura rápidamente, de una manera definitiva, sin que los ganglios vecinos se tumefacten.

De este modo, los bacilos tuberculosos inoculados obran de manera distinta sobre la piel de un cobayo ya tuberculoso que bajo la de un animal sano.»

resistencia, siendo Calmette y Guérin los que dieron (1906), tal vez los primeros, la demostración del papel protector de la infección ligera contra las reinfecciones, como se deduce del extracto de sus conclusiones que damos a continuación.

Un animal al que se hace ingerir una pequeña cantidad de bacilos tuberculosos virulentos, se infecta, según demuestra la tuberculina; pero, una vez curado, resiste cantidades considerables. Los que reciben varias infecciones repetidas a cortos intervalos no curan. La gravedad de la infección en los bóvidos depende del número de microbios absorbidos y de su virulencia.

De esto se sirvieron ambos sabios para el empleo, por vía digestiva primero, de bacilos vivos de origen equino, debidamente tuberculosos, y luego del B. C. G., por vías venosa y subcutánea, encontrada esta última preferible.

De estos primeros estudios experimentales y de los razonamientos y observaciones que les precedieron, confirmados con posterioridad por una investigación más perfeccionada y extensa, se obtuvieron enseñanzas valiosísimas de orden práctico.

Era necesario que los gérmenes tuberculosos que se hagan llegar al organismo y que éste ha de contener en los tejidos, sean pocos en número o cuando menos de escasa o nula virulencia, suficientemente fijos en sus caracteres para no exaltarse convirtiéndose en peligrosos, sea provocando lesiones graves en el organismo que les recibe y conserva, sea después de eliminados.

No es suficiente con que estén un poco atenuados, como el tipo de bacilo humano con respecto a los bóvidos. Es forzoso se encuentren en tal grado que aun en los animales más sensibles sean incapaces de producir «lesiones tuberculosas reinoculables».

Otras enseñanzas igualmente valiosas habían de obtenerse, también aplicables para la profilaxis, y que no pudiendo estudiar in extenso, nos limitamos a iniciar, enviando al lector a las obras clásicas de patología infecciosa y de un modo especial a las de Calmette.

La infección tuberculosa es compatible con las apariencias de salud; solamente cuando es masiva y en animales o personas vírgenes de infección anterior da lugar a «la enfermedad generalizada o localizada del sistema linfático».

Siendo en los primeros días y semanas de la vida extrauterina, según la observación, las autopsias y la tuberculina demuestran, cuando la infección tiene lugar por vía digestiva, hecho que fué sospechado por Behring (1903) y demostrado por Calmette y Guérin (1905-06), y comprensible, además, por la permeabilidad y falta de resistencia de la mucosa intestinal, se deduce cuán necesario es emplear la vacuna, la premunición, lo más pronto posible.

Dicho de otro modo: es forzoso inmunizar, crear el estado antiinfectivo del recién nacido antes de que llegue la infección natural, que es muy probable en el medio en que nos movemos, y que pudiendo ser intensa una sola vez o frecuente, determinaría la muerte. Esto es; se impone suturar la apetencia de las células por las que el bacilo tuberculoso siente tanta, órganos linfáticos, con raza de microbios en tal estado que siendo incapaces de lesionarles seriamente, imposibiliten la instalación del patógeno natural.

Y la intervención artificial exige la posesión de una raza especial, por lo que debemos estudiar la del bacilo biliado Calmette-Guérin (B. C. G.) preconizada como tal.

#### BACILO BILIADO DE CALMETTE-GUERIN (B. C. G.)

Los primeros cultivos del bacilo tuberculoso bovino en bilis fueron hechos por ambos sabios en 1906, si bien hasta el 28 de Diciembre de 1908, a juzgar

por el estudio que hemos hecho de sus numerosas publicaciones, de las que poco puede uno separarse, no lo comunicaron a la Academia de Ciencias.

El cultivo se verificaba en patatas cocidas en la bilis de buey pura y glicerinada, al 5 por 100, colocándolos a 38° en un exceso de bilis. Poco tiempo después, ya pudieron convencerse de la posibilidad de una atenuación que era manifiesta para el buey y cobayo, como lo demuestran los siguientes hechos.

Después de 30 pases con veinticinco días de intervalo entre uno y otro, este bacilo, capaz en su origen de matar a las terneras de seis meses a las dosis de tres miligramos en inyección intravenosa, resultaba inofensivo para animales de la misma especie, edad y peso, pudiendo éstos soportar impunemente hasta cinco miligramos, adquiriendo después de treinta días, aproximadamente, una resistencia extraordinaria a las infecciones de prueba.

Estos ensayos y otros varios, en los que se llegaron a inyectar hasta 200 miligramos, intravenosamente también; el estudio de la permanencia de los bacilos biliados en los ganglios bronquiales, sin que durante la observación (ocho meses) originasen lesiones; la eliminación, al menos parcial, etc., fueron las primeras y fundamentales enseñanzas recogidas para sentar algunas de las conclusiones ya indicadas en el estudio de la inmunidad antituberculosa, y para concluir; que la raza del bacilo biliada B. C. G., podría ser eminentemente apta para realizar sin ningún peligro y desde la más temprana edad del animal sensible una infestación—nosotros diríamos una *premunición*—protectora contra las infecciones accidentales virulentas.

Después de 230 cultivos sucesivos hechos en trece años, escribía Calmette en 1917, en condiciones idénticas a 38°, nuestro bacilo había perdido toda aptitud para provocar la formación de tubérculos reinoculables.

«Se ha hecho avirulento para todos los mamíferos domésticos (caballo, buey, carnero, perro, conejo, cobayo, rata y ratón). Se pueden inyectar cantidades considerables en emulsiones suficientemente finas y homogéneas, sea en la circulación venosa, sea en el peritoneo o haciéndoselas absorber por la vía bucal a los animales no tuberculosos, sin que se forme en el organismo así infectado la menor lesión tuberculosa evolutiva.»

Previamente a las experiencias de inmunización hechas por Calmette y Guérin y de los ya numerosos investigadores que las han comprobado, ampliándolas, llenaremos unas cuartillas acerca de la bacteriología del B. C. G., cultivo y preparación de la vacuna y, sobre todo, de los ensayos de inocuidad en las principales especies.

**TINCIÓN.**—Aunque más finos y granulados que los del tipo bovino, conservan los caracteres de ácido-resistencia y colorabilidad por el Ziehl-Nielsen.

**CULTIVOS.**—Para los cultivos dedicados a mantener el germen en el Laboratorio, se utilizan dos medios: Cultivo en patata con caldo peptonado y glicerinado al 3 por 100 o el medio sintético de Sauton:

Asparagina.....	4
Glicerina pura.....	60
Acido cítrico.....	2
Fosfato bipotásico.....	0,5
Sulfato magnésico.....	0,5
Citrato de hierro amoníacal.....	0,05
Agua.....	940

Se ajusta a 7,2 Ph con amoníaco puro.

Calmette recomienda, que cada diez pases en uno de estos medios se le den dos en patata biliada, con lo que se consigue conservar la avirulencia y la facilidad de emulsión.

Conviene tener en cuenta algunas instrucciones que Calmette y Guérin recomiendan:

El medio Sauton debe distribuirse en matraces de 250 c. c. o en ampollas cilíndricas de fondo plano a razón de 150 c. c. esterilizándose después.

Para verificar la siembra en patata biliada debe hacerse en abundancia aplastando con cuidado y fuertemente la semilla sobre toda la superficie, con una espátula de platino o níquel.

El medio sintético de Sauton se sembrará siempre partiendo de un trozo de la película en patata caldo-glicerinado, porque sembrando una partícula del cultivo en patata bilis no flota y no hay germinación en velo.

La resiembra de los cultivos debe verificarse cada veinte o veinticinco días.

La cultura en tubos patata requiere que solamente la extremidad inferior del trozo de ésta contacte con el caldo.

PREPARACIÓN DE EMULSIONES. CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE.—De cada tubo de cultivo en patata pueden obtenerse unos 0,600 miligramos (microbios pesados al estado húmedo y envueltos y enjugados entre dos dobleces de papel filtro estéril). Los matraces dan también después de cuatro semanas más de cinco gramos. Los procedentes del medio Sauton se recogen en un embudo protegido con capuchón de papel y con papel de filtro estéril. Se desecan entre dobleces de papel y se les pesa colocándoles con espátula en cápsula de platino, níquel o cuarzo, con tapadera. Todo debe estar estéril y operarse con las máximas garantías de asepsia.

«Cada centígramo de cultura enjugada fresca contiene unos cuatrocientos millones de bacilos. Las terneras jóvenes recibirán la dosis única de cinco centigramos, o sea dos mil millones, dosis que debe ser inyectada en el tejido celular subcutáneo de la papada».

Los bacilos ya secados entre dobleces, son depositados en matracitos o frascos estériles con bolitas de cristal de cinco milímetros y unas gotitas de líquido conservador, todo, naturalmente, estéril, agitando durante diez o quince minutos y añadiendo poco a poco líquido hasta que haya dos c. c. por centígramo de bacilos. Una vez bien homogénea la emulsión, se puede repartir en inyectables de cinco o diez c. c. (una o dos dosis para las terneras). Los niños, dos c. c.

Como líquido conservador se utiliza el medio de Sauton, diluído al cuarto o el siguiente:

Glicerina pura en gramos .....	40
Glucosa pura en gramos .....	10
Agua destilada en c. c. ....	1000

Numerosos ensayos vinieron a demostrar a estos sabios que la vacuna con el B. C. G. debía emplearse dentro de los diez días de la fecha de preparación, esto es, antes de que la vacuna, por muerte de un número elevado de microbios, pierda parcial o totalmente su eficacia, ligada, como hemos dicho, al germen vivo.

Esta limitación era un obstáculo a la difusión de la vacuna, especialmente en ciertos países de vías de comunicación difíciles, y Guérin (1927) se esforzó en solventarlo por la congelación, habiendo observado que, manteniendo las emulsiones a  $-7^{\circ}$ , los elementos bacilares guardan vitalidad suficiente durante dos meses.

Propone llenar las botellas termos con agua glicerizada al 15 por 100 incongelable, colocar en ellas las ampollas y llevar el todo al frigorífico a  $-7^{\circ}$ . La congelación de las ampollas se consigue en unas horas y se mantienen al menos



cuarenta y ocho, porque, transcurridas, la temperatura en el interior del termo está todavía a 0°.

#### EL B. C. G. EN LOS ANIMALES. ENSAYOS DE INOCUIDAD E INMUNIDAD

El tratar esta cuestión fué nuestro primitivo plan, porque verdad que es la más interesante y, sobre todo, la verdaderamente práctica, de aplicación inmediata, e insuficientemente divulgada entre nosotros.

Si, a pesar de ser este nuestro primitivo plan, rectificamos imponiéndonos más trabajo se comprende sea debido al deseo de no dejar en el aire cuestiones de índole práctica o problemas experimentales que forzosamente habían de quedar de no establecer un ligamen con los nuevos descubrimientos en la etiología tuberculosa.

Por otra parte, insistimos, pesarosos por caminar por senderos no vírgenes, en que este trabajo es puramente de divulgación para veterinarios no iniciados, aunque no se nos escapa pueda ser aprovechable para, partiendo de él, hacer labor experimental y aun obra legislatora.

No siendo de este lugar el estudio extenso, que requeriría un libro, enviamos al lector que desee información más amplia al original de Calmette: *La vaccination préventive contre la tuberculose par le B. C. G.*, o cuando menos al suplemento de los *Annales de L'Institut Pasteur* de Diciembre último.

El cobayo y el conejo, por su extrema sensibilidad al bacilo de Koch, fueron primeramente utilizados para estudiar la inocuidad o virulencia del B. C. G.

Dice Calmette: «Cuando se introduce por inyección subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intraocular, intrarraquidiana o intracraneana, hasta un milígramo de B. C. G. en el organismo del cobayo o del conejo, no se determina en estos animales lesión alguna que presente los caracteres de las lesiones tuberculosas.»

(Debe recordarse que la inyección subcutánea en el cobayo o marginal en el conejo, de una centésima o una milésima de milígramo de bacilos bovinos de mediana virulencia, esto es, unos cuatrocientos mil o cuarenta mil, lo mismo en los nuevos que en los vacunados con el B. C. G., determina en plazo más o menos largo la muerte).

«Dosis más fuerte—sigue diciendo Calmette—5, 10, 20 miligramos, o más altas, inyectadas bajo la piel, provocan la formación de un absceso frío, que después de evacuar su contenido, cura espontáneamente y que no determina más que una ligera y fugaz tumefacción de los ganglios vecinos. En inyecciones intravenosas e intraperitoneales, estas fuertes dosis hacen aparecer sobre el epiplón y peritoneo o en los órganos viscerales (pulmones, hígado, bazo) nudosidades tuberculosas que, después de algunas semanas o (según la dosis inoculada) algunos meses, se reabsorben y desaparecen sin que se altere la salud del animal.»

«Si se sacrifican durante el periodo reaccional los animales así inoculados cuando sus órganos encierran pequeños tubérculos, y se reinoculan asépticamente éstos—después de triturados y emulsionados—a animales nuevos, estos últimos quedan perfectamente indemnes y no contraen la tuberculosis.»

«Las inoculaciones subcutáneas o intravasculares de 50 a 100 miligramos de B. C. G. finamente emulsionados, son bien soportadas por los bóvidos jóvenes o adultos, indemnes de toda infección tuberculosa preexistente (que no reaccionan a la tuberculina). El B. C. G. es igualmente inofensivo para los monos de todas las especies lo mismo que para los caballos, cabras, carneros, cerdos, perros y para las aves». Esto es lo afirmado por Calmette y Guérin.

Veamos algunos trabajos de investigadores que han deseado comprobar los

de precitados sabios y ciertas experiencias tendiendo a probar la posibilidad del B. C. G. para recuperar su virulencia primitiva o cuando menos un poder tuberculígeno peligroso que impidiese su empleo como premunizante.

Remlinger y Bailly, con inyecciones subcutáneas de dosis masivas del B. C. G., únicas o repetidas hasta cinco veces (dos centigramos a un gramo), provocan abscesos que curan espontáneamente. No se observa lesión alguna tuberculosa en los ganglios ni vísceras. Cobayos a los que se hizo ingerir de 1 a 100 centigramos de B. C. G. no han reaccionado, treinta a setenta y cuatro días después, a la intradermotuberculinización en la cara externa plantar. Los bacilos ingeridos aparecen en las deyecciones del dos al décimo día para desaparecer del seis al siete.

Leuret y Caussimon, inyectando fuertes dosis intravenosamente al conejo, no consiguen la muerte ni la modificación del estado general; en los cobayos, aunque sean masivas, son bien soportadas. Por inoculación subcutánea confirman el carácter extremadamente atenuado y la gran dificultad, sino imposibilidad, de obtener con este bacilo lesiones reinoculables en el cobayo.

Okell y Parish, después de tres años de ensayos, establecen estas conclusiones:

«El b. tuberculoso biliado Calmette-Guerin, no provoca jamás, ni aun a dosis elevadas (5 dosis de 20 miligramos), la tuberculosis en el cobayo.»

La acción inmunizante del tuberculoso biliado para el cobayo, es, por tanto, bien superior a la que confieren a este animal las otras diversas vacunas utilizadas hasta el día».

Recordamos que el cobayo siendo extremadamente sensible a la tuberculosis, no puede servir en absoluto como animal de prueba del valor inmunizante, y aun en este caso debe recurrirse a la instilación en el saco conjuntival, como preconizan Calmette y Guérin.

Lange y Lydtin solamente empleando dosis muy fuertes han podido provocar lesiones importantes. (Nada hay que resista la intervención artificial si el hombre así lo desea).

Confiesan, sin embargo, que el B. C. G. jamás ha recuperado su virulencia, concluyendo en la inocuidad y en el poder inmunizante.

La Comisión Veterinaria de la Conferencia Internacional del B. C. G., celebrada en París en Octubre de 1928, concluyó: «1.º La vacunación, según la técnica de Calmette Guérin, en los animales de la especie bovina, es inocua». La Comisión ucraniana, que durante tres años ha hecho estudios igualmente, dice por lo que a la inocuidad se refiere: Por una permanencia prolongada (por lo menos de dos años) en el organismo de los bóvidos o de los équidos, la virulencia no se ha exaltado; ha quedado invariable.

La no virulencia del B. C. G. ha podido ser demostrada por los efectos de los cultivos del tejido linfático. Los pases sucesivos por el organismo de los roedores (hasta el quinto pase) no han logrado dar cultivos susceptibles de desarrollar procesos tuberculosos.

«Los pases por el testículo del cobayo no han permitido, contrariamente a la afirmación de Petroff, aumentar la virulencia del cultivo inicial.

Elbert, Gelberg y Zonkerman, de numerosas experiencias estudiando las propiedades patógenas a la vez que las vacunantes en corderos y cobayos, llegan a convencerse de que el B. C. G. es incapaz de determinar un proceso evolutivo seguido de caquexia y muerte del animal y de recuperar la virulencia. Las siguientes conclusiones de estos investigadores son ciertamente de gran valor. «Introduciendo en el organismo de cobayos muy fuertes dosis de B. C. G. hasta 25 miligramos, por vía intracardíaca; hasta 50 por vía peritoneal; hasta

190 por subcutánea; hasta 140 per os; hasta 125 por diferentes vías en inyecciones dos veces repetidas en el organismo animal; en los carneros hasta 200 miligramos en inoculación subcutánea y 150 per os, durante una observación que ha durado quince meses, no hemos apreciado en los animales sometidos a la experiencia, caso alguno de muerte reconociendo como origen proceso específico provocado por la introducción del B. C. G.»

Igualmente llegaron a convencerse de la inofensividad, después de numerosas pruebas en animales de Laboratorio, Zeyland y Piasecka, Mouquel y la casi totalidad de los que han aplicado el B. C. G. a título de vacuna, como veremos más adelante.

Iakhnis (1929) escribe estas juiciosas palabras: «La inocuidad del B. C. G. nos parece suficientemente demostrada y establecida por los numerosos trabajos de los autores de todos los países como por los nuestros. Cuando se estudia la enorme masa de documentos relativos al estudio experimental de las cualidades biológicas del B. C. G. se aprecia, objetivamente, a despecho de algunas diversidades de opiniones, que el hecho más generalmente admitido es la pérdida durable del carácter patógeno (virus fijo según la concepción de Pasteur)».

Nuestras experiencias también prueban la inocuidad a juzgar por los resultados de la aplicación práctica de la vacuna, y en cuanto a las cabras, Vidal ha inoculado 40 y 100 miligramos sin trastorno. (Véase más adelante.)

¿Es posible la reactivación, la recuperación de la virulencia inicial o cuando menos una tal que fuese peligrosa y contraindicase la vacunación?

No hemos de contestar recogiendo las experiencias de más de veinte investigadores de cuyos trabajos poseemos fichas. Preferimos enviar al lector a los de estudio general citados conformándonos con decir, que todas las cosas deben considerarse como posibles en cuestiones de biología, mas en la actualidad, no está demostrado el hecho ni se vé camino de algo que permita esperar la demostración.

Damos fin a estas notas de inocuidad con el siguiente extracto de M. Nasta recién publicado.

Habiendo demostrado con experiencias previas que el bloqueo del sistema retículo-endotelial del conejo por inyecciones intrevenosas de tinta china determina en este animal una sensibilidad muy marcada en presencia de la infección por el bacilo tuberculoso humano, lo cual también demostraron Neustadt y Schlaporberski en el cobayo, Nasta lo estudia con el B. C. G. y dice:

«A pesar de la supresión del aparato de defensa fagocitaria representada por el sistema retículo-endotelial, el B. C. G. es incapaz de determinar en el conejo lesiones progresivas o permanentes.»

Seríamos parciales si prescindiésemos ahora de informar al lector acerca de dos trabajos en contra de la inocuidad, uno de los cuales, el de Petroff, llamó algo la atención.

Afirmó éste ser posible la exaltación por pases sucesivos en el testículo del conejo, y si bien es un artificio que en la práctica no tendría gran importancia, dice Calmette que ni él, ni Cantacuzène, Langue y Kraus han podido confirmar los resultados.

«Petroff—agrega el primero—debe haberse servido de una cultura conteniendo, quizás, algún bacilo virulento de origen humano. Es esto tanto más probable cuanto que él dice haber aislado de su cultura, dos clases de colonias, la una, R., no virulenta; la otra, S., que se ha mostrado virulenta para el cobayo y muy poco para el conejo». En otro razonamiento de Calmette queda claramente demostrado, que de ser cierto que Petroff encontró una colonia S. por

50.000 no virulentas, todos los cobayos inoculados debieron contraer la tuberculosis.

Krauss, recientemente, ha intentado comprobar los resultados obtenidos por Petroff, disociando los cultivos totales en dos tipos de colonias. La inoculación al cobayo de estos dos tipos de gérmenes no le han producido trastorno alguno, comportándose aisladamente como la inoculación del cultivo total. Comprueba una vez más su inocuidad.

En cuanto a Watson, en colaboración con Instosh y Konst, por lo que a inocuidad se refiere, resulta: De 134 cobayos inoculados con el B. C. G., 92 no han mostrado indicio de lesión tuberculosa a la autopsia, 30 han presentado lesiones tanto en vías de regresión, como en actividad y 12 una tuberculosis generalizada. En una experiencia, donde seis cobayos sucumbieron a la tuberculosis, la evolución más breve había durado cinco meses y la más larga diez y ocho.

Para estos investigadores los cultivos utilizados tenían un débil grado de virulencia, que se podía exaltar por pases en el cobayo hasta ocasionar la muerte. Aunque los hechos demuestran en gran parte la benignidad de las lesiones en el cobayo, desde el momento en que, algunos, si bien en minoría muy limitada, se extienden, agravan y transmiten sin dificultad de cobayo a cobayo, lo que no admiten Calmette y Guérin, se preguntan cómo explicar la virulencia ocasional del B. C. G.

Petroff señaló en las culturas dos tipos de gérmenes: el colonia R. y el colonia S., de los que sólo uno es virulento para el cobayo. (Ya hemos visto lo que contesta Calmette y las experiencias de Krauss).

Para Watsson, la virulencia sería una propiedad latente del B. C. G., que pide para exaltarse un estimulante, especialmente el tiempo, porque no es sino después de diez a doce meses de la inoculación cuando los cobayos presentan tuberculosis típica.

A pesar de estas observaciones y de otras, discutibles, del autor, en terneras, según expondremos más adelante, la inocuidad del B. C. G. parece resuelta, dentro de lo que son posibles estas afirmaciones cuando se trata de seres vivos.

Aun podemos insistir en esta interesantísima cuestión sin necesidad tan siquiera de referirnos a los miles de animales y niños vacunados sin comprobarse la exaltación, transcurrido mucho más tiempo del que algunos investigadores estipulaban como necesario.

Nos referimos a la investigación encaminada a conseguir la exaltación de la virulencia en individuos enfermos o con taras fisiológicas.

Mauriac y Aubertin, que estudiaron esta cuestión en animales enfermos experimentalmente, concluyen: «La degeneración grasa del hígado, producida de una manera crónica por inyecciones repetidas de aceite fosfórico; la emaciación extrema realizada lentamente por pequeñas dosis de tirosina; la intoxicación crónica por el vino; la producción lenta y progresiva de una insuficiencia renal mortal por el nitrato de urano; la diabetes por pancreateomía, no parecen influir en la virulencia del B. C. G. Inyectado a los animales sometidos a estos diversos procesos patológicos, el B. C. G. provoca en ellos, como en los sanos, reacciones en el punto de la inoculación, pero no se nota lesión alguna tuberculosa.

No obstante, los mismos autores creen posible precipite las intoxicaciones por el urano y el fósforo, por lo que consideran conveniente abstenerse de vacunar los recién nacidos de una tara hepática o renal, si bien nos parece excesiva sutileza llevar las cosas a este terreno.

Por su parte, Tzeknowitzer, en gran escala, y también Korchouse, Elbert, Kraus y otros, inoculando el B. C. G. cobayos intoxicados con toxina diftéri-

ca, tuberculina en dosis crecientes, debilitados por avitaminosis, infectados por estreptococos, etc., han sido incapaces de conseguir la exaltación, afirmando el último de los citados, que el B. C. G. era una raza de b. de Koch definitiva y hereditariamente atenuada como las vacunas anticarbuncosas de Pasteur.

Por último, Duran Reynals, ha demostrado que por la inoculación de jugo testicular juntamente con diversos virus atenuados, éstos adquieren su virulencia primitiva, pero, Domingo y Suñer, empleando esta técnica, no han podido ver exaltada la facultad tuberculígena del B. C. G. (1).

#### VACUNACIÓN O PREMUNICIÓN ANTITUBERCULOSA EN LOS ANIMALES

Enfocamos esta cuestión desde el punto de vista práctico, pues consideramos suficiente el estudio teórico hecho hasta este apartado para que puedan formar juicio claro quienes de antemano no le tuvieren.

Por otra parte, a juzgar por disposiciones recientes, créese posible en España luchar contra la tuberculosis por el sistema clásico, que si en otros países resultó, además de costoso insuficiente, en el nuestro mucho nos tememos había de fracasar ruidosamente, desacreditando, una vez más, las aplicaciones de la ciencia y llevando al ánimo del ganadero la duda en cuanto a la utilidad de la misma en la lucha contra las epizootias.

Las medidas fundamentales (perdón por la insistencia) de profilaxis pecuaria, a nuestro juicio, están en: Diagnóstico pronto, facilitado siempre y en muchos casos hecho imprescindible por los medios de Laboratorio; suero o suerovacuna a enfermos y sanos sospechosos; vacuna al resto y aplicación de una o dos medidas sanitarias, cual el aislamiento, según las infecciones.

Y tratándose de la tuberculosis, llega al máximo esta necesidad. Si la tuberculosis no se combate en España a base de vacunación y aislamiento, junto a las condiciones generales no específicas y siempre convenientes de nutrición e higiene, no se extinguirá jamás. Pasará exactamente lo mismo que está pasando con todas las otras infecciones.

Naturalmente, estas recomendaciones serán inútiles mientras se dude del Laboratorio y de sus conquistas y se niegue eficacia a los sueros y vacunas, que se dá ese caso, desgraciadamente para la Ciencia, para los intereses de los ganaderos y veterinarios y para los generales del país.

La posibilidad de conseguir el estado refractario de un modo artificial en los animales de Laboratorio, es un hecho bien demostrado. No obstante la extrema sensibilidad de estos animales, en particular del cobayo, al bacilo de Koch, hace que la inmunidad no dure más que unas semanas.

Aparte las experiencias de Boquet y Nègre, Remlinger, Bailly y otros, hay la conclusión de la Comisión ucraniana, que dice:

«La vacunación de los roedores de Laboratorio, da resultados variables, que dependen de la edad de los animales, del modo de vacunación y de la dosis de cultivo virulento empleada para la prueba.»

(1) En prensa ya este trabajo, llega a nuestras manos el número de Junio de los *Annales del Instituto Pasteur* sin que podamos resistir la tentación de dar cuenta de uno de los varios trabajos dedicados al B. C. G. que en él existen.

Aparte las conclusiones, favorables todas, del estudio hecho en niños por Zeyland y E. Piaseka-Zeyland, Jensen, Mörch y Orskov, de sus experiencias acerca de la virulencia concluyen que jamás en dos años que llevan cultivando el B. C. G. han podido observar aumento alguno de virulencia, sobrevenido espontáneamente o por permanencia en el organismo animal. Los cultivos puros procedentes de cobayos inoculados con el B. C. G. han conservado siempre las propiedades del original.

Imamura y Tahanaski decían en 1927 que los cobayos que reciben por vía venosa 0,01 miligramos de B. C. G., además de hacerse sensibles a la tuberculina, presentan una resistencia manifiesta a la infección de prueba por bacilos virulentos (0 mlg., 01 a 0 mlg., 0,000,001) inoculados bajo la piel.

De la síntesis de todos los trabajos conocidos y de nuestras propias experiencias, resulta la inmunidad que puede conferirse al cobayo es efímera y consiste únicamente en un manifiesto retraso en la aparición de lesiones evolutivas.

En las aves pocos son los trabajos de vacunación llevados a cabo, a pesar del interés que tiene el problema.

Harnach (1928) ha verificado algunos ensayos con la vacuna biliada del tipo aviar de 105 pases por patata biliada glicerizada, resultando de sus trabajos las enseñanzas que siguen:

Que los pollitos resisten sin reacción ni accesos locales dos miligramos y las pollas adultas cinco (intramuscular y subcutánea).

Las dosis de 10 y 20 miligramos por vía digestiva son muy fuertes para pollitos de dos días y los que mueren no presentan lesión tuberculosa.

La vacuna B. C. G. no es tuberculígena y los bacilos ingeridos circulan en los órganos parenquimatosos, pero no pasan a los huevos. Sin embargo, cobayos y conejos inyectados con el contenido de estos huevos reaccionan a la prueba intradérmica de la tuberculina aviar al cabo de tres semanas.

Los vacunados, sea cual fuere la vía, resisten la ingestión de dos miligramos de bacilo tuberculoso aviar virulento. Los testigos enferman. Los vacunados son indemnes, lo mismo a la exposición y a la infección natural que a la cohabitación. Un milígramo de cultivo virulento, intravenosa, vence la inmunidad.

Los vacunados reaccionan a la tuberculina y tienen anticuerpos a la fijación del complemento por método Calmette y antígeno Boquet. El suero de vacunados es precipitado in vitro por los filtrados de cultivo de tuberculosis aviar.

En concreto, la vacuna B. C. G. dá buenos resultados en las aves.

En los animales de la especie porcina también se han hecho algunas experiencias por Quiroga, Rottgard y Scisso, en Buenos Aires, y por Ascoli.

Inoculan 25 mm. de B. C. G. bajo la piel de tres cerditos nacidos de madres sanas, revacunándoles cuarenta y dos días más tarde con 30 mm. Estos cerdos ingirieron cuarenta días después un cultivo aviar y después otras dos dosis de éste a intervalos de diez y ocho a veinte días.

Sacrificados cuatro meses después de la última ingestión virulenta, no presentaron lesión alguna tuberculosa, mientras los testigos han tenido lesiones tuberculosas características.

La inocuidad y la posible prevención resultan bien manifiestas y es de esperar resalten más con las experiencias en grande que se verifican en la actualidad. No obstante, donde ha alcanzado mayor amplitud la experimentación, es en los bóvidos, como vamos a ver, aunque de intento prescindimos de verificar un estudio completo.

Las primeras pruebas de prevención fueron hechas por Calmette y Guérin en los años del 1911 al 19 y 24, suspendiéndose durante la guerra y dándose a conocer las primeras en 1920.

Ternerías bretonas, no reaccionando a la tuberculina, reciben 20 miligramos de bacilo bovino procedente de un cultivo del 70 pase en patata biliada y edad de dos semanas. Colocadas en un establo en el que todo estaba dispuesto para que la infección natural se verificase por cohabitación con tuberculosas (véase obra de Calmette citada), después de diez y ocho meses de cohabitación infectante, ninguna de las seis terneras vacunas reacciona a la tuberculina, mientras

que tres testigos de los cuatro colocados estaban manifiestamente atacados. La eficacia de la inyección intravenosa contra la prueba por cohabitación, como la directa, resulta clara, pero no duró más allá de diez y ocho meses con una sola inoculación, pudiendo, al contrario, prolongarse por medio de revacunaciones.

Siendo más práctica la inoculación subcutánea y más fácil, por tanto, la posibilidad de revacunar, a ella recurren, estudiándola por comparación con la intravenosa y recogiendo esta enseñanza: Estando unida la inmunidad a la permanencia del germen vivo en el organismo y siendo ésta más durable en la subcutánea que en la intravenosa, será la preferida. (Más adelante daremos cuenta de otra no menos valiosa referente a la tuberculina). Doce terneras divididas en seis lotes de dos y otras ocho a título de testigos, fueron las primeras vacunadas, por inyección de 50 y 100 miligramos de B. C. G., emulsionados en diez c. c. de suero fisiológico. La inyección fué hecha en la papada. La inoculación de prueba verificada después de uno, tres, seis, doce, quince y diez y ocho meses, cada vez un grupo y un testigo, vino a demostrar que en los vacunados por vía subcutánea a los once o doce meses sólo son virulentos los ganglios, virulencia debida a los gérmenes inoculados a título de contrastación del poder inmunizante conferido por la vacunación. La vía subcutánea sería, por lo tanto, preferible a la intravenosa, confirmando inmunidad.

Observaron en estas pruebas la formación de nódulo o tumor en el sitio de inoculación de la vacuna; que ésta no provoca reacción térmica ni trastorno en los primeros días, aunque en una cuarta parte de los vacunados, al cabo de quince a diez y ocho días, se notó elevación de temperatura, tristeza y anorexia durando la fiebre unos cinco para volver a lo normal. La fiebre tardía sería debida al paso de bacilos a la sangre. La reacción tuberculínica es positiva mientras persiste la lesión vacunal del tejido conjuntivo. La dosis de 5 miligramos de bacilos virulentos empleados como prueba no ha dado reacción térmica inmediata más que en los vacunados. Es de los trece a los quince días cuando se presenta seguida pronto de tos, disnea y muerte, de los cuarenta a cincuenta días en los testigos. En los vacunados, al contrario, la reacción térmica es inmedia y violenta, cuestión de horas, desapareciendo pronto. Con estas demostraciones y dejando definitivamente la inyección intravenosa y otros procedimientos menos prácticos, pensaron en la utilización en una granja infectada, planteándose Guérin, Richart y Boissière (*Ann. Ins. Pasteur*, 1927) el siguiente problema: «En una explotación infectada de tuberculosis, sin cambiar, sea cual sea el modo de existencia ni la habitación de los animales, sin modificar los métodos usuales de crianza de jóvenes, ¿es posible por el juego normal de los nacimientos, vacunando los recién nacidos durante los quince primeros días de su vida y revacunándolos todos los años, limpiar de tuberculosis esta explotación en un transcurso de cinco años?»

Para no alargar demasiado el trabajo, de las conclusiones de estos investigadores haremos nosotros otras. Independientemente de las cincuenta y ocho vacas y terneros del establo de Gruville, vacunadas y revacunadas, que han sustituido en los años de prueba a las tuberculosas que había, otros treinta bóvidos nacidos y criados en esa explotación infectada, han llegado durante la experiencia al término de su carrera económica, «sin haber contraído la tuberculosis». El procedimiento de vacunación antituberculosa por vía subcutánea y a base del B. C. G., es simple, inocuo y eficaz.

A partir de estas experiencias, se han observado las comprobaciones. Daremos cuenta de algunas, al menos por lo que a las conclusiones se refiere.

Obuchowsky y Paschkowsky (1927) verifican estudios de comprobación, llegando a confirmar plenamente los de Calmette y Guérin, esto es, la inoculación

subcutánea en las terneras se sigue de la aparición del nódulo local, que se reabsorbe. El período febril es también tardío; los vacunados son muy sensibles a la tuberculina; los testigos mueren mientras los vacunados son muy resistentes.

En la conferencia internacional del B. C. G. (1928) la Comisión integrada por Ascoli (Italia), Berger y Frenkel (Holanda), Gerlach (Austria), Norvak (Polonia), Vallée (Francia) y Zoeller (Alemania), concluyó:

Resulta del conjunto de hechos experimentales recogidos y del aviso unánime de los prácticos que han utilizado el B. C. G. en los bóvidos, que la vacunación, según técnica de Calmette y Guérin, se muestra perfectamente inocua.

Este microbio posee propiedades premunizantes contra la infección natural y experimental, autorizando a preconizar la extensión de los procedimientos para la profilaxis debiendo hacerse conforme al protocolo experimental internacional a continuación dado bajo el control de los servicios veterinarios oficiales y autoridades bacteriológicas y anatómico-patológicas calificadas. (Por ser muy extenso no publicamos el protocolo).

Assis y Dupont, en un interesante ensayo de premunición bovina con arreglo a unas condiciones que citan, recién nacidos vacunados y dejados en estrecha cohabitación tuberculosa sin cuidado alguno, han llegado a eliminar las manifestaciones clínicas y las lesiones viscerales de la tuberculosis, reduciendo notablemente la invasión del sistema ganglionar por bacilos virulentos, aunque sin haber podido saturar este sistema para impedir totalmente la actividad patógena de los bacilos virulentos del medio ambiente.

Brinet, durante seis años (1922-28) de profilaxis bovina en una granja infectada, que ya Nocard (1895) utilizó y reconoció infectada, ha verificado una observación cuidadosa a base de vacunar siempre que fué posible en los quince primeros días, aislando los pequeños en un establo común. Se revacuna todos los años, tratándose en total 300 animales. El resultado no pudo ser más satisfactorio a juzgar por los resultados del sacrificio en el Matadero.

Cantacuzène en Rumanía ha verificado igualmente pruebas suficientes para concluir en la eficacia e inocuidad. Mello, que la empleó en 22 terneras de menos de quince días, aislándolas después, comprueba resisten al contagio natural y a una infección experimental con dosis de bacilos virulentos capaces de matar los testigos. La inmunidad solamente la adquirirían de los veinte a los veinticinco días después de la intervención. Fenelón, que ha tratado 149 terneras en tres años, confirma las conclusiones anteriores.

La Comisión ucraniana, varias veces citada, resume en la siguiente conclusión, novena del importante trabajo, lo que a los bóvidos se refiere: «La vacunación de los bóvidos confiere en general a estos animales una resistencia manifiesta a la infección experimental. Debemos, sin embargo, observar que, en algunas de nuestras experiencias, no se ha podido alcanzar en los testigos más que formas crónicas, quizá por el hecho de que sin reaccionar a la tuberculina habían sufrido anteriormente una ligera infección».

Con buenos resultados también se han vacunado animales en el Brasil, Canadá y otros países. Por cierto que en este último país los vacunados han sido nutridos con leche pasteurizada durante dos meses, después puestos en contacto con un rebaño tuberculoso y alimentados con leche conteniendo bacilos sin que al sacrificio presentasen trazas de lesión tuberculosa, mientras los testigos (7), salvo uno, todos estaban gravemente infectados.

Contrastan estas experiencias con las de Watson, también del Canadá, de que daremos cuenta.

Boyer, recientemente (mayo de 1929), ha publicado los resultados de un ensayo en bóvidos con excelentes respuestas de inmunidad.



La eficacia de la vacunación contra la infección de contacto a dosis de 50 y 100 miligramos, como la emplearon sus autores, en inyecciones subcutáneas, ha sido confirmada por Lignières. Igualmente parecen confirmarlo las verificadas por Ascoli y otros varios, eliminando a Guérin, y es de esperar la confirmación definitiva por vía subcutánea, cuando las observaciones de animales aislados y alimentados con leche estéril, sean en número suficiente y completadas por numerosas autopsias.

En cuanto a la protección contra la inoculación intravenosa de prueba, por premunición subcutánea a dosis de 50 miligramos de B. C. G. obtenida por Calmette contra una dosis de 5 miligramos de tuberculoso Vallée, ha sido confirmada a la dosis de 3 miligramos de t. Vallée, por Mello, de 2 miligramos de la misma muestra, por Langé y Lydtin, en tres casos de cuatro, por Tzekchnovitzer con 5 miligramos y lo mismo por Obouskhovski con 10 miligramos.

Por el contrario, se ha demostrado por Mello que una inoculación virulenta practicada demasiado pronto después de la inoculación, resulta fatal. Igualmente lo es la dosis de 20 miligramos.

Es preciso no olvidar que 0,5 miligramos de la muestra Vallée es susceptible de causar la muerte de los testigos en menos de cuarenta días (Société des Nations.)

Para cerrar este capítulo, conviene la siguiente nota de Krauss: El B. C. G. se conduce como una vacuna y confiere inmunidad contra la infección tuberculosa humana y animal.

Krauss pensaba en 1927, que es cuando publicó esta nota, que sería prematuro poner el procedimiento en las manos de prácticos, tanto médicos como veterinarios, observación justa y que revela un gran sentido práctico.

La nota de Guérin a la conferencia celebrada en París, dando cuenta del resultado obtenido por 150 prácticos, de los que contestaron 49, habiendo observado un total de dos mil trescientos quince animales, merece también ser reproducida.

«Todos estos animales han nacido en establos infectados de tuberculosis y en ellos han permanecido desde su nacimiento. La vacunación se ha practicado siempre en un medio infectado. Se ha cumplido, en efecto, lo que nosotros habíamos creído desde el principio de los ensayos, que era absolutamente necesario someter a los terneros nacidos en un medio infectado a medidas profilácticas iniciales que nuestras experiencias ulteriores nos han demostrado ser indispensables y son: Aislamiento efectivo e inmediato de los terneros nacidos en un medio infectado; alimentarlos con leche no bacilífera durante el mes siguiente, es decir, hasta el momento que el beneficio concedido por la vacuna puede considerarse como adquirido.»

Los 49 prácticos han contestado unánimemente las siguientes frases: «ningún accidente, inocuidad absoluta, nada anormal, salud perfecta, todo inofensivo, sin ningún peligro.»

Concluye Guérin que la hipótesis de recuperación de la virulencia cae por su base; desde el momento en que el B. C. G. de origen bovino es incapaz de recuperar su virulencia en el buey, menos lo será en el bombre, especie diferente. (*La Carne*, 15 de Junio de 1929.)

Por último, debemos dar cuenta de los trabajos que no se hayan seguido de tan halagüeños resultados.

El de Watson y sus colaboradores consistió en la vacunación de diez y siete terneras sanas, de padres no infectados, que junto con testigos, fueron nutridas con leche de vacas tuberculosas, encontrándose en un período de tiempo de quince o veinte meses que eran portadores de lesiones tuberculosas sin distin-

ción entre vacunadas y no. Naturalmente, si la inmunidad se establece después de veinte o veinticinco días, la experiencia no tiene valor por no haberse aislado al menos un mes.

Moussu ha insistido últimamente (Mayo y Diciembre del 28 y Enero del 29) en contra de la vacunación. Sus razonamientos le sirven para afirmar que la propiedad tuberculígena es insuficiente para asegurar una defensa orgánica eficaz; que los bacilos avirulentos, pudiendo ocasionar lesiones temporales susceptibles de curar, no determinan resistencia alguna eficaz durable. Termina diciendo: desde hace veinte años se ha buscado y marchado en la misma dirección; hoy como ayer no se encuentra la salida. Será necesario cambiar de orientación.

Es imposible traer a este trabajo los razonamientos en que este sabio basa sus conclusiones. Mas si hemos de decir, pese a la distancia que pueda separarnos, que son insuficientes para combatir con tanta severidad la vacuna por el B. C. G. Es más, si necesario fuese, escribiríamos un trabajo aparte discutiendo una por una sus afirmaciones, en la confianza de llegar a refutarlas en lo que hoy permite la labor experimental. De momento, que el lector juzgue con los hechos a la vista, y eso que prescindimos también de tratar la vacunación en la especie humana, por ser tema reservado a los médicos, pero que ha dado ya resultados que pueden calificarse de sorprendentes.

#### LAS REACCIONES DE INMUNIDAD EN LA TUBERCULOSIS

Nos ocuparemos de preferencia de la alergia y de la reacción de fijación del complemento.

El producto que Koch consideró como terapéutico se convirtió en precioso elemento de diagnóstico, dejando olvidar por insuficiente el fin curativo que el sabio creyera encontrar.

A diluciones distintas y por procedimientos operatorios varios, la tuberculina despierta en los individuos tuberculosos una reacción general y otra local. A esta sensibilidad la damos el nombre de *alergia*, la palabra que Von Pirquet imaginara para las reacciones de inmunidad diftérica, e impuesta hoy en el lenguaje científico cual término vulgar.

Fijemos su valor.

La introducción de gérmenes tuberculosos en el organismo, casi siempre va seguida de la formación de una o varias lesiones específicas. Según su localización o intensidad, tendrán manifestaciones clínicas más o menos acusadas o perceptibles, pero antes de estos trastornos accesibles a nuestros sentidos, el organismo infectado presentará un estado especial de sensibilidad frente a las inoculaciones de tuberculina, consistente en reacción local, elevación térmica y congestión perifocal. Desde el momento de la introducción del virus hasta la aparición de esta sensibilidad, se llama período *antealérgico*. En cuanto los filtrados o extractos de cultivos tuberculosos, son capaces de despertar los fenómenos que acabamos de describir, tenemos ya el estado de alergia tuberculosa.

Hasta hace pocos años, la alergia parecía confundirse con la anafilaxia.

Ambos fenómenos semejabán procesos de hipersensibilidad. Actualmente, los progresos de la bioquímica parecen haber dado elementos de juicio suficientes para separar claramente estos dos estados reaccionales tan interesantes. La *anafilaxia* ya nadie discute su origen bioquímico o coloidal.

La alergia, si bien con definición más teórica, parece tratarse de un fenómeno puramente biológico. La hipótesis de Nicolle, suponiendo que en la sangre y alrededor de las lesiones tuberculosas de una manera especial, existe una

lisina endógena, producto metabólico del complejo célula y bacilo de Koch, que se fija rápidamente con la tuberculina produciendo los trastornos anteriormente descritos, es particularmente seductora. Por otra parte, la mezcla *in vitro* de suero de individuos tuberculosos con tuberculina, produce oftalmo-reacciones típicas en animales sanos.

La característica fundamental del *choc anafiláctico*, sería la sensibilización por una albúmina. Este nuevo estado del organismo no comporta alteración alguna: se puede experimentalmente provocar de una manera casi matemática, fijándose con relativa exactitud la época en que los individuos son sensibles a la inoculación desencadenante. Esta receptividad para el choc se conserva mucho tiempo (años). El fenómeno anafiláctico es rapidísimo, generalmente escasos minutos, y se puede obtener, pasivamente, inoculando suero de animales sensibilizados a otros nuevos.

La alergia es siempre función de un conflicto biológico más complejo. Precisa la instalación de gérmenes vivos y la simbiosis o parasitismo con las células. La desaparición o curación de las lesiones tuberculosas va siempre acompañada de la ausencia de estado alérgico.

El fenómeno de alergia no es fulminante como el anafiláctico; necesita varias horas para presentarse como síndrome clínico y su duración se prolonga cuatro y cinco días. Provocar este fenómeno de una manera pasiva mediante inoculación de suero de un individuo tuberculoso y con franca reacción, no ha sido posible obtenerle. Además, la tuberculina no se comporta como un sensibilizador anafiláctico, ni como desencadenante, y las reacciones alérgicas son posibles con tuberculinas precipitadas y con las obtenidas en medios de cultivo sintéticos, completamente privados de peptonas.

La introducción en el peritoneo de animales sanos de sacos de colodión y pequeñas bujías Berkefeld, con cultivos vivos de tuberculosos, da reacciones típicas tuberculínicas. Y a los pocos días de extraídos estos cuerpos extraños, la sensibilidad alérgica desaparece, mientras que si se tratara de un estado anafiláctico, se conservaría durante mucho tiempo.

Otra diferencia entre estos dos estados se observa en el modo de provocar el fenómeno. La anafilaxia precisa una introducción rápida en el torrente circulatorio para provocar el choc. La inoculación intracardiaca es más eficaz que la intravenosa. La subcutánea fracasa casi siempre. En cambio, las reacciones de alergia son provocadas siempre con inyecciones subcutáneas intradérmicas (Mentoux) o simplemente dérmicas (Pirquet, Schik).

Acaso crea el lector que pretendemos sentar cátedra y convertirnos en *dómines* que llevan a sus discípulos por los caminos que habrán de conducirles a sus sistemas filosóficos, como únicos dogmas de estricta verdad. Nada de eso. Hemos juzgado imprescindible definir, con el máximo de claridad posible, el concepto de *alergia*, para poder sentar opiniones lógicas y razonables en el mecanismo de la inmunidad tuberculosa. Entiéndase que la lógica y la razón en las cuestiones biológicas, están supeditadas a los conocimientos dimanados de los hechos y experiencias que conocemos y en los cuales fundamentamos la verdad científica, relativa, transitoria no pocas veces, como todo lo humano. Posiblemente nuevos hechos demostrarán pronto la poca consistencia de nuestras afirmaciones. Cuando la ocasión llegue, con las supremas razones que han de acompañarla, no solamente rectificaremos nuestro criterio por encariñados que con él estemos, sino que daremos las gracias por habernos sacado del error.

Si la sensibilidad a la tuberculina es un síndrome inequívoco de lesión por el bacilo de Koch, ¿qué pasa con el B. C. G.?

Las estadísticas hasta hoy conocidas, analizadas sin prejuicios, autorizan a creer que el bacilo biliado de Calmette-Guérin provoca un estado de alergia. Los niños recién nacidos vacunados por vía bucal, reaccionan de un modo desigual. En cambio, los inoculados por la vía subcutánea (técnica de Weil-Halle) presentan una alergia casi absoluta. Y como esta reacción es proporcional a la colonización del germen tuberculoso en el organismo, cabe suponer que en los niños vacunados *per os*, que no presentan alergia, el B. C. G. no ha llegado a implantarse en el sistema ganglionar con la intensidad suficiente. La introducción por las paredes intestinales no es tan segura, naturalmente, como la inoculación subcutánea.

Las estadísticas de morbilidad y mortalidad por tuberculosis, en los vacunados por el B. C. G., parecen dar un valor un tanto enigmático a la correlación entre inmunidad y alergia tuberculosa. Posiblemente, la sensibilidad a la tuberculina es menos precisa que otras pruebas de inocuidad que escapan a nuestros procedimientos experimentales. En todo caso, el estado alérgico marcaría un límite mínimo de lesión tuberculosa.

Y si esta lesión fuese provocada por el B. C. G., cuya virulencia parece perfectamente probada como incapaz de crear focos peligrosos, debemos considerar de buen augurio que un individuo vacunado por el B. C. G. reaccione a la tuberculina, si lo fué en tiempo que sus células no conocieron el contagio de los gérmenes verdaderamente virulentos. Posiblemente, los abscesos que se producen en algunos niños a la vacunación subcutánea, no son otra cosa que un fenómeno de saturación (fenómeno de Koch).

En los animales sometidos al B. C. G., las reacciones a la tuberculina se presentan con bastante claridad. Los cobayos y conejos son sensibles, tanto a las inyecciones subcutánea e intravenosa como a la digestiva. La reacción en el cobayo adulto, puede aparecer ya claramente positiva entre el quinto y catorce día, según la dosis de B. C. G. inoculado (de 0,1 milígramo a 40).

Por ingestión de 100 a 150 miligramos en diez comidas, la reacción es casi constante del treinta y dos al treinta y siete día y del primero al segundo mes cuando se le dan tres comidas de 10 centigramos cada una (Boquet, Nègre, Balozet), conservándose de seis a diez meses.

La tuberculina en los cobayos vacunados sería positiva en las pruebas dérmicas y térmicas, siendo negativa la prueba de la toxicidad (imposibilidad de matar al infectado al contrario que el tuberculoso). Se conduciría como los cobayos sensibilizados por los otros paratuberculosos. Las inyecciones repetidas no se traducen en trastornos graves ni en exaltación del proceso o aumento de virulencia.

En los animales superiores pasa algo semejante.

Los bóvidos vacunados subcutáneamente reaccionan también con bastante regularidad y durante bastante tiempo.

Tanto es así, que no puede ya legislarse en tuberculosis ni en aplicación de la tuberculina sin tenerlo presente. Supongamos el caso de la República Argentina declarando vicio redhibitorio la enfermedad y como decía Lignières: si la reacción tuberculínica en el B. C. G. dura más de un año con frecuencia, aun siendo posible descubrir los vacunados, no siempre es fácil, y pudiera darse el caso de anular una venta por tuberculosis cuando de lo que se trataba era de un vacunado.

Con la disposición española de la tuberculinización pasarían cosas peregrinas si nos empeñásemos en burlar la disposición o en obtener de ella frutos averiados.

Si la sensibilidad a la tuberculina «es correlativa de la vida simbiótica del bacilo tuberculoso con los elementos celulares», si mientras ese complejo existe y mientras subsiste, el organismo reacciona de una manera característica a las nuevas aportaciones de tuberculina o de bacilos, «parece que la resistencia a las infecciones o reinfecciones tuberculosas—resistencia natural o artificial—debe traducirse, como la infección misma, por la sensibilidad a la tuberculina.» «Por consecuencia, la reacción tuberculínica positiva no puede ser considerada como un criterio de infección. Ella es más bien, en los bóvidos como en el hombre, un criterio de inmunidad. Ella revela solamente la existencia de alguna parte del organismo que reacciona, de un foco activo o latente, reciente o antiguo de la vida simbiótica de un bacilo virulento o no virulento, con alguna célula linfática, macrófago o célula gigante.» «De hecho ella pierde definitivamente, sino todo el interés, al menos toda importancia diagnóstica, pues el día en que todos los sujetos hombres o animales sensibles a la tuberculosis, sean, con un fin profiláctico artificialmente impregnados de bacilos virulentos, podrán reaccionar de la misma manera que los sujetos infectados.» (Calmette, *ob. cit.*)

Si la reacción tuberculínica, como acabamos de exponer, parece ser un índice de inmunidad, cuando no va acompañada de lesiones que interesen más al clínico que al inmunólogo, las sensibilizantes no está desprovistas de valor, si bien con menos importancia que la alergia. Su constancia no es tan absoluta, o por lo menos, nuestras técnicas de evidenciar estas substancias no son lo sensibles que debieran.

Con aquélla va ligada estrechamente a la vida del b. tuberculoso en el organismo. Para demostrar de una manera gráfica vamos a exponer unas experiencias nuestras que si no son muy interesantes son bien expresivas.

Dos cabras consideradas indemnes de tuberculosis por presentar reacción tuberculínica negativa, fueron inoculadas subcutáneamente con 40 miligramos de B. C. G. La inyección fué seguida de intensa reacción local, consistente en nódulo e infarto de los ganglios de la región.

Con todas las precauciones de asepsia, con un fino trócar se extrajo una gota de líquido del nódulo de la cabra número uno para seguir al microscopio las posibles transformaciones de las bacterias. La misma operación fué practicada en el ganglio preescapular de la cabra número dos.

A los dos días de inoculación se hacen frotis con el líquido del nódulo y se tiñen por Ziehl-Neelsen, observándose un discreto número de leucocitos fagocitando algunos bacilos de Koch, aparentemente intactos, y numerosos montones extracelulares.

A los cuatro días en que ya empezaba a insinuarse un aumento de volumen del ganglio indicado de la cabra número dos, se hacen preparaciones del nódulo y del ganglio. Al examen microscópico podía apreciarse en el nódulo un mayor número de leucocitos conteniendo gran cantidad de bacterias fagocitadas. Algunos gérmenes habían perdido la facultad de teñirse uniformemente por la fuchsina.

En las preparaciones de ganglio únicamente se observaron escasos elementos celulares con bacilos de Koch intraprotoplasmáticos.

A los ocho días ya se ve claramente en los frotis de nódulo una mayor cantidad de bacilos granulosos como también unos restos de cromatina que parecen proceder de leucocitos destruidos. En los frotis de ganglio, a pesar de acentuarse su aumento de volumen, no son muy abundantes los elementos que contienen bacilos.

En la misma fecha investigamos la existencia de sensibilizantes con un antígeno metílico de Bouquet y Nègre.

El resultado de la desviación del complemento por la técnica de Calmette y Massol, modificación de Labougle, fué el siguiente:

1	2	3	4		5	6	7	8		9	10	11	12
R	R	H	H		H	H	H	H		H	H	H	H

A los doce días. Frotis de nódulo: escasos elementos aislados extracelulares forman grupos como si fueran aglutinados. Algunos granulados y otros no se han teñido de rojo por el Ziehl. Los bacilos intracelulares están francamente alterados conservando de todos modos una ligera ácido-resistencia.

Frotis de ganglio: elementos conteniendo bacilos más numerosos, la mayoría de aspecto granular.

A los catorce días se comprueba nuevamente la presencia de sensibilizantes por la misma técnica con estos resultados:

1	2	3	4		5	6	7	8		9	10	11	12
R	R	R	R		R	H	H	H		H	H	H	H

El suero desvía una unidad de complemento, pero es indudable la progresión de las sensibilizantes que se forman.

A los diez y seis días. Frotis de nódulo: se acentúa la presencia de bacilos de Koch modificados. Elementos en forma de cocos ácido-resistentes. Persisten los grupos de gérmenes aglutinados.

Frotis de ganglio: aspecto parecido al del nódulo sin elementos bacilares libres. En las preparaciones sucesivas se repiten las mismas imágenes bacterioscópicas, aumentando los tipos de bacteria modificada en *sentido regresivo*. No hemos observado la presencia de células gigantes. Da la impresión de incapacidad para formar estos elementos reaccionales.

A los cuarenta días dejamos de hacer nuevas investigaciones microscópicas.

A los tres meses las cabras mantenían su buen aspecto, que en ningún momento fué modificado; siguiendo con un nódulo discreto la número 2 y sin variar la número 1. Esto lo atribuimos a las continuadas intervenciones de que fué objeto, que posiblemente constituirían una causa más a mantener la aportación irritativa. En cambio, el infarto ganglionar de ambas disminuyó considerablemente volviendo este órgano casi a su normalidad.

A los cuatro meses la investigación de sensibilizantes de este resultado

1	2	3	4		5	6	7	8		9	10	11	12
R	R	H	H		H	H	H	H		H	H	H	H

Quince días después, la desviación del complemento es francamente negativa. Los nódulos, de un tamaño insignificante, no dieron resultado alguno a la punción, por lo que nos decidimos a extirpar uno para hacer preparaciones.

En medio de elementos, de aspecto fibroso, se observaron pocos elementos celulares con bacilos en su interior no ácido-resistentes. Pequeños grupos de elementos teñidos en azul, y unos gránulos rojos que no nos atrevimos a clasificar como restos de bacilo de Koch o corpúsculos de Much.

A los seis meses de la primera inoculación subcutánea, estas dos cabras fueron inyectadas intravenosamente con 100 miligramos de B C G.

Esta vez los animales experimentaron una fuerte reacción general que se tra-

dujo en ligero aumento de temperatura, pelo erizado y tristeza, que duró dos días. A los cuatro siguientes, los ganglios explorables aumentaron su volumen. Las preparaciones hechas con jugo del ganglio de una de ellas, presentaron el mismo aspecto que observamos anteriormente.

La aparición de sensibilizantes fué positiva a los nueve días, desviando cuatro unidades de complemento.

En cambio, su resistencia fué más corta, a pesar del mayor número de gérmenes inoculados; ya cerca de los tres meses únicamente fijaba una unidad de complemento.

Las cabras sin la menor alteración clínica siguen perfectamente sanas después de dos años.

De estas experiencias puede deducirse:

- 1.º Que el B. C. G. es perfectamente inofensivo para las cabras.
- 2.º Que los anticuerpos demostrables por la fijación del complemento desaparecen en cuanto la vida simbiótica del bacilo de Koch no existe.
- 3.º La poca duración de este estado de inmunidad en la cabra, tal vez pueda atribuirse a la poca sensibilidad de este animal por el bacilo de Koch.

#### SUGESTIÓN FINAL

Terminado el trabajo, casi exclusivamente informativo, de *mise au point*, concernientes a los dos puntos más interesantes en la actualidad en tuberculosis, como son la etiología y la prevención, vistas a través de los últimos hallazgos, parece natural trazar, ya que no conclusiones, que por prematuras serían muy expuestas, un algo, difícilmente calificable, a título de enseñanza global, desde el doble punto de vista científico y práctico. Y lo que surge primero, por lo que a la etiología de la tuberculosis se refiere, es la ampliación que ha experimentado al descubrirse un virus filtrable en los procesos y en los cultivos.

Mas hemos de apresurarnos a decir, que no parece tratarse de un ultravirus independiente, de un nuevo sér. Al contrario: se presenta como un estado, un paso, un descendiente o precursor del bacilo de Koch. Tampoco se trata de gérmenes varios ni de forma filtrable de alguno distinto del ácido resistente único admitido como causal.

Así y todo, tiene importancia grande y explica ciertos puntos oscuros de patogenia, poseyendo la suficiente personalidad para ser imprescindible tenerle en cuenta en lo sucesivo.

Incompletamente conocido hoy, es de esperar que en no largo plazo se podrá aislar con facilidad de los procesos tuberculosos y de los cultivos; se conseguirá a su vez cultivarlo, someterle a la acción de los diversos agentes, comprobar si tiene o no propiedades inmunizantes; demostrar hasta dónde llega la acción patógena; si existe en la naturaleza fuera del organismo vivo y si en éste está ligada su existencia a la célula, etc. En una palabra: se le podrá conocer.

Hagamos punto final en espera de los nuevos materiales, conformes, no obstante, en que, hoy por hoy, no ha de modificar grandemente la profilaxis antituberculosa.

Por lo que hace referencia al B. C. G. y su papel en prevención antituberculosa, poco hemos de agregar a lo dicho en el trabajo.

Convencidos por experiencias propias y por estudio sereno del gran número de publicaciones de autores de solvencia científica fuera de toda discusión, de la inocuidad del B. C. G., en lo que esto es posible, tanto en el hombre como en los animales, deduciéndose de los estudios de inmunidad en varios gérmenes, que sólo cuando vivos inmunizan, y por lo que a inmunidad antituberculosa se

refiere, que solamente se alcanza cuando se establece la simbiosis del microbio con el organismo, lo cual se consigue mejor con el B. C. G. que con ninguna otra raza o preparación tuberculosa, es natural pensar sea llegado el momento de emprender con probabilidades de éxito, muchísimas más que con las que hasta ahora contábamos, el problema de la profilaxis antituberculosa en los animales, a base del B. C. G. y del aislamiento temporal de los recién nacidos.

En manera alguna debe creerse que el problema esté totalmente resuelto y que lo actual sea definitivo, inmodificable o suficiente para la obra completa. Quizás aun antes de que este trabajo vea la luz pública, sea necesario recoger algo nuevo que modifique parcialmente lo hoy considerado como firme. Esto poco puede significar. Nadie, por otra parte, puede negar con base suficiente en que apoyarse, que, a pesar de todo, la prevención por el B. C. G. es la labor más seria, científica y ampliamente ensayada que hasta ahora se ha intentado para prevenir la tuberculosis.

Y esto nos lleva como de la mano a seguir la siguiente idea, que desearíamos ver convertida en realidad.

En España se ha ensayado algo la prevención de la tuberculosis en los niños, mas apenas se ha iniciado la vacunación en los animales y cabe hacer bastante en este sentido.

No hemos de aventurarnos a trazar un plan general para España, ni tan sólo para una de aquellas provincias que han dado muestras de estar organizadas y capacitadas para esa labor, pues en las otras sería inútil intentarlo. Nosotros solamente presentamos el problema y recomendamos que el día, posiblemente muy lejano, en que se intente algo, debe verificarse con arreglo a las normas internacionales adjuntas, en lo que sea factible, y bajo el control de los servicios veterinarios oficiales del Estado, provincia y municipio, si es que se considera están como organización capacitados para la obra y si ésta dispone a la vez de medios auxiliares de toda índole para implantar y hacer cumplir el servicio.

Se deberá constar también como elementos básicos con verdaderos especialistas en cuestiones de Bacteriología y Anatomía patológica, verificándose las pruebas con arreglo al método experimental riguroso NORMA 1 y para las condiciones libres banales de producción, con arreglo a la NORMA 2, bajo control constante.

Estas normas son las recomendadas por los miembros de la Conferencia Internacional del B. C. G. en 15-20 de Octubre del 1928, integrada, como hemos dicho, por Ascoli, Berger, Frenkel, Ferlads, Howak, Vallée y Zoeller:

NORMA PRIMERA.—1.º La inocuidad, en los bóvidos, del B. T. llamado B. C. G. perfectamente establecida, la eficacia de esta semilla en materia de *premunición* contra la tuberculosis no se podrá evidenciar de una manera rigurosa más que a larga fecha, por una experimentación rigurosa comprendiendo un número igual de animales vacunados y de animales testigos, viviendo en los mismos medios infectados.

2.º Se escogerá para tales experiencias explotaciones que posean por lo menos veinte vacas reproductoras y un toro, y en las cuales será fácil y de práctica corriente, la producción de terneras, en vistas a la substitución de los animales viejos.

3.º Al comenzar la experiencia, el 40 por 100 por lo menos del efectivo bovino de estas explotaciones, reaccionará positivamente a la tuberculosis.

4.º Estas explotaciones, estarán provistas, necesariamente, de un pequeño establo lazareto, cuidadosamente desinfectado y mantenido constantemente en estas condiciones y en la cual serán colocados los terneros al nacer, para ser vacunados inmediatamente y practicada la cura umbilical.



5.º Estos terneros serán alimentados únicamente por lactancia artificial, con leche hervida, o con leche de vacas con reacción tuberculínica negativa. El calostro maternal no podrá ser consumido por los terneros.

6.º La mitad solamente de los terneros recién nacidos, machos y hembras a partes iguales, será inoculada por el B. C. G. por vía subcutánea en los quince días de la vida, luego, revacunados todos los años. Cada vacunación será a la dosis de 50 miligramos de B. C. G. en suspensión en 10 c. c. de líquido de Santoro diluido al cuatro con agua fisiológica.

7.º La otra mitad de los terneros nacidos, machos y hembras, también en número igual, siempre que sea posible, será sometida *estrictamente* a las mismas condiciones de vida que el grupo de los individuos inmunizados, pero aislados de éstos en lugar especial, hasta el día de su mezcla en el establo común.

8.º Se anotará con el mayor cuidado, el origen de los terneros de los dos lotes en cuanto a sus antecedentes bacilares. Se procurará que en ambos lotes existan número igual de sujetos procedentes de vacas tuberculosas.

9.º Cuando la acción beneficiosa de la inmunización se considere establecida, esto es, a los treinta días de inoculados, vacunados y testigos serán abandonados en común a la vida normal de la granja. Únicamente una señal precisa y sólida, permitirá distinguir unos de otros.

10. Con el fin de no modificar en nada la receptibilidad de los animales se abstendrá de practicar pruebas de tuberculinización antes de la premunición o en curso de la experiencia, en todos los animales sometidos a ella.

11. Únicamente la autopsia practicada en el matadero, sea al fin de su carrera económica, sea por muerte o sacrificio de urgencia, permitirá juzgar comparativamente del estado sanitario de los animales vacunados y los testigos. Las fichas de la autopsia detallarán el estado del sitio de la inoculación, de los ganglios pre-escapulares, pre-pectorales, retrofaringeos, bronquios, mediastínicos, mesentéricos, de las condiciones de las diversas vísceras y de las lesiones que se encuentren. En el caso de lesiones sospechosas de tuberculosis, se procederá a su identificación bacteriológica e histológica.

12. La experiencia será continuada en las mismas condiciones, durante cinco años consecutivos: Estas conclusiones no serán adquiridas hasta la expiración del sexto año.

NORMA SEGUNDA.—Profilaxis libre adaptada a los intereses inmediatos de los ganaderos y realizada bajo el control de los Servicios veterinarios.

1.º Es aplicable a todas las explotaciones infectadas de tuberculosis, en las cuales la práctica local comporta la cría de terneras, en vista de la substitución normal de los más viejos.

2.º Igual al número cuarto de la norma primera.

3.º Idem ídem quinto ídem ídem.

4.º Los terneros recién nacidos, por lo menos las hembras destinadas a la crianza, serán premunizadas con el B. C. G. por vía subcutánea, en los quince primeros días de nacer.

5.º Los animales vacunados serán *revacunados cada año*.

6.º Una vez establecida la inmunización en los vacunados, es decir, treinta días, por lo menos, después de la intercepción, serán aducidos a la vida ordinaria de la granja. Una marca permanente y precisa servirá para reconocerlos.

7.º Igual al cuarto, once de la norma primera.

8.º La experiencia así llevada, por ser menos costosa, será continuada el tiempo necesario para hacerse una opinión razonada sobre la oportunidad del método profiláctico.

## PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS POR EL B. C. G.

Ternero a. núm ..... Marca .....  
 Pueblo .....  
 Madre con reacción tuberculínica .....  
 Fecha nacimiento .....  
 Fecha inculación B. C. G. ....  
 Condiciones higiénicas de vida .....  
 Revacunado en .....  
 Sacrificado en .....  
 Muere en .....  
 Resultado autopsia .....  
 Bacterioscopia ganglios .....  
 Inoculación cobayo .....  
 Estado cebamiento .....  
 Crecimiento .....  
 En ..... a ..... de 19 .....

El Veterinario,

## PROYECTO DE FICHA PARA LAS RESES VACUNADAS CON EL B. C. G.

Estas hojas, honradamente llenadas, podían remitirse a un centro autorizado para poder formar una estadística de resultados. Debería acompañar a cada bovino hasta su muerte o sacrificio..

Terminaremos diciendo que los Laboratorios autorizados para la elaboración de la vacuna B. C. G. (gratuita, a excepción de los gastos de envío) son el Municipal de Barcelona, Sicilia, 44, y el Instituto Llorente, Ferraz, 7, Madrid.

# INSTITUTO VETERINARIO NACIONAL, S. A.

MADRID

BADAJOZ

BARCELONA

DESACHO: Plaza de las Sales, núm. 2, pral. Madrid-4  
Dirección telegráfica y telefónica: INSTITUTO

DESACHO: Santa Lucía, 13 del  
Dirección telegráfica y telefónica: INSTITUTO

DESACHO: Via Layetana, 13, 1.º-3.º  
LABORATORIO: Matas, 6 (ant. Concepción) Sarriá  
TELÉFONOS: Despacho, 811 A. Laboratorio, 8294 G  
Dirección telegráfica y telefónica: INSTITUTO  
Apartado de Correos, 789

<i>Vacunas y suero-vacunas</i>	Ptas.	<i>Sueros</i>	Ptas.
Vacuna anticarbuncosa 1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> para 20 reses mayores o 40 menores ...	8,00	Suero curativo mal rojo, frasco de 100	16,00
Vacuna anticarbuncosa única, 20 reses mayores o 40 menores .....	8,00	» » 25	4,50
Vacuna anticarbuncosa especial para cabras, 40 dosis .....	8,00	Suero corriente, sin virus, frasco de 50	7,00
Suero-vacuna anticarbuncosa, 5 dosis mayores o 10 menores .....	10,00	Suero antitetánico, dosis sencilla de 5 c. c. ....	1,00
Virus varioloso (viruela ovina) 120 dosis	8,00	Dosis corriente de 10 c. c. o reforzada	1,40
60 »	4,50	Suero antiestreptocócico, frasco de 50 c. c. ....	8,00
Vacuna contra el carbunco sintomático, 10 dosis .....	10,00	Idem ídem de 25 c. c. ....	4,50
Suero-vacuna contra el mal rojo del cerdo, 10 dosis .....	8,00	Suero contra el moquillo, frasco de 10	2,50
Vacuna Pasteur mal rojo, 40 dosis, 1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> .....	10,00	» » 25	4,00
Vacuna preventiva pulmonía contagiosa del cerdo, 1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> para 15 a 30 animales .....	15,00	Suero anticarbuncoso, frasco de 50 c. c.	8,00
Vacuna curativa pulmonía contagiosa del cerdo, 15 a 30 animales .....	10,00	» » 25 c. c.	4,50
Vacuna polivalente mixta contra las infecciones de suisépticus, suiséptifer, etc., frasco de 50 c. c., 15 a 30 animales .....	10,00	<i>Substancias reveladoras</i>	
Vacuna contra la pasterelosis del buey, carnero, etc., frasco de 50 c. c. ....	8,00	Maleína bruta, 5 c. c. ....	20,00
Vacuna contra el cólera y tifosis aviar, 25 dosis .....	5,00	Maleína diluída. Una dosis .....	1,50
Vacuna contra la viruela y difteria aviar ( <i>en estudio</i> ) .....	5,00	Tuberculina bruta, 5 c. c. ....	20,00
Vacuna contra el moquillo del perro, 1 dosis .....	5,00	Tuberculina diluída. Una dosis .....	1,50
Vacuna contra papera, influenza, abscesos, etc., (estafilo, estrepto) 1 dosis	5,00	Maleína en discos. 5 discos .....	6,00
Vacuna contra mamitis de las vacas, 1 dosis .....	5,00	<i>Instrumentos</i>	
Antivirus A, B y C. Infecciones supuradas de équidos y perros y mamitis, 1 dosis .....	5,00	Un termómetro, marca superior .....	7,50
Vacuna contra el aborto contagioso y la melitococia, 1 dosis, vacas .....	6,00	<i>Jeringas con montura y estuche metálico</i>	
1 dosis, cabras .....	3,00	De 50 c. c. ....	33,00
1 dosis, cerdas y ovejas .....	3,00	De 20 c. c. ....	28,00
Vacuna contra la perineumonía bovina, 10 dosis .....	5,00	De 10 c. c. ....	20,00
Vacuna antirrábica Umeno, 1 dosis .....	5,00	De 5 c. c. ....	17,00
Vacuna antirrábica Högyes para animales mayores .....	35,00	De 2 c. c. ....	12,00
Suero-virus contra la peste porcina, suero, frasco de 1.000 c. c. ....	175,00	De 1 c. c. en 20 partes, marca Instituto Veterinario .....	8,50
» » 500 » .....	87,50	De 1 c. c. en 8 partes, marca Instituto Veterinario .....	8,50
» » 250 » .....	43,75	<i>Jeringas para la aplicación del suero y virus contra la peste porcina (producción norteamericana).</i>	
» » 100 » .....	17,50	Estuche 1 jeringa de 50 c. c. para suero	
Virus, frasco de 10 c. c. ....	3,00	c o m - p u e s t o	
		1 » de 10 c. c. » virus	75,00
		1 trócar	
		3 agujas para inyectar suero	
		3 » » virus	
		Caja de 12 agujas para jeringa suero ..	18,00
		» » 12 » » virus ..	18,00
		Jeringa suelta 50 c. c. para suero .....	39,00
		» » 10 c. c. » virus .....	23,00
		Cuerpo de bomba de cristal para jeringa suero .....	6,00
		Cuerpo de bomba de cristal para jeringa virus .....	5,00
		<i>Agujas</i>	
		Largas y gruesas .....	una 1,25
		Cortas y gruesas .....	» 0,75
		Cortas y finas .....	» 0,50

DESCUENTO DEL 5 POR 100 A LOS VETERINARIOS en todos los productos e instrumentos menos en el suero vacuna contra la peste del cerdo y en las jeringas para su aplicación.