

**LA GLACIVACUNA BCG EN LA VACUNACIÓ
ANTITUBERCULOSA INDISCRIMINADA**

Comunicació presentada el dia 28 d'abril de 1962 pel doctor

PERE DOMINGO

Del Comitè d'Experts en Tuberculosi
de l'Organització Mundial de la Salut

DEFINICIONS

La "Glacivacuna B.C.G." és una preparació integrada per bacils vius de Calmette i Guerin, regularment dispersos en una massa de crema glaçada, mantinguda a una temperatura inferior a 10 graus sota zero. Es prepara a una concentració de 100 mil·ligrams de bacils humits per cada 50 centímetres cúbics de gelat, del qual se'n donen 50 cc. als nois, i 100 cc. als adults.

En la seva elaboració és emprada exclusivament la mostra de BCG denominada Moreau. Aquesta varietat de BCG s'ha mostrat amb molt bones capacitats per a augmentar els índexs de resistència a la tuberculosi dels vacunats, bona productora d'allèrgies tuberculíniques i no determinant d'accidents reaccionals secundaris de l'ordre dels continguts en la literatura mundial. És, doncs, una varietat específicament modificadora de la reacció antituberculosa i anodina sota el punt de vista patogenètic.

Tot seguit de l'administració del BCG en els nois no vacunats ni infectats es produeix normalment un viratge de l'allèrgia tuberculínica. El nivell i el moment d'aparició d'aquesta allèrgia, a part factors d'ordre personal, guarden relació, dins certs límits, amb la quantitat de bacils absorbits. A partir d'aquesta instauració, l'allèrgia té tendència a estabilitzar-se per tot el temps que els materials al·lèrgics del BCG persisteixen en l'organisme. Si els bacils són administrats morts, les allèrgies manifestes inicialment positives van minvant d'intensitat i ràpidament acaben desapareixent. Si el BCG és administrat viu, es reproduïx, i l'allèrgia es manté positiva per molt més temps. Això permet de distingir dos tipus o moments de l'allèrgia: *la immediata*, observada fins al cap de dos o tres mesos i que és pràcticament igual, siguin els gèrmens administrats vius o morts; i *la mediata*, que s'observa positiva després de l'any. L'aparició de l'allèrgia immediata és, doncs, signe d'absorció bacillar, més que no de vacunació; la persistència de l'allèrgia ho és de la capacitat del BCG per a empeltar-se a l'organisme, i això és funció de la vitalitat bacillar.

Una vacunació ideal comporta: *a)* Percentatge molt elevat d'allèrgies immediates. *b)* Percentatge elevat d'allèrgies mediates. *c)* Desaparició

ulterior de les al·lèrgies manifestes i manteniment de les de *tipus infratuberculínic*, expressió que l'edifici immunitari creat per la vacunació ha estat suficient per a desvitalitzar i metabolitzar, per mecanismes immunògens, el mateix BCG emprat com a vacuna. La posada en joc d'aquest ordre d'interpretació permet de comprendre que els individus vacunats, primer al·lèrgics i després anèrgics, poden trobar-se més ben protegits que no els mantinguts constantment al·lèrgics, amb reaccions defensives limitades a la hiperèrgia tuberculínica, que no comporta la instauració d'un estat immunogen desvitalitzador del germen-vacuna i, per tant, tampoc desvitalitzador del germen-infecció, ni d'una immunitat metabolitzadora amb capacitats per a eliminar els residus bacil·lars que continuen així essent font de reaccions de tipus al·lèrgic.

La literatura publicada sobre vacunació BCG és tan plena de confusió respecte als aspectes enunciats, que cal continuar l'esforç per tal de reconèixer el valor de cada situació defensiva estimulada o creada pel fet de l'administració de BCG, i veure, com acabem d'assenyalar, les al·lèrgies immediates com a expressió de simple absorció bacil·lar i, per tant, índex d'una vacuna d'absorció dolenta, si no es produeixen; i la persistència de l'al·lèrgia com a índex de l'estada del BCG o dels seus residus al·lèrgènics dins l'organisme, sense que es finalitzi el procés de metabolització immunògena; l'al·lèrgia infratuberculínica (només revelada per la rapidesa de la reacció cel·lular i plasmàtica que té per resultat una reacció nodular precoç, quan hom injecta per via intradèrmica noves quantitats de BCG), com a indicadora que el cercle normal defensiu és ja clos i acabat. En el sentit enunciat, la modificació immunògena antituberculosa no constitueix cap forma diferent de les altres immunitzacions que responen al criteri de crear reaccions de major precocitat i de natura específica, tal com fan la vacunació antivariòlica i d'altres.

Cal, últimament, definir els tipus de vacunació separant els de natura forçada, que obliguen el germen-vacuna a romandre integrant el sistema reactiu orgànic, a la manera d'un cos estrany, tal com és assolit en la vacunació per via intradèrmica o subcutània, dels de vacunació natural, que utilitzen per a l'ingrés del germen-vacuna les mateixes vies i els mateixos mecanismes que intervenen en la infecció espontània. Així, quan hom administra una suspensió de BCG per via intradèrmica, l'organisme reacciona inicialment com ho faria enfront de qualsevol cos químic estrany a la seva estructura. Ulteriorment es posa en conflicte l'especificitat vacunal amb la pròpia especificitat de l'organisme.

Però en la vacunació per una via natural no forçada, com la digestiva, el germen-vacuna penetra l'organisme per raó de les afinitats especials que pugui haver-hi entre bactèria i cèl·lula fixadora. I aquest és un fenomen tant de valor qualitatiu com quantitatiu. Perquè el BCG o el bacil virulent entrin dins l'organisme a través de les mucoses sanes, cal comprendre algun ordre d'afinitat, encara que aquesta afinitat sigui de natura defensiva o compregui alguna manera d'engany biològic. Com hem pogut demostrar, l'absorció bacillar té lloc a través de la mucosa mercès, principalment, a les cèl·lules mòbils que la passen i traspassen a l'àrea estèril del budell prim. Aquestes cèl·lules bacteriotròpiques fagociten el BCG i l'internen portant-lo als limfàtics intestinals i al corrent sanguini general des d'on es produeixen les fixacions ulteriors. En el sentit que la sensibilització al·lèrgica d'aquests fagòcits incorporadors de bacils els anul·la com a combois, cal considerar l'allèrgia com un procés defensiu. Recordem que és en virtut d'aquesta hipersensibilitat que els malalts bacilífers que s'empassen constantment els propis bacils, procedents de les lesions pulmonars, no continuen reinfectant-se. Però aquest mecanisme no és solament d'ordre quantitatiu, ans conté fins matisos on s'entrecreuen els estats d'immunització diferent d'un mateix tipus de cèl·lules i la condició alhora d'hipersensibilització al·lèrgica i de resistència immunògena també, d'una determinada cèl·lula. Interessa de moment de fer constar que l'administració d'una vacuna per una via natural no forçada com la digestiva comporta la necessitat de la seva absorció i que aquesta no guarda, necessàriament, una relació directa amb la quantitat de germen-vacuna administrat. Volem dir que els mecanismes que regulen l'absorció tenen les pròpies lleis, que són independents de l'excessiva simplicitat que comporta de considerar-la com a fruit exclusiu de la quantitat de gèrmens-vacuna presents en el contingut intestinal.

Després d'aquests aclariments podem entrar a considerar el valor de la Glacivacuna BCG com a element destinat a la vacunació BCG per via gàstrica.

PREPARACIÓ DE LA GLACIVACUNA BCG

Els preparadors de vacuna BCG estem obligats a resoldre el problema tècnic de convertir uns cultius que han crescut en forma de vels integrats per gèrmens molt enganxats els uns als altres, en una suspensió homogènia. La dissociació i l'isolament d'aquests bacils no es fan sense que moltes bactèries rebin ferides químiques, i encara estructurals, incompatibles amb llur

perfecta vitalitat. Per a disminuir al mínim l'acció alterant de l'homogeneïtzació bacillar considerem convenient:

a) Emprar cultius molt joves, de no més de 12 dies de creixement.
 b) Fer la mòlta dels vels amb boles de poc pes. c) Protegir les bactèries en aquest moment amb substàncies demostrades no alterants. En l'ordre pràctic, els vels de pocs dies de creixement són integrats per gèrmens de fàcil dissociació, sobretot quan s'han obtingut en medis de cultiu de l'ordre de l'IVM proposat per ARLINDO D'ASSIS. La substitució de les boles grans, d'acer inoxidable, ordinàriament emprades, per boles de vidre, permet una mòlta més suau. La incorporació, en el moment d'aquesta dissociació, de dilacions de rovell d'ou, substància que, com se sap, s'ha utilitzat àmpliament com a medi de cultiu per al bacil de Koch, i de glutamat sòdic, com a electròlit de dissociació suau, completen la manera d'obtenir suspensions amb gèrmens de vitalitat molt poc modificada.

Aquestes suspensions es preparen en forma que cada 100 grams de gèrmens quedin formant una pasta en 10 grams de rovell d'ou, en una solució de 5 grams de glutamat sòdic en 35 cc. d'aigua, tot convenientment esterilitzat. El conjunt, sense canviar de molí, es barreja amb un gelat de vainilla, convenientment estabilitzat, en proporció final de 10 grams de BCG per 100 grams de producte. Totes aquestes operacions es practiquen a una temperatura al voltant de zero graus. La preparació resultant es denomina Glacivacuna concentrada, i serveix per a preparar, a mesura de les necessitats, la Glacivacuna BCG a la concentració ordinària abans assenyalada. La Glacivacuna concentrada integra sèries en les quals hom controla la puresa i la vitalitat del BCG, segons que hem exposat en d'altres oportunitats. En el moment precís, hom prepara la Glacivacuna BCG en forma que 100 mil·ligrams de BCG estiguin continguts en 50 cc. d'un gelat suau de vainilla, en el qual hi ha 5 centímetres cúbics de Glacivacuna concentrada, 25 centímetres cúbics de gelat de vainilla, i 20 centímetres cúbics d'aire. Aquesta barreja és feta a 4 o 5 graus sota zero seguint les normes, i amb la maquinària pròpia de la indústria geladora.

El gelat té aleshores la pastositat convenient; es distribueix en vasets de cartolina parafinada i es conserva a la temperatura de 10 - 20 graus sota zero, fins al moment de fer-ne ús.

En el preparat anterior la incorporació d'un BCG a una barreja protectora a temperatures inferiors a zero graus, permet d'obtenir suspensions de vitalitat molt convenient a les finalitats de la vacunació per via gàstrica, ja que la fagocitosi intestinal que ha de produir l'absorció del BCG no dis-

tingeix entre BCG viu i mort, i si el producte emprat conté un nombre excessiu de bacils morts, l'administració pot ésser inoperant sota el punt de vista de la immunització.

El constant manteniment d'una preparació de BCG a temperatures fredes és l'obstacle major que presenta la vacunació ordinària. D'una vacuna presentada en suspensió aquosa continguda en un flascó de vidre és molt difícil de saber si sempre s'ha mantingut convenientment protegida de la llum i de la calor. En canvi, en la Glacivacuna BCG, així que es produeix la descongela del producte i gràcies a l'aire que conté, es constitueixen dues capes: una d'inferior líquida, i una de superior integrada per les bombolles d'aire. Si es recongela de nou, la capa inferior es congela, en forma dura, cristallina, mentre que la superior manté les bombolles d'aire. No hi ha error possible, i els vacunadors, convenientment advertits, saben que tenen un producte en males condicions.

Per molt que la liofilització pugui resoldre el problema de conservar el BCG a una vitalitat convenient, no deixa de significar una operació més, projectada sobre la vitalitat inicial del germen, operació que cal practicar a base de buits i freds marcadament intensos. Després, al moment d'administrar la vacuna, cal reconstruir la suspensió inicial, operació que demana massa temps en les campanyes de vacunació en massa. Últimament, la liofilització no elimina totalment la necessitat de conservar en fred aquests preparats.

El fet que la Glacivacuna BCG contingui d'altres substàncies diferents a la simple suspensió de BCG en aigua, l'elimina com a producte útil per a la vacunació del nadó. Ja hem assenyalat que l'absorció del BCG per via intestinal es regula per mecanismes propis encara no ben sistematitzats en el noi acabat de néixer, en el qual la quantitat de BCG absorbida pot guardar una estreta relació amb la quantitat de BCG administrada. Considerem la Glacivacuna BCG com un producte especialment indicat per a la vacunació i revacunació indiscriminada dels nois en edat escolar i dels adults. Sobretot, l'arribada dels vacunadors als col·legis substituint les proves al·lèrgiques intradèrmiques i la mateixa vacunació per aquesta via, pel present d'un gelat, promou l'entusiasme dels nois i facilita en gran manera la pràctica de la vacunació BCG indiscriminada.

RESULTATS DE LA GLACIVACUNACIÓ BCG

Ens referim principalment als primers 500.000 nois vacunats indiscriminadament, és a dir, sense selecció prèvia mitjançant proves al·lèrgiques tuberculíniques i que han pogut tenir una observació a través de grups testimonis en el curs del primer any que ha seguit la vacunació. Les proves experimentals prèvies han estat motiu d'altres treballs ja comunicats.

El criteri sanitari que ha servit per a judicar del grau de salut dels nois que han rebut BCG en forma de Glacivacuna no ha estat altre que llur assistència regular a l'escola. Han rebut, doncs, BCG nois amb al·lèrgies tuberculíniques, índex d'una infecció bacillar prèvia a la vacunació i nois anèrgics mai infectats. Nois que havien ja estat vacunats amb BCG en néixer, i nois mancats de tot tipus d'immunitat. Nois autènticament sans, i nois en període d'incubació o de restabliment de les malalties pròpies de l'edat. Nois ben alimentats o mancats de nutrició suficient. Àdhuc nois tuberculosos assistents habituals a dispensaris especialitzats. Diguem tot seguit que la Glacivacuna BCG ha estat absolutament ben tolerada, i que cap complicació digna d'aquest nom no ha pogut ésser detectada en el curs de l'any que ha seguit la seva aplicació.

Els grups testimonis han estat els següents:

Grup A. Integrat per 3850 nois anèrgics i subdividit en dos grups: un de 2508 nois, d'edat compresa entre els 5 i els 6 anys, i un altre de 1342, dels 12 als 15 anys. Aquesta subdivisió ve motivada perquè aquests nois anèrgics són extrets d'un grup de 10.000, 5000 dels quals, del primer grup d'edats, i 5000 del segon. La qual cosa significa que la impregnació tuberculosa expressada per l'al·lèrgia turberculínica ha passat en el curs de l'edat escolar de 50 a 73 %. I, naturalment, el fet que a 6 anys hi hagi ja un 50 % de nois infectats, implica la necessitat que la primovacunació BCG sigui feta tan aviat com es pugui.

Al cap de tres mesos de la vacunació es fan a tots els nois noves proves al·lèrgiques amb 5 i, quan cal, amb 500 unitats de tuberculina ATB. Les reaccions han estat positives en la proporció del 92,40 % en el grup de 5 a 6 anys, i del 92,95 % en el de 12 a 15 anys. Tot i que aquests resultats poden ésser considerats molt bons en relació amb els fins avui publicats respecte a la vacunació BCG per via gàstrica, resta gairebé un 7,5 % de nois no modificats pel fet de la glacivacunació.

Analitzat exhaustivament aquest últim grup, en conjunt de 285 nois, dels quals han completat la investigació 235, resulta:

Que 118 havien ja estat vacunats, en néixer, amb BCG.

21 presentaven imatges radiològiques amb alguna forma de lesió residual.

6 no havien arribat a prendre la Glacivacuna per dificultats diferents.

En 90 no descobrim circumstàncies especials dignes d'ésser consignades.

De moment comuniquem aquestes xifres sense fer-hi comentaris.

Tot aquest grup és glacivacunat de nou amb una segona dosi de Glacivacuna igual a la primera. Hom deixa transcórrer tres mesos més i es practiquen de nou proves al·lèrgiques. Els resultats són:

La meitat, aproximadament, del grup que havia estat vacunat en néixer continua donant proves tuberculíniques negatives, així com el grup que presentava lesions residuals.

Tots els altres han virat a positius.

És natural que ens preguntem quina és la condició de resistència a la infecció tuberculosa dels nois vacunats o infectats, en situacions immunògenes que han superat el procés de l'allèrgia en uns i de la infecció en d'altres, i fins a quin punt el fet de la no absorció de la vacuna revela també la resistència a no absorbir el germen virulent que pugui arribar a contactar amb les mucoses. No creiem que les dades que acabem de comunicar siguin suficients per a categoritzar aquesta manera d'apreciar aquest fenomen. Però sí que hem de recordar que SAYÉ i ASSIS, i després molts d'altres, han apreciat entre els antics vacunats condicions de resistència no representades per grans expressions al·lèrgiques, ans pels estats de la denominada per ells al·lèrgia infratuberculínica o al·lèrgia oculta, noms que possiblement continuen lligant encara massa amb l'allèrgia aquests estats de resistència expressats per una acceleració en les reaccions cel·lulars formatives que s'estableixen al voltant dels gèrmens de reinfecció o de revacunació.

Grup B. Integrat per 402 nois d'una collectivitat infantil corresponent a una petita illa en la qual l'estat epidemiològic es manté molt estabilitzat. Aquest grup constitueix la totalitat dels nois d'edat compresa entre 5 i 15 anys. A tots els han estat fetes proves al·lèrgiques, i en el mateix moment els ha estat administrada la Glacivacuna, encara abans que aquestes proves fossin llegendes. S'han anotat els resultats, i un any després s'han repetit tant les proves com l'administració de Glacivacuna. Al cap d'un any de la vacunació,

el 89,23 % dels que eren negatius han positivitzat llur al·lèrgia, la qual cosa mostra que la condició de vitalitat del BCG administrat era convenient.

Grup C. Integrat per 159 nois convivint amb tuberculosos. Intentem, amb aquest grup, d'apropar-nos encara més a les condicions de resistència que pot donar el contacte amb bacillífers i les seves relacions amb l'allèrgia. El constitueixen nois d'edat compresa entre 2 i 12 anys, tots investigats exhaustivament no sols des del punt de vista clínic, radiològic i de laboratori, sinó també amb investigacions bacteriològiques del contingut gàstric o de les secrecions bronquials. De tots s'ha sabut la forma de reacció al·lèrgica a la tuberculina. 55,9 % han donat proves tuberculíniques positives. Tots han rebut Glacivacuna, i tots han estat examinats, al punt de vista clínic i al·lèrgic, al cap de tres mesos de la glacivacunació i al cap de l'any.

Al cap de dos mesos les proves al·lèrgiques negatives han virat a positives, en el 83,6 %, i al cap de tres mesos, en el 89,3 %. Com veiem, aquest viratge és inferior al que correspon al gran grup, que era del 92,5 %. Però aquesta diferència en un grup tan petit no té valor estadístic. És interessant de constatar que repetint la vacunació, aquesta vegada per via intradèrmica amb 0,1 mil·lígram de BCG, s'han observat reaccions nodulars de tipus precoç en gairebé tots ells (tots menys un).

La circumstància que cap d'aquests nois procedents de focus tuberculosos no hagi tingut cap mena de reacció secundària o de complicació deguda a la vacunació, situació que tampoc no hem observat en les dotzenes de nois sotmesos a la pràctica de revacunacions accelerades i que han rebut cada mes, durant sis mesos, 100 mil·lígrams de BCG, justament pel fet de conviure amb tuberculosos, ens permet d'afirmar que així els nois infectats com els que estan en imminència de contagi o en fase d'incubació d'un procés evolutiu, no sofreixen cap mena de reacció desagradable o cap alteració que perjudiqui l'evolució del seu estat infectiu pel fet de rebre, en aquestes pràctiques de vacunació indiscriminada, 100 mil·lígrams de BCG per via gàstrica en forma de Glacivacuna, ans, com ha observat José SILVEIRA, l'evolució d'un procés bacillar que es troba en les seves fases inicials es modifica favorablement.

Tot això que hem assenyalat tendeix a fer aconsellable la simplificació de les pràctiques de la vacunació BCG fent-la en forma d'aplicacions en massa, per via gàstrica, sense proves al·lèrgiques prèvies i repetint-la en els períodes més adients. Creiem d'un extraordinari valor pràctic d'estendre aquest sistema als nois en edat escolar en forma de vacunacions amb Glaci-

vacuna practicades en ingressar a l'escola, i després, cada tres anys, fins que noves observacions assenyalin amb certesa la conveniència d'altres períodes millors.

Substituir per una vacunació anodina les perilloses resistències que atorga la infecció natural ens sembla una natural evolució del futur de la lluita antituberculosa. La simplicitat del mètode que proposem permet de dur-la a terme amb unes despeses mínimes.

RESUM I CONCLUSIONS

Primera. — Es fan consideracions sobre el valor que respectivament representen l'allèrgia immediata, l'allèrgia mediata i la reacció infratuberculínica en els estats de resistència a la infecció tuberculosa i els valors que tenen els mètodes de vacunació forçada i els d'impregnació natural en la pràctica de la vacunació antituberculosa.

Segona. — Hom descriu una nova tècnica de preparació de la vacuna BCG denominada Glacivacuna BCG, que té com a característiques d'utilitzar en exclusivitat la mostra de BCG denominada Moreau, homogeneïtzada protegida amb rovell d'ou i glutamat sòdic, i barrejada ulteriorment en un gelat de vainilla, tot mantingut constantment a una temperatura inferior a 10 graus sota zero, producte destinat a la vacunació antituberculosa indiscriminada, per via gàstrica.

Tercera. — 500.000 nois vacunats amb 100 mil·ligrams de BCG en forma de Glacivacuna han determinat viratges al·lèrgics tuberculínics de l'ordre del 92 %.

Quarta. — Aquesta vacunació ha estat exempta de complicacions, tot i que ha estat efectuada a nois en edat escolar que no han sofert cap selecció prèvia, la qual cosa vol dir que han rebut la Glacivacuna en forma d'una vacunació indiscriminada; nois amb al·lèrgies positives i negatives, infectats i sense infectar, en períodes d'incubació i de convalescència d'altres malalties, ben nodrits o amb dèficits nutritius.

Cinquena. — Els nois que havien estat vacunats en néixer i que han rebut Glacivacuna quan ja havien perdut la condició al·lèrgica vacunal, la recuperen en un 50 % de casos immediatament, en poques hores, després de la glacivacunació. L'altre 50 % es reallergitza amb un certa dificultat

però manté un tipus de reacció nodular precoç a la qual ha estat donat el nom d'allèrgia infratuberculínica. En la mateixa situació es troben els nois recuperats d'infeccions virulentes mínimes.

Sisena. — La facilitat que la glacivacunació pot donar a la pràctica de la vacunació indiscriminada en edat escolar la fa molt aconsellable en la profilaxi de la tuberculosi.

Setena. — La pràctica de la glacivacunació indiscriminada permet, per la forma en què és acollida, per la barator i per la seguretat del mètode, de fer les revacunacions sistemàtiques que calguin. Fins que noves investigacions permetran de definir més exactament els moments adients per a aquestes revacunacions, considerem que, durant l'edat escolar, els terminis de cada tres anys semblen els més adequats.