

EL MANTENIMENT DE LA BECEGEÏTZACIÓ

Comunicació presentada el dia 13 de desembre de 1973
pel doctor

PERE DOMINGO i SANJUAN

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans. Ex-Director de l'Institut
Nacional del BCG de Cuba. Ex-Expert en Tuberculosi
de l'O. M. S.

ASPECTES GENERALS

En l'aspecte sanitari, els programes de vacunació antituberculosa han estat orientats, no poques vegades, tenint en compte els moments en què apareixen en els infants les primo-infeccions o que comencen a positivitzar-se les reaccions tuberculíniques, l'índex de les quals adquireix una progressió regularment creixent. Després hom parla menys dels moments en què cal fer les revacunacions, bé sigui perquè els índexs de primo-infecció i d'allèrgia vacunal es confonen, o perquè resulta massa incòmoda la clara delimitació entre els uns i els altres. Avui, en trobar nou interès a mantenir vigent tant l'acció específica com la paraespecífica i d'estímul general de la becegeïtzació, aquest assumpte mereix d'ésser revisat en certs aspectes.

En recordar els nombrosos anys dedicats a la profilaxi antituberculosa amb el BCG trobem excessives les vegades que hem arribat tard amb la vacuna. Ho hem comprès quan hem vist que eren subjectes bacil·lífers els assistents d'infants, àdhuc metges, infermeres i vetlladors de malalts de tota mena; nens jugant i fent fang als parcs amb esputs procedents de subjectes tuberculosos, joves i vells, que sabíem bacil·lífers, proclamant la innocència de llurs esputs atribuïts al tabac o a circumstàncies diverses. Probabilitats de contaminació innombrables ocorregudes durant la vida ens han portat a la conclusió que, tant ahir com avui, tant el que ha estat la fase epidèmica com la més reduïda de la infecció tuberculosa actual, hem de seguir el bon consell de CALMETTE i, deixant de banda consideracions de tipus teòric, vacunar com més aviat millor, i acceptar a ulls clucs que la vacuna BCG, ben aplicada, és sempre inofensiva.

Cal doncs, administrar el BCG precoçment i des del naixement; així

que el noi proclami amb els seus primers vagits el dret a la protecció sanitària, a la salut, a la vida... I això amb independència de la fase en què la tuberculosi estigui, en el sector corresponent, epidemiològicament considerada, que hi hagi una infermeria gran o petita i oportunitats més o menys grans per a evitar el contagi. Cal pensar que l'experiència fins avui adquirida en matèria de vacunació ens demostra que la becegeïtzació complementa la condició defensiva de l'organisme enfront de la tuberculosi, de la lepra i d'altres situacions de minusvàlua defensiva antiinfecciosa. Igual que el sistema digestiu i el de la consciència, el sistema defensiu dels organismes superiors necessita adequar les seves capacitats per a defensar més bé els organismes de l'ofensiva bacteriana, viral i, encara, de les partícules orgàniques no prou digerides que li arriben de l'exterior. Evidentment, el BCG és un recurs que contribueix a donar millors respostes si és administrat com cal, mitjançant una becegeïtzació que doni la resposta que calgui al sistema reactiu, en moment, qualitat i durada.

Aquest present capítol no és destinat a desenvolupar extensament l'estudi de la defensa orgànica enfront dels agents exteriors, i encara interiors, amb capacitat d'implantació al nostre medi intern. Enfront d'aquests agents, el mot «immunitat» no representa sempre, ni de bon tros, la reacció defensiva de l'organisme per a mantenir en els aspectes substancials la més correcta ordenació genètica. Limitem ara el nostre objectiu a l'estudi del BCG i de la becegeïtzació, a la qual recentment han estat atribuïdes qualitats específiques i paraespecífiques que actualment són portades a la pràctica, encara abans de donar a la denominada vacuna BCG les normalitzacions que li calen com a element destinat a prendre la part més important en aquesta qüestió d'estímul específic i paraespecífic.

Ens preguntem quina diferència hi ha entre un subjecte en estat de becegeïtzació activa i un altre, verge dels estímuls immunitaris adients, que no ha rebut mai en cap forma l'estímul activador d'una reactivitat no iniciada o ja perduda. Puix que en el moment del naixement es troben només encetades no poques de les qualitats humanes defensives, caldrà emprar els elements que tinguem a l'abast per a completar, com sigui, l'estructura defensiva interna del nostre organisme enfront dels reiterats atacs que ens arriben, unes vegades en forma de simples substàncies procedents, com hem dit, del medi digestiu gastrointestinal, i d'altres com a bacteris o virus amb capacitats diverses per a empeltar-se a la química funcional dels nostres teixits com ha estat demostrat per H. M. TEMIN i F. DURAN i REYNALS.

A les capacitats defensives naturals, hem de sumar els estats d'alerta per tal de no descurar aquesta important ordenació pròpia per a la defensa. Poder caminar, o córrer, saltar i nedar no és igual que trobar-se entrenat i preparat per a portar a terme aquestes respectives funcions. Te-

nir capacitat per a dur a terme el metabolisme immunitari no és pas el mateix que posseir-lo en la forma adient per tal que aquestes funcions siguin un fet. Com tenir els elements per a expulsar una partícula estranya i digestible arribada al medi intern, no és pas igual que trobar-se en les millors condicions per a eliminar-la tal com podem aconseguir disposant degudament els mecanismes de l'allèrgia. Les partícules arribades al nostre medi intern poden restar fixes, sense mobilitzar-se ni metabolitzar-se, com ho fa la tinta xinesa d'un tatuatge; o bé rehabilitar-se funcionalment, com l'empelt d'un teixit compatible amb els del propi organisme; o, comportant-se com un teixit estimulator de la pròpia defensa, donar lloc a reaccions de refús... Vull dir que no n'hi ha prou amb l'instrument defensiu rebut en néixer, sinó que cal afinar-lo i entrenar-lo, abans de demanar-li tot el seu rendiment. Prou que, amb el temps, ho fa l'organisme, valent-se del curs natural en què els esdeveniments tenen lloc. Però el que ara pretenem és de dur-lo a terme degudament, a manera de complement o d'aprenentatge; segons art, com dirien els clàssics.

La defensa orgànica no treballa únicament enfront de les substàncies —éssers i matèries— arribades de fora, sinó també de les sintetitzades per l'organisme en el si dels seus propis teixits o que hi són creades i no pas únicament en les circumstàncies derivades d'una localització o focus infecciu, aberrant o neoplàsic. L'estat natural del manteniment de la pròpia identitat de l'espècie demana programes defensius, d'estats d'alerta, d'adaptacions orgàniques diverses per tal que el genotip defensiu passi a ésser un fenotip eficient i actual.

Fa alguns mesos, PUMAROLA, amb exemplar disposició ens programava la progressió immunitària profilàctica que ara porta a terme a la ciutat de Barcelona. Segurament serà aquest camí el que ens permetrà de cercar les millors prelacions emprades en els programes immunitaris si tenim en compte l'auxili que la immunització precedent porti a la que l'ha de seguir. Els augments de la resistència general i específica que la becegeització pot determinar caldrà apreciar-los en l'estudi dels grups pilot d'aquestes vacunacions en massa. El que cal assenyalar des d'ara és que el subjecte becegeïtzat viu una situació d'alerta defensiva del tipus reactiu que, en allò que té d'específica, és indicada en les proves al·lèrgiques tuberculíniques positives, i, en l'aspecte més general, en la reacció nodular precoç, feta intradèrmicament amb BCG.

Un dels nostres investigadors més distingits, DURAN I REYNALS, ens ha fet conèixer la significació que tenen virus i bacteris, toxines i cadenes d'àcids ribonucleics i desoxiribonucleics, i d'altres substàncies, i el paper que poden tenir algunes d'aquestes substàncies quan, deslliurades de la vida que integraven o dirigien en d'altres éssers vius, s'empelten a la vida d'una altra cèl·lula de la qual varien l'esquema genètic, en fan alterar l'es-

pecificitat i creen noves plàxies i, encara, antígens de natura diversa, àdhuc tumoral.

Aquestes alteracions disgenetitzants integren avui un important capítol. No podríem encetar l'estudi del BCG i de la becegeïtzació, en les revisions que han de seguir, sense aclarir, i com a pròleg, la importància del nou problema que els immunòlegs tenim plantejat. Portar la vacunació BCG i el seu manteniment als límits considerats d'interès ultrapassa granment els aspectes específics en què la vacunació antituberculosa i la seva profilaxi amb el BCG ha estat considerada fins ara.

Cal recordar que, en proposar CALMETTE i GUÉRIN llur tècnica de vacunació antituberculosa utilitzant per a aquest objectiu un germen viu desproveït de patogenicitat, ho feren després d'un estudi exhaustiu de tots els mètodes de vacunació emprats fins aquell moment. La necessitat d'utilitzar gèrmens vius fou proclamada per tal de produir un estímul, no sols adient a la natura del germen considerat en present, sinó també persistent en el temps i en les possibles adaptacions i variacions de l'organisme, puix que els augments de la natura antiinfecciosa tenen a veure, no pas únicament amb la metabolització dels materials bacillars que és l'objectiu de la immunitat, sinó també amb la desvitalització bacteriana o antibiosi, amb les reaccions de tipus al·lèrgic que tenen com a conseqüència la degeneració de les cèl·lules que han de fagocitar i mobilitzar els bacils de Koch i l'alliberació d'aquests bacils, fenomen produït unes vegades en els medis externs de l'organisme representats pel budell i el pulmó, i d'altres repetint els cicles d'internament fagocític a les diferents cèl·lules que intervenen en aquesta funció, mentre que les cèl·lules assenyalades es diferencien progressivament per tal de convertir-se en més efectives per a la defensa.

Pel que fa al temps que dura o es manté la vitalitat bacillar en el medi intern, he de manifestar que, en un treball que ha durat més de deu anys, hem fet determinacions sistemàtiques del valor de la vacuna deduït de la resposta que és capaç de provocar en els organismes vacunats, considerant que com més bona és la defensa, més aviat l'organisme vacunat ha de desvitalitzar i metabolitzar els gèrmens d'infecció arribats de nou; o bé, en un vessant diferent, com més perfectament (en rapidesa i amplitud) impedeixi l'internament del bacteri patogen o del BCG de revacunació, circumstància que permet la vacunació indiscriminada, això és, sense prova al·lèrgica prèvia, o el manteniment de la becegeïtzació emprant la via gàstrica, com hem demostrat en les campanyes de glacivacunació BCG que hem dut a terme.

En el nostre concepte, és més eficient l'acció activadora de qualsevol mètode estimulant de la resposta defensiva, en el cas de la infecció tuberculosa que ara tractem, si els aspectes corresponents a l'antibiosi, la immunitat i l'allèrgia antibacillar (que són els elements naturals emprats

per l'organisme) resulten més clarament i convenientment estimulats. Portar aquests mateixos estímuls a l'activitat antineoplàsica, ara atribuïda al BCG, pot ésser perillós sobretot si la vacuna emprada no és ben valorada en allò que representen els seus elements constitutius. Pensem que, en iniciar-se l'any actual, una comissió integrada per diferents laboratoris i persones del més distingit prestigi bacteriològic ha estat designada per tal d'estudiar a Holanda, a Alemanya de l'Oest, a França, als Països Baixos, a la Gran Bretanya, a l'U.R.S.S., al Japó i al Canadà les diferents soques de BCG avui en ús al món. Però els estudis d'aquesta Comissió sembla que, de moment, es limitaran a considerar en els següents aspectes les vacunes BCG que avui són al mercat europeu: *a)* Pes dels gèrmens en estat sec. *b)* Determinació preliminar del nombre de partícules cultivables després d'un mes de manteniment a $2-4^{\circ}$ C, i a 37° C; també, examen, en diferents períodes de temps, de les partícules conservades a 37° C, cultivades sempre tenint en compte la vitalitat de les partícules (o grumolls de gèrmens) i no pas el nombre de bacils que les integren. *c)* Reacció cutània observada en el cobai (prova de Jansen). *d)* Multiplicació dels gèrmens de la vacuna en el ratolí. *e)* Prova de protecció en el ratolí.

Mentre les dades corresponents al treball d'aquest Comitè arriben, fem esment de les tècniques i dels resultats obtinguts a Cuba en l'estudi d'una soca de BCG, la mateixa també emprada a Barcelona en la vacunació duta a terme per Lluís Sayé, i per tots dos també a diferents països d'Amèrica llatina. Es tracta de la soca «BCG-Moreau». Després de 13 anys i dels 230 passos en patata biliada i glicerina, les característiques d'atenuació del bacil original de varietat bovina inicialment emprat semblava que havien estat fixades. Però els bacteriòlegs no podíem acceptar que la variació fos deguda a una mutació, vist que en la sèrie de treballs portats a cap ressemblant de tub a tub des de l'any 1908 fins a l'any 1924 hom no parla mai d'una dissociació bacteriana acompanyada prèvia d'una dissociació de colònies seguint la sèrie partint dels gèrmens isolats. Sayé havia portat de París a Barcelona, al Laboratori Municipal, i lliurat a Turró, una soca de BCG de la qual CALMETTE, director del Laboratori de la Tuberculosi de l'Institut Pasteur, l'havia fet dipositari. Per ordre de TURRÓ vaig fer les comprovacions degudes, i vaig començar isolant colònies per tenir la seguretat que cap altre germen o soca no infectava secundàriament aquell cultiu viatger, i vaig continuar després amb d'altres determinacions. Aquesta soca «BCG-Moreau», mantinguda de manera un xic dissemblant a diferents països, s'ha mostrat constant en allò que podríem dir-ne la microvirulència i la qualitat estimulants de les reaccions defensives. L'he estudiada amb molt de compte.

Tot això permeté una experiència humana en gran escala emprant

dosos relativament importants de BCG (50 i 100 mil·ligrams). Aquesta experiència epidemiològica fou precedida d'alguns treballs.

Els estudis assenyalats ens portaren a considerar: 1) Que la soca «BCG-Moreau» era la més adient per a portar a cap la vacunació, sempre que es tractés d'administrar BCG en quantitats relativament grans, per via gàstrica (50-100 mil·ligrams); 2) Que l'addició del BCG a un gelat, en el moment de la seva elaboració, preparat sense addició de cap bacteriostàtic, però conservat a temperatures inferiors a 20 graus sota zero, era la millor manera de mantenir la vitalitat inicial del BCG en la nostra experiència de més de dos anys, sense variació, en gelats tipus *biscuit glacé*, que tenen l'avantatge que, si la temperatura puja i es produeix una descongelació, el gelat perd la seva estructura física i es disposa en capes molt diferents, encara que es torni a recongelar, situació que adverteix que el producte s'ha inutilitzat.

Considerem que els avanços referits permetrien ja des d'ara de normalitzar la becegeïtzació, de fer-la més efectiva i de portar-la als nous nivells d'acció que li han estat assenyalats.