

ASSAIG DE VACUNACIO SUBCUTANEA PEL A. C. G. EN ELS NADONS

Pel Dr. MANUEL MIRALBELL

L'any 1927 vàrem publicar col·laborant amb els Professors Sayé i Domingo el resultat dels nostres primers assatjos de vacunació antituberculosa per B. C. G., en ella quedava palesada l'eficàcia de dita vacunació. Diferents treballs anteriors a França (principalment) també ho demostràvem, i el ja abundant número que de dit descobriment del Professor Calmette, s'han fet, ho confirma d'una manera evident.

Però en el nostre treball al qual ens hem referit, si bé s'havia disminuït la mortalitat per tuberculosi, quedava encara un 50 % primer any, 2 % segon any (entre segurs i probables), que havien escapat a la premunició pel B. C. G. un percentatge aproximadament igual era trobat per altres autors. Calia, doncs, buscar la causa d'aquest *aparent* fracàs de la vacunació. Tres explicacions trobarem que ho justificaven.

1.^a En tots els nens que moriren tuberculosos (segurs i probables), es comprova que no es féu l'isolament del contagi durant els dies de vacunació. Per tant, era possible que aquells nens en aquests dies es contagiessin per bacils virulents. Era, doncs, incerta la presumció. No es podia assegurar, doncs, que estiguessin vacunats.

2.^a En tots els casos es pogué comprovar que havien tingut un contagi masiu i repetit. Podia, doncs, pensar-se, que la vacunació no era prou sòlida per soportar (en el primer any de la vida, ja que tots moriren o emmalaltiren en dit any) dosis tan intenses i constants de bacils virulents

3.^a La majoria dels nens eren fills de mares tuberculosos. Podia, doncs, pensar-se en la possibilitat d'una herència de

virus filtrables, o no que impossibilit s la simbiosi dels organismes amb el B. C. G.

En aquest cas, encara que haguessin pres les vacunes, no estarien realment vacunats.

Contra aquesta última causa és impossible combatre. Es un fet ja consumat.

Contra la conclusió 1 i 2, el millor mit a era l'isolament durant els dies de vacunació, allargant-la un temps més per evitar els contagis masius els primers mesos de la vida. Però aquest procediment, a m s de cost s, té tres inconvenients: Primer. *Que és difícil de realitzar*, perquè moltes vegades, la dida no està preparada en n ixer l'infant, o la dida el deixa al poc tems de tenir-lo, o l'infant  s visitat pels familiars infectats.

Segon. *Es perillós*, perquè cau en els inconvenients de la criansa, lluny de la família, que en totes les estadístiques, dóna una grossa mortalitat morbilitat no tuberculosa.

Tercer. Es incompleta, perquè passat temps, torna el nen a tenir els contagis masius.

Per evitar aquestes dificultats  s pel que ens hem decidit a cercar per altre camí la solució d'aquests inconvenients.

Em sembla que l'ideal f ra trobar el mit a d'impregnar l'organisme per la vacuna, molt més ràpidament que no es fes la impugnació de la infecció tuberculosa natural. I que aquella (la vacunació), sigués d'una intensitat que assegurés aquest contagi masiu.

Amb aquesta esperansa  s perquè hem començat la vacunació subcut nea, la primera nota de resultats de la qual us vinc a posar en la vostra consideració. En ella no pretenc donar prova de la superioritat del mètode (f ra folia tan prematurament), sinó la possibilitat de la seva realització i l'esperansa d'aconseguir-ne unes ventatges.

Encara que sigui somerament dat el poc temps que tinc per estendre'm amb aquesta comunicació, permeteu-me que apunti *les bases en què s'asenta aquesta esperansa*.

1.^a En el fet indubtable que la immunització i l'alergia es fa més ràpidament si les innoculacions o vacunació es fan per via subcut nea (Negre, Veill-Halle i Turpín).

2.^a En la freq ncia de les positivitats de les proves tubercul niques. Un percentatge més gran de proves tubercul niques positives en les estadístiques de vacunats per via subcut nea que en els de via digestiva a igualtat de prova i de quantitat de tuberculina.

I 3.^a Amb la següent hipòtesi:

La infecció virulenta s'estableix (moltes vegades) per via oral, via mesentèrica. Si utilitzem aquesta mateixa via per la vacunació, ens exposem a trobar els ganglis regionals ja infectats, i no podran fixar el B. C. G. Utilitzant la via subcutànea, els podrem fixar, ja que segurament els ganglis regionals no estan encara infectats. I així podrà lograr-se arribar als ganglis tràqueo-bronquials quan encara la infecció virulenta estigui localitzada.

SEGURETAT DE LA SEVA INOCUITAT

Per altra part, teníem el convenciment de la inocuitat del mètode, ja que Weill, Halle i Turpín, aquests i tots després de les proves tuberculosos, havia injectat en un nen de 3 setmanes 1/16 de milígram de B. C. G., i en un altre d'un mes, 1 milígram, tots amb bons resultats. Nosaltres mateixos ho havíem fet en un de 2 i mig mesos, sempre, naturalment, després de les proves tuberculòsiques negatives.

Convençuts de la seva inocuitat i amb l'esperança abans dita, ens trobarem en 1928 en el següent cas:

Enric D. N.º 144.—Pare sa? Mare tuberculosa. Fibro caseosa (Dr. Sayé), 4 germans vius, 7 aborts, la majoria provocats. La mare, durant l'embaràs d'aquest nen té 6 hemoptisis, algunes amb reacció febril (abans d'aquest embaràs no ha tingut cap hemoptisis).

Neix el 30 d'abril de 1928, i conviu amb la mare que el té, al seu llit dos dies. Per haver tingut la mare una altra hemoptitis se'l separen del llit, però continua a l'habitació (no n'hi ha d'altra en la casa). El vuitè dia se'l separa de la mateixa per una dada externa.

Es en aquest moment que davant del fracàs de tot isolament ens decidim a assajar la vacunació per via subcutànea, i el dia 4 de nat li donem 1/2 milígram de B. C. G. en el braç esquerre. Cap reacció febril, però es forma una induració i eritema de 1 1/2 centímetres. L'abscess vacunal s'obre el 21-VI-28 (47 dies), quedant una fístula que supura durant un mes.

El nen es desenrotlla molt bé, fins que als 10 mesos té una pneumonia. Per més que clínicament, és indubtable la pneumonia franca, es fa un sondatge gàstric, i l'examen bacteriològic fet pel Dr. Domingo, resulta ésser negatiu de Koch, contenint sols Neumococs purs. Cura bé i es refà, però als 12 1/2 mesos.

té el Xarampió, Dispèpsia fermentativa als 14 mesos; cura amb llet albuminosa. Als 15 1/2 mesos estomatitis ulceromembranosa. Als 16 mesos té un retràs de la calcificació, guarint ràpidament amb Vitamina D. i Cals i Sol. Als 18 mesos altra Dispèpsia fermentativa, cura amb llet albuminosa. Actualment, 25 mesos 11.150 gr. Res a l'exploració, i no sols viu i està bé, sinó que no ha tingut cap manifestació específica *evident*.

L'elemental prudència ens féu esperar un temps llarg, fins a comprovar el resultat de la primera observació, per tornar-ho a assajar. Però en agost del 28 ens trobarem en el següent conflicte:

Història. Josep F. N.º 171.

Nosaltres havíem visitat el fill anterior que tingué un sens fi de manifestacions específiques. Adenopatia traqueobronquial, amb repetides infiltracions periadenopàtiques. Pleuritis, etc.

Per tot el dit se li aconsella una dida, però la mare no ho accepta pel sens fi de coses passades en les dides del nen, al qual anteriorment fem referència (a les dides del qual foren aconsellades per separar l'infant d'ella); tampoc acceptà l'isolament fora de casa, i per més que li recomanàrem que no criés, a l'anar-lo a vacunar ens trobarem l'infant al mateix llit de la mare, i que li donava el pit. Fou llavors que ens decidírem a tornar a assajar la vacunació subcutànea, i l'endemà (4 dies de nat), li donàrem 1/4 de milígam de B. C. G.

El nen el continuà alletant la seva mare, si bé ajudant-la amb biberó de llet condensada, que s'augmenta progressivament fins que el 1-XII-28 els 3 1/2 mesos, es desmama definitivament. Havia tingut una dermitis exfoliativa els 2 mesos. El desenrotllament d'aquest nen es fa molt bé, amb tot i que la mare tingué una hemoptisis 5-XII-28. Actualment és a València, però sabem pels seus que està perfectament bé, que no ha tingut cap *malaltia*, i que té un desenvolupament magnífic. Mentre ha estat a Barcelona, ens ha estat donat observar-lo moltes vegades, i cap d'elles hem pogut observar la més petita manifestació sospitosa d'específica. El contrast d'aquest nen amb el seu germanet és gran.

Hem de fer remarcar que en aquesta nena no es formà abscessos vacunal.

Resumint, un nen nascut de mare tuberculosa, alletat 3 1/2 mesos amb contagi constant amb ella i el seu germanet (mare

hemoptitis els 3 1/2 mesos). Se'l vacuna per 1/4 de milígram de B. C. G. via hipodèrmica, aconseguint-se que no es formi abscess i que estigui bé els 21 1/2 mesos, sense haver tingut la més petita manifestació específica.

El 3-IX-28 ens trobem amb el següent cas:

Josep Garcés Naveu N.º 170. Mare tuberculosa septicèmica crònica que ha tingut set fills, 2 morts de meningitis tuberculosos, 1 de diftèria (però era tuberculosa), dos vius, però un d'ells, és tuberculós (té tumors frets), i que els dos últims que tingué foren vacunats pel B. C. G. via digestiva, i que encara no es féu en la primera l'isolament, en la segona s'intentà amb una dida externa (la mare feia contínues visites a casa de la dida), però el resultat fou que les dues moriren tuberculoses, Granúlia aguda la primera, Meningitis tuberculosa la segona (comprovada per l'autòpsia i l'examen del líquid cèfalo raquídi respectivament).

Amb aquests antecedents neix aquest infant, i per diferents circumstàncies no té la dida, ni persona adequada per fer l'isolament des del moment de néixer. Ens decidim, doncs, a assajar altra volta la vacunació subcutànea, i així se l'injecta en el braç esquerre 1/4 de milígram de B. C. G. Se li procura una dida, però aquesta no la separa del medi familiar fins els 10 dies.

La nena no augmenta, té vòmits, i no obstant no té diarrea; es comprova que la dida té abundància de llet, i fet un anàlisi resulta ésser aquesta de bona qualitat. Es tracta amb citrat atropina, etc., i amb tot, continuen els vòmits; per últim se l'injecta insulina, tres unitats diàries, i si bé no vomita tant, no s'obté que augmenti, i finalment perd de pes. Es fa una enquesta per l'infermera visitadora, i ens assabentem que la dida té un altre infant a criar i que molts dies sols li dóna una o dues vegades el pit. Immediatament es canvia de dida, i l'infant deixa de vomitar, augmenta ràpidament de pes, arribant als 9 mesos a fer un pes superior de 400 grs., el nostre promig (quan l'agafa la segona dida, tenia 3 mesos i pesava 2.290 gr., o sigui 1700 gr. per sota el normal). Aquesta nena tingué el xarampió als 10 mesos. Diftèria a l'any, que obligà a fer la trequeotomia, i no obstant actualment té 21 mes, i no ha tingut la més petita manifestació específica. Es més important aquesta manca de patologia específica, dat el poc rigor en què es féu l'isolament, ja que per exemple, l'últim dia que vingué a la visita amb la primera dida, la mateixa mare ens el portà en els seus braços.

Hem de remarcar la manca d'abscess vacunal amb tot i la convivència amb la mare, els 10 primers dies, i altres contagis,

apuntats: amb tot i l'extrem estat de depauperació que arribà en els tres primers mesos, que donava la màxima facilitat perquè es desenrotllés dit abscess.

Resumint: un nen fill de mare tuberculosa amb l'antecedent d'haver mort dos germans seus tuberculosos, amb tot i la vacunació per B. C. G., via digestiva. Que té contagi íntim els 10 primers dies de nat, que té altres contagis durant els 3 primers mesos en què està, per fam i mal aconduït, en un estat de depauperació externa. No obstant, no té abscess vacunal, no té la més petita manifestació específica, i actualment té 21 mes i està amb salut i amb un desenvolupament ben acceptable.

Em sembla aquest cas el millor experimentat per demostrar l'eficàcia de la vacunació Calmette, i fer concebre l'esperança que el B. C. G. donat a la dosi i via que proposem serà una millora en la tècnica de la vacunació, disminuint encara més la mortalitat per tuberculosi, evitant probablement els contagis massius o prematurs.

Així arribarem al Desembre de 1929; època en què el més petit dels vacunats per la tècnica que proposem, havien passat de l'edat dels més grans, dels que moren tuberculosos, dels vacunats per nosaltres per via digestiva (1). Havíem, doncs, soporatat al meu entendre la prova més dura. Estàvem autoritzats, doncs, en fer l'assaig en més escala. Decidírem reservar la pràctica de la vacunació subcutànea en els casos en què hi hagués segur o probable contagi des del moment de néixer, encara que aquest fos paucibacilar, quan el contagiant sigués extra familiar i en tots els que no sapiguessin causa de contagi, hem continuat emprant la forma clàssica del Prof. Calmette. Ja que nosaltres convençuts de la seva eficàcia, aconsellem la generalització del mètode.

Així, des del primer de desembre fins actualment hem emprat aquesta tècnica de vacunació en 23 nens més del Dispensari del Carmen, de la Lluita contra la Mortalitat infantil.

Estudiarem en aquest infant les condicions de vida, però per tenir 5 d'ells menys d'un mes, no els tindrem en compte en aquesta primera comunicació; en queden, doncs, 18 que junt amb els tres primers ja citats, sumen 21. Sobre aquest es basarà les nostres primeres dades estadístiques.

(1) Edat ds lo mort del vacunat per via digestiva: 14 mesos.

Edat de J. Garces el primer desembre 1926: 16 mesos

EDAT. En aquest quadro van expressades les diferents edats que actualment tenen els nens.

Edat	25 mesos	Un	vacunat
"	21 "	Dos	"
" de 6 a 7	"	Un	"
" de 5 a 6	"	Cinc	"
" de 4 a 5	"	Tres	"
" de 3 a 4	"	Tres	"
" de 2 a 3	"	Tres	"
" de 1 a 2	"	Tres	"
" menys de 1 mes,	Cinc	"	

CONDICIONS DE CONTAGI.—Aquest es pot considerar baix dos aspectes: El del grau de lesió del contagiand; si és masiu, o pausibacilar, o bé la freqüència dels contagis expressada en el grau de parentesc que tenen amb el nen.

Segons el primer, han tingut contagis masius 9 criatures i pausibacilars 10. Els dos restants no hem aconseguit aclarir el contagi, però els antecedents familiars eren tan desastrosos, que equivalen a coneixe'ls.

Baix el segon aspecte hi havien 10 infants fills de mares tuberculosos, tres de pare i sis de familiar que conviuen en el mateix pis o tenen una freqüència de tracte, quasi equivalent.

El següent quadre expressa gràficament i amb tota claredat aquestes condicions:

Quadro 2	Total	Mare	Pare	Familiar
Contagi Masiu	9	6	—	3
Contagi Paucibacilar	10	4	3	3
Amb antecedents	2	—	—	—
	21	10	3	6

Hem de fer constar en aquest grup de 6 contagis masius de mare, quatre tingueren dida per separa-les del medi familiar, però realment aquest isolament es féu amb l'escrupulositat que requereix, en un sol cas. Els altres tres tingueren íntim contagi abans i durant els dies de la vacunació, i en dos d'ells s'ha tornat després al medi familiar.

CONDICIONS SOCIALS EN QUE VIUEN.—Deu d'aquests infants estan en la barriada de Barcelona pitjor, i el carrer i confinació

les més dolentes que es puguin imaginar. En 4, aquestes condicions no són tan dolentes. En 7 són relativament bones, però en 3 d'ells ho són per la nostra intervenció, fent-los separar de la família.

LACTANCIA.—En 10 s'ha pogut fer una lactància materna lleugerament ajudada. En quatre, si bé han mamat algun temps, aquest ha estat tan curt i la lactància mixta, es tingué que constituir tan aviat, que virtualment resulta lactància artificial. En quatre es féu lactància mercenària externa. En tres la lactància artificial s'instituí des del moment de néixer.

En quant al desenvolupament, si bé donada la poca edat d'algun d'ells, no podem sentar conclusió; direm, però, que per ara és en quasi tots excellent, i que sols en 5 aquest és mitjà. Coincideixen (com sempre), aquest amb els casos en què hi ha contagi masiu, tres en el matern i dos en el familiar.

MORTALITAT

No és encara el moment de parlar de percentatge ni d'estadístiques, però essent aquest l'expressió més evident de l'eficàcia de tot mètode, en ella devem posar tota la nostra atenció.

Actualment sols hem de lamentar una defunció: de *broncopneumònia tosferínica*. Si bé ha estat en un dels casos de contagi masiu de mare, justament és en el que es pogué fer l'isolament d'una manera perfecta. Es contagià la tosferina dels nens de la dida, i aquesta el retornà als seus pares poques hores abans de morir. A mí em fou donat poguer confirmar la tosferina, però no em fou possible confirmar la broncopneumònia (diagnòstic el metge de la família).

Es veritat que els nens encara són molt petits, però si es té en compte que la mortalitat per tuberculosi en els vacunats és quasi tota en el primer any i la meitat en el primer semestre, la veritat de les nostres notes adquireix molt més valor.

Inscrivim en aquest quadre la comparació de l'edat dels vacunats per via subcutànea i dels que han mort per tuberculosi en els vacunats per via digestiva, (Dr. Sayé) (1), perquè es vegi la veritat d'aquesta afirmació.

(1) «Sur la vaccination antituberculeuse avec la B. C. G.» - Revue de la Tuberculosis.

Més de 14 mesos	3	abans dels 14 mesos = 2
De 6 a 7 "	1	abans dels 12 mesos = 6
De 5 a 6 "	5	abans dels 6 mesos = 2
De 4 a 5 "	3	
De 3 a 4 "	3	
De 2 a 3 "	3	abans dels 3 mesos = 3
De 1 a 2 "	3	

MORBILITAT.—Aquesta ha estat completament nula. Cap dels nens vacunats per via subcutànea ha tingut el més petit procés sospitos tuberculós.

Podem, doncs, concloure que per ara, en el cas en què s'ha assajat la vacunació subcutànea no hi ha hagut ni mortilitat ni morbiditat per tuberculosi.

TECNICA.—La inoculació l'he practicada entre 3 i 6 dies, sols en dos casos els 12 dies (havien estat completament isolades). Sense prèvia prova tuberculínica, sols fent una exploració de l'infant per saber si aparentment estava en estat normal. La regió utilitzada fou al principi el braç; després la regió intercapula vertebral, sempre he fet la injecció bastant profunda.

La dosi utilitzada ha estat d'un quart de milígram de B. C. G.; sols en el primer cas es dona mig milígram. Creiérem, i el Dr. Sayé també ens ho aconsellà, que no devíem donar dosis massa petites per evitar el risc de no vacunar. Per altra part, la meditació del treball abans citat del Weill Hall i Turpín, ens indueix al mateix; doncs mentre ells donaren dosis superiors a una dècima de milígram, totes les cutis-reaccions són positives, mentre que donem 1/16 ó 1/50 de milígram, sovintegen les cutis negatives. Per tot, doncs, creiem devem adoptar aquesta quantitat de 1/4 de milígram en una sola dosi.

La tolerància de la mateixa ha estat perfecta, tan local com general. Així, en cap s'ha apreciat reacció febril els dies que seguien la injecció. Cap altra manifestació reaccional es pogué notar, així com tampoc el més petit trastorn digestiu.

ABSCESOS.—Els 21 vacunats per via sub-cutànea i que tenen més de 40 dies, sols amb un es formà abscess que es buidà espontàneament. Aquesta era un nen la mare del qual havia tingut 7 hemoptisis, durant l'embaràs (herència de virus-filtrable?). Sols en uns altres es forma induració. Interessa remarcar aquest fet

de la manca d'absccés, ja que demostra, al meu entendre, que hem premunitzat nens realment verges de tuberculosi.

Si acceptem que l'absccés vacunal és un fenòmen de Koch (com és el més segur i nosaltres en tenim el convenciment), i aquest expressa sempre la hipersensibilització de l'organisme per la tuberculosi. El no haver-se format absccés, demostra que el virus vacuna ha estat el primer en produir la hipersensibilització. Podem, doncs, afirmar (amb tota seguretat), que hem obtingut una verdadera premunió.

I com en la quasi totalitat dels casos, hi ha hagut motiu de contagi abans i durant la vacunació, cap la possibilitat d'haver aconseguit aquesta hipersensibilitat de l'organisme (i probablement la immunitat), amb més rapidesa que no la produïda per la malaltia.

Com hem dit al principi d'aquest modest treball, un dels ideals d'una vacunació és aconseguir aquest fet. No cal dir, doncs, la importància que tindria la seva confirmació.

REACCIO ALERGICA.—Ens reservem per un treball posterior l'estudi comparatiu dels Mantoux en uns i altres, medi de vacunació digestiu i cutani, però apuntem avui somerament que no hem pogut demostrar un període prealèrgic més curt en una que una altra vacunació. En canvi sembla que la reacció és en general més intensa i sobretot més constantment positiva en els vacunats per via subcutànea, dels vacunats per via digestiva. Repetim que això és sols la nostra primera impressió, sense que d'ells en fem cap afirmació.

CONCLUSIONS

1.^a Que la injecció de 1/4 de milígram de B. C. G. per via subcutànea en el nadó, sense prèvies proves tuberculíniques, és molt ben tolerada per l'infant, i no produeix cap reacció.

2.^a Que en 21, nens vacunats per aquesta tècnica no hi ha hagut, per ara, ni mortalitat ni morbiditat per tuberculosi, amb tot i que hi havia 9 contagis masius, i 6 d'aquests de mare, i amb tot que en la majoria no es féu bé l'isolament del malalt en els dies abans i durant la vacunació.

3.^a Cap l'esperança que aquesta tècnica sigui una millora en la vacunació, disminuint encara més la mortalitat per tuberculosi, evitant possiblement els contagis masius i prematurs.

4.^a No esclou aquesta tècnica, per ara, l'obligació de fer l'isolament del nadó, abans i durant la vacunació. Podrà donar més garantia de la premunió, però mai serà de més que ens esforcem en evitar tot contagi.

5. Que en els nens vacunats fins avui amb aquesta tècnica sols s'ha produït 1 abscess vacunal (mare 6 hemoptisis durant l'embaràs). Crec, doncs, que hem aconseguit la hipersensibilització de l'organisme per la vacuna abans que es produeixi la hipersensibilització pel bacil virulent. Com en molts hi havia motius de contagi abans i durant la vacunació, cap la possibilitat d'ha-ver-la aconseguit més ràpidament.