

QUIMIOTERAPIA Y QUIMIOPROFILAXIS EN LA LUCHA ANTITUBERCULOSA*

INFORME DE UN GRUPO DE ESTUDIO

Se convocó el Grupo de Estudio a fin de evaluar los actuales conocimientos aplicables al empleo sanitario de la quimioterapia y de la quimioprofilaxis en la lucha antituberculosa y de asesorar a la OMS sobre las medidas que deban adoptarse a ese respecto.

Primeramente el Grupo tuvo conocimiento de las recomendaciones técnicas formuladas por la OMS; examinó los proyectos de investigación que ha emprendido la Organización en materia de quimioterapia antituberculosa, y tomó nota de la declaración del Comité Mixto UNICEF/OMS de Política Sanitaria† sobre la presente conveniencia de extender los programas de quimioterapia antituberculosa, pero no las campañas de tratamiento colectivo que no estén adecuadamente dirigidas. Además, el Grupo de Estudio discutió detalladamente hasta qué punto procedía ahora recomendar el empleo de la quimioterapia antituberculosa; y definió ciertos problemas que requieren solución antes de que se pueda emprender con cierta seguridad la ejecución en gran escala de un programa general de carácter nacional.

El Grupo de Estudio decidió presentar sus conclusiones bajo tres epígrafes:

1. Una declaración acerca de las encuestas sobre la frecuencia de la tuberculosis.

2. Un estudio sobre un programa aceptable de quimioterapia antituberculosa para una zona de gran morbilidad, teniendo en cuenta los datos hoy conocidos acerca de la intervención que puedan tener ciertos factores de carácter médico, sociológico y económico. Se hace ese estudio con la esperanza de que sirva de orientación para los administradores sanitarios, hasta que se disponga de información definitiva sobre los muchos problemas importantes que aún están sin resolver.

* Serie de Informes Técnicos No. 141 de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1957.

† *Act. of. Org. Mund. Salud*, 80:17, 1957.

3. La definición de esos importantes problemas todavía pendientes de solución y unas recomendaciones generales relativas a una serie de proyectos concretos de investigación que es urgente emprender.

1. ENCUESTAS SOBRE LA FRECUENCIA DE LA TUBERCULOSIS

El Grupo de Estudio convino en que, actualmente, para que un proyecto de lucha antituberculosa sea eficaz ha de basarse en encuestas sobre la frecuencia de la enfermedad, planeadas y ejecutadas de tal modo que permitan conocer con suficiente seguridad la extensión y las características del problema de la tuberculosis en los diferentes grupos de población. El Grupo estima, además, que ninguna de las tres técnicas que se emplean para estas encuestas de frecuencia (prueba de la tuberculina, exámenes radiográficos colectivos, análisis de esputos) proporciona resultados bastante satisfactorios para prescindir de las otras dos.

Por consiguiente, el Grupo de Estudio se identifica plenamente con la política de la OMS en cuanto a la necesidad de las encuestas sobre la frecuencia de la tuberculosis y recomienda su continuación y ampliación con los métodos actuales, sin que por ello deje de ponerse al mismo tiempo atención especial en los esfuerzos dirigidos a obtener técnicas más sencillas.

2. PROGRAMAS DE QUIMIOTERAPIA Y QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA

Aun reconociendo que todavía quedan sin resolver problemas de importancia, el Grupo de Estudio opina que el programa que figura a continuación satisface los requisitos mínimos exigibles para su aplicación en zonas de fuerte endemia tuberculosa y muy insuficientes servicios de hospital. No

obstante, a causa de las grandes dificultades que entraña la organización de un programa eficaz de asistencia domiciliaria o ambulatoria, el Grupo de Estudio señaló que en algunos países será más prudente comenzar por la ejecución de uno o varios proyectos en localidades especialmente elegidas, en vez de dar al programa extensión nacional.

Programa mínimo

1. Se aplicará la quimioterapia antituberculosa a todos los casos diagnosticados de tuberculosis pulmonar. El tratamiento puede ser domiciliario o ambulatorio.

2. Se hará a todos los pacientes una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento.

3. Se hará en todos los pacientes una investigación de bacilos tuberculosos en el esputo, antes de iniciar la quimioterapia. Sería preferible practicar además un cultivo del esputo, pero cuando resulte manifiestamente imposible o impracticable hacerlo, podrá aceptarse el examen microscópico del esputo convenientemente teñido.

4. Deberá continuarse, sin interrupción, la terapéutica antibacteriana durante seis meses, a partir de la desaparición de los bacilos ácidosresistentes en el esputo; la duración del tratamiento no será nunca menor de un año.

5. Se repetirá la radiografía de tórax, siempre que se pueda, a los tres, seis y doce meses. Cuando resulte manifiestamente imposible o impracticable hacerlo, habrá de obtenerse una radiografía al cabo de un año de tratamiento y otra al concluir la quimioterapia.

6. Se deberá volver a estudiar el caso, y plantear la cuestión de modificar el tratamiento, si a los seis meses de haber iniciado la quimioterapia continúa el enfermo eliminando bacilos ácidosresistentes en el esputo, o si en un momento cualquiera muestra la enfermedad signos radiográficos de agravación indudable. Entonces se harán, de ser posible, pruebas de sensibilidad a los medicamentos y otras exploraciones especiales. En algunos casos podrá ser necesario decidir en lo posible el envío del

paciente a un establecimiento donde se le pueda someter a tratamiento quirúrgico o aplicar una terapéutica a base de ciertos fármacos hasta ahora inadecuados para la práctica domiciliaria. Cuando no sea posible tomar esas disposiciones, habrá que pensar en el mantenimiento de la quimioterapia anterior (y en especial de la isoniazida) durante un período indefinido. El Grupo de Estudio entiende que la conveniencia de la terapéutica continua con isoniazida para casos inmodificables de tuberculosis pulmonar "abierta", no está apoyada por una justificación científica razonable y satisfactoria. Lo que cabe decir es que, de una experiencia muy reducida y de ciertas consideraciones teóricas, parece desprenderse que en conjunto la práctica es más beneficiosa que perjudicial. Convendrá hacer todo lo posible por reducir al mínimo la contagiosidad mediante un programa de educación de esos enfermos.

7. La pauta de tratamiento ideal consiste en la administración diaria de HAI (isoniazida) y de un medicamento "acompañante", que en los enfermos ambulatorios y domiciliarios, debe ser de preferencia el PAS.

8. Si las condiciones locales hicieran imposible la aplicación de la pauta terapéutica anterior estará justificado el empleo de la isoniazida como medicamento único (véase el Anexo). El Grupo de Estudio estima que, en el estado actual de los conocimientos, no puede recomendarse esa medida con la misma seguridad con que se recomienda la asociación HAI/PAS, pero que, cuando los administradores de sanidad, ante una situación local determinada han de optar entre un programa con isoniazida como único medicamento y su supresión definitiva en toda la campaña o su continuación en escala mucho más reducida, por ahora y mientras no haya prueba en contrario, constituye un método aceptable. Entre tanto, será preciso iniciar sin demora una investigación intensiva sobre los importantes problemas relacionados con estas cuestiones que aún permanecen sin resolver. En la sección 3 se

estudian los aspectos generales de algunos de esos problemas.

9. La dosis total diaria de isoniazida estará situada entre 5 y 10 mg. por cada Kg. que pese el paciente. Dentro de estos límites, los niños toleran dosis algo más elevadas que los adultos. En general, se obtienen buenos resultados con una dosis diaria de 8 mg. por Kg. de peso.

10. La dosis total diaria de PAS sódico (o de su equivalente) será de 10 g.

11. Cuando la isoniazida se emplea como medicamento único, puede administrarse de una sola vez la dosis total diaria.

12. Ha de hacerse todo lo posible por determinar la regularidad con que el paciente recibe el medicamento y para obtener la cooperación del enfermo, de la familia y de la colectividad, en esa clase de programas de quimioterapia antituberculosa, utilizando a tal efecto métodos continuos de educación en que se subraye constantemente la importancia de que los propios enfermos se preocupen de aplicar el tratamiento en forma regular y continua (véase la sección 3).

13. Se vacunará con BCG a todos los individuos que den una reacción negativa a la tuberculina y convivan con un enfermo en tratamiento quimioterápico a domicilio. Las disposiciones que conviene tomar con los niños que dan reacción positiva a la prueba de la tuberculina se examinan más adelante en los párrafos dedicados a la quimioprofilaxis.

Quimioterapia

Aunque entre los medicamentos de uso general la isoniazida es uno de los menos tóxicos, no está exenta de neurotoxicidad (neuritis periféricas y encefalopatías tóxicas, por ejemplo). En general, la aparición de la neurotoxicidad guarda relación con la magnitud de la dosis diaria del medicamento y al reducir o interrumpir la terapéutica con isoniazida disminuyen los síntomas tóxicos. En el programa esbozado, la mayor parte de la observación diaria del enfermo quedará encomendada a las personas que con él convivan, o a visitadoras

domiciliarias que hayan recibido un adiestramiento subprofesional. Es indispensable, por lo tanto, que esas personas tengan la preparación adecuada para reconocer los síntomas tóxicos precoces y tardíos que provoque el medicamento.

Teniendo en cuenta los conocimientos actuales en materia de quimioterapia, el Grupo de Estudio cree que organizar un servicio de quimioterapia a domicilio, de máxima eficacia en todos los casos de tuberculosis pulmonar, es más conveniente que construir hospitales suplementarios para el tratamiento de los tuberculosos.

Para que sea verdaderamente eficaz un programa sanitario basado en la quimioterapia, el Grupo de Estudio considera indispensable poner en tratamiento a todos los casos de tuberculosis pulmonar de la colectividad (entendiendo por "caso" cualquier persona con pruebas radiográficas definidas y características de tuberculosis pulmonar, aun cuando en sus esputos, observados por los métodos corrientes, no aparezcan bacilos ácidorresistentes, y siempre que no sea posible encontrar otra causa de enfermedad pulmonar). Es claro que la medida en que así pueda hacerse dependerá de los recursos disponibles en determinada situación local. El Grupo de Estudio desea hacer constar que no considera la situación actual de la quimioterapia en un punto de sazón tal que permita recomendar la ejecución en gran escala de un programa nacional de localización de casos por métodos radiográficos y de aplicación colectiva de la quimioterapia. El Grupo está firmemente convencido de que la acción inicial ha de dirigirse a los enfermos que solicitan asistencia médica por presentar síntomas de enfermedad. Al propio tiempo, se someterá a tratamiento, cuando las circunstancias lo permitan, a tantos casos asintomáticos como sea posible. El Grupo de Estudio reconoce que esos enfermos asintomáticos pueden suscitar problemas especiales relacionados con la cooperación que convenga dar a una autoadministración prolongada de la quimioterapia. Por consiguiente,

se adoptarán las medidas necesarias para encontrar el método que con más eficacia permita obtener un grado satisfactorio de cooperación (véase la sección 3), ya que de la medida en que esto se consiga, especialmente en zonas de alta endemicidad, dependerá una buena parte de los resultados finales que logre un programa de quimioterapia en una colectividad determinada.

Quimioprofilaxis

El Grupo de Estudio examinó los trabajos sobre quimioprofilaxis emprendidos en Groenlandia, en el Instituto Forlanini, de Roma, bajo la dirección del Profesor Zorini, y en los Estados Unidos de América, patrocinados por el Servicio de Salud Pública. Analizáronse además detenidamente los conocimientos actuales acerca de las bases científicas de la quimioprofilaxis, comprendiendo en el término profilaxis la administración de isoniazida a individuos cuyo único síntoma de tuberculosis es la reacción cutánea positiva a la tuberculina.

En general se convino en que, si bien existe la posibilidad de que la quimioprofilaxis (en la más amplia acepción de la palabra) llegue a ser una de las más poderosas armas de la lucha antituberculosa, la información necesaria para formular recomendaciones precisas en la materia es todavía muy insuficiente.

El Grupo de Estudio recomienda firmemente que, en vista de ello y además de los estudios en curso, se organicen con la mayor rapidez posible algunos proyectos cuidadosamente preparados de investigaciones prácticas sobre la quimioprofilaxis; recomienda asimismo que esos estudios complementarios sobre quimioprofilaxis se hagan en escala relativamente grande y que, al menos uno de ellos, se lleve a cabo en una zona de fuerte endemicidad tuberculosa. El Grupo ha insistido, por otra parte, en que debe prestarse todo el apoyo posible a las investigaciones de laboratorio sobre los mecanismos básicos de la inmunidad antituberculosa en relación con la quimioprofilaxis.

En espera de que se reúnan los datos

científicos indispensables, el Grupo de Estudio recomienda, de un modo provisional, que en zonas de gran endemicidad tuberculosa se administre isoniazida a las personas que presenten reacción cutánea positiva a la tuberculina, que no hayan sido vacunadas recientemente con BCG y que habiten en la inmediación de enfermos tuberculosos infectivos.

Esta recomendación lleva consigo los siguientes detalles:

1. Se considera como reacción positiva a la tuberculina la aparición de una zona de induración cutánea de un diámetro mínimo de 10 mm. tras inoculación de 5 UT.

2. Se administrará la isoniazida como medicamento único en una sola dosis diaria de 5 mg. por cada Kg. que pese el paciente.

3. Se continuará la administración de isoniazida por lo menos durante seis meses y, en todo caso, mientras el enfermo conserve su capacidad infectiva.

4. Se hará una radiografía de tórax antes de iniciar la administración de isoniazida, para excluir la presencia de lesiones tuberculosas en el parénquima pulmonar. Siempre que por este procedimiento se descubra cualquier lesión, deberá aplicarse una terapéutica conforme a las anteriores recomendaciones para el tratamiento de los casos tuberculosos.

3. IMPORTANTES PROBLEMAS PENDIENTES DE SOLUCION Y PROYECTOS DE INVESTIGACION CUYA EJECUCION SE RECOMIENDA

Algunos de estos problemas ya están sometidos a examen en proyectos, como el emprendido en Madrás, en el que participa la OMS, y en los estudios prácticos hechos por ciertos grupos universitarios.

Entre ellos pueden citarse: a) un examen comparativo y actual de la eficacia respectiva de la isoniazida empleada como único medicamento y de la asociación isoniazida-PAS, administradas a grupos semejantes de enfermos en circunstancias de vida ordinaria, y b) un estudio de la posibilidad de adiestrar a personas inteligentes escogidas

entre los habitantes de las zonas rurales insuficientemente desarrolladas, para emplearlas como colaboradores eficaces de los médicos y de las enfermeras en la ejecución práctica de los programas de quimioterapia antituberculosa.

Sin desconocer la conveniencia de investigar esas cuestiones, y en especial la última, el Grupo de Estudio estuvo de acuerdo en considerar que los problemas aún no estudiados que tienen más urgencia son los siguientes:

1. ¿Es cierto que el PAS no da buenos resultados como medicamento "acompañante" en los programas a largo plazo basados en la autoadministración de la terapéutica?

2. ¿Hasta qué punto las personas de escasa cultura, exentas por completo de síntomas, seguirán por largo tiempo un régimen medicamentoso único o múltiple, sea bueno o malo el sabor de los medicamentos?

3. ¿Pueden adoptarse, desde el punto de vista administrativo, disposiciones que permitan obtener un grado razonable de cooperación durante tanto tiempo? ¿Son benéficas o contraproducentes las medidas encaminadas a practicar análisis de orina?

4. ¿Qué riesgo de infección ofrecen los casos crónicos cavitarios que, a pesar de una prolongada quimioterapia, conservan capacidad infectiva? ¿Puede contrarrestarse el riesgo mediante la inmunización artificial de los vecinos y familiares de los enfermos, o por el empleo de la quimioprofilaxis?

Proyectos de investigación cuya ejecución es necesaria y urgente

Urge emprender un proyecto de investigación para obtener información sobre las cuestiones de los párrafos 1 a 3. Tal proyecto ha de tener dos finalidades principales: en primer lugar, conocer lo que verdaderamente ocurre en grupos de personas que se consideran en buen estado de salud, cuando se les pide que durante períodos de tiempo de varios meses o años tomen todos los días un medicamento; en segundo lugar, determinar

si existen diferencias esenciales entre unos y otros medicamentos y unas u otras pautas de dosificación, desde el punto de vista de su tolerancia diaria en condiciones habituales de vida durante un largo período. Importa subrayar que no puede llevarse adelante en buenas condiciones un estudio de esta clase como complemento de una investigación destinada directamente a evaluar los resultados de la quimioterapia.

Muchos de esos problemas están determinados sociológicamente, y sería muy útil que esos proyectos se organizaran de modo que comprendieran al menos el estudio de dos comunidades con grandes diferencias entre sí. Es indispensable en este caso emplear las técnicas seguidas por los especialistas en ciencias sociales. La experiencia muestra que para lograr verdadera eficacia en proyectos de ese género, es menester que los especialistas en ciencias sociales no actúen exclusivamente como consultores ocasionales, sino que han de estar adscritos al proyecto y ser miembros del equipo de investigadores. También es indispensable que tales especialistas posean un conocimiento íntimo de la comunidad objeto del estudio y que cuenten con la ayuda de auxiliares capacitados escogidos en la población local.

La evaluación de los resultados obtenidos no puede, evidentemente, ser tan precisa en un proyecto de investigación de ese género como en los estudios sobre la utilidad de los medicamentos antibacterianos. Los trabajos de evaluación han de consistir, principalmente, en valorar los datos obtenidos en las pruebas de laboratorio (por ejemplo, análisis de orina para investigar la presencia de medicamentos) y en celebrar entrevistas periódicas con miembros importantes de la colectividad, además de las visitas corrientes a los enfermos. Adviértase, en efecto, que una de las fuerzas potenciales más eficaces con que ha de contar el quimioterapeuta es la actitud que adopte la colectividad ante el enfermo sometido a tratamiento farmacológico.

Entiende el Grupo de Estudio que el mejor modo de resolver las cuestiones de

detalle en uno de esos proyectos consiste en facilitar las consultas entre los investigadores encargados de su ejecución y otros expertos ajenos al proyecto. Se ha examinado asimismo la oportunidad de emplear grupos de muestra escogidos al efecto para estudiar los efectos de la introducción de variantes como las siguientes:

a) empleo de diversos fármacos como medicamento único o apareados;

b) empleo de diversas pautas de dosificación de la misma droga;

c) ensayo de diversas relaciones entre la duración y la dosis en el empleo de isoniazida (la necesidad de esta información es muy urgente para los programas de quimioprofilaxis, porque, teniendo en cuenta el grado de cooperación del enfermo, hace falta determinar si la administración diaria del medicamento será más o menos eficaz que el régimen en que el enfermo reciba el fármaco uno o dos días por semana), y

d) ensayo de diversos grados en la aplicación de medidas de educación y vigilancia, de visita domiciliaria y de análisis químico de orina.

Conviene advertir que el problema principal en tales proyectos, es decir, la intervención de la flaqueza humana en la automedicación, no se plantea sólo para las llamadas zonas insuficientemente desarrolladas. En las regiones consideradas como de elevado nivel de desarrollo, la asistencia médica moderna depende cada vez más de la propia responsabilidad del paciente. Ejemplo de ello son el empleo de anticoagulantes en enfermos que han sufrido infartos de miocardio y el uso generalizado de la quimioterapia de tipo ambulatorio para el tratamiento de las enfermedades mentales.

Parece, pues, oportuno, que además del proyecto de investigaciones sobre esta cuestión concreta, cuya ejecución es tan necesaria para el programa antituberculoso, se estimule también a los investigadores que trabajan en zonas de más alto nivel cultural para que se interesen por el problema de la

actitud del enfermo respecto a una terapéutica de automedicación prolongada.

Por último, el Grupo de Estudio entiende que el examen de estas cuestiones ha puesto en evidencia la necesidad vital de constante esfuerzo, en las investigaciones básicas, para la obtención continua de datos científicos aplicables a todos los aspectos del progreso técnico. La mayoría de ellas podría practicarse en los laboratorios de los centros científicos situados en regiones de mayor desarrollo; pero la naturaleza particularísima de la situación hace que las zonas que mejores condiciones reúnen para efectuar una gran parte de esas investigaciones prácticas tan necesarias carezcan precisamente de los servicios que requiere la investigación. Sería por tanto muy conveniente que la OMS prosiguiera y ampliara sus actividades para facilitar las investigaciones prácticas superiores en esas regiones del mundo.

4. RESUMEN

Después de examinar cuidadosamente la situación y reconociendo las insuficiencias actuales de los conocimientos sobre quimioterapia antituberculosa, el Grupo de Estudio ha estado de acuerdo en los siguientes puntos: a) deben estimularse las encuestas sobre la frecuencia de la tuberculosis; b) todos los casos diagnosticados de tuberculosis pulmonar han de tratarse por la quimioterapia, la cual, en zonas de alta endemicidad que carezcan de servicios hospitalarios suficientes, podrá ser ambulatoria o domiciliaria; c) en atención a las grandes dificultades que lleva consigo un programa de quimioterapia ambulatoria o domiciliaria, será conveniente iniciarlo en una o varias zonas localizadas de un país y no en escala nacional; d) el régimen quimioterápico ideal para un programa ambulatorio domiciliario es la administración diaria de la asociación isoniazida-PAS (podrá emplearse la isoniazida como medicamento único cuando no sea posible utilizar el PAS, salvo lo que resulte de la investigación sobre ciertos problemas); e) debe administrarse la isoniazida como

medicamento único con carácter profiláctico en el caso de los individuos que den una reacción positiva a la tuberculina y convivan con enfermos tuberculosos infectivos; f) es urgente emprender investigaciones por métodos médicos y sociológicos sobre algunos problemas relacionados con el grado de confianza que pueda ponerse en los enfermos sometidos a automedicación durante largos períodos, y g) es imprescindible organizar cuidadosamente y llevar a término diversas investigaciones prácticas en gran escala sobre el empleo profiláctico de la isoniazida.

El Grupo de Estudio desea hacer constar que estas recomendaciones tienen forzosamente un carácter provisional por los rápidos cambios de la situación en cuanto se refiere a la quimioterapia antituberculosa. En vista de ello y teniendo en cuenta que en breve se dispondrá probablemente de una importante información relacionada con el asunto, el Grupo de Estudio considera muy conveniente poder tener la ocasión de reunirse de nuevo para examinar una vez más los múltiples problemas que siguen pendientes de solución.

ANEXO

ARGUMENTOS A FAVOR Y EN CONTRA DEL EMPLEO DE LA ISONIAZIDA COMO MEDICAMENTO UNICO

Para llegar a una decisión sobre la conveniencia de emplear la isoniazida como medicamento único es preciso tener en cuenta las dos series de argumentos que figuran a continuación.

1. Los argumentos en contra de la aplicación de un programa a base de isoniazida como medicamento único, son los siguientes:

a) El hecho de que en el esputo de los enfermos, que mantienen su capacidad infectante a pesar de un tratamiento continuo y prolongado con isoniazida, aparecen grandes cantidades de bacilos tuberculosos resistentes *in vitro* al medicamento, lo que quizá se debe a la inactivación *in vivo* de la isoniazida.

b) Como al menos algunos de esos bacilos pueden multiplicarse en el ratón y, hasta cierto punto en el cobayo, son una amenaza para las personas que viven en la inmediatez de los enfermos sometidos a tratamiento e incluso para los mismos enfermos.

c) Si esos bacilos tuberculosos resistentes *in vitro* a la isoniazida originaran nuevas infecciones, probablemente sería nula la eficacia del medicamento.

d) Los enfermos a quienes se aplicara un programa de este género vivirían en condiciones ambientales que facilitarían la pro-

pagación de la infección tuberculosa en grado mucho mayor que el de las zonas donde las condiciones ambientales fueran mejores.

e) El estado de nutrición de los enfermos podría depender en cierto modo de un aumento de la sensibilidad a la infección por bacilos resistentes a la isoniazida.

Todos estos argumentos son válidos, pero la medida en que deben influir la decisión no se conoce todavía con precisión. En suma, la razón primordial que milita en contra de un programa a base de isoniazida como medicamento único, es el temor de que en una colectividad determinada la mejora transitoria de la situación en cuanto a la tuberculosis vaya seguida al cabo de pocos años por una forma de tuberculosis que no sea posible combatir con el producto antituberculoso más eficaz de que se dispone por ahora.

2. Los argumentos que actualmente se esgrimen en favor de un programa a base de isoniazida como medicamento único son los siguientes:

a) El empleo de la isoniazida, incluso no acompañada por otro medicamento, puede eliminar la infectividad de muchos individuos.

b) Como la tuberculosis tiende a propa-

garse por pequeñas "epidemias" domésticas, la eliminación de la infectividad de un solo miembro de la familia mediante el empleo de la isoniazida tendrá repercusiones muy importantes para la reducción de la morbilidad en una población determinada, siempre que esta medida se aplique en suficiente número de hogares.

c) Aun cuando la infectividad persista, al menos durante los primeros meses de tratamiento, su importancia cuantitativa podrá reducirse de un modo considerable.

d) Si, a pesar de la terapéutica con isoniazida, la infectividad persiste durante un período relativamente prolongado, los bacilos eliminados serán resistentes a la droga y habrán experimentado otros cambios en algunos de sus caracteres biológicos. Hay bastantes razones para creer que esos bacilos modificados (los cuales no representan nece-

sariamente la totalidad de una población microbiana determinada) tienen un poder patógeno más reducido en ciertas especies animales y quizá también en el hombre.

e) Entre las personas que han sufrido una infección por el bacilo tuberculoso son sólo una pequeña minoría las que contraen la enfermedad; esa tendencia a la curación espontánea de las infecciones tuberculosas primarias constituye, pues, una sólida barrera desde el punto de vista sanitario, aun en el caso de que algunos de los bacilos que hayan provocado la infección sean resistentes a la isoniazida.

f) Mediante una potente vacuna BCG podría protegerse contra los bacilos tuberculosos que se hayan hecho resistentes a la isoniazida o hayan experimentado otras modificaciones a quienes mantengan estrecho contacto con los enfermos en tratamiento.