

PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS CON ISONIACIDA

FRANCIS J. MURRAY, M.D.

Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, Washington, D. C.

Una vez conocida la isoniácida en 1952, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos organizó una serie de estudios de control de la quimioterapia de la tuberculosis. En estos estudios, llevados a cabo en cooperación con más de 25 hospitales antituberculosos de todo el país, se evaluaron minuciosamente las diferentes combinaciones de agentes antimicrobianos. La isoniácida, en combinación con PAS, resultó ser el tratamiento preferido de la tuberculosis pulmonar.

No obstante, se reveló también que la isoniácida, aun cuando se utilice sola, es una droga en extremo eficaz, en particular cuando se trata de casos en la fase incipiente o moderadamente avanzada de la enfermedad, sin cavernas. La capacidad de la isoniácida de detener el curso de la enfermedad de tales pacientes, su falta de toxicidad grave, la facilidad de su administración y su bajo costo, estimuló el interés en la posibilidad de su empleo en la quimioprofilaxis.

El examen de este problema se inició, por primera vez, en una serie de estudios con animales de laboratorio. Utilizando un considerable número de cobayos en experimentos cuidadosamente controlados, se observó que la isoniácida podía evitar que estos animales contrajesen la enfermedad después de haber recibido dosis de prueba de bacilos de tuberculosis. Estos resultados animaron a examinar la eficacia de la isoniácida en la prevención de la tuberculosis del ser humano. Expondremos brevemente los trabajos que venimos haciendo, lo que esperamos conocer y los aspectos que consideramos importantes.

El primer paso en materia de profilaxis con isoniácida de la tuberculosis en el hombre fue de carácter intermedio. Se administró esta droga a niños que presentaban tuberculosis primaria asintomática con la esperanza de prevenir la meningitis tuberculosa y otras graves complicaciones que a

veces acompañan a la enfermedad en su fase primaria. En enero de 1955, se inició un programa en cooperación con varias instituciones en virtud del cual se sometieron a observación 2.750 niños de 33 clínicas pediátricas de Estados Unidos, México, D.F., San Juan (Puerto Rico) y Toronto (Ontario).

El estudio se limitó a niños que presentaban tuberculosis primaria asintomática; podían entrar en él todos los niños menores de 3 años con una reacción de, por lo menos, 5 mm. de induración a la dosis intermedia de tuberculina. Los niños de 3 años de edad o mayores tenían que mostrar, además, por rayos X, tuberculosis primaria.

Al comenzar el estudio, cada niño se asignó, al azar, a uno de dos grupos que se tratarían exactamente lo mismo durante todo el estudio, con la excepción de que uno de ellos recibiría isoniácida, mientras que el otro recibiría un placebo. Cada niño recibiría un número prescrito de píldoras todos los días durante 12 meses, en dosis diarias de 4 a 6 mg. por kilogramo de peso. Las píldoras estaban envasadas en botellas que sólo se podían identificar por números convencionales. Con este sistema, los niños, los padres y el personal clínico ignoraban qué pacientes recibían isoniácida o bien placebo.

Todos los meses, durante el primer año, y cada 3 meses, durante el segundo, se examina minuciosamente a los niños por si manifiestan algún signo temprano de avance de la enfermedad o de complicaciones. En caso de observarse esos signos, el médico, sin conocer el tipo de medicación que recibe el niño, decide si requiere quimioterapia.

Al empezar el estudio, el número de niños en el grupo que recibía isoniácida era igual al que recibía placebo. Asimismo, había el mismo número de hombres que de mujeres en cada uno de los dos grupos. La distribución por edad era casi idéntica (Fig. 1).

El 60 %, aproximadamente, de los niños de

FIG. 1.—Distribución del porcentaje de 1.394 niños a los que se administró isoniácida y de 1.356 niños a los que se administró placebo.

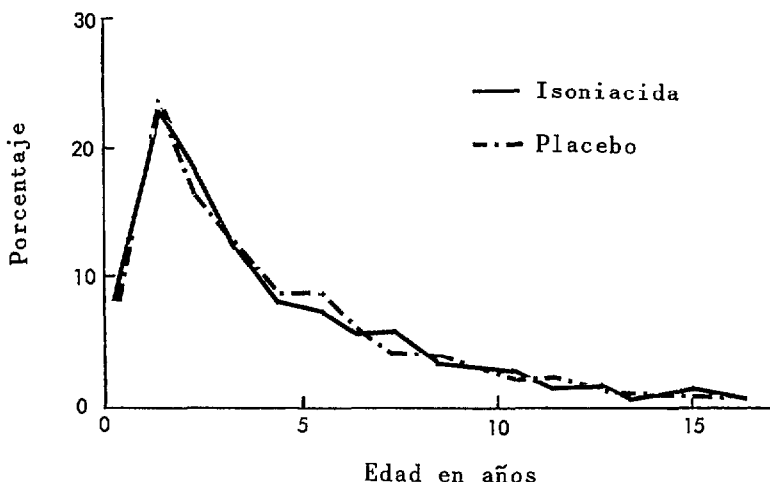
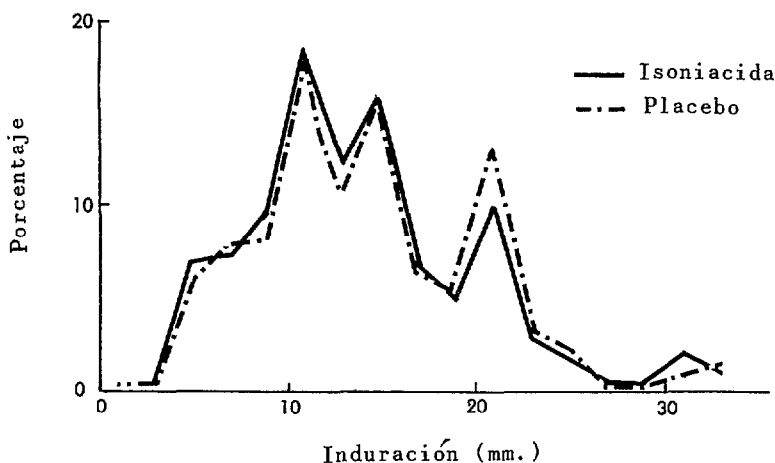


FIG. 2.—Distribución del porcentaje de reacciones iniciales a la tuberculina de 1.394 niños a los que se administró isoniácida y de 1.356 a los que se administró placebo.



ambos grupos eran menores de 4 años, y un 10 %, menores de un año. El 20 % estaba comprendido en la edad de 4 a 6 años, y el restante 20 % estaba integrado por niños de 7 a 16 años.

Las reacciones iniciales a la tuberculina tanto de los pacientes que recibieron isoniácida como las de los que recibieron el placebo fueron muy similares (Fig. 2).

El 20 %, aproximadamente, de cada grupo dio reacciones menores de 10 mm; casi el 60 %, de entre 10 y 20 mm., y el 20 %, de 20 mm. o mayores.

Las radiografías, tomadas a intervalos especificados durante la observación, se reunie-

ron en la oficina central. Todas las radiografías anteriores al estudio fueron examinadas por un grupo de 12 investigadores que no conocían al niño, ni tampoco su estado clínico ni el tratamiento (Fig. 3). El 40 % de estas radiografías eran esencialmente normales; un poco más del 40 % mostraron afecciones hiliares o paratraqueales, o bien ambas, y en 16 % de ellas se observaron afecciones parenquimatosas, normalmente en combinación con aumento hilar o paratraqueal.

Las complicaciones extrapulmonares fueron identificadas por los médicos de cada clínica, quienes enviaron a la oficina central las radiografías y un informe sobre el estado

del niño. La Junta de Examen de Complicaciones estuvo integrada por 6 investigadores elegidos entre los participantes en el estudio. Basándose en las pruebas clínicas, de laboratorio y radiológicas, cada uno de los miembros decidía de por sí si el niño tratado por uno de los investigadores participantes manifestaba complicaciones. A los efectos de garantizar una opinión libre de todo prejuicio, esta decisión se hacía sin saber si el niño había recibido isoniácida o placebo. Sólo se discutieron los casos que la mayoría de los miembros de la Junta consideró que manifestaban complicaciones extrapulmonares (cuadro No. 1).

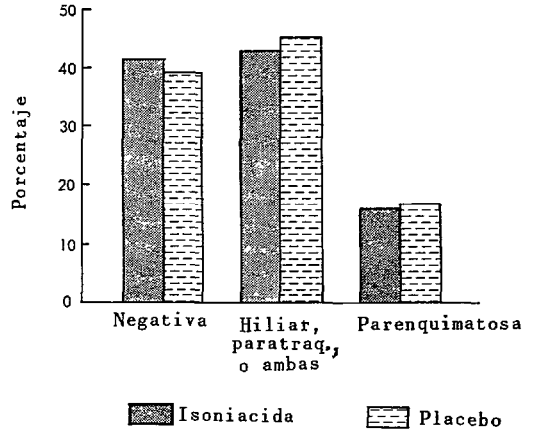
Sólo aparecieron 2 complicaciones definidas entre 1.394 niños durante el tiempo que estuvieron sometidos al tratamiento de isoniácida, en comparación con 27 entre los 1.356 que recibieron placebo. Además, 4 niños del grupo de la isoniácida y 2 del grupo del placebo mostraron indicios, aunque no concluyentes, de presencia de complicaciones.

La diferencia entre 6 complicaciones correspondientes al grupo de isoniácida y 29 al grupo de placebo es claramente significativa, desde el punto de vista estadístico, como lo es la diferencia de 2 a 27 en casos de complicaciones definidas.

La eficacia de la isoniácida en la prevención de complicaciones extrapulmonares plantea la cuestión de su aplicación clínica. Su reducido costo y su falta de toxicidad permiten, naturalmente, pensar en la administración de esta droga a todos los niños infectados. Pero dada la baja tasa de complicaciones, sería preferible tratar exclusivamente a los que corren mayor riesgo.

Como muestra la Fig. 4, el riesgo de que se presenten complicaciones aumenta con el grado de afección revelado por la radiografía, y disminuye con la edad. El riesgo es mayor en los niños que, al iniciarse el estudio, tenían menos de un año de edad; asciende a 33 por 1.000 entre los niños cuyas radiografías fueron negativas; a 100 por 1.000 entre los que presentaron afección hiliar, y a 182 por 1.000 entre los que manifestaron lesiones parenquimatosas. En la edad de 1 a 6 años,

FIG. 3.—Distribución del porcentaje de 1.394 niños a los que se administró isoniácida y de 1.356 a los que se administró placebo, según implicación radiológica inicial.



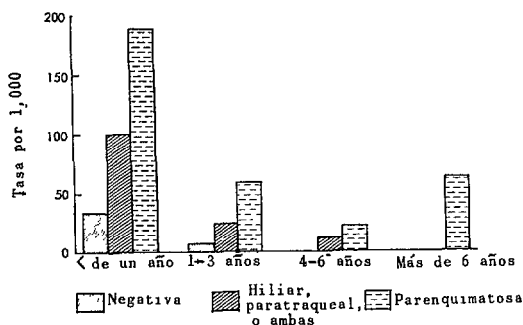
CUADRO NO. 1.—Número de complicaciones extrapulmonares de tuberculosis primaria ocurridas mientras 1.394 niños estaban tomando isoniácida y 1.356 tomaban placebo.

Tipo	Definida		Posible	
	Isoniácida	Placebo	Isoniácida	Placebo
Meningitis.....	—	6	2	1
tuberculoma.....	—	2	—	—
miliar.....	—	1	2	—
ósea.....	1	5	—	—
derrame.....	1	7	—	1
tonsilar.....	—	1	—	—
conjuntivitis.....	—	2	—	—
enfermedad clínica....	—	3	—	—
Total.....	2	27	4	2

sólo corren mayor riesgo los niños con radiografías positivas. La tasa de 63 por 1.000 entre los niños mayores de 6 años que manifestaron afección parenquimatosa se basa únicamente en 32 niños, de los cuales 2, que eran adolescentes, contrajeron pleuresía con derrame.

Estos resultados están de acuerdo con la opinión general de que la isoniácida evitaría la mayor parte de las complicaciones extrapulmonares durante el tiempo en que se administre. Sin embargo, se ignora lo que ocurriría una vez terminada la administración de la droga. Por consiguiente, el estudio se orientó a observar a estos niños durante

FIG. 4.—Tasa por 1.000 niños (grupo de placebo) con complicaciones extrapulmonares, por edad e implicación radiológica inicial.



CUADRO No. 2.—Complicaciones extrapulmonares observadas por vez primera en el año siguiente a la medicación.

Tipo	Isoniacida	Placebo
Meningitis.....	—	1
miliar.....	—	1
ósea.....	2	1
génitourinaria.....	1	—
conjuntivitis.....	—	2
enfermedad clínica.....	—	1
Total.....	3	6

varios años. Poco más de la mitad han permanecido bajo estudio por tiempo suficiente para observarlos durante 12 meses completos después del año de medicación. Se pueden examinar los datos de 750 niños del grupo de la isoniacida y de 740 de los que recibieron placebo que han completado su segundo año de observación.

Como indica el cuadro No. 2, se observaron por vez primera complicaciones extrapulmonares definidas entre los meses 12º y 24º, en 3 niños del grupo de la isoniacida y en 6 del grupo del placebo.

Este estudio puso claramente de relieve la eficacia de la isoniacida en la prevención de complicaciones extrapulmonares graves entre niños con tuberculosis primaria. Esto nos animó a proseguir la investigación general de las posibilidades profilácticas de la isoniacida y a tratar de averiguar si podría prevenir la propia enfermedad pulmonar.

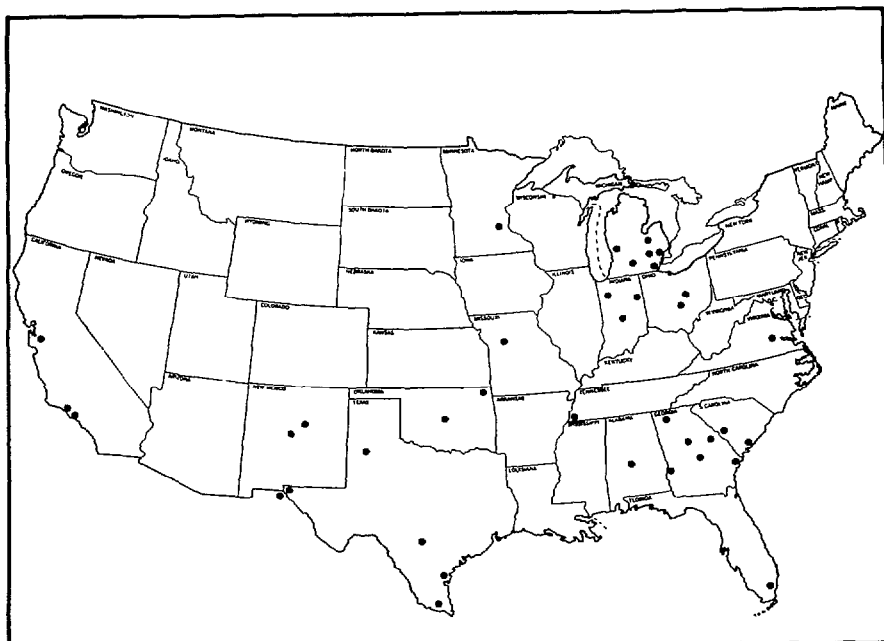
Después, en cooperación con los departa-

mentos locales de salud pública, iniciamos un estudio entre los contactos familiares de los casos de tuberculosis recién descubiertos. Elegimos los contactos familiares por tres razones. La primera fue la fácil aceptación del programa por parte de los departamentos de sanidad y de los propios contactos; los departamentos de salud pública han asumido la responsabilidad de los contactos familiares de los nuevos casos y casi todos cuentan, en distinto grado, con un programa que incluye la vigilancia y observación de contactos durante un año después de haberse descubierto un caso en una familia. La segunda razón fue una cuestión de economía. Si se pudieran añadir las actividades profilácticas al programa ya establecido de vigilancia de contactos familiares, resultaría más económico que la creación de un nuevo programa. La tercera razón fue la de que siempre se ha creído que los contactos corren un riesgo mayor de lo normal de contraer la enfermedad.

Este programa se inició en Atlanta, Georgia, hace más de dos años y ahora se está llevando a cabo en 37 departamentos de salud pública por todo el país (Fig. 5) y en Juárez. Participan también en estas actividades 16 centros de Puerto Rico y 27 aldeas de Alaska. Más de 28.000 personas están bajo observación en estas ciudades, con unas 3.500, aproximadamente, procedentes de los departamentos de salud pública de los estados fronterizos (cuadro No. 3).

Siempre que se descubre un nuevo caso de tuberculosis, se toman radiografías de los miembros de la familia y se someten a la prueba de la tuberculina. Los casos de tuberculosis activa que en ese momento se descubren entre los miembros de la familia, no entran en el programa de profilaxis, sino que se remiten al departamento de salud pública o a un médico particular para tratamiento. Tanto los reactores negativos a la prueba de la tuberculina, como los positivos, se aceptan en el programa de profilaxis. Cada departamento puede decidir libremente la inclusión, en el programa, de las familias de casos inactivos o sospechosos de tuberculosis. Igualmente, puede excluir a familias

FIG. 5.—Ciudades que participan en la prueba.



que utilicen los servicios de un médico particular o que, probablemente, no cooperarán.

En el estudio de los contactos, la población se ha dividido, por un método al azar, en dos grupos iguales, según el tamaño de la familia, uno de los cuales se trata con isoniácida, mientras que el otro recibe un placebo. Aunque todos los contactos de una familia reciben la misma medicación, la dosis total diaria se determina por edades. Las píldoras se toman una vez al día y la dosis oscila entre 3 y 6 mg. por Kg. de peso corporal. Las dos clases de píldoras se elaboraron de manera que tuvieran el mismo aspecto, sabor y olor y produjeran la misma sensación al tacto. El marbete de las botellas de píldoras recibidas por el departamento de salud pública no llevaba más indicación que un número en clave. Se trata de un estudio doblemente a ciegas en el que ninguno de los participantes ni las personas encargadas de su supervisión tienen la menor idea de si la persona recibe isoniácida o placebo. Por consiguiente, al observar la aparición de casos tuberculosos en estas poblaciones, el médico debe examinar con la misma objetividad los que tienen síntomas de tuberculosis, bien se presenten entre las personas que

CUADRO No. 3.—Ciudades de estados fronterizos comprendidos en el programa de profilaxis.

Estados y ciudades	No. de personas
Chihuahua	
Juárez	504
Texas	
Corpus Christi	245
Edinburg	907
El Paso	495
Lubbock	164
San Antonio	453
California	
Los Angeles	348
San José	98
Santa Ana	120
Nuevo México	
Albuquerque	125
Santa Fe	93

reciben isoniácida o entre las que reciben placebo.

Todos los meses, un miembro de la familia acude al departamento de salud pública a recoger un nuevo suministro de píldoras. En algunos casos es necesario enviar las píldoras. Cada familia devuelve la botella del mes anterior y se registra el número aproximado

de píldoras no utilizadas. De esta manera se puede obtener una idea de si los miembros de la familia toman las píldoras con regularidad.

Por añadidura, cada tres meses, una enfermera de salud pública visita a las familias. Esta enfermera indaga si éstas toman el medicamento con regularidad y si el caso de tuberculosis ha estado en el hogar. Si la enfermera observa algún posible signo o síntoma de tuberculosis, envía a la persona en cuestión a la clínica, para su examen pertinente.

Todos los participantes en el estudio se someterán a la prueba de tuberculina y a examen radiológico al terminar el año de medicación. A fines de noviembre de 1958, unos 7.200 participantes habían completado 12 meses de medicación, y al cabo de un mes se habían recibido ya los informes completos de casi 6.800 individuos. Las 400 personas restantes, o sea el 6% del total, no permitieron que se les examinara o bien no pudieron ser localizadas. Se están haciendo todos los esfuerzos posibles para localizar y examinar a dichas personas. Ya se ha conseguido un examen o informe de más de la mitad de estos individuos, y prosiguen los intentos para localizar al resto y obtener las correspondientes radiografías.

Los resultados de 12 meses, más la información obtenida sobre casos que surjan durante el año, ofrecerán datos del efecto inmediato de la isoniacida, pero los resultados más importantes no se revelarán hasta después de una observación más prolongada. Puesto que este estudio debe abarcar a un gran número de individuos, no se proyecta volver a examinar a los participantes después del primer año. Se está montando un sistema en virtud del cual se recibirá un informe sobre cada caso de tuberculosis y cada defunción por causa de la misma enfermedad que ocurran durante los años sucesivos en las localidades en que, originariamente, fueron observadas estas personas. Esta información se confrontará con el fichero de participantes en el experimento. Pero esta sola medida acaso ofreciera información inadecuada, debido al gran movimiento de pobla-

ción que se observa actualmente en el país; por consiguiente, tratamos de establecer, además, un sistema que nos permita localizar a todas las personas una vez al año. Así se pueden hacer ciertas presunciones con respecto a la tuberculosis, aun cuando se obtenga información limitada. Si la persona trabaja, se sabe ya que no está en un sanatorio, que no ha muerto de tuberculosis y que su estado de salud es lo suficientemente bueno para permitirle trabajar.

Habrán muchos participantes que no se acordarán de notificar su domicilio año tras otro. Así pues, se han hecho los arreglos necesarios para que, cuando no se tenga noticias de determinada persona y el departamento de salud pública no pueda localizarla, una compañía de crédito comercial facilite, mediante el pago de una pequeña cantidad, la dirección del individuo de que se trate y del lugar en que trabaja. Esto da una ligera idea de la labor de contabilidad que exige el determinar los efectos de la isoniacida administrada a personas sanas.

Más recientemente, nuestra labor se ha orientado hacia grupos de población en instituciones. Hasta ahora, este programa se ha iniciado en cuatro instituciones mentales estatales, a saber:

<i>Hospitales</i>	<i>No. de pacientes</i>
Wisconsin—25 hospitales municipales	5.521
Georgia—Hospital Milledgeville.	8.360
Michigan—Hospital Municipal de Wayne.	2.800
Massachusetts—4 escuelas del Es- tado.	5.300
Total.	12.981

Los 5.521 participantes en los 25 hospitales municipales de Wisconsin completaron ya su año y han sido sometidos a la prueba de la tuberculina y al examen radiológico. En el hospital estatal de Milledgeville, Georgia, han participado en el programa 8.360 pacientes, y ahora están terminando el año de medicación. En Michigan, los 2.800 pacientes van a empezar a recibir las píldoras.

Como en el estudio de los contactos familiares, se han dividido las poblaciones, por medio de un método al azar, en dos grupos

iguales, uno que recibe isoniácida y otro que recibe placebo. En lugar de asignarse la medicación por familias, se asigna por salas. Ninguno de los participantes ni las personas encargadas de su vigilancia saben si el paciente recibe isoniácida o placebo. En estas instituciones, los únicos que saben si realmente se ingieren las píldoras son los ayudantes encargados de administrar la medicación.

Aun en el caso de que la isoniácida actuara casi milagrosamente en personas no infectadas—o sea las que presentan reacciones negativas de tuberculina—sería todavía un arma muy limitada para la lucha contra la tuberculosis, principalmente porque, en nuestra opinión, los reactores negativos hoy no corren gran riesgo de infectarse. La tasa de infección en Estados Unidos va disminuyendo rápidamente. En 1950, el 9% de 100.000 reclutas de la marina, sometidos a la prueba de la tuberculina en el momento de alistarse, resultaron positivos a 5 unidades de tuberculina. Se está llevando a cabo otra amplia encuesta en reclutas de la marina, y, a juzgar por 20.000 individuos ya sometidos a la prueba de la tuberculina, menos del 6% se han manifestado positivos, lo que representa un descenso de la prevalencia de la infección equivalente sólo a unas dos terceras partes de la proporción correspondiente a 1950. En nuestra opinión, la tasa de infección anual debe estar comprendida actualmente, entre 0,1 y 0,2%. Con un porcentaje tan pequeño, la isoniácida, aunque sea sumamente eficaz, no debe ser tenida en consideración para el uso general entre los reactores negativos a la tuberculina. Sin embargo, podría utilizarse en determinados casos en que hubiera una considerable exposición que no pudiera evitarse.

Entre los individuos ya infectados, es decir los reactores positivos a la tuberculina al comienzo del estudio, la situación es muy distinta. Se calcula que hay en el país unos 50 millones de reactores positivos. En un tiempo se creía, en general, que este grupo corría un menor riesgo de contraer la forma clínica de la enfermedad que el resto de la población, pero las pruebas acumuladas indi-

can que, en realidad, los reactores positivos corren un riesgo considerablemente mayor. En los años sucesivos a 1950, el riesgo de contraer posteriormente la enfermedad entre los reclutas de la marina que al alistarse ya eran reactores positivos resultó cinco veces mayor que el de los que en ese momento eran negativos. Calculamos que de los 85.000 casos de tuberculosis que ocurren todos los años en Estados Unidos, el 70% aproximadamente, procede de la tercera parte de la población considerada positiva a la prueba de la tuberculina, y, según parece, la mayoría de los casos de esta enfermedad son de origen endógeno. En Dinamarca, el Índice Danés de Tuberculosis, revela una situación muy parecida; una elevada proporción de los casos de tuberculosis se presentan también en individuos que han sido reactores positivos a la tuberculina. Parece lógico pensar que, en el futuro, una proporción todavía mayor de los casos corresponderá a los individuos ya infectados, puesto que, hoy, son muy pocos los reactores negativos que contraen la infección. Por consiguiente, sería muy interesante averiguar el resultado de esta profilaxis en el grupo de reactores positivos a la tuberculina.

Cabe también preguntar si durante la administración de las píldoras ocurrirán menos casos de tuberculosis entre los que reciban isoniácida que entre los que reciban un placebo. Si bien consideramos que esto es bastante probable, nos parece inconcebible que se abogue por la administración diaria de isoniácida a los 50 millones de reactores positivos, por el resto de su vida. Por lo tanto, la cuestión verdaderamente importante es la de determinar si, después del período de medicación, se presentarán menos casos de tuberculosis entre los reactores positivos que durante el año que recibieron isoniácida. Si estos reactores positivos corrieron un menor riesgo de contraer la enfermedad después de recibir isoniácida durante un año, esta droga será sumamente beneficiosa para los 50 millones actualmente infectados y reducirá, indirectamente, el riesgo de infección entre los no infectados.