

# EFECTOS PROFILACTICOS DE LA ISONIACIDA EN LA TUBERCULOSIS PRIMARIA DE LOS NIÑOS<sup>1, 2, 3</sup>

## INFORME PRELIMINAR

*Un ensayo de profilaxis de la tuberculosis efectuado por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos*

### INTRODUCCION

Las complicaciones de la tuberculosis primaria en los niños han ido cediendo una tras otra a la terapia antimicrobiana, cada vez más eficaz. Ahora la atención se concentra en el tratamiento de la infección primaria misma. Son varias las razones a que responde este cambio, a saber: el hecho de que hoy la infección tuberculosa en la infancia ya no se considere resignadamente como inevitable; la probabilidad de que el creciente interés por las pruebas periódicas de tuberculina dé por resultado el descubrimiento temprano de la tuberculosis primaria de duración conocida; y la circunstancia de que actualmente se reconozca que las infecciones latentes prolongadas son la fuente probable de la creciente proporción de casos de tuberculosis diagnosticados últimamente en personas adultas.

El Dr. Robert Debré, de París, manifestó recientemente que (1):

“El importante problema que actualmente se plantea es el de determinar si todos los casos de tuberculosis primaria—latentes o no—deben ser tratados en cuanto se identifiquen. . . . Para establecer que es necesario aplicar tratamiento a los niños recién contaminados habría que demostrar que de esta manera es posible prevenir la

tuberculosis aguda generalizada, la tuberculosis secundaria ósea y de otras localizaciones y, por último, la tuberculosis pulmonar crónica en adolescentes y adultos.”

Sólo mediante constantes investigaciones efectuadas durante largos años será posible determinar si la terapia antimicrobiana de la tuberculosis primaria puede reunir todas las condiciones enumeradas por Debré. Esos estudios deberán comprender controles para determinar el curso actual y probablemente variable de la tuberculosis primaria no tratada, así como para facilitar un patrón a fin de medir los efectos de la terapia antimicrobiana. Será preciso estudiar gran número de niños, puesto que las secuelas nocivas son relativamente infrecuentes. Además, los niños afectados de tuberculosis primaria deben mantenerse en observación durante largo tiempo después de llegar a la edad adulta, a fin de determinar los efectos que el tratamiento antimicrobiano de la infección primaria haya tenido sobre la aparición posterior de tuberculosis pulmonar.

Edith Lincoln reconoció las posibilidades que ofrecía la isoniacida en la prevención de las complicaciones de la tuberculosis primaria (2) y estudió 100 niños de una serie elegida al azar en el Hospital Bellevue. Considerando que era necesaria una investigación más amplia, consiguió interesar al Servicio de Salud Pública de Estados Unidos y a varios pediatras para que se llevara a cabo un estudio cooperativo, que comenzó en enero de 1955 y en el que participaron 21 clínicos pediátricos. El 1º de junio de 1957, 2,750 niños se encontraban bajo la observación de 32 investigadores clínicos en el territorio continental de Estados Unidos, San Juan, México D. F., y Toronto. En el cuadro

<sup>1</sup> Informe preparado por Shirley H. Ferebee, Frank W. Mount y Anastasio A. Anastasiades, del Programa Antituberculoso, Servicio de Salud Pública, Secretaría de Salud, Educación y Bienestar.

<sup>2</sup> Investigaciones efectuadas con la ayuda de una subvención del Comité sobre Enseñanza Médica de la American Trudeau Society, Sección Médica de la Asociación Nacional contra la Tuberculosis.

<sup>3</sup> Publicado en inglés en *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, Vol. 76, No. 6, dbre., 1957.

CUADRO NO. 1.—Número de niños afectados de tuberculosis primaria asintomática bajo observación el 30 de junio de 1957, por localidades.

Estado	Ciudad	Investigador clínico	Número de niños
Alabama	Birmingham	Dr. S. F. Davis	214
Carolina del Norte	Chapel Hill	Dr. A. V. Scott	69
	McCain	Dr. W. C. Hewitt—Dr. D. Verhoeff	10
Colorado	Denver	Dr. A. Robinson	84
Distrito de Columbia	Washington	Dr. J. G. Kety—Dr. J. E. Boyland	145
Florida	Miami	Dr. M. E. Flipse	39
Georgia	Atlanta	Dr. F. T. Fralick	104
	Augusta	Dr. R. F. Payne	30
	Columbus	Dr. D. J. Sencer	8
	Savannah	Dr. J. L. Alexander	30
Kentucky	Louisville	Dr. W. C. Adams	93
Louisiana	Nueva Orleans	Dr. R. V. Platou—Dr. R. H. Lennox	52
Massachusetts	Boston	Dr. H. Kaufmann—Dr. D. M. Greeley	32
México	México D. F.	Dr. L. Berlanga Berumen—Dr. A. González Avila—Dr. M. Sotomayor	399
Michigan	Detroit	Dr. C. F. Staniszewski	99
Misuri	San Luis	Dr. D. Jones	23
Nueva York	Nueva York	Dr. H. E. Alexander	107
	Nueva York	Dr. E. M. Lincoln	93
	Brooklyn	Dr. S. Starr	18
	Búffalo	Dr. T. S. Bumbalo—Dr. L. J. Plummer—Dr. J. F. Eagle	41
Ohio	Cleveland	Dr. J. B. Stocklen	76
Oklahoma	Clinton	Dr. E. H. Sutliff	11
	Oklahoma City	Dr. G. I. Lythcott—Dr. R. H. Streng	4
Ontario	Toronto	Dr. G. L. Boyd	59
Pensilvania	Filadelfia	Dr. E. M. Sewell	66
Puerto Rico	Río Piedras	Dr. P. Díaz de Garau—Dr. J. E. Sifontes	320
Texas	Corpus Christi	Dr. J. M. Sloan—Dr. C. H. Lee	46
	Dallas	Dr. J. S. Chapman	34
	Houston	Dr. K. H. K. Hsu	98
	El Paso	Dr. J. C. Postlewaite	196
Utah	Salt Lake City	Dr. T. A. Good	34
Virginia	Richmond	Dr. E. L. Kendig	116
Total			2.750

No. 1 figura el número de casos estudiados por cada uno de los investigadores.

El interés que sigue despertando el tema nos decidió a presentar un informe sobre el estado del mencionado estudio cooperativo, aunque algunos de los niños llevan menos de un año bajo observación. En este informe se exponen únicamente los hallazgos preliminares y se describe parte del material que se va reuniendo sistemáticamente a fin de que sirva de base para una observación constante. Los hallazgos corresponden sólo a la primera fase del estudio, es decir, las complicaciones presentadas principalmente durante el período de la administración de isoniácida.

#### MATERIALES Y METODOS

El plan es en el fondo muy sencillo: se ha limitado el estudio a niños afectados de tuberculosis primaria asintomática. Se estimó que podía incluirse en el estudio a cualquier niño menor de tres años que presentara una reacción de 5 mm. por lo menos a la dosis intermedia de tuberculina (5 UT), en tanto que, para incluir niños mayores de esta edad era preciso tener, además, pruebas roentgenográficas de tuberculosis primaria. Se excluyó a todos los niños cuyo estado patológico, en opinión del investigador clínico, requería tratamiento, pues el estudio tenía por objeto determinar la eficacia de la isoniácida para la prevención de las complicaciones postprimarias, y no si era eficaz para su tratamiento.

El estudio se controló estrictamente, y se empleó un placebo. Todos los niños habían de tomar diariamente, durante 12 meses, el número de píldoras prescrito, y someterse a examen en la clínica todos los meses. La isoniácida se administró en dosis diarias de 4 a 6 mg. por Kg. de peso corporal. Durante el segundo año, se examinaría a todos los niños cada 3 meses y, a partir del tercer año, cada 6 meses.

El tratamiento ordinario de la tuberculosis primaria asintomática requiere tiempo y estricta vigilancia; los niños se mantienen bajo estrecha supervisión a fin de comenzar el tratamiento específico tan pronto como se

descubra el menor cambio desfavorable. Los médicos encargados de la atención de los niños en este estudio han seguido este criterio, si bien añadiéndole una importante medida: la administración de isoniácida a la mitad de los niños, seleccionados de forma que se pudiera obtener información sobre la conveniencia de utilizar esa droga. A intervalos regulares se toman roentgenogramas de cada niño y éste es examinado minuciosamente para ver si presenta signos tempranos de progreso de la enfermedad o complicaciones. Siempre que se observan signos de esta naturaleza, el médico, que no conoce el tipo de medicación que recibe el niño, decide si debe ser sometido a la quimioterapia. Después que el médico ha decidido la sustitución de las píldoras no identificadas por la quimioterapia específica, se indica el producto que ha venido recibiendo el niño.

Para este estudio era indispensable que las píldoras de isoniácida tuvieran el mismo aspecto, olor y sabor que las del placebo. Para obtener dos productos que no pudieran diferenciarse, hubo que manufacturarlos de acuerdo con unos requisitos estrictos. Las píldoras se envasaron en frascos idénticos, distinguibles solamente por números de código seriados. Se eligió al azar la mitad de los números para los frascos de las píldoras de isoniácida y la otra mitad para los frascos de placebo. A cada clínico se le asignó una serie de números, la mitad de placebo y la mitad de isoniácida, para los niños comprendidos en cada uno de los tres grupos de edades menores de 2 años, de 2 a 5 años, y mayores de 6 años, enviándose los frascos con los correspondientes números. Cuando se decidía incluir a un niño en el estudio, se le asignaba el primer número no utilizado en el grupo de edad a que pertenecía y se le administraban píldoras del frasco del mismo número. Se anotaba el nombre del niño en el frasco, y se colocaban en él, durante el año, las cantidades mensuales destinadas exclusivamente a dicho niño.

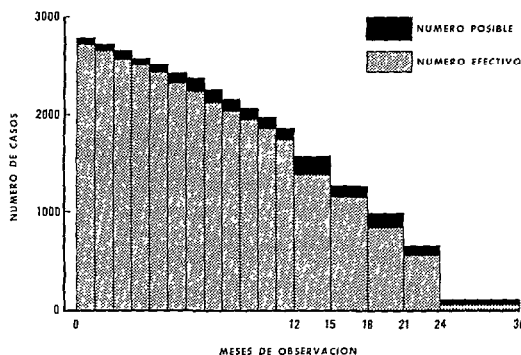
La asignación individual de la medicación permite que todo investigador clínico tenga la seguridad de no saber cuáles son los niños

que reciben el mismo producto. Si todos los frascos de isoniácida llevaran, por ejemplo, una etiqueta *A*, y los de placebo una etiqueta *B*, cualquier investigador clínico sabría cuáles eran los niños que pertenecían al grupo *A* y cuáles eran los del grupo *B*. Al empezar el ensayo, no sabría si la isoniácida era el producto *A* o el *B*; pero al presentarse una sola complicación que en opinión del investigador requiriera quimioterapia específica, sabría no solamente cuál era el producto que el niño venía recibiendo sino también el que recibían los demás niños. Desde ese momento, el médico, como es natural, no podría examinar a todos los niños con la misma objetividad, puesto que consideraría que los que recibían placebo corrían un riesgo mucho mayor. En cambio, con el sistema utilizado, ni los niños, ni los padres, ni el personal clínico saben cuáles son los niños que reciben isoniácida o los que reciben el placebo.

Este informe preliminar se basa en la experiencia obtenida con cada uno de los 2.750 niños durante el período en que estuvieron bajo observación, hasta el 30 de junio de 1957. Los niños incluidos en el estudio en enero de 1955, pudieron ser observados durante 30 meses, mientras los que entraron en él en mayo de 1957, sólo pudieron estar bajo observación durante un mes. La parte rayada de la Fig. 1 representa el número de niños observados durante cada uno de los 30 meses, mientras que la faja negra de la parte superior representa el número adicional de niños que hubieran podido ser observados cada mes si las observaciones hubiesen sido completas. En razón de la forma en que se asignó la isoniácida o el placebo, los grupos están distribuidos en la misma proporción en cuanto a la duración de la observación. Hasta el 30 de junio, se habían observado 1.718 niños durante un período, por lo menos, de 12 meses; 1.151 durante 18 meses, como mínimo, y 549, durante 24 meses por lo menos, y sólo 6 niños habían sido observados durante 30 meses.

Tal vez el elemento más importante de un estudio controlado es el método seguido para obtener dos o más grupos que tengan la

FIG. 1.—Número de niños observados y número de niños que debieran haber sido observados durante uno o treinta meses.



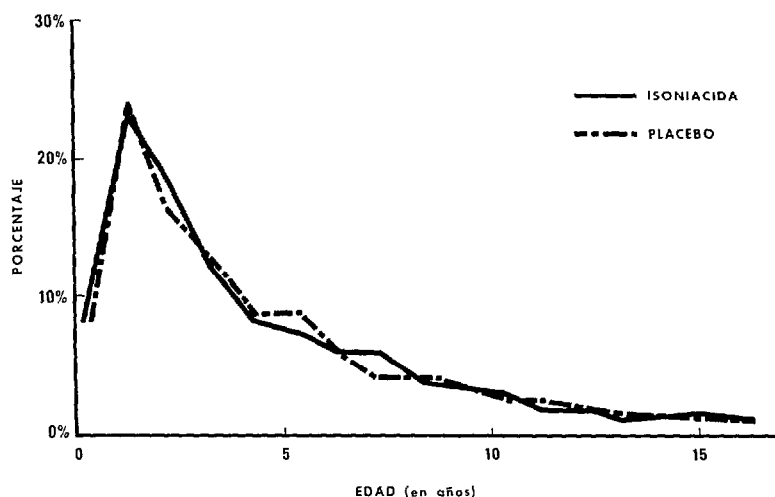
mayor semejanza posible al empezar el estudio y que durante el período de observación continúen sujetos a las mismas influencias, con excepción del factor con que se experimenta. En este estudio, el objetivo consistió en obtener dos grupos de niños con tuberculosis primaria que tuvieran la mayor semejanza posible en el momento en que fueron incluidos en el estudio, y en cerciorarse de que todos los factores seguían siendo los mismos en los dos grupos durante el estudio, con la sola excepción de que uno de ellos recibía isoniácida y el otro placebo.

*Características iniciales de los grupos:* A continuación se presentan pruebas de que el sistema seguido para asignar la medicación tuvo por resultado que los grupos fueran inicialmente similares.

Tanto el grupo que recibió isoniácida como el que recibió el placebo constaban de un número aproximadamente igual de niños y niñas. La distribución de ambos grupos por edades era prácticamente idéntica, como muestra la Fig. 2. Aproximadamente el 50 % de cada grupo eran menores de 3 años, y alrededor del 10 %, eran menores de un año. Otro 25 % estaba formado de niños de 3 a 6 años y el 25 % restante constaba, en cantidades decrecientes, de casos entre los 6 y los 16 años.

Tal como indica el cuadro No. 2, la composición geográfica y racial de ambos grupos es muy similar. El 20 % aproximadamente de

FIG. 2.—Distribución en porcentajes de 1.394 niños que recibieron isoniácida y de 1.356 que recibieron placebo, por edades.



cada grupo son niños de raza blanca de Estados Unidos, casi el 40 % son niños del mismo territorio de raza no blanca, unos pocos son indios norteamericanos, el 15 % portorriqueños, y el 24 % mexicanos. También es muy parecido el promedio de edad en cada división geográfica y racial de los dos grupos.

El principal criterio seguido para incluir a los niños en el estudio fue que presentaran una reacción de 5 mm. por lo menos a la dosis intermedia de tuberculina (5 UT). Los clínicos que participaron en el estudio convinieron en seguir procedimientos uniformes de la prueba, lectura y registro de la reacción

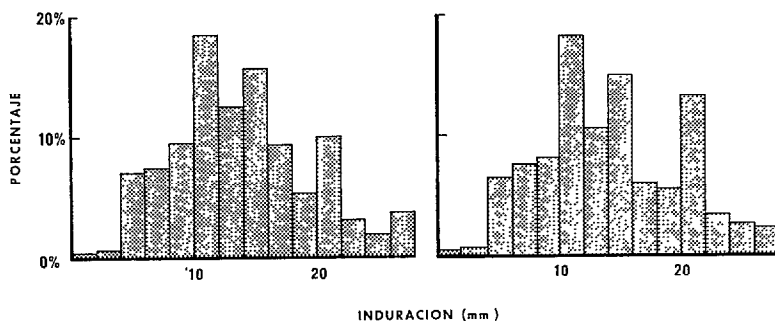
en milímetros. La oficina central de Washington suministra regularmente a cada clínico PPD-S fresco, a fin de que todas las pruebas se puedan hacer con un producto uniforme. Sin embargo, al interpretar los resultados de las pruebas debe tenerse en cuenta que éstas y la lectura de la reacción fueron efectuadas por distintas personas, y que la tuberculina enviada de Washington no siempre se utilizó. Para el análisis, fue necesario excluir las pruebas de 367 casos que habían recibido isoniácida y las de 359 que habían recibido placebo, porque se apartaban, bien en cuanto al producto o a la dosis o se habían registrado

CUADRO NO. 2.—Composición geográfica y racial, y promedio de edad del grupo de 1.394 niños que recibieron isoniácida y de 1.356 niños que recibieron el placebo.

Grupo geográfico y racial	Número de niños		Porcentaje		Promedio de edad (años)	
	Isoniacida	Placebo	Isoniacida	Placebo	Isoniacida	Placebo
Estados Unidos continental*						
Blancos . . . . .	276	296	19,8	21,8	4,4	4,2
No blancos . . . . .	531	489	38,1	36,1	3,5	3,6
Indios . . . . .	27	26	2,0	1,9	11,5	12,0
Portorriqueños . . . . .	204	207	14,6	15,3	2,9	2,9
Mexicanos . . . . .	356	338	25,5	24,9	5,3	5,6
Total . . . . .	1.394	1.356	100,0	100,0	4,2	4,3

\* Toronto inclusivo.

FIG. 3.—Distribución, en porcentajes, de las reacciones iniciales a la tuberculina de 1.394 niños que recibieron isoniacida y de 1.356 que recibieron placebo.



únicamente como “positivos”. Los restantes 1.027 casos que recibieron isoniacida y los 997 que recibieron placebo—74 % de cada grupo—se sometieron a la prueba con 5 UT de PPD-S (806 del grupo de la isoniacida y 761 del grupo del placebo), con 5 UT de PPD Sharp y Dohme (80 del grupo de isoniacida y 76 del grupo del placebo), y con 1:1.000 OT (141 del grupo de isoniacida y 160 del grupo de placebo). Como se indica en la Fig. 3, la reacción inicial a la tuberculina fue muy similar en ambos grupos. Alrededor del 20 % de cada grupo presentó reacción de menos de 10 mm., casi el 60 % tuvo reacción entre 10 y 20 mm., y el 20 % mostró reacción de 20 mm. o mayor. El tamaño promedio de la reacción correspondiente al grupo de la isoniacida fue de 13,5 mm. y el de la del placebo fue de 13,7 mm.

Los roentgenogramas obtenidos a determinados intervalos durante la observación se reúnen en la oficina central. En julio, un grupo de 12 investigadores clínicos, seleccionados por votación entre todos los componentes del estudio, examinó todas las radiografías disponibles; no tenían conocimiento alguno del niño, de su estado clínico o tratamiento. Ninguno de ellos examinó las radiografías de su propia clínica. Las de cada niño fueron examinadas por separado por tres miembros del grupo. Todas las radiografías se clasificaron por localización, clase y grado de la afección.

En el cuadro No. 3 se resume en tres amplias categorías la lectura detallada del grupo de las radiografías iniciales. A juicio

de estos clínicos, las del 40 % aproximadamente de los niños de ambos grupos, mostraban una normalidad esencial en el momento en que fueron incluidos en el estudio. Las radiografías iniciales de poco más del 40 % de los niños revelaron afección tuberculosa hiliar o paratraqueal o ambas. El 16 % de los roentgenogramas iniciales revelaron afección parenquimatosa, de ordinario en combinación con dilatación hiliar o paratraqueal.

En los tres grupos de edad, los niños que recibieron isoniacida presentaban en los roentgenogramas iniciales características similares a los niños de la misma edad comprendidos en el grupo de los que recibieron placebo. No se observó diferencia, por edad, de la frecuencia de afecciones parenquimatosas. Las radiografías de niños menores de cuatro años revelaron con mayor frecuencia normalidad y se observaron menos anomalías hiliares y paratraqueales que en los niños de grupos de más edad.

El hecho de que una tercera parte aproximadamente de las radiografías correspondientes a menores de cuatro años, se clasificaran como normales, requiere una explicación, puesto que el acuerdo original especificaba que los niños mayores de tres años debían mostrar pruebas roentgenográficas de tuberculosis primaria. A medida que fue progresando el estudio, se admitieron niños mayores de tres años que no presentaran roentgenogramas anormales, sobre la base de una reciente “conversión” de la reacción de tuberculina. Además, en varios casos, hubo investigadores que interpretaron la radio-

graffa inicial como anormal, mientras que el grupo de evaluación, en cuya opinión se basa este material, examinó las radiografías con un criterio más conservador y las juzgó esencialmente normales. En realidad, la inclusión de estos niños amplía a niños de más edad el espectro de tuberculosis primaria objeto del estudio; ahora se extiende de una reacción de tuberculina positiva a las amplias características indicadas por los roentgenogramas.

Las radiografías iniciales de 101 niños mostraron sólo calcificación y estaban casi igualmente distribuidas entre el grupo de la isoniácida y el del placebo. De este total, 30 niños eran menores de 4 años, 22 tenían de 4 a 6 años y 49 eran mayores de 6. Las radiografías iniciales de otros 197 niños mostraron pruebas de calcificación dentro de un nódulo linfático o lesión parenquimatosa: 67 eran menores de 4 años, 53 tenían entre 4 y 6 años, y 77 tenían más de 6.

En el estudio había 807 niños que no eran hijos únicos, de los cuales 415 correspondían al grupo de la isoniácida y 392 al del placebo. De dicho total, 494 pertenecían a familias de 2 hijos, 201 a familias de 3, 60 a familias de 4, 40 a familias de 5 y 12 a familias de 6.

En los comienzos del estudio se reconoció que el asignar un frasco a cada niño creaba complicaciones cuando había más de un caso

de una misma familia y, bajo estudio; por consiguiente, la oficina central sugirió que se entregara un solo frasco a cada familia. Sin embargo, algunos clínicos prefirieron seguir el sistema del frasco individual. Por fortuna, 563 de estos niños recibieron, bien en frascos familiares o individuales, el mismo producto. En 4 de los 244 niños que recibieron un producto distinto del de su hermano, 122 pertenecían al grupo de la isoniácida y otros tantos al del placebo. Existe la posibilidad de que estos hermanos compartieran las píldoras y que, en consecuencia, unos días tomaran isoniácida y otros placebo. Por lo tanto, habría sido más conveniente que todos los clínicos hubieran seguido el criterio de asignar un solo frasco por familia.

Varios niños fueron enviados por el médico de la familia a los clínicos participantes en el estudio, y 34 de ellos (17 del grupo de la isoniácida y otros tantos del grupo del placebo) habían recibido con anterioridad pequeñas cantidades de drogas antituberculosas.

Asimismo, 52 niños de tres meses a diez años de edad habían recibido BCG antes de serles diagnosticada la tuberculosis primaria. Estos niños, 30 del grupo de la isoniácida y 22 del grupo del placebo, procedían principalmente de cinco ciudades en las que se habían

CUADRO 3.—*Características iniciales reveladas por los roentgenogramas, a juicio del grupo de evaluación, correspondientes a los niños del grupo que recibió la isoniácida y a los del grupo que recibió el placebo, distribuidos por edades.*

Características iniciales reveladas por los roentgenogramas	Total		Menores de 4 años		4 a 6 años		Mayores de 6 años	
	Isoniácida	Placebo	Isoniácida	Placebo	Isoniácida	Placebo	Isoniácida	Placebo
Número de niños*	1.376	1.335	827	788	285	295	264	252
Porcentaje:								
Negativas respecto a infección tuberculosa	41,4	38,7	45,7	43,7	33,0	30,9	37,1	32,1
Anormalidades hiliares o paratraqueales, o ambas ...	42,5	45,0	37,7	39,8	51,9	52,2	47,4	52,8
Lesiones tuberculosas parenquimatosas† ...	16,1	16,3	16,6	16,5	15,1	16,9	15,5	15,1

\* No se incluyen 18 casos del grupo de la isoniácida ni 21 del grupo del placebo cuyos roentgenogramas iniciales fueron insatisfactorios.

† Con complicaciones hiliares o paratraqueales, o sin ellas.

llevado a cabo programas de vacunación BCG entre lactantes.

El material que acabamos de mencionar hace patente la semejanza inicial de los dos grupos, o sea el que recibió isoniácida y el que recibió el placebo. El hecho de que toda la información disponible muestre, sin una sola excepción, que el grupo de la isoniácida y el del placebo eran inicialmente iguales, garantiza que también serían iguales con respecto a otros factores que no fueron medidos.

*Medio de desenvolvimiento durante el estudio:*

No bastaría con que los niños que recibieron isoniácida y los que recibieron placebo se encontraran en condiciones similares al iniciarse el estudio, sino que es igualmente importante que esta similitud existiera también en el medio en que habían de desenvolverse durante el estudio. A los efectos de lograr condiciones similares del medio, se partió de la base de utilizar el placebo y un plan de seleccionar al azar dos grandes grupos en los que se podía esperar que los factores no controlados ejercieran la misma influencia. El placebo garantizaba que el médico observaría a los niños con el mismo interés y que los niños y sus familias estarían influidos por los mismos factores. El contacto con casos conocidos de tuberculosis durante el período del estudio y la aparición de enfermedades no tuberculosas, constituyen medidas indirectas de elementos no controlados del medio.

De los niños que habían estado por lo menos doce meses bajo observación, aproximadamente el 15 % del grupo de la isoniácida y el 14 % de los del grupo del placebo estuvieron en contacto diario con un caso de tuberculosis durante algún período de los doce meses. Otro 14 % de los del grupo de la isoniácida y el 15 % de los del grupo del placebo también experimentaron ocasionalmente este contacto durante los doce primeros meses del estudio.

Asimismo, se notificó que en el 37 % de los niños del grupo de la isoniácida y en el 41 % de los que recibieron placebo, presentaron una o más infecciones de las vías respiratorias que oscilaron desde "catarro" a neumonía. Igualmente se notificaron casos de

sarampión en el 8 % de los niños del grupo de la isoniácida y en el 9 % de los que recibieron placebo, además de otras enfermedades contagiosas notificadas en el 4 % de los niños del grupo que recibió isoniácida y en el 5 % del que recibió el placebo.

*Regularidad en la administración de la isoniácida o del placebo:* Para el éxito del estudio era indispensable que los niños de ambos grupos tomaran con regularidad sus respectivas píldoras. Desgraciadamente, no es posible obtener una información directa y exacta sobre esta cuestión. Sin embargo, se ha tratado de establecer una clasificación entre los niños que tomaron las píldoras con regularidad y los que no. Si los padres daban cuenta de que el niño tomó las píldoras todos los días, si el investigador creía que la información del padre era fidedigna, si el niño acudía con regularidad al clínico y tuvo en todo momento su suministro de píldoras, se supuso que, para los efectos del presente informe, el niño recibió las píldoras con regularidad. Esto representa una estimación máxima. En todo caso, otros niños deben haber interrumpido el tratamiento durante diversos períodos sin conocimiento del clínico.

En el cuadro No. 4 figuran los niños distribuidos por el número de meses bajo estudio y que debían haber tomado regularmente las píldoras. En ambos grupos, a medida que el tiempo pasa va disminuyendo el porcentaje de los que se supone que tomaron las píldoras regularmente. Parece que aproximadamente tres cuartas partes de los niños de ambos grupos que estuvieron bajo estudio por lo menos durante doce meses, tomaron todas las píldoras que se les asignaron. El hecho de que los porcentajes sean tan similares en los dos grupos es una prueba indirecta de que los padres ignoraban el preparado que sus hijos tomaban.

En casos de cirugía o de una enfermedad no tuberculosa, algunos niños, 10 del grupo de la isoniácida y 8 del grupo del placebo, fueron sometidos a cursos de tratamiento específico antituberculoso, de corta duración, además de tomar las "píldoras de estudio".



CUADRO No. 4.—*Porcentaje de niños que se supone que tomaron con regularidad las píldoras durante el tiempo que estuvieron bajo estudio.*

Meses en estudio	Isoniacida		Placebo	
	Número de niños	Porcentaje de los que tomaron las píldoras	Número de niños	Porcentaje de los que tomaron las píldoras
Menos de 3 . . . . .	65	96,9	59	94,9
3, 4 ó 5 . . . . .	126	95,2	107	93,5
6, 7 u 8 . . . . .	140	90,7	112	92,0
9, 10 u 11 . . . . .	145	83,4	163	82,8
12 ó más . . . . .	918	75,2	915	75,6

Sólo dos niños del grupo de la isoniácida suspendieron las píldoras porque no las toleraban. Ambos niños presentaron náuseas y vómitos, que desaparecieron en cuanto se suspendió la droga. Al reanudarse el tratamiento, los síntomas volvieron a presentarse y, por consiguiente, hubo que suspenderlo definitivamente.

Durante el primer año de observación fallecieron por causas distintas de la tuberculosis cuatro niños del grupo de la isoniácida, y otros dos, uno del grupo de la isoniácida y otro del grupo del placebo, fallecieron también por otras causas después del primer año de observación. La causa de defunción de estos 6 niños no podría atribuirse por ningún concepto a la tuberculosis ni a la medicación que recibían los niños. Las cinco defunciones correspondientes al grupo de la isoniácida se debieron a las siguientes causas: caída desde un tejado, entrada de leche por las vías respiratorias, leucemia, neumonía y bronconeumonía con infartos pulmonares. El niño perteneciente al grupo del placebo falleció de nefrosis crónica. La autopsia puso en claro que tanto el caso de neumonía como el de nefrosis no eran tuberculosos.

#### RESULTADOS

Este estudio ofrece una estimación preliminar de lo que actualmente puede esperarse de los casos de tuberculosis primaria que no reciben tratamiento y de lo que podría obtenerse de un programa de tratamiento de la tuberculosis primaria en pacientes externos

mediante la administración de una pequeña dosis diaria de isoniácida durante un año. Lo que el estudio enseña sobre la eficacia de la isoniácida por sí misma, es menos preciso.

Los procedimientos que se siguieron en el estudio tenían la ventaja de permitir independencia de juicio y libertad de acción a todos los médicos participantes. Sin embargo, las opiniones de los investigadores discrepan sobre el curso que generalmente sigue la tuberculosis primaria, sobre la gravedad de ciertas desviaciones de este curso y sobre las circunstancias en que puede ser útil la terapia antimicrobiana. Por consiguiente, para el análisis, fue necesario revisar todos los casos que mostraban pruebas de un estado desfavorable, independientemente de que se hubiese cambiado o no la medicación, e identificar los casos de este grupo que experimentaron cambios importantes. Se identificaron, de tres maneras distintas, 178 niños que habían seguido un curso en cierto modo desfavorable, a saber:

1) Médicos de determinadas clínicas suspendieron la administración de las píldoras asignadas a 92 niños y las substituyeron por un tratamiento específico, porque consideraron que se habían producido cambios desfavorables.

2) Cuando se hizo la lectura de la serie de radiografías de cada niño, por lo menos dos miembros del grupo de evaluación indicaron que si hubiesen sido los médicos responsables de los niños, fundándose en los cambios roentgenográficos desfavorables, habrían sometido a tratamiento a otros 7 de ellos.

3) El grupo de evaluación consideró que la lectura de la serie de roentgenogramas de 79 niños mostraba cambios desfavorables en algunos momentos del período de observación.

Se eligió entre los miembros de todo el grupo una junta de revisión de complicaciones, integrada por seis investigadores. Cada miembro de esta junta, que ignoraba cuál era la medicación que había recibido el niño y si había habido cambio de medicación, examinó los hallazgos clínicos, roentgenográficos y de laboratorio correspondientes a cada uno de los niños de los dos primeros grupos.

Médicos del Servicio de Salud Pública, con experiencia en materia de tuberculosis pediátrica, revisaron los casos del tercer grupo exactamente de la misma manera.

En el cuadro No. 5 figura la clasificación definitiva de los 178 casos en los que se observaron ciertos cambios desfavorables: en 92 se había cambiado la medicación; en otros 7, a juicio del grupo de evaluación, se debía haber cambiado la medicación, y en 79 se observó roentgenográficamente un incremento de la enfermedad.

CUADRO No. 5.—*Clasificación de la revisión de casos con posibles complicaciones.*

Motivo de la revisión	Clasificación de la revisión			
	Total	Sin importancia	Preexistentes	Cambios importantes
Tratados por investigadores . . . . .	92	24	6	62
El grupo de evaluación roentgenográfica consideró que mostraban indicios atribuibles al cambio de medicación . . . . .	7	—	—	7
Incremento de la enfermedad observado por el grupo de evaluación en los roentgenogramas . . . . .	79	55	—	24
Total . . . . .	178	79	6	93

La junta de revisión de complicaciones no encontró pruebas de alteraciones importantes del estado de la infección tuberculosa de 24 niños de una serie de 92 a los que el investigador había suprimido las píldoras no identificadas y los había sometido a un tratamiento específico. De 6 niños cuyo estado evolucionó desfavorablemente con el cambio de medicación, la junta decidió que, cuando fueron sometidos al estudio, sufrían ya de complicaciones tuberculosas, en general en una fase menos aguda. Uno de estos 6 niños se encontraba en el grupo que recibió isoniacida y 5 en el que recibió el placebo. Esto concuerda con la opinión de que es posible

que la isoniacida evitara el desarrollo de complicaciones incipientes. La junta de revisión consideró que durante el estudio se habían producido modificaciones importantes en los 62 casos restantes en los que se cambió la medicación. La junta consideró, asimismo, que los 7 niños que había sido preciso tratar, a juicio del grupo de evaluación, mostraron cambios significativos de su estado de infección. En opinión del personal del Servicio de Salud Pública que revisó los 79 casos originariamente identificados por el grupo de evaluación, no se habían producido cambios importantes en 55 de ellos, mientras que en otros 24 se observaron progresos decisivos en la afección tuberculosa existente o la aparición de nuevas densidades.

Los 178 casos clasificados en el cuadro No. 5 no incluyen ningún caso de linfadenopatía o de cultivos gástricos con resultado positivo con respecto a los bacilos tuberculosos. Existe una gran variedad de métodos clínicos en el tratamiento de la linfadenopatía, y sólo en unas pocas clínicas se efectuaron exámenes bacteriológicos sistemáticos y repetidos de lavados gástricos en niños afectados de tuberculosis primaria. Hubo investigadores que prescribieron un tratamiento específico de 5 niños que padecían linfadenopatía y de 7 niños a los que se les encontraron bacilos tuberculosos mediante cultivos gástricos. La junta de revisión de complicaciones calificó de importantes a 4 de los 5 casos de linfadenopatía y a 4 de los 7 que presentaron cultivos gástricos persistentemente positivos. Todos estos 8 niños habían recibido placebo. No obstante, no se incluyen en la comparación presente puesto que se desconoce el número total de estos casos entre la población que es objeto del estudio.

#### *Complicaciones extrapulmonares*

De las 93 alteraciones importantes registradas en el estado de la infección tuberculosa que figuran en el cuadro No. 5, pueden clasificarse como complicaciones extrapulmonares, 36, y 57 como alteraciones pulmonares adversas. En el cuadro No. 6 se enumeran las

CUADRO No. 6.—*Complicaciones extrapulmonares de tuberculosis primaria de 1.394 niños que recibieron isoniácida y de 1.356 niños que recibieron placebo.*

Clase de complicación tuberculosa	Primeros 12 meses		Segundos 12 meses	
	Isoniácida	Placebo	Isoniácida	Placebo
Meningitis . . . . .	1	6	—	1
Tuberculoma . . . . .	—	2	—	—
Granulía . . . . .	2*	1	—	1
Tuberculosis ósea . . . .	1	5	2	1
Derrame intrapleural . .	1	7	—	—
Afección de las amígdalas . . . . .	—	1	—	—
Conjuntivitis . . . . .	—	1	—	—
Clínicamente enfermos . . . . .	—	3	—	—
Total . . . . .	5	26	2	3

\* Un diagnóstico dudoso, un caso que no tomó las píldoras.

complicaciones extrapulmonares y en el cuadro No. 7 se resumen brevemente los casos.

En el curso de los primeros doce meses en que se administraron las píldoras a los niños, se produjeron 5 complicaciones tuberculosas en el grupo de la isoniácida y 26 en el grupo del placebo. Esta diferencia es claramente significativa en un análisis estadístico.

No existen pruebas de que 3 niños del grupo de la isoniácida que contrajeron meningitis, tuberculosis ósea y derrame pleural no tomaran las píldoras con regularidad. Debe suponerse que estas complicaciones se produjeron mientras los niños afectados de tuberculosis primaria recibían isoniácida.

No obstante, los dos casos de granulía que ocurrieron en el grupo de la isoniácida son ambiguos. Uno de los niños (R. W.) sólo tomó las píldoras durante dos semanas desde que fue incluido en el estudio. Su madre suspendió el tratamiento porque, según ella, producía trastornos estomacales al niño. Siete semanas después se diagnosticó la granulía. Si el niño hubiera seguido el tratamiento de isoniácida se habría podido evitar que se extendiera la enfermedad.

En cuanto al segundo caso de granulía (H. F.) del grupo de la isoniácida, se plantean varias cuestiones. En opinión de dos miembros de la junta de revisión de complicaciones, la radiografía inicial mostraba pruebas de granulía. El niño recibió el primer suministro mensual de píldoras al ser incluido en el estudio, y falleció seis semanas más tarde sin haber regresado a la clínica. Se ignora si tomó píldoras. Por otro lado, la causa de defunción no resultó clara. Un médico que visitó al niño antes de morir, notificó como causa de defunción una enterocolitis aguda con deshidratación. Esto puede haber sido debido a la granulía, pero las causas pueden también haber sido otras.

El hecho de que los niños tomaran o no el placebo con regularidad no puede, de por sí, influir en el riesgo de las complicaciones. Sin embargo, si las complicaciones en el grupo del placebo se encontraron en niños que no habían tomado las píldoras, su substitución por la isoniácida no habría alterado la tasa de las complicaciones. En la medida en que puede determinarse, parece que los 26 niños del grupo del placebo que manifestaron complicaciones, habían tomado las píldoras hasta el momento en que se notaron estas complicaciones. Hay motivos, pues, para creer que la mayoría de estas complicaciones habrían podido evitarse si los niños hubiesen recibido isoniácida.

*Complicaciones posteriores al tratamiento:* Al planificar el estudio se consideró indiscutible que todos los niños debían seguir en estrecha vigilancia después del año de medicación y que no debía revelarse la naturaleza de las píldoras que habían recibido. Se llegó a la conclusión de que, si efectivamente la isoniácida evitara las complicaciones mientras se seguía el tratamiento, a su terminación ocurriría una de las tres cosas siguientes: la isoniácida tendría un efecto duradero y evitaría complicaciones que, de lo contrario, podrían ocurrir durante el segundo año de observación; no tendría ningún efecto sobre la aparición de complicaciones subsiguientes; o, simplemente, aplazaría estas complicaciones.

CUADRO No. 7.—Resumen de las complicaciones extrapulmonares de la tuberculosis asintomática primaria.

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Comienzo de la enfermedad	Síntomas
<i>Primeros 12 meses</i>					
Isoniacida M. M.	4 años	F	Meningitis	7 meses	Clinicas: Fiebre, letargo, vómitos, rigidez cervical, reflejos hiperactivos, signos de Brudzinski y Kernig positivos De laboratorio: Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo que indicaban la enfermedad, cultivos negativos en cuanto a los bacilos acidorresistentes
H. F.	9 meses	M	Granulía	74 semanas	Clinicas: Fiebre, pérdida de peso Roentgenográficas: ?moteado en la radiografía inicial (enterocolitis y deshidratación); falleció
R. W.	12 meses	M	Granulía	9 semanas	Clinicas: Letargo, hepatosplenomegalia Roentgenográficas: Moteado difuso
R. P.	3 años	M	Tuberculosis ósea	4 meses	Clinicas: Dolores, rigidez y limitación del movimiento del cuello Roentgenográficas: Destrucción de C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> . Más tarde: destrucción de T <sub>12</sub>
B. J.	34 meses	F	Pleuresía con derrame	4 semanas	Clinicas: Fiebre, 2 días Roentgenográficas: Derrame, una tercera parte de la cavidad pleural derecha
Placebo B. A.	9 meses	F	Meningitis	2 semanas	Clinicas: Fiebre, vómitos, irritabilidad, letargo De laboratorio: Hallazgos típicos en el líquido cefalorraquídeo, cultivos positivos en relación a los bacilos acidorresistentes
D. I.	35 meses	F	Meningitis	3 semanas	Clinicas: Fiebre, anorexia, irritabilidad, convulsiones De laboratorio: Hallazgos típicos en el líquido cefalorraquídeo. Autopsia: Meningitis y granulía
H. R.	10 meses	M	Meningitis	6 semanas	Clinicas: Somnolencia, fiebre De laboratorio: Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo que indicaban la enfermedad, cultivos negativos respecto a los bacilos acidorresistentes
S. J.	3 meses	F	Meningitis	4 meses	Clinicas: Vómitos, convulsiones, opistótonos, fontanela saliente, espasmos, ceguera, sordera De laboratorio: Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo que indicaban la enfermedad, retraso mental residual

CUADRO No. 7.—*Cont.*

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Comienzo de la enfermedad	Síntomas
<i>Primeros 12 meses—Cont.</i>					
V. R.	5 meses	M	Meningitis	8 meses	Clínicas: Fiebre, vómitos, rigidez del cuello, debilidad en el lado izquierdo De laboratorio: Hallazgos típicos en el líquido cefalorraquídeo, bloqueo espinal con hidrocefalo. Autopsia: Meningitis tuberculosa
E. D.	14 meses	F	Meningitis	8 meses	Clínicas: Fiebre, vómitos, irritabilidad, ? rigidez cervical De laboratorio: Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo que indicaban claramente la enfermedad, estudios virales y piógenos negativos, resultados negativos respecto a los bacilos acidorresistentes
P. C. A.	30 meses	F	Tuberculoma cerebral	6 semanas	Clínicas: Fiebre, debilidad en el lado derecho, nistagmo, papiloedema, afasia Roentgenográficas: Arteriograma-lesión dudosa del hemisferio derecho. Respondió a la isoniácida, más estreptomycinina, más PAS
P. S. A.	9 meses	M	Tuberculoma cerebral	5 meses	Clínicas: Ptosis del párpado izquierdo, estrabismo izquierdo, irritabilidad, signos de Babinsky, Gordon y Oppenheimer positivos Roentgenográficas: Ventriculograma—que indicaba tuberculoma. Respondió a la isoniácida, más estreptomycinina, más PAS
F. D.	8 meses	F	Granulía	2 semanas	Clínicas: Fiebre, vómitos, anorexia, bazo palpable Roentgenográficas: Moteado bilateral fino
B. G.	3 años	M	Tuberculosis ósea	8 semanas	Clínicas: Sin síntomas ni signos Roentgenográficas: Constricción del espacio T <sub>5</sub> -T <sub>6</sub> , rarefacción, angulación Fusion espinal: T <sub>4</sub> -T <sub>5</sub>
S. S.	18 meses	F	Tuberculosis ósea	4 meses	Clínicas: Dolor en la cadera izquierda, cojera, entorpecimiento de la flexión y rotación de la pierna izquierda Roentgenográficas: Negativas
P. M. A.	5 años	F	Tuberculosis ósea	4 meses	Clínicas: Subidas rápidas de la fiebre, cifosis, escoliosis Roentgenográficas: Destrucción de L <sub>5</sub>
B. A.	31 meses	M	Tuberculosis	7 meses	Clínicas: Dorsalgia

CUADRO No. 7.—*Cont.*

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Comienzo de la enfermedad	Síntomas
<i>Primeros 12 meses—Cont.</i>					
			ósea		De laboratorio: Cultivos de abscesos perivertebrales positivos respecto a los bacilos acidorresistentes Roentgenográficas: Destrucción de T-8, abscesos perivertebrales
J. J.	3 años	M	Tuberculosis ósea	8 meses	Clínicas: Ningún signo ni síntoma Roentgenográficas: Destrucción de T <sub>9</sub> -T <sub>10</sub>
T. D.	11 años	F	Pleuresía con derrame	4 semanas	Clínicas: Malestar, fiebre, sin ruidos respiratorios Roentgenográficas: Derrame, la mitad de la cavidad pleural
M. M.	6 años	M	Pleuresía con derrame	5 semanas	Clínicas: Tos, fiebre, malestar, disminución de ruidos respiratorios Roentgenográficas: Derrame, la mitad de la cavidad pleural derecha
T. A.	3 años	F	Pleuresía con derrame	7 semanas	Clínicas: Fiebre, falta de apetito, irritabilidad Roentgenográficas: Pequeño derrame en el lado derecho
S. J.	21 meses	M	Pleuresía con derrame	8 semanas	Clínicas: Fiebre Roentgenográficas: Derrame, dos terceras partes de la cavidad pleural
L. M.	4 años	M	Pleuresía con derrame	15 semanas	Clínicas: Fiebre, respiración entrecortada, sin ruidos respiratorios Roentgenográficas: Derrame, toda la cavidad pleural derecha
L. I.	12 años	F	Pleuresía con derrame	4 meses	Clínicas: Dolor en el hombro izquierdo, sin ruidos respiratorios Roentgenográficas: Derrame, una tercera parte de la cavidad pleural derecha y dos terceras partes de la izquierda
C. N.	19 meses	M	Pleuresía con derrame	6 meses	Clínicas: Palidez, irritabilidad Roentgenográficas: Derrame, dos terceras partes de la cavidad pleural derecha
D. E.	35 meses	F	Amigdalitis y adenoiditis tuberculosas	8 meses	Clínicas: Episodios febriles, rinorrea espesa constante que no respondía a los antimicrobianos de amplio espectro De laboratorio: Cultivos gástricos respecto a los bacilos acidorresistentes positivos primero, pero después negativos, tonsilectomía y adenoidectomía

CUADRO No. 7.—*Cont.*

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Comienzo de la enfermedad	Síntomas
<i>Primeros 12 meses—Cont.</i>					
R. A.	12 meses	M	Conjuntivitis flictenular	12 semanas	Biopsia: Múltiples focos caseosos típicos de la tuberculosis Clínicas: Fotofobia, conjuntivitis, cicatrices córneas, afección de la visión
M. K.	8 meses	M	Clínicamente enfermo	11 semanas	Clínicas: Pérdida de peso, lasitud, anorexia, tos, anemia
G. C. J.	10 meses	F	Clínicamente enfermo	12 semanas	Clínicas: Temperatura aguda, hepatosplenomegalia
S. A.	6 meses	M	Clínicamente enfermo	8 meses	Clínicas: Pérdida progresiva de peso, fiebre intermitente, anorexia, desnutrición, anemia De laboratorio: Cultivos gástricos positivos respecto a los bacilos acidorresistentes
<i>Después de 12 meses</i>					
Isoniacida G. J.	30 meses	M	Tuberculosis ósea	14 meses	Clínicas: Dolor en la cadera, izquierda, cojera, limitación de movimiento, atrofia de los músculos Roentgenográficas: Proceso inflamatorio de la cadera izquierda De laboratorio: Biopsia típica de la tuberculosis, cultivo positivo respecto a los bacilos acidorresistentes
W. D.	32 meses	F	Tuberculosis ósea	18 meses	Clínicas: Movimiento doloroso de la cadera izquierda Roentgenográficas: Alteración de la estructura del fémur izquierdo De laboratorio: Biopsia típica de tuberculosis
Placebo S. T.	35 meses	M	Meningitis	18 meses	Clínicas: Vómitos, cefalalgia, pérdida de peso, rigidez del cuello, letargo De laboratorio: Hallazgos típicos en el líquido cefalorraquídeo, cultivos positivos respecto a los bacilos acidorresistentes
C. M.	10 meses	F	Granulía	13 meses	Clínicas: Fiebre, pérdida de peso, tos Roentgenográficas: Moteado bilateral Autopsia: Granulía generalizada
E. V.	29 meses	F	Tuberculosis ósea	15 meses	Clínicas: Dolor e hinchazón del tobillo derecho Roentgenográficas: Destrucción del hueso navicular derecho

Las pruebas de que se dispone actualmente son insuficientes para establecer un patrón en lo que respecta al segundo año de observación. Durante la primera mitad del segundo año se presentaron dos casos de complicaciones tuberculosas, ambas óseas, entre 576 niños que habían recibido isoniácida, y otros tres casos de complicaciones (uno de meningitis, uno de granulía y otro de tuberculosis ósea) ocurrieron entre 574 niños que habían recibido un placebo. Las complicaciones que, al parecer, la isoniácida había prevenido durante el primer año, hasta ahora no se han presentado después de haberse suspendido la administración de las píldoras. Por esto cabe suponer que la isoniácida hace algo más que aplazar las complicaciones.

#### *Alteraciones pulmonares*

Tal como se indica en el cuadro No. 8, se observaron alteraciones pulmonares adversas en las radiografías de 21 niños que recibieron isoniácida y en las de 36 que recibieron placebo. Durante el primer año, sólo 3 niños presentaron pruebas de significativo aumento de la linfadenopatía: uno era de los que recibieron isoniácida y 2 de los que recibieron placebo. Diecinueve de los niños manifestaron densidades parenquimatosas aumentadas o nuevas en contraste con treinta y uno que presentaron las mismas manifestaciones en el grupo del placebo. La mayoría de estas densidades se interpretaron como atelectasia debida a obstrucción endobronquial. Dos niños, uno del grupo de la isoniácida y otro del grupo del placebo, manifestaron cavidades que se consideraron tuberculosas.

Hasta la fecha, sólo 2 niños, ambos del grupo del placebo, han mostrado alteraciones pulmonares adversas durante el segundo año de observación.

Aunque la diferencia no tenga importancia estadísticamente, indica que la isoniácida produjo cierto efecto en la reducción del riesgo de alteraciones pulmonares adversas. Salvo por lo que respecta a la aparición de cavidades, estas alteraciones, aunque indeseables, se consideran muchas veces como

parte del curso natural de la tuberculosis primaria.

CUADRO No. 8.—*Alteraciones pulmonares adversas, al parecer tuberculosas, ocurridas en 1.394 niños infectados que recibieron isoniácida y en 1.356 que recibieron placebo.*

Clase	Primeros 12 meses		Segundo 12 meses	
	Isoniácida	Placebo	Isoniácida	Placebo
Aumento del tamaño de los linfadenos. . .	1	2	—	—
Aumento de las lesiones parenquimatosas. . . . .	19	31	—	2
Formación de cavidades. . . . .	1	1	—	—
Total. . . . .	21	34	—	2

#### *Riesgo de complicaciones tuberculosas*

En vista de que la isoniácida, administrada en la dosificación y duración fijada en el presente estudio, parece ser muy eficaz en la prevención de complicaciones extrapulmonares y puede producir ciertos efectos sobre las alteraciones pulmonares adversas, se ha examinado la relación del riesgo con otros factores en los niños que recibieron el placebo. No se observaron diferencias por razón de sexo; de los 26 niños que presentaron complicaciones pulmonares durante el primer año, 13 eran varones y 13 hembras; de los 34 niños que manifestaron alteraciones roentgenográficas adversas, 16 eran varones y 18 hembras.

En el cuadro No. 9 se muestra el riesgo de la aparición de complicaciones extrapulmonares y de alteraciones pulmonares adversas en los distintos grupos de edad subdivididos por hallazgos roentgenográficos iniciales. Los niños se clasifican por la edad que tenían al ser incluidos en el estudio, no por la edad en que se les presentó la complicación. Según la interpretación del grupo de evaluación, las radiografías iniciales se agrupan en tres clases a saber: normales, con afección hiliar o paratraqueal, o ambas, y con afección parenqui-



CUADRO No. 9.—*Tasa de complicaciones extrapulmonares y alteraciones pulmonares adversas por 1.000 niños, por grupo de edad y afección incipiente indicada en los roentgenogramas.*

Edad (año)	Pruebas roentgenográficas de afección tuberculosa			
	Total	Negativa	Hiliar o paratraqueal o ambas	Parenquimatosa
Complicaciones extrapulmonares				
Total .....	19	6	18	59
Menores de 1 año ..	78	33	100	182
1 a 3 años .....	18	4	21	50
4 a 6 años .....	10	—	13	21
Mayores de 6 años...	8	—	—	63
Alteraciones pulmonares				
Total .....	25	8	33	49
Menores de 1 año ..	26	—	33	91
1 a 3 años .....	28	11	39	50
4 a 6 años .....	20	—	33	21
Mayores de 6 años...	24	12	23	63

matosa con o sin aumento del tamaño de los ganglios linfáticos. Se muestran asimismo las tasas de complicaciones por 1.000 niños en cada grupo de edad según el grado de afección indicada por los roentgenogramas. Las tasas se han calculado partiendo del número total de niños sometidos a observación, aunque 441 niños de los 1.356 del grupo del placebo se observaron por un período menor de doce meses, como se indicó en el cuadro No. 4. El hecho de incluir a estos niños hace que las tasas resulten más reducidas, ya que estos 441 niños pudieron haber sufrido cambios desfavorables antes de completar el año del estudio.

El peligro de que se produzcan complicaciones tuberculosas extrapulmonares está relacionado tanto con la edad del niño como con la importancia de la enfermedad, como se pone de manifiesto en la parte superior del cuadro. Las tasas indican un patrón distinto—aumento con el grado de afección mostrada por los roentgenogramas y disminución con la edad—que varía entre 182 por 1.000 niños menores de un año con afección parenquima-

tosa y 0 entre niños mayores de tres años cuyas radiografías dieron resultado negativo. Como hace observar Robinson (6), las tasas correspondientes a niños menores de un año son marcadamente más altas que las de los niños mayores de dicha edad: el riesgo de aquellos niños no era desdeñable aun en el caso de que los roentgenogramas diesen resultado negativo respecto a las afecciones tuberculosas. En cambio, los niños comprendidos en la edad de uno a seis años sólo corrían un riesgo importante cuando los hallazgos de sus roentgenogramas eran positivos. Entre los niños mayores de seis años, la tasa de 63 por 1.000, respecto a los que manifestaron afección tuberculosa parenquimatosa, representa 2 adolescentes que contrajeron pleuresía con derrame (*T. D.* y *L. I.*).

Un análisis similar del riesgo de que se produzcan alteraciones pulmonares adversas, como se presenta en la parte inferior del cuadro No. 9, revela una correlación positiva con la extensión de la afección incipiente mostrada en los roentgenogramas; pero la correlación con la edad, sólo existe entre los que padecían de afección parenquimatosa.

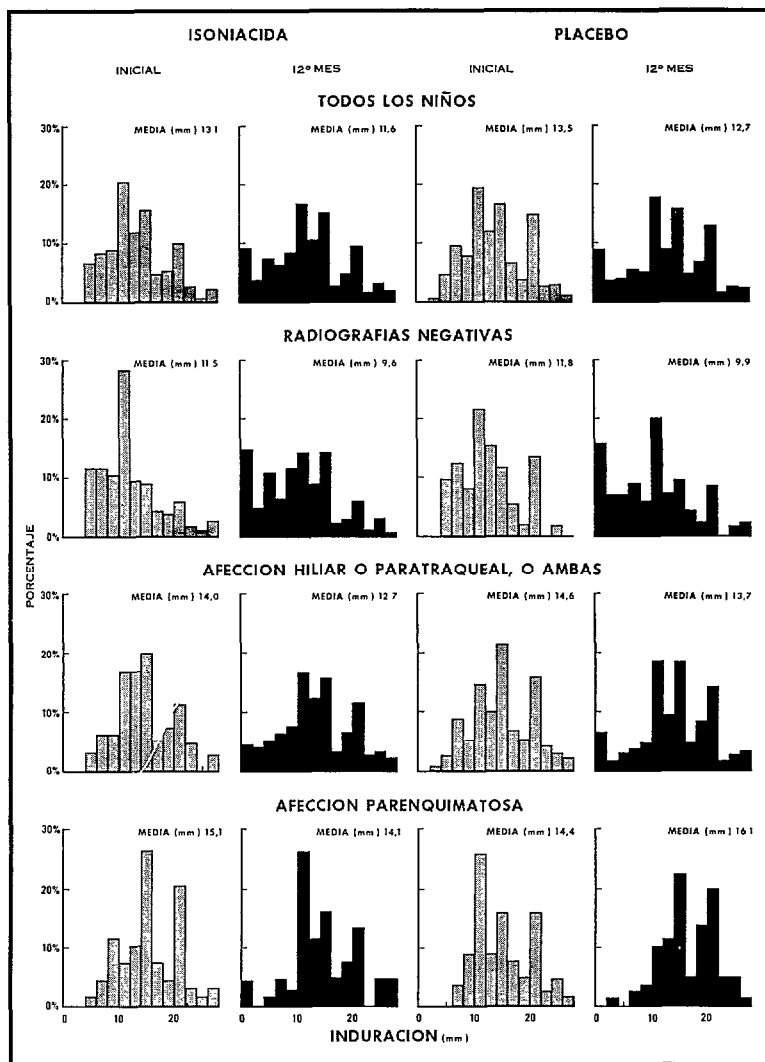
Pareció también que el riesgo iba asociado al tamaño de las reacciones iniciales a la tuberculina. Tanto las complicaciones extrapulmonares como las alteraciones pulmonares adversas se presentaron con más frecuencia entre niños con reacciones de tuberculina de 10 mm. o mayores que entre los que presentaron reacciones inferiores a éstas.

#### *Sensibilidad a la tuberculina*

En la literatura médica (3) se citan varios casos de pérdida de sensibilidad cutánea a la tuberculina durante el tratamiento con isoniacida. Sin embargo, los resultados de estudios de laboratorio sobre animales (4) y de unos cuantos experimentos con vacunación BCG en seres humanos (5), sugieren que la isoniacida produce poco efecto en la sensibilidad cutánea, ya establecida, a la tuberculina. El presente estudio ofreció oportunidad de un nuevo examen de este aspecto.

En la Fig. 4 se muestran las distribuciones de frecuencia del diámetro de las reacciones

FIG. 4.—Reacciones a la tuberculina, inicialmente y al 12° mes, de los niños que recibieron isoniacida y de los que recibieron placebo, subdivididas según los hallazgos roentgenográficos iniciales.



a la tuberculina por parte de niños que permanecieron en el estudio durante doce meses y fueron sometidos a la prueba con los mismos productos y dosis de tuberculina, al principio y doce meses después. A juzgar por las distribuciones correspondientes a todos los niños, como se pone de manifiesto en la parte superior de la Fig. 4, las reacciones fueron, en ambos grupos, ligeramente menores al terminar el período de doce meses. El promedio del tamaño de la reacción en el

grupo de la isoniacida se redujo de 13,1 mm. a 11,6 mm.; en cuanto al grupo del placebo, la reacción disminuyó de 13,5 mm. a 12,7 mm. En ambos grupos, aproximadamente el 15 % de las reacciones se habían reducido a menos de 5 mm.

Resultados muy similares se obtienen subdividiendo el material según los hallazgos en los roentgenogramas iniciales; las reacciones tenían tendencia a ser un poco menores al final que al principio del período, y la diferen-

cia entre los niños que recibieron placebo y los que recibieron isoniácida pareció ser muy pequeña. La única excepción, que no es muy destacada, fueron los niños diagnosticados como pacientes con lesiones tuberculosas parenquimatosas y que recibieron placebo, los cuales presentaron reacciones ligeramente mayores al terminar el período. No obstante, todas las diferencias son tan insignificantes que pueden atribuirse a error en la prueba y a variación casual. Si la isoniácida disminuye la sensibilidad establecida a la tuberculina, sus efectos deben ser muy ligeros o limitarse a unos cuantos casos especiales.

Las reacciones cutáneas a la tuberculina inferiores a 5 mm. en el 12° mes, se observaron principalmente en niños cuya reacción inicial a la tuberculina no fue superior a 10 mm. y cuyos roentgenogramas resultaron negativos respecto a afecciones tuberculosas. Esto sugiere que la reacción inicial en alguno de estos niños fue no específica, es decir, que no fue causada por una infección tuberculosa.

#### RESUMEN

En una investigación cooperativa coordinada por el Servicio de Sanidad Pública de E.U.A., 2,750 niños que tienen tuberculosis primaria asintomática se encuentran bajo observación por 32 investigadores clínicos. El propósito del estudio, que comenzó en enero de 1955, es determinar si pequeñas dosis diarias de isoniácida durante un año hacen disminuir la frecuencia de las complicaciones inmediatas de la enfermedad primaria y la frecuencia de la tuberculosis pulmonar crónica en la adolescencia y la vida adulta.

Trátase de un estudio absolutamente "fiscalizado", en el que la mitad de los niños recibieron una dosis diaria de 4 a 6 mg. de isoniácida por Kg. de peso y la otra mitad la misma cantidad de un placebo. El método seguido al distribuir las píldoras dio por resultado la obtención de grupos de niños comparables en todos sentidos, excepto en que los de un grupo recibieron isoniácida. Se tomaron todas las precauciones para que ni el

médico, ni el niño, ni los padres supieran si un niño dado recibía isoniácida o placebo. Un total de 1,394 niños del grupo de la isoniácida y de 1,356 niños del grupo del placebo habían estado bajo observación entre uno y treinta meses con anterioridad al 30 de junio de 1957. Esta comunicación preliminar se basa en los hallazgos hasta dicha fecha, si bien entonces 917 niños habían sido observados por menos de doce meses.

Mientras estos tomaban las píldoras indicadas, se presentaron graves complicaciones tuberculosas en 5 de los que recibían isoniácida y en 26 de los que recibían el placebo.

Esta diferencia es importante, e indica que la isoniácida impidió 80 % de las complicaciones de la tuberculosis infantil en este grupo.

En el grupo de la isoniácida hubo un caso de meningitis, así como otro de tuberculosis ósea y otro caso de pleuresía con derrame. Además se observaron 2 casos de granulía, si bien las relaciones cronológicas de la quimioterapia con la complicación son tales que es discutible la clasificación de ésta como fracaso de la droga. En el grupo que tomó placebo, hubo 6 casos de meningitis, 2 de tuberculosis cerebral, uno de granulía, 5 de tuberculosis ósea, 7 de pleuresía con derrame, 1 de tuberculosis de una amígdala, uno de conjuntivitis flictenular recurrente y varias manifestaciones de afección tuberculosa en 3 niños que se volvieron clínicamente enfermos.

Hubo alteraciones pulmonares adversas, de naturaleza menos grave, en 21 niños infectados que recibieron isoniácida y en 34 niños infectados que recibieron el placebo, sugiriendo esto un efecto favorable de la isoniácida, aunque la diferencia no es de significación estadística.

Las complicaciones tuberculosas que se presentaron en otros 6 niños, al ser repasadas, se juzgó que habían existido en forma menos aguda al pasar los niños a formar parte del grupo bajo estudio. Uno de estos niños recibió isoniácida y 5 recibieron placebo, lo cual es compatible con la opinión de que la

isoniacida tal vez impidiera la aparición de complicaciones incipientes.

Debido a diferencias en la práctica de la clínica, no se pudo hacer una comparación de la incidencia de linfadenopatía con los cultivos gástricos positivos de bacilos tuberculosos. No obstante, se sabe que 4 niños manifestaron linfadenopatía y otros 4 dieron constantemente cultivos gástricos positivos de bacilos tuberculosos. Todos estos 8 niños habían recibido placebo.

El análisis del grupo que recibió el placebo muestra que los niños menores de un año fueron los que corrieron más riesgo de manifestar complicaciones tuberculosas, con tasas de 33 por 1.000 entre los que tenían radiografías normales, de 100 por 1.000 entre los que tenían invasión hilar o paratraqueal,

y de 182 por 1.000 entre los que tenían afectado el parénquima. Los niños de uno a seis años corrieron poco peligro, a menos que tuvieran manifestaciones radiográficas positivas. Los únicos 2 niños mayores de seis años que manifestaron complicaciones eran adolescentes, con invasión parenquimatosa inicial, que manifestaron pleuresía tuberculosa con derrame.

Aunque no se ha observado más que a unos dos quintos de los niños por espacio de dieciocho meses, no hay indicio de que la isoniácida por sí sola demorara la aparición de las complicaciones. Entre el duodécimo y el décimoctavo meses, hubo dos complicaciones entre los 576 niños del grupo de la isoniácida, y tres entre los 574 del grupo del placebo.

#### REFERENCIAS

- (1) Debré, R.: Systemic treatment of primary tuberculosis, *New England, Jour. Med.*, 17:794, 1956.
- (2) Lincoln, E. M.: Effect of antimicrobial therapy on prognosis of primary tuberculosis in childhood, *Am. Rev. Tub.*, 69:682, 1954.
- (3) Robinson, A.; Meyer, M., y Middlebrook, G.: Tuberculin hypersensitivity in tuberculous infants treated with isoniazid, *New England Journ. Med.*, 252:983, 1955.
- (4) Datos inéditos del programa de la tuberculosis del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.
- (5) Aronson, J. D.; Taylor, H. C., y Kirk, D. L.: The effects of isoniazid treatment on the tuberculin reaction and on the healing of BCG vaccine-induced ulcers, *Am., Rev., Tub.*, 74:7, 1956.
- (6) Robinson, A., y Meyer, M.: The effect of specific therapy in primary tuberculosis of the child, *Jour. Ped.* 48:705, 1956.