

Sesión del 8 de noviembre de 1957

Presidente: Dr. P. CALAFELL-GIBERT

Conferencia Inaugural del Curso 1957 - 1958

ALGUNOS ASPECTOS ACTUALES DE LA TUBERCULOSIS PRIMARIA Y POSTPRIMARIA

J. DOMÉNECH-ALSINA

Pediatra del Dispensario Antituberculoso Central

Barcelona

Al ser invitado a finales del Curso pasado, por el Presidente de esta SOCIEDAD CATALANA DE PEDIATRÍA, para pronunciar la conferencia inaugural del Curso 1957-1958, elegí el tema de *Aspectos actuales de la tuberculosis primaria y postprimaria*, por considerarlo de extraordinario interés.

Los grandes avances de la quimioterapia de la tuberculosis han modificado la anatomía patológica, la clínica, la profilaxis, el concepto general del tratamiento, y, sobre todo, el pronóstico global de la enfermedad reciente.

Para esta disertación he elegido, arbitrariamente, algunas materias que no guardan entre sí una conexión rígida y me he limitado a hacer algunos comentarios sobre las mismas.

Una interesante cuestión hace referencia al tratamiento de la tuberculosis primaria. Es una opinión prevalente que los medicamentos actualmente en uso, a pesar de su extraordinaria eficacia en formas gravísimas de tuberculosis, son poco eficaces en la tuberculosis primaria.

La afección ganglionar, componente esencial de la tuberculosis primaria, es la clave de esta ineficacia.

Como nos dice CANETTI, la destrucción de los bacilos tiene lugar ciertamente por acción de los macrófagos, especialmente coincidiendo con su transformación en células epiteloideas y formación del tubérculo, pero si fracasa este mecanismo y los bacilos siguen multiplicándose, entonces se produce caseificación, factor de esterilización realmente importante, pues debido a las condiciones que imperan en la masa caseosa (anaerobiosis, acúmulo de CO₂, etc.) desaparecen la gran mayoría de bacilos y con mucha frecuencia todos.

La adenopatía primaria tiene, como es bien sabido, una gran tendencia a la caseificación; el ganglio, por su cubierta sólida, tenaz, da tiempo a que prospere este fenómeno de esterilización en el seno de la masa caseosa aislada del medio externo.

Ahora bien, estas condiciones de anaerobiosis, de acúmulo de CO_2 que fundamentan el poder esterilizante de la masa caseosa, son las que precisamente inhiben, como es bien sabido, la acción de la hidrazida.

Por otra parte, los antibióticos sólo actúan sobre gérmenes en activa fase de reproducción, virulentos, y vemos como los gérmenes del contenido ganglionar tienen escasa virulencia.

¿Cómo se traducen estos hechos en la clínica de la tuberculosis primaria?

Empezaremos por exponer un resumen, breve y parcial, de la tuberculosis primaria periférica, de la adenopatía primaria de la superficie del cuerpo.

Ello nos permitirá inferir consecuencias posiblemente aplicables a la adenopatía traqueobronquial.

La modalidad de adenopatía tuberculosa primaria sobre la cual es posible una experiencia mayor es la cervical, por ser bastante frecuente.

No vamos a describirla, pues ello nos apartaría de nuestro objeto. En la por todos nosotros bien conocida monografía de PÉREZ SOLER sobre tuberculosis amigdalár, se halla también exhaustivamente descrito el componente ganglionar, la adenopatía cervical primaria. Queremos únicamente hacer notar algunas peculiaridades de esta afección.

La adenopatía cervical primaria se caracteriza por su curso prolongado, dejada a su evolución espontánea o sometida a un tratamiento conservador (reposo, buena alimentación, helioterapia, climatoterapia).

Generalmente, hacia los seis meses se forma un absceso que, como es sabido, se abre a través de la piel, formándose fistulas muy persistentes y a veces de duración interminable.

Las masas caseosas a veces no son totalmente eliminadas y llegan, como es típico de toda adenitis primaria caseificada, a ser el substrato de calcificaciones.

Como hacen notar MILLER y CASHAM, nunca se producen calcificaciones en el primer año, pero sí en más de la mitad de los casos a los dos o tres años.

Aparte de las frecuentes e imprevisibles recidivas locales o regionales, en algunos casos, después de largo tiempo de curación aparente, la afección tuberculosa supurada puede extenderse al grupo ganglionar que drena el ganglio primario, generalmente al cabo de un año del primer absceso (MILLER y CASHMAN). Son posibles, además, difusiones viscerales.



No es de extrañar, pues, que ya en épocas bastante lejanas, ante los escasos resultados del tratamiento médico entonces empleado, se hubiera ensayado un tratamiento quirúrgico, cual es la extirpación, que, si bien suscitó reparos desde un punto de vista teórico (peligro de movilizar un foco tuberculoso), consiguió curar rápidamente la enfermedad en muchos casos.

La extirpación previa del foco primario (amigdalectomía y adenoidectomía) puede curar por sí sola la adenopatía satélite (STIEFEL, SVENSON), y aun no siendo así hace más probable que sea definitivo el éxito de la extirpación de esta última.

¿Qué posibilidades tiene actualmente el tratamiento no quirúrgico?

Las adquisiciones quimioterápicas, de resultados tan brillantes en la mayoría de formas de tuberculosis, no consiguen en efecto detener la evolución de la enfermedad ganglionar.

Y esta experiencia negativa la exponen unánimemente todos los que han tenido ocasión de tratar casos de este tipo; por ejemplo, SWENSON, en una serie de 25 casos, en ninguno de ellos los agentes antimicrobianos consiguieron evitar el agrandamiento progresivo, la caseificación y la licuación.

La ineficacia de los antibióticos se explica por las condiciones que imperan en la masa tuberculosa ganglionar, antes expuestas a virulencia, anaerobiosis. La avirulencia fué puesta ya de manifiesto en las clásicas experiencias de KORTUM (1789), HEBREARD (1802), SANSADE (1805), de inoculación de producto tuberculoso al animal, y de LEPELLETIER (1830) al hombre sin provocar infección. El producto fué obtenido casi siempre de adenitis tuberculosas.

Otro factor que sin duda debe intervenir en la inasequibilidad a la quimioterapia, son las características físicas del tejido ganglionar afecto.

Ciertamente, mediante el empleo de isótopos como el C_{14} , se ha demostrado (BARCLAY y colabs., 1935) que la isoniazida penetra en las masas caseosas a concentración elevada ya a las tres o cuatro horas de una inyección intramuscular de este fármaco.

Pero es difícil imaginar que esta difusión pueda tener lugar en la masa de la adenopatía cervical primaria. Aunque suele afirmarse que las adenopatías tuberculosas del cuello se caracterizan habitualmente por el reblandecimiento (caseum flúido, blando) más que otros ganglios, especialmente los traqueobronquiales, en los casos que hemos observado estos últimos años, sometidos desde un período muy inicial a tratamiento quimioterápico general asociado, en vistas a la gravedad local del proceso, no es ésta nuestra experiencia.



Antes del reblandecimiento, el ganglio ofrece a la palpación y a la punción exploradora, una sensación de dureza que recuerda la de un queso muy seco; cuando se nota fluctuación evidente, la aspiración, aun enérgica y efectuada con aguja gruesa, apenas consigue extraer una mínima cantidad de serosidad o de materia espesa de aspecto purulento, o las más de las veces no consigue aspirar producto alguno, ni en el cuerpo de la jeringa ni en la luz de la aguja.

Continuando la evolución de la adenitis, se acusa el abultamiento en alguna zona, generalmente declive. A este nivel la piel se enrojece. Si se incinde no sale un chorro abundante de pus, quizá una pequeña cantidad de seropus que se hallaba a presión. La masa principal, el substrato de la fluctuación, es un tejido compacto, que, por su aspecto, recuerda una aponeurosis necrosada aunque de superficie más irregular.

Un tejido patológico de estas características físicas es posible que posea todavía, o la haya poseído en algún momento, la irrigación suficiente para ser alcanzado por la isoniazida, a una concentración terapéutica, si no existieran las condiciones ambientales apuntadas que anulan dicha acción terapéutica; pero indudablemente no es probable que se difundan por su masa las soluciones tópicas que con tanta frecuencia se emplean, en las que la isoniazida no se halla a concentración de unos microgramos, de unas milésimas de miligramo por centímetro cúbico, sino más de mil veces mayor, lo cual quizá hubiera compensado los efectos ambientales que anulan su acción.

De no tomar la decisión de extirpar en bloque la lesión, o ser ya difícilmente extirpable por su extensión y adherencias, lo mejor es la incisión suficientemente amplia del ganglio y evacuar su contenido, el cuerpo extraño intraganglionar con la cucharilla, como alguien recomienda, o favorecer la licuación con irrigación a través de la incisión efectuada, mediante estreptoquinasa y estreptodornasa, tal como recomendó HAZLEHURST. Nos ha dado buenos resultados la tripsina en forma de pomada, con la que se rellenan las anfractuosidades utilizando una cánula dermatológica *standard*. En algún caso hemos inyectado, con aguja, solución de tripsina (apta para ser administrada por vía intramuscular) en pleno tejido patológico duro, consiguiendo una rápida licuación y curación del proceso.

ADENOPATÍA TRAQUEOBRONQUIAL. — Cierta que se ven desaparecer algunas adenopatías con rapidez, al parecer bajo el influjo del tratamiento.

Si existe una adenopatía voluminosa, lo más probable es una evolución prolongada, a veces de muchos meses.

Pero una adenopatía pequeña, o de tamaño moderado, puede ya hallarse en una fase evolutiva imposible de frenar con la quimioterapia, y tenemos alguna observación muy característica sobre este punto.



Como decíamos al considerar la adenopatía cervical primaria, aunque la hidrazida puede penetrar y difundirse por la masa caseosa central del ganglio, algo (anaerobiosis, etc.) se opone a su acción. Tampoco actúa sobre los nódulos macroscópicamente, pues en ellos, según CANNETTI, la frecuencia con que pudieron cultivarse bacilos fué la misma, tanto si la quimioterapia fué prolongada como breve, o no se usó en absoluto.

Adenopatía, afección bronquial, atelectasia consecutiva, son los elementos que pueden hacer presagiar una evolución prolongada, a pesar de la quimioterapia.

J. RAYMOND y M. NAVEAU, del Servicio del Prof. DEBRÉ, distinguen las opacidades parenquimatosas del pulmón no segmentarias, de las segmentarias. Las primeras responden bien al tratamiento; las segundas, expresión de una alteración broncoatelectásica, responden paralelamente a la respuesta ganglionar; en general no responden brillantemente.

Algunos autores, como BENTLEY y PLETTENBERG, afirman que, en caso de preexistir adenopatías, las complicaciones que adoptan la morfología segmentaria de un segmento broncopulmonar, o sea atelectásicas, son más frecuentes en caso de quimioterapia que en los casos dejados a su evolución espontánea.

Este hecho parece paradójico a primera vista, pero podría explicarse estableciendo un paralelismo de la adenopatía cervical primaria, con la adenopatía periférica primaria en general. En efecto, existe tal paralelismo, si se tiene en cuenta que la compresión bronquial y subsiguiente perforación y expulsión del contenido ganglionar a través de la pared bronquial, puede compararse (como lo hacen LAFF, HURST y ROBINSON) con el fenómeno que tiene lugar en las adenopatías superficiales, cuando se abren a través de la piel. Dichos autores hallan perforación bronquial en la mitad de los casos broncoscopiados. Ahora bien, si se recuerda la evolución tan tórpida de la adenitis cervical primaria, y se considera la posibilidad de que la quimioterapia enfríe todavía más la evolución de la lesión ganglionar, como hace a veces la penicilina, por ejemplo, en las supuraciones ganglionares por cocos, se comprende que puede prolongar el período de trastornos mecánicos sobre bronquios segmentarios; trastornos mecánicos que, en resumen, tienen una importancia primordial y superior a los propiamente bacteriológicos.

Como dice TERPLAN, una vez eliminado el material obstructor, constituido por los restos de tejido ganglionar caseificado, regresan muy pronto las manifestaciones generales y desaparece poco a poco la imagen atelectásica.

Si la quimioterapia diera lugar, como nos ha parecido observar en la tuberculosis cervical primaria, a un aumento de consistencia y de

coherencia de las masas necróticas, ello representaría para la adenopatía *traqueobronquial* un factor más de la complicación segmentaria.

Aunque los efectos de un tratamiento, aun correcto, sobre la constelación adenopatía-tuberculosis bronquial-atelectasia pueden ser muy dudosos, nadie pone en duda la eficacia de dicho tratamiento de la tuberculosis primaria, aunque las características del proceso patológico hagan presumir que sus componentes tengan que ser reacios a la quimioterapia.

Pero existe otra cuestión muy interesante y que subraya en otro aspecto la conveniencia de la quimioterapia: el influjo del tratamiento sobre la tuberculización del pulmón atelectásico a que aludiremos seguidamente.

TUBERCULOSIS BRONQUIAL. — Es otro de los elementos esenciales de la tuberculosis primaria.

Como es sabido, la alteración consiste en compresión o invasión del bronquio, debido a diversos tipos de lesiones (catarro, granulaciones, verdadera ulceración y evacuación de material caseoso en el bronquio, etc.), copiosamente descritas en la literatura.

La alteración bronquial tiene prácticamente siempre su origen en la adenitis primaria contigua al bronquio; adenitis que puede ser muy pequeña, inaparente al examen radiográfico (radiografía normal, pero contenido gástrico positivo y fístula gangliobronquial visible por broncoscopia) (MARCHAND, 1953).

Siendo la bronquitis tuberculosa el reflejo de una adenopatía primaria invasora, caseificada, no es de extrañar que sea poco o nada influenciada por la quimioterapia, a diferencia de la bronquitis tuberculosa del adulto a partir de la superficie del bronquio, calificada de bronquitis por implantación, forma que raramente se observa en la infancia.

Mucho antes de la era broncoscópica, los anatomopatólogos habían descrito también perforaciones bronquiales a partir de focos linfangíticos peribronquiales alejados del hilio, situados entre el foco primario y la adenopatía satélite. Las alteraciones bronquiales correspondientes, cuando afectan a pequeños bronquios sólo se reflejan, indirectamente, en la imagen radiológica (atelectasias subsegmentarias), pues son inasequibles al broncoscopo.

En cuanto a las indicaciones de la broncoscopia (fenómenos obstructivos por compresión, recidiva de las granulaciones, etc.), no las discutiremos, por ser una materia muy extensa y descrita desde hace varios años. La era quimioterápica actual (los tratamientos profilácticos de la primoinfección) han disminuído las ocasiones de efectuar tratamientos broncoscópicos por tuberculosis bronquial. Pero no han variado las bases de dicho tratamiento.



La broncoscopia requiere una técnica muy correcta; ante todo una anestesia perfecta, sobre todo en los casos de indicación más perentoria y urgente, como en las estenosis graves que ponen en peligro la vida del paciente, pues pueden convertir tales estenosis en totales debido al edema sobreañadido.

La cortisona puede cumplir una indicación vital en caso de estenosis graves.

ATELECTASIA. — Según WALLGREN, la atelectasia en la tuberculosis primaria se observa con la máxima frecuencia hacia los tres meses de la infección, en el período de la pleuresía. Seguramente indica, para WALLGREN, una mayor reacción del organismo y quizá que se ha vencido la fase de diseminación hematógena maligna.

En realidad se observan también con cierta frecuencia en períodos ulteriores. Si se hojea el capítulo de *infiltración secundaria* en el Simon y Redecker, se ven consignados en esta denominación varios casos típicos de atelectasia. Y en épocas pasadas, de mayor auge de la tuberculosis, recordamos muchos casos de atelectasia tardía, debidos sin duda a reactivación de la adenitis primaria. Aun ahora observamos esbozos de atelectasia tardía en las recidivas subsiguientes a tratamientos incompletos. La descripción de la atelectasia, que omitimos, ya no es asunto de actualidad y su presencia tiende en definitiva a dejar de serlo. En efecto, cada vez se ven menos atelectasias y menos extensas, sin duda debido al enfoque actual en la quimioterapia de la tuberculosis, pero también a la tendencia natural decreciente de la enfermedad tuberculosa.

Su evolución es paralela, a *grosso modo*, a la de la alteración bronquial. LINCOLN, mediante broncoscopias repetidas, ha comprobado la expansión de un segmento pulmonar sin mejorar, o incluso empeorando, la enfermedad bronquial. Pero evidentemente la atelectasia ha de guardar paralelismo con la evolución de la estenosis.

En la fase aguda de la atelectasia pueden presentarse síntomas tóxicos, a los que puede contribuir no sólo el *absceso frío* que se forma detrás de la estenosis, sino la presencia de flora microbiana banal retenida en la porción distal a la obstrucción, y dichos síntomas tóxicos mejoran con la penicilina que algunos autores, como KRISTENSON (Suecia), incorporan durante un período muy prolongado al esquema terapéutico.

Al discutir el tratamiento de la tuberculosis primaria en general, ya hemos comentado la poca eficacia, fácilmente explicable, de la quimioterapia sobre la atelectasia.

Secuelas de la atelectasia. — Ciertamente se admite que la perforación de un ganglio en un bronquio y obstrucción del mismo, es un problema mecánico más que bacteriológico.





Pero sea como sea, hay que señalar la gran frecuencia con que el segmento, segmentos o lóbulo atelectasiados experimentan extensas alteraciones caseosas, con ulceración precoz y ulterior diseminación.

La atelectasia crea condiciones propicias para el desarrollo de tales lesiones, estancamiento de secreciones, supresión de la detersión bronquial, intensa presión negativa en el seno del pulmón. Esta evolución desfavorable (local en su primitiva fase) es indudablemente muy rara en la actualidad. La quimioterapia ha de contribuir poderosamente en ello.

Actualmente la evolución de la tuberculosis primaria no va, a lo sumo, más allá de la trayectoria: complejo primario-bronquitis tuberculosa-atelectasia.

Aun en el caso de que, por efecto del tratamiento, se acusara alguna de estas fases, la atelectasia, pongamos por caso (lo cual por lo demás ha sido puesto en duda en publicaciones recientes), no tendría excesiva importancia si se contrapone con los resultados positivos obtenidos con la quimioterapia.

Una secuela muy interesante de la atelectasia es la bronquiectasia. Frente a la misma se tiende a consagrar en la literatura un criterio más conservador que en épocas anteriores, pues no suele trastornar gravemente la salud del niño.

Las zonas de más difícil drenaje son las más propicias a dificultades, como el lóbulo medio derecho y su representante en el izquierdo, la língula, y ambos lóbulos inferiores, especialmente en estos últimos si son extensas y afectan predominantemente los segmentos apicales.

Es sobre todo en el adulto, como indica LINCOLN, cuando la infección o hemorragia pueden resultar muy molestas.

Recordemos algún caso de atelectasia muy extensa de todo el lóbulo inferior izquierdo, en que hubiese estado plenamente indicada la lobectomía en plena edad infantil.

PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS PRIMARIA. — Hasta hace poco se reducía fundamentalmente a:

1. Evitar la penetración del bacilo tuberculoso (higiene de la leche y productos lácteos; separar al niño del contagiante y de su medio, preferentemente mediante ingreso del primero en un preventivo o lugar análogo).

2. Aumentar las defensas contra la infección tuberculosa con la vacunación antituberculosa, y aumentar las defensas antiinfecciosas en general, gracias a una buena alimentación, aireación, clima sano (régimen preventivo).

Los medios quimioterápicos actuales han introducido algunos in-flujos profilácticos nuevos:



A. Por lo que respecta la contagiante:

a) Curación rápida del contagiante y por lo mismo supresión absoluta de su capacidad infectante.

b) Desaparición, con el tratamiento, de la *virulencia* o, mejor dicho, de la capacidad patógena de los bacilos que pueda seguir eliminando durante más o menos tiempo, quizá de un modo indefinido.

B. Por lo que respecta al niño:

a) Evitar que se infecte al ser sometido, al mismo tiempo que a condiciones de contagio, incluso masivo, a quimioterapia, que en tal caso puede calificarse con toda propiedad de quimioprofilaxis; en caso de continuar el niño sometido a ocasión de contagio, la quimioterapia podría considerarse como una terapéutica supresiva.

b) Evitar que a partir de una infección subclínica, que puede traducirse únicamente por una reacción tuberculínica positiva, llegue a desarrollarse enfermedad tuberculosa. Profilaxis de la enfermedad tuberculosa.

¿Hasta qué punto se consiguen estos objetivos, o está justificado conseguir o proseguir tales objetivos?

A. Por lo que respecta a la quimioterapia del tuberculoso manantial de contagio:

Es indiscutible la indicación de tratar a todo tuberculoso con los medios más eficaces de que se dispone, entre ellos la actual quimioterapia.

En los casos, muy numerosos, en que se consigue una rápida curación, lo cual ocurre ante todo en los iniciales, se habrá conseguido un efecto profiláctico de primer orden; cuando lo que se logra es únicamente alargar, y de un modo considerable, la vida del tuberculoso crónico, el efecto profiláctico es naturalmente negativo.

¿Hasta qué punto este factor negativo puede atenuar la avirulencia bacilar determinada por la isoniazida? ¿Realmente la isoniazida convierte a los bacilos que no consigue matar en apatógenos, en gérmenes parecidos al B.C.G., como se ha pretendido?

Es sabido que en el curso de las infecciones van apareciendo espontáneamente, por mutación, gérmenes resistentes a los antibióticos que se emplean para combatirlos. El tratamiento farmacológico sólo elimina los susceptibles y con el tiempo llegan a preponderar los resistentes. Como es bien sabido, se admite que en el caso de la isoniazida los mutantes a la misma ofrecen la feliz propiedad de ser avirulentos.

Pero no puede afirmarse de un modo conclusivo que los bacilos que continúe albergando y eliminando el tuberculoso, a pesar de un tratamiento muy prolongado con isoniazida, sean apatógenos.

Estos mutantes resistentes a la isoniazida, típicamente catalasa negativos (a diferencia de sus antecesores patógenos catalasa positivos).

apenas son diferenciables del B.C.G. en cuanto a la manera de comportarse en el cobayo cuando son inoculados intracutáneamente a este animal; pero, como hace constar MIDDEBROOK, si ambas cepas se hacen inhalar a cobayos, sus efectos son bien distintos; los primeros provocan lesiones pulmonares macroscópicas con necrosis central; el B.C.G., a igualdad de dosis, ni siquiera lesiones microscópicas.

Por lo tanto, los bacilos atenuados no pueden considerarse como semejantes al B.C.G. y mucho menos que el bacilífero tratado ininterrumpidamente con isoniazida esté desprovisto de peligro para los que le rodean.

Acerca de este punto, NOEL RIST llega a las conclusiones siguientes: Cuando el esputo parece contener únicamente bacilos resistentes a la isoniazida, es imposible asegurar, incluso con elaboradas pruebas *in vitro*, que no existen algunos bacilos virulentos (resistentes, o con más frecuencia susceptibles a la isoniazida). Tampoco está claramente demostrado que los bacilos atenuados sean siempre inocuos para los que rodean al paciente.

¿Qué datos nos proporciona la epidemiología de la tuberculosis a favor de tal inocuidad?

Es harto sabido que el número de niños con reacciones positivas a la tuberculina es un fiel reflejo del número de contagiantes eficientes; la frecuencia de la reacción positiva a la tuberculina en la infancia es un índice, exacto y fácil de obtener, del grado de infección tuberculosa en una comunidad

Todos sabemos que la proporción de niños con reacción positiva a la tuberculina va disminuyendo de un modo lento y gradual desde los comienzos del siglo actual. No vamos a exponer los trabajos estadísticos en el curso de todo este tiempo, como tampoco sus condiciones de vida (condiciones de habitación, hábitos higiénicos, etc.), ni tampoco las condiciones de observación. En esta estadística tampoco se aprecia modificación alguna que pueda interpretarse como debida a la hidrazida. Por lo demás, el descenso de la cifra de reactores es discreto: 10'6% en 1950; 7'8% en lo que va de 1957.

En todas partes se ha seguido con gran interés la curva uniformemente descendente de la frecuencia de tuberculinopositivos, en busca de un escalón descendente que reflejara el uso de la hidrazida especialmente, pero no se aprecia de un modo evidente dicho descenso brusco.

En realidad, durante estos últimos años forzosamente tiene que abundar la ocasión de difundirse la enfermedad a partir del caso relativamente reciente, antes de esterilizarse el esputo o de transcurrir los dos o tres meses que tardará en establecerse la atenuación o la resistencia a la isoniazida.



La estadística epidemiológica, basada en la curva de reactivos tuberculínicos, no puede darnos datos fácilmente interpretables sobre la cuestión de la infecciosidad del germen atenuado por la hidrazida.

La gradual disminución secular de la frecuencia de infección tuberculosa (de la reaccionabilidad a la tuberculina) se debe, al parecer, a la intervención de factores sobreañadidos a los clásicamente admitidos hasta época reciente como únicos determinantes de la epidemiología tuberculosa. En el citado trabajo de SEIX y MARCH AYUELA se hallará un resumen sobre la cuestión de dicho descenso secular.

B) Por lo que respecta al niño como sujeto receptor de la infección tuberculosa: ¿Es posible evitar la infección si se somete a quimioterapia al niño que ha sufrido contagio (quimioprofilaxis) o lo está sufriendo (terapéutica supresiva)?

Experimentalmente, se ha demostrado que inoculando bacilos tuberculosos al cobayo y al mismo tiempo sometiénolo a tratamiento por isoniazida, se impedía su infección.

En las experiencias de SCHMIDT con monos, ninguno de los que recibió isoniazida adquirió hipersensibilidad tuberculínica durante el año de tratamiento independientemente del régimen de dosificación (1). Pero interrumpida la medicación se desarrolló una sucesión de hechos como los que siguen a la inducción de infecciones pulmonares experimentales con pequeño número de bacilo: el 48% desarrollaron hipersensibilidad tuberculínica 4-8 meses después de cesar la medicación (y síntomas radiológicos de enfermedad activa).

En estas experiencias los monos no fueron separados de sus contagiantes de un modo sistemático, a partir de un momento dado.

En la especie humana, un ejemplo de quimioprofilaxis consiste en el tratamiento de niños que han tenido ocasión de contagio, inmediatamente después de tener conocimiento del mismo (y de interrumpirlo por supuesto) y antes de que haya transcurrido el período de incubación de la infección tuberculosa, considerando como a término del período de incubación la aparición de la reaccionabilidad a la tuberculina.

Esta experiencia puede tener un gran interés práctico en el caso del recién nacido y pequeño lactante, a veces alimentado al pecho por su madre gravemente tuberculosa.

La observación de MARTROU y las de LELONG y colaboradores, de tratamiento iniciado en el período antealérgico en recién nacidos y lactantes, encajan en esta orientación. Sobre todo si nos referimos a los tratamientos iniciados muy precozmente; en estas circunstancias, si se continuó el tratamiento durante varios meses y se utilizó la asociación de hidrazida y PAS (25-20 mg./kg. y 300 mg./kg. respectivamente), no

(1) L. H. SCHMIDT. The Amer. Rev. of Tub. Agosto, 1956, p. 143.

llegaron a presentarse reacciones tuberculínicas ni imagen patológica, a pesar de la masividad del contacto.

En los tratamientos iniciados más tardíamente, por ejemplo a los tres meses de edad o más tarde, las circunstancias son muy distintas, pues a estas edades la falta de reaccionabilidad tuberculínica puede coexistir con enfermedad incluso avanzada, como es bien sabido. Así, pues, en vez de una quimioprofilaxis se habrá realizado un verdadero tratamiento.

Ciertamente que el tratamiento profiláctico antes de que se haya establecido la alergia tuberculínica, puede tener desventajas desde el punto de vista inmunitario, sobre todo si se inicia inmediatamente después del contagio. Según CANETTI, si bien experimentalmente los resultados inmunitarios del tratamiento profiláctico son buenos, porque al dar una dosis elevada de bacilos, aunque se impida la reproducción con isoniacida, la dosis del antígeno inmunizante es suficiente, en clínica las circunstancias son muy distintas. En efecto, la infección tiene lugar por muy pocos bacilos (10-50-100), cuya reproducción se detiene inmediatamente por la quimioprofilaxis con la isoniazida, por lo cual no hay antígenos suficientes para una inmunidad residual.

Sin embargo, dada la gravedad de la tuberculosis del lactante, cuyo contagio ha tenido lugar en el período de recién nacido y primeros meses de la vida, puede despreciarse esta desventaja.

Una vacunación con B.C.G. en el recién nacido, si ha sido simultánea con un contagio masivo o seguido inmediatamente de un contagio masivo, debe considerarse nula a los efectos de la indicación quimioprofiláctica.

Acerca del valor y aplicación de los dos métodos profilácticos B.C.G. y quimioprofilaxis, CANETTI los plantea así:

La vacunación protege durante un período prolongado, pero sólo empieza a ser eficaz después de un período de dos a cuatro meses. La quimioprofilaxis confiere una protección inmediata, pero que sólo dura (en el supuesto de que persista el contagio) mientras se va administrando el medicamento; además anula, cuando menos parcialmente, la acción del B.C.G.

Para hacer compatibles ambos métodos profilácticos y poder obtener los beneficios de su empleo simultáneo, CANETTI propone crear una vacuna B.C.G. resistente a la isoniazida.

Profilaxis de la enfermedad tuberculosa, mediante quimioterapia de la infección tuberculosa subclínica, manifestada únicamente por una reacción tuberculínica positiva. — En la actualidad esta indicación se ha generalizado para los niños menores de dos años. Sus fundamentos son bien claros: El momento en que se adquiere la reaccionabilidad a la tuberculina va seguido de un período de tiempo que se extiende



a seis meses y hasta un año en que son frecuentes graves generalizaciones postprimarias, entre ellas la meningitis tuberculosa. Evidentemente ésta puede ocurrir en cualquier edad; es decir, el viraje o *conversión tuberculínica* representa el comienzo de un período de peligro incluso en el adulto, como se aprecia bien claro en los datos expuestos por POULSEN (meningitis tuberculosa 3% en niños; 5% en adultos. Tuberculosis quirúrgica 3% en niños, 5% en adultos); la aparición de la meningitis tuberculosa poco después de la primoinfección tuberculosa del niño mayor, es un hecho que todos nosotros hemos observado con cierta frecuencia.

Pero en los sujetos mayores de dos años, con una actuación médica oportuna que se resume en un diagnóstico suficientemente precoz y un tratamiento adecuado, es posible vencer incluso las formas más graves de generalización postprimaria. En los niños menores de dos años la meningitis tuberculosa tiene todavía un elevado índice de mortalidad.

El tratamiento cómodo y prácticamente desprovisto de peligro en el niño, en forma de 8 a 20 mg./kilo de isoniazida, durante un período de tiempo suficientemente prolongado (ocho meses y preferentemente un año), a la vez que inhibe el desarrollo de cualquier lesión primaria, con sus posibles secuelas definitivas (posible bronquiectasia postatelectásica), impide con seguridad la aparición de toda enfermedad tuberculosa postprimaria.

Ahora bien, como ya hemos recordado, esta quimioterapia basada en la conversión tuberculínica no es aplicable en la tuberculosis contraída en los primeros tiempos de la vida.

Ante esta forma de tuberculosis sólo cabe una actitud de alerta, de extrema sospecha, que debe empezar por el examen sistemático del medio en que debe nacer el niño y reducir los contactos de éste al de sujetos sanos. En caso de enfermedad del niño, valorar como a posible-mente tuberculosa cualquier anomalía en la imagen radiológica del tórax, prodigar el examen del contenido gástrico y efectuar un tratamiento prolongado de prueba si subsiste la menor duda diagnóstica.

Fuera de estas circunstancias y ante una prueba tuberculínica positiva en un niño menor de dos años, el criterio de tratarlo sistemáticamente lo encontramos muy sano en general. Sobre todo si se considera que puede llevarse a cabo activamente, sin el peligro de toxicidad sobre el nervio auditivo que conlleva el empleo de la estreptomycinina y de la dihidroestreptomycinina sobre todo. La hidrazida es prácticamente atóxica en el niño.

Sin embargo, en circunstancias especialmente favorables de observación clínica cabe una conducta más individualizada.

Hay que empezar por considerar el Mantoux positivo del vacunado con B.C.G.

Muchas veces, con las condiciones actuales de vacunación, se observan reacciones tuberculínicas positivas, de intensidad moderada (nos referimos al Mantoux 1/1.000), pero no menor de la que se comprueba a menudo en la infección virulenta. Hemos visto repetidamente a niños de estas condiciones sometidos a tratamiento profiláctico, lo cual evidentemente carece de sentido.

Ciertamente que un Mantoux positivo asegura que en el organismo del vacunado ha tenido lugar una amplia multiplicación de los bacilos vacunados. Según DUBOS y PIERCE, la dosis vacunal empleada en la práctica tiene efecto inmunizante, si se deja que las bacterias se multipliquen ampliamente en el organismo del sujeto vacunado. La aserción de que la reacción inmunitaria puede tener lugar aun previniendo la multiplicación bacilar *in vivo*, se basa en experimentos en animales que reciben una dosis de cien a mil veces mayor que la permitida en seres humanos.

Por lo tanto, no es probable que habiéndose producido esta multiplicación la quimioterapia anule los efectos de la vacunación, pero sí que limite sus efectos.

Con independencia de la vacunación B.C.G., se observan con bastante frecuencia, dentro del primer año y sobre todo del segundo, niños de aspecto perfectamente sano, que apenas presentan trastornos, o en todo caso ligeros y fugaces, totalmente banales, y en los que, por las características de su imagen radiológica, cabe excluir la presencia de la más mínima lesión adenopática.

Por lo que se refiere a la posibilidad de un control radiológico, el polo opuesto está representado por el pequeño lactante con un ancho mediastino, quizá debido a una discreta hipertrofia tímica, o que no deja de llorar, o de efectuar esfuerzos, sin intercalar una inspiración suficientemente profunda para que disminuya la turgencia de la cava superior.

Los niños del primer grupo (niños sanos con imagen radioscópica francamente normal) son bastante numerosos.

En general (sin olvidar ni por un instante que el proceso tuberculoso más grave puede coexistir con la reacción tuberculínica más discreta, incluso con una reacción negativa), se observa que en estos niños la reacción tuberculínica, aun siendo francamente positiva, no puede calificarse de hiperérgica.

XALABARDER, en su comunicación presentada hace poco ante esta SOCIEDAD, hacía referencia al hecho demostrado de que pueda desarrollarse sensibilidad tuberculínica por contacto con gérmenes del medio ambiente no tuberculosos, apatógenos, con los paratuberculosos.

Cabe simplemente la posibilidad de un contagio mínimo. Hay que tener en cuenta que, sobre todo a partir del primer año de la vida, es clásico asignar una buena significación pronóstica a la infección tuber-



culosa derivada de un contagio paubacilar discontinuo. A menudo una laboriosa anamnesia descubre que han tomado B.C.G.

En los niños pequeños con reacción hiperérgica o con historia de contagio masivo, es preferible el tratamiento inmediato sistemático, aunque se hallen totalmente sanos y su imagen radiográfica sea perfectamente normal, pues si se someten a un tratamiento expectante, muchas veces, en plena observación cuidadosa, aparece una tuberculosis primaria clínica que obliga, de todos modos, al tratamiento con plena garantía ciertamente, por lo que se refiere a las complicaciones postprimarias, pero con probabilidad de secuelas locales, tales como una bronquiectasia postatelectásica. Al comentar la adenopatía *traqueo-bronquial* ya hemos hecho notar que la quimioterapia no consigue muchas veces inhibir la tendencia inicial a aumentar de tamaño la lesión.

¿Qué pauta medicamentosa es aconsejable en el tratamiento sistemático del Mantoux positivo?

Queda excluida la posibilidad de conseguir un efecto profiláctico con un breve tratamiento con isoniazida, encaminado a suprimir la virulencia de los bacilos, *convirtiéndolos en análogos al B.C.G.*

Como es bien sabido, se ha visto la aparición de meningitis tuberculosa, no sólo en pacientes previamente tratados con estreptomycinina o en pleno tratamiento con esta droga, y después de tratamientos con estreptomycinina asociada al PAS, pero también después de tratamientos con isoniazida de tres meses de duración o menos (LINCOLN). En cambio, no en el curso de tratamiento por isoniazida a dosis suficiente, ni después de un tratamiento prolongado por la misma.

Por lo que se refiere al aspecto más importante de la evolución próxima de la tuberculosis primaria subclínica, la difusión hematogena maligna en forma de meningitis tuberculosa, el tratamiento con sólo isoniazida es suficiente.

Pero hay que tener en cuenta que, al aparecer la sensibilidad a la tuberculina existen lesiones caseosas que, a pesar de poder ser invisibles radiológicamente, o pasar fácilmente desapercibidas, pueden, al perforarse en bronquio, dar baciloscopia positiva.

Recordemos, por otra parte, la frecuencia con que la simple *conversión tuberculínica* o *positivación* de la alergia se acompaña de fiebre inicial. Según WALGREN, sólo se efectúa sin fiebre en el 25 % de los casos. Es decir, se produce un episodio tóxico aunque fugaz.

En resumen no puede establecerse una distinción tajante entre tuberculosis subclínica, caracterizada únicamente por una prueba tuberculínica positiva, y tuberculosis primaria ordinaria; y como a tal, y a los efectos de la indicación terapéutica, se considera la tuberculosis primaria sin síntomas clínicos, pero con imagen radiológica evidente.

Por lo tanto, parece lógico que el tratamiento sistemático del sujeto con reacción tuberculínica positiva, debe ser esencialmente el mismo que el de la tuberculosis primaria ordinaria.

El esquema de tratamiento sistemático de la tuberculosis primaria, con inclusión del simple tuberculino positivo, suele ser actualmente, como es bien sabido, la asociación isoniazida y PAS a dosis terapéuticas, es decir: 10-20 mg./kilo y día de la primera y 20-30 cg./kilo y día de PAS.

Con un esquema de este tipo se evita la eventual progresión del proceso local y la diseminación, especialmente la meningitis tuberculosa, y también, en lo posible, el desarrollo de resistencia medicamentosa, cuya significación para el futuro del individuo se ignora todavía.

Sin embargo, puede resultar una experiencia interesante, la práctica tan corriente, cómoda y económica de administrar únicamente hidrazida.

Respecto a los posibles resultados lejanos de la hidrazida en la tuberculosis, surge fácilmente la comparación con la sífilis. Por lo que se refiere a esta última existen medicamentos de brillante acción sobre el período precoz, pero que no evitan la aparición de brotes tardíos. Así se ha visto, al cabo de muchos años de experiencia, que sucedía con el *Acetilarisán*. Por fortuna los medicamentos de la era arsenical han sido superados por los actuales antibióticos. Es muy posible que, de observarse un eventual *fallo lejano* de la hidrazida, suceda esto en un momento en que dicho medicamento tenga sólo un interés secundario.

EL REPOSO EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS. — En las infecciones graves de las extremidades, por gérmenes piógenos, la inmovilización absoluta dentro de vendajes de escayola era, antes de la quimioterapia, un tratamiento fundamental, sobre todo cuando no se podían tratar por medios quirúrgicos. En la tuberculosis ósea, incluso muchos años después de introducida una quimioterapia eficaz, ha continuado siendo un dogma el reposo prolongado, en férulas tratándose de las extremidades, o en lecho de inclinación o dispositivo análogo en la tuberculosis vertebral.

CH. H. LACK se pregunta si, en vista de las graves consecuencias de la porosis por inmovilización, es realmente necesario el reposo en cama o la inmovilización, disponiéndose de antibióticos. Y en efecto, sin llegar a dar rienda suelta a los impulsos de movilidad de estos niños, pero permitiendo que se levanten y correen por la sala o terraza, se presencia una rápida curación con los antibióticos, con secuelas anatómicas y funcionales mucho menores que con el clásico régimen de inmovilización.

En la tuberculosis pulmonar del niño y del adulto, ha habido una tendencia universal a disminuir el rigor del reposo, a medida que se



ha ido reuniendo más experiencia sobre el particular. La limitación de la actividad del sujeto tiene ciertamente el aspecto útil de oponerse a la difusión del proceso en el período activo de máxima contagiosidad, pero su utilidad terapéutica es discutible.

Hemos visto curar magníficamente procesos pulmonares en adolescentes que, en épocas de exámenes, han desarrollado una gran hiperactividad física y psíquica y apenas han dormido durante varias semanas. También hemos presenciado una curación normal en adolescentes con lesiones pulmonares ulceradas, bacilíferas, en pleno brote maniaco de intensidad brutal, en el curso del cual el paciente no ha dejado de vociferar y moverse desordenadamente.

Ciertamente que no pretendemos recomendar un comportamiento tan antifisiológico como la hiperactividad física y psíquica en la tuberculosis, basándonos en observaciones aisladas, en las que, por otra parte, no se evidenció que fuera útil dicho régimen, sino únicamente que no perturbaba el proceso de curación.

Algunas publicaciones recientes, basadas en observaciones controladas, por ejemplo las de HIRSCH, SCHAEGLER, PIERCE y SMITH, ponen de manifiesto la falta de influencia del reposo en los resultados del tratamiento quimioterápico. El doctor MARCH AYUELA, en una comunicación personal, me anticipó (dentro de una semana presentó una comunicación a la Sociedad de Tisiología sobre el particular) que los resultados de la quimioterapia antituberculosa fueron prácticamente los mismos en los casos que siguieron un riguroso tratamiento sanatorial (Ciudad Sanatorial de Tarrasa), que en los tratados ambulatoriamente.

Ciertamente un enfermo fatigado y febril se encontrará mejor en cama. La existencia o *inminencia* de hemoptisis (procesos ulcerosos) hará preciso una temporada de reposo. Este estará formalmente indicado en un neumotórax espontáneo coincidente con un proceso tuberculoso, como lo está en los debidos a otras causas; el fenómeno dolor también obligará a reposar, etc.

Si en algún momento el germen causal deja de ser influenciado por los antibióticos, seguramente debe asignarse al reposo el valor terapéutico de otras épocas. Al hablar de gérmenes resistentes no nos referimos a los gérmenes semidurmientes o no influenciados en virtud de ciertos factores ambientales, como por ejemplo los que se hallan en el caseum de una adenopatía primaria y que serán eliminados por una fístula bronquial, o englobados en la calcificación de las masas caseosas residuales, sino al raro caso de germen realmente resistente.

Si consideramos que los antibióticos actúan de un modo óptimo en una lesión muy activa, no debe extrañarnos que el reposo haya perdido importancia como medio coadyuvante. Si tuviera un poder inactivador de las lesiones muy rápido, quizá sería incluso un factor inhibitor de la acción de los antibióticos.



En cambio, es un verdadero coadyuvante de la quimioterapia la cortisona (y cuerpos del grupo de la misma) que, además de estar dotada de efectos antiinflamatorios, antialérgicos, etc., actúa como activadora del foco tuberculoso. No entraremos en el estudio de este agente, a pesar de su actualidad y gran interés práctico, sobre todo en la meningitis tuberculosa y en las formas muy graves de tuberculosis en general.

En resumen, los formidables avances registrados en estos últimos tiempos en el tratamiento de la tuberculosis, suscitan a su vez nuevos problemas cuya solución es muy lenta, que aun intentando resolverlos con el método más riguroso requieren una larga experiencia.

Y, sin embargo, existe la tendencia a tomar resoluciones tajantes, a dictar pautas definitivas, que en modo alguno pueden serlo y a lo sumo sólo son, en la gran mayoría de casos, un plan de trabajo que puede, esto sí, proporcionar interesantes experiencias.