



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### ¿Podemos mejorar la prevención de la tuberculosis?

#### Can we improve tuberculosis prevention?

José A. Caminero

Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

Es muy posible que la tuberculosis (TB) lleve afectando a la especie humana desde hace más de 3 millones de años, extenso período en el que se ha convertido en una de las enfermedades que más daño le ha causado al hombre, daño contabilizado en número de enfermos y muertos<sup>1</sup>. Pero también este extenso período de tiempo ha hecho que la especie humana haya ido perfeccionando su sistema inmune para adaptarse y defenderse de este agente agresor. Esto ha hecho que la respuesta inmune humana frente a *Mycobacterium tuberculosis* sea tremendamente compleja, condicionando muy diferentes posibilidades, de las que la mejor parte se la llevan los sujetos que ni siquiera se infectan por este patógeno a pesar de haber estado expuestos, y la peor los que acaban muriendo por esta enfermedad. Se podría decir, de esta forma, que pueden existir cuatro posibles poblaciones humanas dependiendo de cómo se desarrolla esta batalla entre la especie humana y el organismo agresor. La primera sería la de las personas expuestas pero que no se infectan. Esta sería la situación más favorable que, gracias a la perfección de nuestro sistema inmune, ocurre en más de la mitad de las personas expuestas en la población blanca occidental<sup>2</sup>. Aquí, los macrófagos alveolares inespecíficos (seleccionados genéticamente a través de generaciones) son tan potentes que son capaces de eliminar los bacilos agresores sin necesidad de llamar a los linfocitos. Se gana la batalla sin que ni siquiera se produzca la infección.

La segunda población sería la de las personas expuestas que se acaban infectando, pero que no padecen la enfermedad. De cada 100 personas que se infectan por *M. tuberculosis*, tan solo 10 de ellas acabarán padeciendo la enfermedad a lo largo de toda la vida, lo que supone que alrededor del 90% de los infectados pertenecerán a esta otra segunda población humana, donde los linfocitos tuvieron que ser llamados para ayudar a ganar la batalla, pero la ganaron<sup>3</sup>. La tercera sería la de las personas que se infectan y hasta acaban enfermando, pero no mueren. Tal como se ha expuesto, la peor de las condiciones es la de las personas que se exponen, se infectan, enferman y acaban muriendo.

En la lucha por el control de la TB sería necesario mejorar las intervenciones para intentar evitar que estos pasos sucesivos de la agresión de *M. tuberculosis* a la especie humana se vayan

sucedido. La primera prioridad debería ser la de intentar evitar la muerte de los enfermos, para lo cual habría que intentar realizar diagnósticos lo más precoces posibles y asegurar que los pacientes completen el tratamiento tan eficaces de que se dispone en la actualidad. Es obvio que lo primero que hay que hacer con todas las enfermedades es intentar disminuir la mortalidad, pero pensando en tener el mayor impacto a nivel comunitario, lo ideal sería intervenir lo antes posible en esta cadena que supone la exposición, infección, enfermedad y muerte. Las intervenciones para intentar que las poblaciones estén menos expuestas y se infecten menos dependen fundamentalmente de factores exógenos, ligados al número de casos contagiosos que pueden existir en la comunidad, a sus condiciones de vida (hacinamiento, mayor o menor riqueza, etc.), etc. Son intervenciones que mejoran con la ejecución de buenos Programas de Control de la Tuberculosis y con la mejora de las condiciones generales de vida<sup>3</sup>.

Prácticamente desde el descubrimiento del bacilo de Koch en 1882 y desde que en la primera mitad del siglo XX se razonase la patogenia de la TB, se ha soñado con la posibilidad de poder prevenir el desarrollo de la enfermedad tuberculosa, interviniendo en poblaciones sanas pero que podían tener un riesgo mayor de enfermar. Se empezó a hablar de tratamiento preventivo o quimioprofilaxis y llegó a soñarse con la posibilidad de poder erradicar esta enfermedad dando quimioprofilaxis masiva a los infectados sanos<sup>4</sup>. Esta euforia inicial con este tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) se fue disipando progresivamente en las décadas posteriores, al ver que su eficacia se reducía a grupos muy selectos de pacientes<sup>5</sup>. Además, esta posible eficacia del TIT siempre se ha visto interferida por importantes limitaciones, como el diagnóstico adecuado de la infección tuberculosa, la selección adecuada de los grupos a los que administrarles este TIT, la eficacia de la pauta de TIT seleccionada y la adherencia de los sujetos a los que se recomienda esta quimioprofilaxis<sup>5</sup>. Se podría presumir que trabajando para mejorar cada una de estas limitaciones se podría mejorar la prevención de la TB. En el presente número de EIMC aparecen 3 buenos artículos que, desde diferentes perspectivas, intentan profundizar en superar estas limitaciones del TIT. Podrían, de una manera u otra, colaborar al conocimiento que pueda llevar a mejorar esta deseada prevención de la TB.

La primera gran premisa para indicar un TIT es que los sujetos que lo vayan a recibir estén infectados por *M. tuberculosis*. Es

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.04.003, 10.1016/j.eimc.2009.05.012

Correo electrónico: jcamlun@gobiernodecanarias.org

necesario, por lo tanto, diagnosticar la infección tuberculosa. Para ello, tan solo se ha dispuesto desde hace más de 100 años de la prueba de la tuberculina (PT). Esta prueba, tan ampliamente usada en el mundo en los últimos 50 años, tiene múltiples problemas en el terreno, entre los que cabría destacar: 1) errores en la administración y lectura, 2) subjetividad en la interpretación de los resultados, 3) algunos de los constituyentes proteicos del PPD son compartidos por micobacterias ambientales y por *Mycobacterium bovis* (BCG), lo que puede determinar falsos positivos; 4) falta de respuesta en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, lo que ocasiona falsos negativos; 5) se precisa segunda visita para la lectura, 6) necesidad de obviar el efecto empuje o *booste*, y 7) indiscreción, pérdida de la privacidad. Estas importantes limitaciones hacen que, con frecuencia, más del 50% de las PT están mal puestas, leídas o interpretadas. El descubrimiento por Lalvani en 2001<sup>6</sup> de una nueva técnica de diagnóstico de la infección tuberculosa mediante la detección y cuantificación de la cantidad de interferon gamma que se producía en suero expuesto a antígenos específicos de *M. tuberculosis*, ha levantado tanta expectación que en este escaso período de tiempo han sido varios los centenares de artículos publicados sobre estas nuevas técnicas denominadas genéricamente interferon gamma release assay (IGRA)<sup>7–9</sup>. Se trataría de intentar diagnosticar la infección tuberculosa mediante un simple análisis de sangre, midiendo la linfocina que juega el papel más importante en la defensa de la especie humana frente a *M. tuberculosis*, el interferon gamma. Si el suero del sujeto estudiado ha sido infectado previamente por *M. tuberculosis*, al ser expuesto a los antígenos específicos de esta micobacteria que utilizan estos métodos, reaccionará produciendo interferon gamma, que podrá ser medido y cuantificado por una técnica ELISA. Si no ha sido infectado previamente, no producirá esta linfocina. En la actualidad hay dos métodos comercializados, uno que cuantifica este interferon gamma mediante una técnica ELISA y que se denomina QuantiFERON-TB Gold In-tube; y otro que lo que hace es cuantificar, mediante una técnica denominada ELISpot, el número de células monolíticas que reaccionan al ser expuesto a los mismos antígenos<sup>7</sup>. En este otro método, denominado comercialmente TSPOT.TB, estas células monolíticas se ven como puntos o *spots*, que pueden ser contadas y cuantificadas. Ambas técnicas utilizan antígenos muy específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7), que están presentes en todo el complejo *M. tuberculosis* (incluyendo *M. Bovis*), pero no en *M. bovis* BCG (los perdió en su elaboración artesanal hace ya 100 años) ni en la práctica totalidad del resto de micobacterias (exceptuando *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium flavescens* y *Mycobacterium gastrii*). Por ello, teóricamente no se pueden producir falsos positivos de la técnica en vacunados BCG y en enfermos afectados de otras micobacterias diferentes de *M. tuberculosis*. Quizás esta es la gran ventaja de las técnicas IGRA, que su resultado no se va a ver afectado por la vacuna BCG, que era uno de los grandes inconvenientes de la PT<sup>7–9</sup>. Sin embargo, en el terreno, esta posible gran ventaja no lo es tanto, porque en los colectivos de alto riesgo de poder padecer TB (infectados por VIH, contactos íntimos, infectados recientes, tratamientos biológicos con anti-TNF, etc.), no se debe tener en cuenta el antecedente vacunal a la hora de interpretar una PT. Son colectivos de tan alto riesgo que mínimas induraciones de la PT deben ser interpretadas como infección tuberculosa (valor predictivo positivo cercano al 100%), a pesar del posible antecedente vacunal del sujeto estudiado<sup>5</sup>. En términos prácticos cabría decir que más vale dar un posible TIT de más a un sujeto de alto riesgo de padecer TB por una posible falsa interpretación de una PT por antecedente vacunal, que obviarla por problemas de interpretación. Por lo tanto, esta posible gran ventaja de una mayor especificidad (evitar falsos positivos) queda

muy reducida cuando este diagnóstico de la infección tuberculosa se aborda como siempre debería hacerse, o sea, pensando en poder administrar un TIT. Y, en este caso, solo estaría indicado abordar el diagnóstico de esta infección tuberculosa en los colectivos de alto riesgo de padecer TB, que son los únicos que pueden beneficiarse de un TIT<sup>5</sup>. Y, tal como se ha expuesto, en estos colectivos de alto riesgo, el antecedente vacunal no debería influir en la interpretación de la PT, ni en la decisión de recomendar un TIT.

La otra gran virtud que habría que pedirle a los IGRA es que fuesen más sensibles que la PT, o sea, que no diesen falsos negativos, sobre todo, en estos colectivos de alto riesgo de padecer TB en los que el TIT juega un gran papel preventivo. Pero al analizar todos los trabajos publicados sobre el tema se puede concluir que solo el TSPOT.TB se ha mostrado algo más sensible en algunos estudios<sup>9</sup>, pero no así el QuantiFERON-TB, debiendo resaltarse como el T-SPOT.TB es una técnica bastante más compleja y cara de realizar que el QuantiFERON-TB, por lo que no está disponible nada más que en laboratorios de Hospitales de referencia muy seleccionados. Además, a pesar de la importancia controversia suscitada al respecto, parece que los IGRA tampoco son mejores que la PT para predecir el posible paso de infección a enfermedad tuberculosa en los sujetos infectados<sup>9</sup>. Y lo que sí parece claro es que existe una importante discrepancia en los resultados de ambas técnicas (PT positiva e IGRA negativos, o viceversa), difíciles de explicar, pero que pueden llegar a afectar al 15–20% de los sujetos testados<sup>9</sup>. Por lo tanto, siendo algo críticos con la gran cantidad de publicaciones que se han producido sobre los IGRA en los últimos años, habría que decir que, en condiciones de terreno, le aportan muy poco, o nada, a la PT, en lo que más cabría esperar de estas técnicas, sensibilidad y especificidad. Sin embargo, sí que le aportan, y mucho, en otros aspectos menos defendidos en los artículos, como son la facilidad de realización y, sobre todo, en la interpretación de la técnica, el peor inconveniente de cuantos pueda tener la PT. Quizás solo por esto, y teniendo en cuenta que en el peor de los casos la sensibilidad y especificidad de los IGRA no es inferior a la PT<sup>9</sup>, estas técnicas deberían ser introducidas como el primer escalón en el diagnóstico de la infección tuberculosa. Solo si estas son negativas y el sujeto de estudio pertenece a un colectivo de riesgo de padecer TB, aplicar la PT. O sea, en un orden contrario al que recomiendan algunas sociedades científicas hasta la actualidad<sup>10</sup>.

Es un hecho muy positivo que Ajit Lalvani, el padre del método de los IGRA, escriba junto con Pareek Manis, un artículo revisión sobre estas técnicas en el presente número de EIMC<sup>33</sup>. La revisión es excelente y se aconseja su lectura detallada, porque analiza en detenimiento las diferentes técnicas IGRA disponibles en la actualidad, sus principales ventajas y sus limitaciones. Quizás solo le falta un análisis de su aplicabilidad en terreno, tal como se ha expuesto previamente, sobre todo sobre su utilidad práctica en los vacunados BCG en comparación con la PT.

Los que sí han sido bien definidos en las últimas décadas han sido los colectivos que tienen una mayor riesgo de padecer TB una vez infectados por *M. tuberculosis*<sup>3,5,11</sup>. De entre todos ellos destaca por la elevada tasa de TB que produce, la infección por el VIH. Por lo tanto, debería ser, junto con los contactos íntimos de los pacientes con TB activa, el gran colectivo donde está indicado el diagnóstico de la infección tuberculosa. Ningún otro colectivo se va a beneficiar más de un TIT como este. Pues bien, aquí viene otra de las grandes limitantes para poder mejorar la prevención de la TB, el que no se investigue, sistemáticamente, la posible infección tuberculosa en estos colectivos de alto riesgo, sobre todo en los infectados por VIH. Díaz et al presentan en este número de EIMC un interesante trabajo desarrollado sobre pacientes infectados por VIH en 10 hospitales del país durante los años 2000–2002<sup>34</sup>. De los 1.048 infectados por VIH que eran

candidatos a que se les realizase la PT, esta no se le realizó al 17,6%. Aunque no es una cifra preocupante si se compara con otros trabajos realizados en países de nuestro entorno socioeconómico<sup>12–14</sup>, sí que lo es en términos absolutos, pues se trata de un número muy importante de pacientes donde se podría haber prevenido la TB mediante un TIT<sup>15–18</sup>, sobre todo en un país como España donde la TB sigue siendo la principal enfermedad indicativa de SIDA. La tasa de infección tuberculosa que se halló en los pacientes que sí se realizó la PT fue del 16,7%, tasa que pudo suponer que alrededor de 31 de los pacientes a los que no se realizó la PT podrían haber sido claros candidatos a un TIT. Además, el hecho de que los usuarios de drogas fuesen los que menos se realizaron la prueba empeora la situación, pues suelen ser colectivos menos adherentes a los tratamientos antiretrovirales y, por lo tanto, pueden estar más inmunodeprimidos y facilitar la progresión a TB activa. En cualquier caso, como ha quedado recientemente demostrado, el TIT juega, por sí solo, un importante papel preventivo en la posibilidad de padecer TB en los infectados por VIH, independientemente del papel que también puedan jugar los tratamientos antiretrovirales y el mantenimiento de un buen nivel de linfocitos CD4<sup>17,18</sup>. O sea, que la búsqueda de la infección tuberculosa es fundamental en los infectados por VIH, independientemente de que vayan a tener acceso a buenos tratamientos antiretrovirales y se pueda conseguir restablecer el nivel de inmunidad de estos enfermos.

Por último, el otro gran limitante en la prevención de la TB es la escasa adherencia al TIT que tienen las personas que pueden beneficiarse del mismo<sup>5,19,20</sup>. Al final, todo el tema de la prevención de la TB gira en torno a que los pacientes se tomen el TIT o no. La efectividad operacional del TIT, o sea, si es rentable aplicarla masivamente o no, depende de tres factores lógicos importantes: el riesgo de padecer TB que tiene el grupo sobre el que se quiere indicar TIT, la eficacia de la pauta terapéutica a recomendar, y la adherencia que le tengan a la misma<sup>5</sup>. Para conseguir una buena efectividad es necesario seleccionar solo los grupos de alto riesgo de padecer TB entre los infectados por *M. tuberculosis*. Entre ellos se encuentran sin lugar a dudas los infectados por VIH, los infectados en los dos últimos años (entre los que se encuentran muchos de los contactos íntimos), los pacientes con TB residual inactiva no tratados previamente con fármacos anti-TB y aquellos enfermos que van a recibir tratamientos biológicos con fármacos anti-TNF<sup>3,5,11</sup>. En el resto de grupos de riesgo (dializados, diabéticos, desnutridos, silicóticos, etc.) tan solo se pueden obtener beneficios individuales y, por eso, cada caso debe ser analizado de manera individualizada, pues quizás su riesgo de padecer TB no justifique la recomendación sistemática de TIT para todos ellos<sup>5</sup>. El segundo gran factor del que depende la eficacia operacional del TIT es la eficacia del tratamiento a recomendar. La mejor eficacia ha sido demostrada con isoniacida durante 9–12 meses<sup>16,21–23</sup>, que ha sido con diferencia el fármaco más estudiado. Y ha sido el fármaco más estudiado porque era el único de alta eficacia que se encontraba disponible cuando se iniciaron los estudios de TIT hace ya más de 60 años<sup>24,25</sup>. Sin embargo, su mecanismo de acción solo sobre la pared micobacteriana lo hace ser un fármaco que prácticamente solo es activo cuando existe mucha replicación de la bacteria, y casi nada cuando el bacilo entra en fases latentes o durmientes<sup>3</sup>. Quizás por ello el TIT con H solo parece proteger a poblaciones de alto riesgo, donde es muy posible que por su situación (inmunodeficiencia en los VIH y demás inmunodeprimidos, replicación activa en los recién infectados, etc.) se esté produciendo algún grado de replicación activa de *M. tuberculosis*. Desde un punto de vista de la acción de los fármacos, parecería mucho más lógico que la mayor capacidad de prevenir la TB activa desde la infección la tuviesen aquellos con buena acción intracelular y con capacidad de eliminar a las poblaciones semidurmientes de

*M. tuberculosis*. Estos son, sin duda, rifampicina (R) y pirazinamida (Z)<sup>3</sup>. Ha habido trabajos que han demostrado la eficacia de R durante 3 meses y de H+R también durante 3 meses en silicóticos<sup>26</sup>, y de 2 meses con RZ en pacientes infectados por VIH<sup>27–29</sup>. Estos trabajos de TIT utilizando solo 2 meses con R+Z despertaron mucho interés, porque se estaban utilizando los fármacos más lógicos para el TIT y porque parecía que de esta forma el tratamiento se podría acortar a solo 2 meses, con lo que eso podría suponer de mejorar en la adherencia al mismo<sup>29</sup>, el otro gran limitante de la efectividad operacional del TIT. Esto llevó a que los Center for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos incluyesen esta pauta de TIT en sus recomendaciones para los infectados por VIH<sup>30</sup>. Sin embargo, esta euforia inicial se vio truncada al publicarse que esta pauta podría ser más hepatotóxica<sup>31</sup>, incluso con casos de hepatitis graves y muerte<sup>32</sup>. Esta fama de hepatotóxica le cayó como una losa a esta razonable pauta de TIT y hubo una tendencia generalizada en el mundo a dejar de utilizarla. Es por ello que al trabajo publicado por Camacho et al en el presente número de esta revista<sup>35</sup> hay que darle una importancia suprema, porque realizando un metaanálisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados hasta la actualidad (5 ensayos seleccionados, aunque uno se excluyó por presentar datos incompletos) ha podido demostrar que la asociación 2RZ es incluso menos hepatotóxica (menos de la mitad) que cuando se administran 6 o 12 meses de H. Esta diferencia se mantuvo para el riesgo de hepatitis grave. Son muy buenas noticias que deben hacer recapacitar de que quizás la pauta de 2RZ como TIT fue descartada demasiado pronto en base a escasas publicaciones que ahora parece que no estaban sustentadas con una evidencia sólida. En base a este buen trabajo de Camacho et al esta pauta de 2RZ debería empezar a valorarse otra vez para su instauración masiva como TIT. Nuevos ensayos clínicos aleatorizados y controlados son necesarios para seguir demostrando que esta pauta de 2RZ es muy probablemente la ideal para este TIT.

En resumen, en este número de EIMC se publican 3 buenos artículos que pueden poner su grano de arena a una posible mejora en la prevención de la TB. Mejora que es necesaria si se desea acelerar el control de esta enfermedad milenaria de la que parece que lo conocemos casi todo, pero que, lamentablemente, sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante.

## Bibliografía

1. Caminero JA, Torres A. Controversial topics in tuberculosis. (Editorial). *Eur Respir J.* 2004;24:895.
2. Stead WW. Variation in vulnerability to tuberculosis in America today: random, or legacies of different ancestral epidemics? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:807–14.
3. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. Paris, Imprimerie Chirat. Ref Type: Serial (Book, Monograph). 2003; p. 1–390.
4. Ferebee SH. TB control: with present methods? With BCG vaccination? Or with isoniazid prophylaxis? *Nat Tuberc Assoc Bull.* 1967;53:4–7.
5. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc).* 2001;116:223–9.
6. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:824–8.
7. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century. New tools to tackle an old enemy. *Chest.* 2007;131:1898–906.
8. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:736–42.
9. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146:340–54.
10. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:551–66.
11. Horsburgh Jr CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004;350:2060–7.

12. Lee LM, Lobato MN, Buskin SE, Morse A, Costa S. Low adherence to guidelines for preventing TB among persons with newly diagnosed HIV infection, United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:209–14.
13. Sackoff JE, Torian LV, Frieden TR, Brudney KF, Menzies IB. Purified protein derivative testing and tuberculosis preventive therapy for HIV-infected patients in New York City. *AIDS.* 1998;12:2017–23.
14. Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis.* 2007;44:94–102.
15. Moreno S, Miralles P, Diaz MD, Baraia J, Padilla B, Berenguer J, et al. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons. Long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med.* 1997;157:1729–34.
16. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson Jr WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet.* 1993;342:268–72.
17. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2007;21:1441–8.
18. Ait-Khaled N, Alarcon E, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, Chiang CY, et al. Isoniazid preventive therapy for people living with HIV: public health challenges and implementation issues. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:927–35.
19. Aisu T, Raviglione MC, Van Praag E, Eriki P, Narain JP, Barugahare L, et al. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS.* 1995;9:267–73.
20. Nazar-Stewart V, Nolan CM. Results of a directly observed intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:57–60.
21. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? (Counterpoint). *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:847–50.
22. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS.* 1999;13:501–7.
23. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1997;337:801–8.
24. Zorini AO. Antituberculous chemoprophylaxis. (Correspondence). *Am Rev Respir Dis.* 1982;127:943–4.
25. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res.* 1969;17:28–106.
26. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre Madras, British Medical Research Council A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:36–41.
27. Jasmer RM, Snyder DC, Saukkonen JJ, Hopewell PC, Bernardo J, King MD, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a cost-effectiveness analysis based on a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2004;38:363–9.
28. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet.* 1998;351:786–92.
29. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, de Lourdes Garcia M, Hafner R, Valdespino JL, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected patients. An international randomized trial. *JAMA.* 2000;283:1445–50.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:1–58.
31. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghof E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:640–7.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection—New York and Georgia, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:289–91.
33. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009, doi:10.1016/j.eimc.2009.05.012.
34. Díaz A, Diez M, Bleda MJ, Aldamiz M, Camafort M, Camino X, et al. Factores asociados con la no realización de la prueba de la tuberculina en una cohorte de pacientes VIH positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009, doi:10.1016/j.eimc.2009.06.008.
35. Camacho A, Pérez-Camacho I, Rivero A, Natera C, García-Lázaro M, Castón JJ, et al. Usar rifampicina más pirazinamida en profilaxis anti-tuberculosa no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad grave en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009, doi:10.1016/j.eimc.2009.04.003.