

¿Podemos mejorar la prevención de la tuberculosis? Análisis de la aplicación de la quimioprofilaxis

J. Franco Serrano, R. Blanquer Olivas, J. Flores Cid*, A. Domínguez Martínez, J.M. Nogueira Coito** y C. Iñigo Zaera**

Servicio de Neumología. **Servicio de Microbiología. Hospital Doctor Peset. *Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

El objetivo de este estudio ha sido analizar las situaciones que dificultan la aplicación de las indicaciones de la quimioprofilaxis antituberculosa.

Se estudiaron 128 enfermos (106 VIH- y 22 VIH+) diagnosticados consecutivamente de tuberculosis (TB). Los pacientes fueron entrevistados personalmente mediante un cuestionario para identificar los diferentes grupos de riesgo y determinar las actuaciones que se habían realizado para prevenir la TB.

En el grupo VIH-, 63 individuos (57,8%) tuvieron al menos un factor de riesgo; los más frecuentes fueron: contacto con enfermos tuberculosos (31,1%), TB anterior (15,1%), pérdida rápida de peso o desnutrición crónica (13,2%) y residencia en instituciones cerradas (5,6%). En 51 de ellos (48,1%) había indicación de valoración para quimioprofilaxis y de éstos, 43 (84,3%) habían realizado alguna visita médica en los últimos 5 años. Sin embargo, sólo en 10 de los enfermos visitados (23,3%) se indicó la prueba de la tuberculina y en cuatro (9,3%) se prescribió isoniazida. En el grupo VIH+, 13 de los 18 individuos con indicación de valorar quimioprofilaxis (72,2%) habían sido visitados, en 12 (97,7%) se realizó la prueba de la tuberculina y en cuatro (30,7%) se indicó isoniazida. Ninguno de los pacientes de ambos grupos en que se indicó un curso completo de quimioprofilaxis tomó isoniazida durante un tiempo suficiente.

La mayoría de los pacientes VIH- con indicación de valorar quimioprofilaxis había realizado alguna visita médica en los 5 años previos a su enfermedad; sin embargo, menos de la cuarta parte fueron valorados en este sentido. Esta situación probablemente es consecuencia de la dispersión asistencial existente en nuestro país en materia de control de la tuberculosis. Por contra, en casi todos los pacientes VIH+ visitados se comprobó su estado tuberculínico, debido a que se beneficiaron de una asistencia protocolizada.

Palabras clave: Tuberculosis. Prevención. Quimioprofilaxis.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 505-509

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (94/1413).

Correspondencia: Dr. J. Franco Serrano. Servicio de Neumología. Hospital Doctor Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia.

Recibido: 2-1-96; aceptado para su publicación: 30-4-96.

Can we improve tuberculosis prevention?
Analysis of chemoprophylaxis compliance

To analyze the situations that make chemoprophylaxis for tuberculosis difficult.

One hundred twenty-eight patients consecutive (106 HIV negative and 22 HIV positive) diagnosed of tuberculosis (TB) were studied. The patients were interviewed and a questionnaire was filled out in order to identify risk groups and determine what steps had been taken to prevent TB.

In the HIV negative group, 63 (57.8%) had at least one risk factor. The most common were contact with persons with active TB (31.1%), former TB (15.1%), rapid weight loss or chronic malnutrition (13.2%) and residence in closed institutions (5.6%). Of the 51 (48.1%) for whom evaluation of chemoprophylaxis was indicated, 43 (84.3%) had been examined by a physician within the past five years; only 10 (23.3%) of them, however, had been checked for TB and isoniazide had been prescribed for only 4 (9.3%). In the HIV positive group, 13 (72.2%) of those for whom evaluation of chemoprophylaxis was indicated had been seen by a physician; 12 (97.7%) of them were given tuberculin tests checked for TB and isoniazide was prescribed for 4 (30.7%). None of the patients in either group who were prescribed a full course of prophylaxis actually took the drug enough.

Most HIV negative patients for whom evaluation of chemoprophylaxis was indicated had been examined by a physician in the five years before disease was detected; less than a quarter of them were checked for TB, however. This situation is probably a consequence of the structure of health care in Spain as it affects TB control. Nearly all the HIV positive patients were checked for the disease, as they benefited from protocolized health care.

Key words: Tuberculosis. Prevention. Chemoprophylaxis.

Introducción

El tratamiento preventivo con isoniazida durante 6-12 meses es eficaz para disminuir el riesgo de tuberculosis (TB) en los adultos y los niños con infección tuberculosa demostrada por una reacción positiva a la tubercu-



lina¹. En los EE.UU. la prevención con isoniazida se considera una parte fundamental en el control y la eliminación de la TB^{2,3}; sin embargo, en Europa siempre se ha aplicado con criterios más restrictivos^{4,5}. El énfasis de la lucha contra la TB se centra en aspectos distintos de la prevención, como es la curación de los casos^{6,7}; no obstante, la quimioprofilaxis se considera prioritaria respecto a otras medidas preventivas y, en España, sus indicaciones principales están bien establecidas^{8,9}.

Las circunstancias que aumentan el riesgo de TB son muy heterogéneas e incluyen desde factores sociales, hasta diversas condiciones médicas; por ello, se recomienda que el cribado de los grupos de riesgo elevado sea realizado por los profesionales sanitarios como parte de la evaluación rutinaria de los pacientes, independientemente del cometido específico que en este sentido realicen los departamentos de salud pública².

El tratamiento preventivo con isoniazida es un proceso mucho más complejo que el simple hecho de prescribir una medicación cuando está indicada¹⁰. En primer lugar, se deben identificar a las personas con riesgo de enfermar y se les debe ofrecer el tratamiento, después deben aceptarlo y tomarlo en una cantidad y un tiempo suficientes. Además, se espera que el medicamento sea efectivo en cada caso concreto. El incumplimiento de la quimioprofilaxis antituberculosa tiene una doble vertiente. Por un lado, puede ser el paciente quien no coopere con el programa de tratamiento indicado y, por otro, pueden ser los profesionales sanitarios quienes no sigan las recomendaciones probadas y establecidas por los expertos¹¹. En este trabajo analizamos las circunstancias que dificultan la aplicación de las indicaciones de prevención de la TB.

Pacientes y método

Se estudiaron 128 enfermos diagnosticados consecutivamente de TB. De ellos, 108 (106 VIH- y 2 VIH+) fueron diagnosticados en el Servicio de Neumología del Hospital Doctor Peset de Valencia y centro de especialidades entre octubre de 1993 y diciembre de 1994. Los otros 20 pacientes eran VIH+ y habían sido diagnosticados en el Servicio de Hematología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia durante 1994. Los pacientes se incluyeron en el estudio siempre que el diagnóstico de TB se hubiera establecido mediante el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* o histología compatible, admitiéndose un valor de ADA en el líquido pleural superior a 70 U/l para esta localización¹². La identificación de la cepa se realizó mediante el método de hibridación de ácidos nucleicos con sonda de ADN a partir del cultivo en medio de Löwenstein-Jensen. En todos los casos se determinó la presencia de anticuerpos VIH.

Utilizamos una modificación del cuestionario de Glassroth et al¹⁰, adaptado a las particularidades de nuestro sistema sanitario en cuanto a los niveles de la asistencia donde se producían las distintas actuaciones. Este cuestionario está diseñado básicamente para identificar, entre todos los pacientes diagnosticados de TB, aquellos con factores de riesgo en los que estaba indicado valorar la aplicación de la quimioprofilaxis antituberculosa antes de su enfermedad. Se trata de comprobar en estos grupos si habían realizado alguna consulta médica y, en este caso, si se practicaron actuaciones encaminadas a prevenir la enfermedad tuberculosa. Después, se obtiene in-

TABLA I
Características generales de los pacientes

	Grupo VIH- (n = 106)	Grupo VIH+ (n = 22)	P
Edad	39,3 (EE 1,82)	33,1 (EE 1,7)	< 0,05
Procedencia			
Urbana	67 (63,2)	12 (54,5)	NS
Semiurbana	37 (34,9)	9 (40,9)	NS
Inmigrante	2 (1,9)	1 (4,5)	NS
Sexo			
Varón	61 (57,5)	21 (95,5)	< 0,001
Mujer	45 (42,5)	1 (4,5)	NS
Tabaquismo	41 (38,7)	18 (81,8)	< 0,01
Alcoholismo	24 (22,6)	13 (59,1)	< 0,01
Hepatopatía	9 (8,5)	16 (72,7)	< 0,001
Vacunación BCG	20 (18,9)	-	< 0,05
Baciloscopia +	68 (64,2)	16 (72,7)	NS
Cavitación	66 (62,3)	2 (9,1)	< 0,001

EE: error estándar; NS: no significativo. Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

formación sobre el eventual ofrecimiento de la quimioprofilaxis y, en caso afirmativo, si el paciente aceptó y tomó la medicación.

Los factores de riesgo incluidos en el estudio fueron: VIH, contacto con enfermos tuberculosos, TB anterior, tratamiento prolongado con corticoides o inmunosupresores, gastrectomía, situaciones clínicas asociadas a una rápida pérdida de peso (más del 5% del peso corporal en un mes o más del 10% en 5 meses) o desnutrición crónica, diabetes mellitus, silicosis, neoplasias, insuficiencia renal crónica en estadio terminal (hemodiálisis), consumo de drogas por vía parenteral, residencia en instituciones cerradas y ser inmigrante de países con elevada prevalencia de TB. No se consideraron los factores fumador importante y alcoholismo por su elevada frecuencia en la población general¹³, conversor reciente por la dificultad en comprobar esta circunstancia, ni menores de 16 años sin otros factores de riesgo.

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante la prueba de la t de Student para variables cuantitativas y la χ^2 con corrección de Yates o la prueba exacta de Fischer para comparar proporciones. Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Las características generales de los pacientes pueden observarse en la tabla I. Entre los grupos VIH+ (n = 22) y VIH- (n = 106) hubo las siguientes diferencias significativas: en los pacientes VIH+ la edad fue menor y hubo una mayor proporción de varones, de fumadores y de individuos con alcoholismo o hepatopatía; además, ninguno había sido vacunado con BCG. En los pacientes VIH- hubo una mayor proporción de formas cavitadas. En cuanto a la localización de la enfermedad, en el grupo VIH-, 96 casos (90,6%) fueron pulmonares y 10 (9,4%) pleurales. En todos los pacientes VIH+ se constató afectación pulmonar, 6 casos (27,3%) tuvieron además afectación ganglionar y uno (4,5%) diseminada.

En 63 de los pacientes VIH- (57,8%) existía algún factor de riesgo y en 20 (18,3%) más de uno; los más frecuentes fueron (tabla II) haber tenido contacto con algún enfermo tuberculoso en 33 casos (31,1%), TB an-

TABLA II
Factores que aumentan el riesgo de tuberculosis

	Grupo VIH- (n = 106)	Grupo VIH+* (n = 22)
Contactos	33 (31,1)	1 (4,5)
Tuberculosis previa	16 (15,1)	4 (18,2)
Pérdida de peso/desnutrición	14 (13,2)	4 (18,2)
Instituciones cerradas	6 (5,6)	5 (22,7)
Inmigrante	2 (1,9)	1 (4,5)
Gastrectomía	2 (1,9)	–
Corticoides	2 (1,9)	–
Silicosis	1 (0,9)	–
Neoplasias	1 (0,9)	1 (4,5)
ADVP	1 (0,9)	18 (81,8)
Hemodiálisis	–	1 (4,5)

*En el grupo VIH+ se detallan las circunstancias de riesgo, además de la propia existencia de la infección por el VIH.
ADVP: adicto a drogas por vía parenteral.
Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

TABLA III
Actitud ante los pacientes en que había indicación de valoración de quimioprofilaxis

	Grupo VIH- (n = 51)	Grupo VIH+ (n = 18)	P
Consulta médica (últimos 5 años)	43 (84,3)	13 (72,2)	NS
Radiografía de tórax (últimos 5 años)	22 (43,1)	12 (66,7)	NS
Prueba de la tuberculina	10 (19,6)	12 (66,7)	< 0,001
Tuberculina positiva	3 (5,9)	–	NS
Se prescribió isoniazida	4 (7,8)	4 (22,2)	NS
Aceptaron tomar isoniazida	3 (5,9)	2 (11,1)	NS

NS: no significativo.
Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

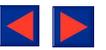
terior en 16 (15,1%) y pérdida rápida de peso o desnutrición crónica en 14 (13,2%). Entre los 33 contactos VIH-, 14 (42,4%) lo habían sido en los 5 años previos a la enfermedad y 13 (39,4%) lo fueron anteriormente, los otros 6 casos (18,2%) fueron diagnosticados en nuestro centro durante el período del estudio a raíz de la investigación de un caso índice. Diez de los pacientes con TB previa habían sido tratados con fármacos antituberculosos (6 VIH- y los 4 VIH+). Excepto en un caso, todos los individuos VIH+ tenían otro factor de riesgo, además de la propia existencia de la infección por el VIH, la mayoría (18 casos; 81,8%) eran consumidores de drogas por vía parenteral (tabla II). La mediana de CD4 en el grupo VIH+ fue de 0,05 (0,025-0,15) × 10⁹/l.

En la tabla III se observa la actitud ante los pacientes con factores de riesgo e indicación de valorar quimioprofilaxis antituberculosa, que fueron 51 VIH- y 18 VIH+, una vez excluidos los 6 contactos del grupo VIH- diagnosticados de TB a raíz de la evaluación de un caso índice y los 10 pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento con fármacos antituberculosos. De ellos, 43 de los pacientes VIH- (84,3%) y 13 de los VIH+ (72,2%) habían realizado alguna visita médica en los 5 años previos a su enfermedad, principalmente en la sanidad pública (94,1% de ambos grupos). En 10 de los pacientes VIH- (23,3%) que habían sido visita-

dos, se realizó la prueba de la tuberculina, nueve eran contactos y uno había padecido TB anteriormente. De los 4 casos (9,3%) de este grupo en que se indicó isoniazida, uno la rechazó, otros dos la tomaron por un tiempo inferior a 3 meses y en el caso restante fue retirada al comprobar la negatividad de la prueba de la tuberculina 3 meses después de prescribir la medicación. Salvo en este último caso, los demás pacientes en que la prueba de la tuberculina se interpretó como negativa no fueron evaluados posteriormente. En 12 de los 13 pacientes VIH+ (97,7%) que habían sido visitados se comprobó su estado tuberculínico y en todos fue negativa, en cuatro de ellos (22,2%) se ofreció quimioprofilaxis y los dos que la tomaron, lo hicieron durante 6 meses. De los 12 pacientes VIH+ en que se realizó la prueba de la tuberculina, en 9 casos (75%) se hizo en los 2 años previos al diagnóstico de la enfermedad y en tres (25%) entre 2 y 4 años antes. El antecedente de alcoholismo o hepatopatía estuvo presente en 5 de los 8 individuos a quienes se ofreció tratamiento preventivo (2 VIH- y 3 VIH+).

Discusión

El tratamiento preventivo con isoniazida reduce globalmente el riesgo de TB alrededor del 70%¹⁴ y supera el 90% en los individuos con lesiones fibróticas que toman la medicación durante un año¹⁵. Las recomendaciones para el uso de la isoniazida se basan en la comparación del riesgo de daño hepático durante el período de tratamiento, frente al potencial beneficio de por vida del tratamiento preventivo¹. La indicación de quimioprofilaxis en infectados sin otros factores de riesgo ha sido ampliamente discutida^{14,16-18}, y su uso indiscriminado se considera ineficiente por el elevado número de individuos que necesitarían ser tratados para prevenir un solo caso¹⁹. Sin embargo, aunque es necesario conocer con mayor detalle el perfil de los individuos más susceptibles¹¹, no hay controversia sobre su utilización en grupos con riesgo elevado de desarrollar TB activa^{2,20}, en los que se concentran actualmente los esfuerzos de prevención¹. Más de la mitad de los pacientes VIH- incluidos en nuestro estudio pertenecían a grupos de riesgo. Esta cifra, algo superior a la aportada por otros autores en España¹³, aún podría ser más elevada si consideramos que nuestros datos son restrictivos por haber excluido determinados grupos (fumadores importantes, alcohólicos, conversores y menores de 16 años) por razones metodológicas. El perfil etario fue similar al reconocido para el conjunto nacional²¹, con un predominio de las edades jóvenes y medias de la vida (65% menores de 45 años) en los pacientes VIH-. De manera característica²¹, el grupo VIH+ estuvo compuesto fundamentalmente por varones jóvenes (91%). Los principales factores de riesgo encontrados en el grupo VIH- fueron haber sido contacto con enfermos tuberculosos, haber padecido TB anteriormente y pérdida rápida de peso o desnutrición crónica. La mayoría de los individuos VIH+ tenían algún otro factor que incrementaba el riesgo de TB, además del fundamental, que representa la propia existencia de la infección por el VIH, princi-



palmente consumo de drogas por vía parenteral y, en menor medida, residencia en instituciones cerradas y TB previa.

La eficacia probada de la quimioprofilaxis en los estudios controlados y el reconocimiento de una relación riesgo-beneficio favorable no han sido suficientes para que su utilización se haya generalizado en los grupos de mayor riesgo²². Se han propuesto diversas causas que pueden explicar el fallo de los sistemas de prevención de la TB^{10,23}, incluyendo la existencia de individuos completamente fuera del sistema sanitario y que, una vez dentro de éste, no sean evaluados para considerar quimioprofilaxis. Además, los medios disponibles en la actualidad para llevar a cabo la prevención con isoniazida tienen limitaciones. La interpretación de la prueba de la tuberculina, herramienta básica para el diagnóstico de la infección tuberculosa, se ve afectada por el fenómeno *booster*, la actividad cruzada con otras micobacterias y la vacunación BCG^{20,24}. Por otro lado, la necesidad de mantener la terapia durante un tiempo prolongado plantea problemas de cumplimiento. Nuestros datos indican que la mayor parte de los pacientes estudiados estaban dentro del sistema sanitario. El 84,3% de los individuos VIH-, pertenecientes a grupos de riesgo con indicación de valorar quimioprofilaxis, había hecho alguna visita médica en los últimos 5 años; sin embargo, sólo en 10 de los pacientes visitados (23,3%) se intentó el diagnóstico de infección tuberculosa mediante la prueba de la tuberculina y casi todos ellos fueron contactos. También fueron contactos los cuatro únicos casos en que se ofreció quimioprofilaxis. El comportamiento frente a los pacientes VIH+ fue distinto, probablemente porque desde que se conocía la presencia de anticuerpos VIH eran atendidos en un servicio especializado, donde recibían una asistencia protocolizada. En casi la totalidad de los individuos de este grupo que fueron visitados se comprobó su estado tuberculínico. El resultado de la prueba de la tuberculina fue negativo en todos los individuos VIH+ en que fue realizada, circunstancia que atribuimos al deterioro importante de la inmunidad celular en los pacientes estudiados, puesto que, aunque no se conocían los niveles de CD4 cuando se realizó la prueba, estos eran muy bajos en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

La escasa percepción del problema, el temor a los posibles efectos secundarios de la isoniazida^{25,26} y la existencia de elementos de desacuerdo o incertidumbre en las indicaciones, han disminuido la motivación del médico hacia la quimioprofilaxis antituberculosa, lo cual, por otra parte, influye negativamente en el cumplimiento del paciente²³. Además, la literatura médica ha hecho especial énfasis en las parcelas más controvertidas^{14,26} y, pese a que la aparición de efectos hepatotóxicos graves es consecuencia en muchos casos de una insuficiente monitorización y seguimiento de los pacientes que toman isoniazida²⁷, ha quedado la impresión de que la práctica de la quimioprofilaxis antituberculosa puede ser más perjudicial que beneficiosa, sobre todo en la población adulta²⁸.

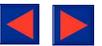
En más de la mitad de los casos de nuestro estudio en que se ofreció quimioprofilaxis existía el antecedente de

alcoholismo o hepatopatía, por lo que no parece que estas circunstancias influyeran en la decisión de prescribir isoniazida cuando se consideraba indicado, aunque sí pudieron influir en el rechazo o abandono prematuro de la medicación por parte del paciente. Ninguno de los pacientes que desarrollaron TB, habiéndose indicado previamente un curso completo de quimioprofilaxis, tomó isoniazida durante un tiempo considerado suficiente, lo cual se puede interpretar como un dato a favor de la prevención con isoniazida según las recomendaciones actuales.

La prevención, en el caso de la TB, tiene repercusiones tanto individuales, por la protección del individuo frente a la enfermedad, como sociales por la interrupción de la cadena de transmisión¹¹. Nuestros datos permiten distinguir varias causas que dificultan la aplicación de la quimioprofilaxis antituberculosa. En primer lugar, existieron individuos de riesgo que se encontraban fuera del sistema sanitario durante el período en que pudieron aplicarse medidas preventivas. En segundo lugar, aunque la mayoría de los pacientes se encontraba dentro del sistema sanitario, en un buen número de casos no se consideró la quimioprofilaxis antituberculosa y, en otros, aunque sí fueron evaluados no se siguieron las recomendaciones de los expertos. Por último, algunos pacientes no cumplieron con el tratamiento indicado. Probablemente, la dispersión asistencial producida en nuestro país durante los últimos años en materia de control de la TB²⁹ ha traído como consecuencia que los grupos más importantes, por el número de individuos que aportan y el riesgo de enfermar, como contactos o antiguos enfermos no tratados, no se beneficien de medidas preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1.359-1.374.
2. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.623-1.633.
3. CDC. Prevention and control of tuberculosis in US communities with at-risk minority populations. *MMWR* 1992; 41: 11.
4. Horne NW. Problems of tuberculosis on decline. *Br Med J* 1984; 288: 1.249-1.251.
5. De March P. El control y la profilaxis de la tuberculosis. Su aplicación actual en España. *Perspectivas. Arch Bronconeumol* 1988; 24: 151-156.
6. De March P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 463-472.
7. Caminero JA. Medidas básicas para el control de la tuberculosis en una comunidad. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 67-73.
8. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
9. De March P, Espinar A, Gatón A, Pina JM, Rey R, Vidal R. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 270-278.
10. Glassroth J, Bailey WC, Hopewell PC, Schecter G, Harden JW. Why tuberculosis is not prevented. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.236-1.240.
11. Iseman M, Edberg SC, Ellner JJ, Hadler J, Hand WL, Kubica GP et al. Improving methods for prevention of disease among infected. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134 (Supl): 413-414.
12. Light RW. Pleural disease. En: Bone RC, Petty TL, editores. *Year*



- book of pulmonary disease 1994. Chicago: Mosby-Year Book, 1994; 395-405.
13. Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Alonso JL, Daryanany RD, Carrillo T et al. Epidemiología de la enfermedad tuberculosa en la isla de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 8-13.
 14. Snider DE Jr. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 2-4.
 15. International Union Against Tuberculosis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis. *Bull WHO* 1982; 60: 550-564.
 16. Taylor WC, Aronson MD, Delbanco TL. Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid? *Ann Intern Med* 1981; 94: 808-813.
 17. Comstock GW. Evaluating isoniazid preventive therapy: the need for more data. *Ann Intern Med* 1981; 94: 817-819.
 18. Tsevat J, Taylor WC, Wong JB, Pauker SG. Isoniazid for the tuberculin reactor: take it or leave it. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 215-220.
 19. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1.288-1.295.
 20. Bass JB. Tuberculin test, preventive therapy, and elimination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 812-813.
 21. Caminero JA. Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 371-374.
 22. Snider DE Jr. Preventive therapy for tuberculosis infection: an intervention in need of improvement. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 355-356.
 23. Glassroth J. The physician's role in tuberculosis prevention. *Clin Chest Med* 1989; 10: 365-374.
 24. De March P. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 815-820.
 25. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 700-705.
 26. Snider De Jr, Caras GC. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 494-497.
 27. Iseman MD, Miller B. If a tree falls in the middle of the forest. Isoniazid and hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 575-576.
 28. Israel HL. Chemoprophylaxis for tuberculosis. *Respir Med* 1993; 81-83.
 29. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylá J, De March P, Moreno S et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 703-707.