

Pauta corta de isoniazida y rifampicina comparada con isoniazida para la infección latente de tuberculosis. Ensayo clínico aleatorizado

María Paloma Geijo^a, Carmen Rosa Herranz^a, David Vaño^a, Ángel Jesús García^b, Montserrat García^a y José Francisco Dimas^c

^aSección de Medicina Interna-Infecciosas. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca. ^cCentro de Salud Cuenca-1. Cuenca. España.

INTRODUCCIÓN. El objetivo principal del estudio fue comparar la adherencia y tolerancia de una pauta corta de 3 meses con una pauta estándar de 6 meses para el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

MÉTODOS. Ensayo clínico prospectivo, comparativo, aleatorizado y abierto de pacientes con derivado proteico purificado (PPD) positivo y criterios de tratamiento según normas de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), excluyendo infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La pauta I consistía en isoniazida (H) en dosis de 300 mg/día, 6 meses (6H) y la pauta II en isoniazida en dosis de 300 mg/día con rifampicina (R) 600 mg/día, 3 meses (3HR). Los pacientes fueron seguidos durante 5 años.

RESULTADOS. Se han incluido 105 pacientes, 9 rechazaron el tratamiento; 45 pacientes en la pauta I y 51 pacientes en la pauta II. Los 2 grupos eran comparables a nivel basal. La hepatotoxicidad (HTX) fue del 44% en el grupo 6H, y 29% en el grupo 3HR ($p = 0,07$). La HTX fue grave en 6,7% en pauta 6H y 5,8% en pauta 3HR; que obligó a suspender el tratamiento en el 4,4 y el 1,9%, respectivamente ($p = NS$). La proporción de pacientes que completaron el tratamiento fue 75,6% del grupo 6H, frente a 90,2% del grupo 3HR ($p = 0,05$). Sólo un paciente en el segundo mes de 6H presentó enfermedad tuberculosa.

CONCLUSIÓN. Una pauta corta de 3 meses con isoniazida y rifampicina favorece una mejor adherencia con menor número de abandonos que la pauta de isoniazida 6 meses en el tratamiento de la infección latente tuberculosa.

La tolerancia de las 2 pautas es similar.

Palabras clave: Infección tuberculosa latente. Isoniazida. Rifampicina. Ensayo clínico.

Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A randomized clinical trial

INTRODUCTION. The aim of this study was to compare the adherence to, and side effects of a 3-month short-course

Correspondencia: Dra. M.P. Geijo.
Medicina Interna-Infecciosas. Hospital General Virgen de la Luz.
Hermandad de Donantes de Sangre, 1. 16002 Cuenca. España.
Correo electrónico: mgeijo@sescam.jccm.es

Manuscrito recibido el 25-4-2006; aceptado el 14-12-2006.

300 Enferm Infect Microbiol Clin 2007;25(5):300-4

treatment for latent tuberculosis infection as compared to the standard 6-month course.

METHODS. Prospective, comparative, randomized, open trial including patients with a positive tuberculin skin test and appropriate criteria for treatment in accordance with the CDC guidelines, and excluding patients with HIV infection. Group I (6H) was assigned to isoniazid 300 mg per day for 6 months and Group II (3HR) was assigned to isoniazid 300 mg per day plus rifampin 600 mg per day for 3 months. The patients were followed up for five years.

RESULTS. A total of 105 patients were included, among which 9 refused treatment; 45 patients were placed in Group I and 51 patients in Group II. Both groups were comparable at baseline. Hepatotoxicity was 44% in Group 6H and 29% in Group 3HR ($P = 0,07$). Hepatotoxicity was severe in 6,7% of Group 6H and 5,8% of Group 3HR, requiring treatment interruption in 4,4% and 1,9%, respectively ($P = NS$). Among the total, 75,6% of patients in group 6H, and 90,2% in group 3HR completed the study treatment ($P = 0,05$). Tuberculous disease was detected in only one patient in the 6H group, occurring in the second month of treatment.

CONCLUSION. In the treatment of latent tuberculosis infection, a 3-month course of isoniazid plus rifampin resulted in better adherence and a lower percentage of discontinued treatments than a 6-month isoniazid course. Tolerance was similar in the two regimens.

Key words: Latent tuberculosis infection. Isoniazid. Rifampin. Clinical trial.

Introducción

La prevención de la reactivación de tuberculosis en contacto con un enfermo bacilífero a través del tratamiento de la infección latente tuberculosa (ILT) es un objetivo en la estrategia de eliminar la tuberculosis en España (actualmente es el segundo país de Europa Occidental en tasas). Estas personas tienen un riesgo potencial de desarrollar tuberculosis a lo largo de su vida de 5-10%. Siendo el riesgo mayor 2 años después del contacto bacilífero, en las edades extremas de la vida, y por deterioro inmunológico del huésped, indigentes o inmigrantes procedentes de países con alta endemia tuberculosa^{1,2}.

El tratamiento de la ILT requería mantener un tratamiento con isoniazida (H) entre 6 y 9 meses, lo que unido a

la situación de asintomático del infectado, hacía muy difícil lograr una buena adhesión al tratamiento, por lo que eran frecuentes incumplimientos y abandonos que cuestionaban el porcentaje de efectividad del mismo, y la adherencia adecuada es el factor más importante en la eficacia de una pauta. Esta circunstancia ha motivado la búsqueda de nuevas pautas más cortas para el tratamiento de la ILT, entre 2 y 4 meses con asociaciones de fármacos antituberculosos^{3,4}, que apuntaban eficacia comparable a la pauta de isoniazida. La pauta de 3 meses de isoniazida más rifampicina (R), que utiliza un único medicamento con los 2 fármacos asociados, era la más fácil de cumplir, y la asociación había sido recomendada por alguna sociedad⁵, por lo que nos planteamos realizar en nuestro medio un estudio comparativo de isoniazida más rifampicina durante 3 meses (3HR), frente a isoniazida durante 6 meses (6H), por ser ésta la más utilizada en el tratamiento de la infección latente tuberculosa en población general.

Métodos

Diseño y población de estudio

Ensayo prospectivo, aleatorizado, comparativo y abierto de los pacientes remitidos a la consulta externa de enfermedades infecciosas del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca desde otros servicios de nuestro hospital o bien desde los centros de atención primaria de nuestra provincia, para valoración de tratamiento de ILT. El área hospitalaria incluía en 1996, al comienzo del estudio, una población de 201.811 personas, con una prevalencia de tuberculosis de 16,22/100.000 habitantes⁶. El período de inclusión abarcó desde marzo de 1996 hasta junio de 2003. Nuestra consulta es referencia para tuberculosis en nuestra Área de Salud en coordinación con los Servicios de Epidemiología provinciales. Se utilizaron los criterios de inclusión de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 1990⁷: a) contacto reciente con pacientes con tuberculosis activa o evidencia radiológica de la tuberculosis previa y prueba de la tuberculina igual o superior a 5 mm; b) conversores de la prueba de la tuberculina; adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) o con enfermedades inmuno-depresoras (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, neoplasias, tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores), con prueba de la tuberculina igual o superior a 10 mm, y c) pacientes sin factores de riesgo con prueba de la tuberculina igual o superior a 15 mm y menos de 35 años de edad. Los criterios de exclusión fueron: a) infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), b) embarazo, c) tratamiento antituberculoso o quimioprofilaxis previa, d) hepatopatía activa, con transaminasa glutámico pirúvica (GPT) y/o transamnina glutámico oxalacética (GOT) mayor o igual a tres veces su valor normal, e) creatinina superior a 2 mg/l y f) contraindicación o alergia a alguno de los fármacos.

Aleatorización e intervenciones

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación de nuestro hospital. Una vez seleccionados los pacientes que reunían los criterios de inclusión y carecían de criterios de exclusión, fueron asignados a un tratamiento u otro utilizando sobres opacos, asignados en centro de referencia, con distribución en dos pautas: pauta I (6H): a los que se administró 300 mg/día de isoniazida, durante 6 meses y, pauta II (3HR): que recibieron 300 mg/día de isoniazida más 600 mg/día de rifampicina durante 3 meses. Las dosis se ajustaron por peso en los adultos con menos de 50 kg de peso (5 mg/kg de isoniazida y 10 mg/kg de rifampicina). Se solicitó el consentimiento informado a los pacientes.

A los pacientes que cumplían criterios de inclusión se les realizó un protocolo clínico y una analítica básica con hemograma y bioquímica. Se descartó enfermedad activa tuberculosa con radiografía de

tórax y baciloskopías y cultivo Löwenstein-Jensen de esputo y/o de otras muestras (de preferencia orina, si el paciente no expectoraba). A los pacientes asignados a la pauta 6H se realizaron controles de seguimiento clínicos y analíticos a los 15, 45, 90 días, 4,5 y 6 meses y a los pacientes incluidos en la pauta 3HR a los 15, 45 y 90 días, durante el tratamiento. Se utilizó como criterio de retirada la aparición de efectos secundarios graves que pusieran en peligro la vida del paciente y/o que no pudieran controlarse con tratamiento médico. Se consideró hepatotoxicidad (HTX) grave la elevación de GPT y/o GOT cinco veces por encima de su valor normal.

La adherencia al tratamiento se evaluó mediante entrevista clínica y recuento de comprimidos y envases. Se consideró cumplimentación adecuada cuando fue mayor del 85% del total del tratamiento.

Evaluación y variables de seguimiento

Las variables principales fueron la adherencia a cada uno de los regímenes y la causa de suspensión del tratamiento (voluntaria o por toxicidad –efectos adversos–), y como variable secundaria el desarrollo de tuberculosis. Una vez que se completó el tratamiento, el seguimiento clínico de los pacientes se realizó durante 5 años con controles anuales, incluyendo analítica y radiografía de tórax en todos los pacientes y determinaciones bacteriológicas si se sospechaba tuberculosis.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó partiendo de la hipótesis de trabajo de que la pauta corta sería mejor cumplimentada que la pauta larga y se estimó en 114 pacientes/grupo, asumiendo un intervalo de confianza del 95% y un error beta del 80%. Para el estudio de variables continuas se usaron las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, cuando no pudo asumirse la normalidad en la distribución de los datos. El análisis estadístico de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher cuando alguno de los valores esperados era inferior a 5. El grado de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$). Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 12.0.

Resultados

En el período de estudio referido se valoraron 105 pacientes que tenían criterios de tratamiento de ILT, y cumplían criterios de inclusión, de los que 9 pacientes (12,7%) rechazaron el tratamiento; 45 pacientes fueron asignados a la pauta I (6H) y 51 pacientes a la pauta II (3HR). No hubo diferencias en las características basales de los pacientes en cuanto a edad media, sexo, hepatopatía, alcoholismo ($> 80 \text{ g/día}$), ingesta previa de fármacos, como se indica en la tabla 1. La prueba de la tuberculina fue de $18,29 \pm 6,2 \text{ mm}$ en la pauta 6H, y de $18,2 \pm 5,5 \text{ mm}$ en la pauta 3HR ($p = 0,8$). Las condiciones que indicaron el tratamiento de ILT aparecen en la tabla 2 y tampoco exis-

TABLA 1. Características basales de los pacientes según pauta administrada

Características	Pauta 6H (n = 45)	Pauta 3HR (n = 51)	p
Sexo (varón)	22	31	0,2
Edad media	44,16	41,38	0,4
Ingesta de alcohol $> 80 \text{ g/día}$	15	15	0,5
Hepatopatía	13	10	0,3
Fármacos hepatotóxicos	9	15	0,3
PPD (mm ³)	18,29	18,02	0,8

6H: 6 meses de isoniazida; 3HR: 3 meses de isoniazida y rifampicina;
PPD: derivado proteico purificado.

TABLA 2. Motivo de indicación de tratamiento de infección latente tuberculosa

	Pauta 6H (n = 45)	Pauta 3HR (n = 51)	p
Contacto reciente	21	23	0,7
Radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis antigua	11	13	0,9
Personal sanitario	5	3	0,1
Tuberculosis primaria	2	4	0,7
Tratamiento con corticoides	1	3	0,6
ADVP	2	2	1,0
Diabetes mellitus	2	1	0,6
Inmigrante	1	2	1,0

6H: 6 meses de isoniazida; 3HR: 3 meses de isoniazida y rifampicina;
ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

TABLA 3. Efectos secundarios del tratamiento de infección latente tuberculosa

	Pauta 6H (n = 45)	Pauta 3HR (n = 51)	p
Efectos secundarios	23 (55%)	17 (33%)	0,04
Hepatotoxicidad	20 (44%)	15 (29%)	0,07
Hepatotoxicidad grave	3 (6,7%)	3 (5,9%)	0,8
Gastrointestinales	3 (6,7%)	5 (9,8%)	0,6
Cefalea	3 (6,7%)	1 (2%)	0,2
Alralgias	3 (6,7%)	1 (2%)	0,2
Toxicidad cutánea	1 (2,2%)	1 (2%)	0,9
Trombocitopenia	0	1 (2%)	0,2

6H: 6 meses de isoniazida; 3HR: 3 meses de isoniazida y rifampicina.

TABLA 4. Tolerancia y adherencia en función de la edad

Edad (años)	HTX grave (%) (p = 0,5)	Retirada por toxicidad (%) (p = 0,7)	Retirada voluntaria (%) (p = 0,3)
< 35	2,4	2,4	17,1
36-60	6,1	3,0	12,1
> 61	13,6	4,5	4,5

HTX: hepatotoxicidad.

TABLA 5. Desarrollo del estudio. Retiradas de tratamiento y evolución

	Pauta 6H	Pauta 3HR	p
Aleatorizados	53	56	
Comienzan tratamiento	45	51	
Retirada por toxicidad	2 (4,4%)	1(2%)	0,5
Retirada voluntaria	8 (17,8%)	4 (7,8%)	0,2
Completan tratamiento	34 (75,6%)	46 (90,2%)	0,05
Tiempo de seguimiento (meses)	40,82	45,03	0,3
Desarrollo tuberculosis	1 (2,2%)	0	0,1

6H: 6 meses de isoniazida; 3HR: 3 meses de isoniazida y rifampicina.

tían diferencias valorables entre los 2 grupos de pacientes. El contacto reciente con un paciente con enfermedad tuberculosa fue la más frecuente (46,7% en pauta I y en 45,1% pauta II) (p = 0,7).

Tolerancia

No presentaron ningún efecto secundario mientras recibían el tratamiento 19 pacientes (42%) de la pauta 6H y 34 pacientes (67%) de la pauta 3HR (p = 0,04). Los efectos secundarios leves que se reflejan en la tabla 3 aparecie-

ron en 20 pacientes (48%) de la pauta 6H y en 14 pacientes (27%) de la pauta 3HR y fueron, fundamentalmente: HTX leve, molestias gástricas y cefalea. No motivaron retirada de tratamiento, aunque una paciente de la pauta 6H que había presentado síntomas digestivos, controlados con antiácidos, retiró de forma voluntaria el tratamiento en el quinto mes. Hubo diferencia casi significativa (p = 0,07) entre la HTX producida en el grupo 6H, 20 pacientes (44%) y la producida en el grupo 3HR, 15 pacientes (29%), en ningún caso fue motivo de retirada de tratamiento.

Presentaron efectos secundarios graves (en concreto HTX grave) 6 pacientes, tres (6,7%) de pauta I (6H) y otros tres (5,8%) de pauta II (3HR) (p = 0,8); en 3 pacientes obligó a suspender el tratamiento: 2 pacientes (4,4%) del grupo 6H y un paciente (2%) del grupo 3HR, sin diferencia significativa (p = 0,5). En el grupo 3HR, un paciente suspendió el tratamiento por HTX grave a los 2,5 meses de tratamiento, y en el grupo 6H, en los 2 pacientes se detectó a los 2 meses de tratamiento. Los pacientes con efectos secundarios graves (HTX grave) presentaron una edad media (58 años) mayor que los pacientes sin HTX (40 años) y aumentó progresivamente su frecuencia con los percentiles de edad (p = 0,5); no había diferencia en cuanto a suspensión por toxicidad (tabla 4). La HTX grave estaba relacionada con toma previa de drogas hepatotóxicas (p = 0,02) y tendía a relacionarse con alcoholismo previo (p = 0,08); pero no había relación con hepatopatía previa (p = 0,8).

Adherencia

Finalizaron el tratamiento el 75,6% de los pacientes en el grupo 6H y 90,2% en el grupo 3HR, con diferencias en límite de significación (p = 0,05) (tabla 5). El abandono del tratamiento fue voluntario en 17,8% del grupo 6H, frente a 7,8% del grupo 3HR (p = 0,2). Un total de 7 de los 12 pacientes que abandonaron eran menores de 35 años (tabla 4).

Eficacia

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes ha sido de $40,82 \pm 21,84$ meses en el grupo 6H y de $45,03 \pm 19$ meses en el grupo 3HR (p = 0,3). Se detectó una tuberculosis pulmonar en un paciente de 72 años con indicación por enfermedad de base, en el segundo mes de tratamiento de tuberculosis latente con la pauta de isoniazida, que respondió bien al tratamiento de tuberculosis con la pauta estándar; no se detectó ningún caso de enfermedad tuberculosa en el resto de los pacientes durante el período de seguimiento posterior al tratamiento (tabla 5).

Discusión

En nuestra serie, el 97% del total de indicaciones de tratamiento de ILT han sido por tuberculosis autóctona (no inmigrante con sus mayores tasas⁸). En Castilla-La Mancha comenzó la coordinación del Servicio de Epidemiología con Atención Primaria en el año 2002 para realizar estudio de contactos, por lo que menos pacientes fueron enviados a la consulta hospitalaria, además durante el período de inclusión se ha producido un descenso de las tasas de tuberculosis, todo esto ha limitado el número de pacientes incluidos en nuestro estudio, que fue menor del esperado,

lo que debe ser considerado para la interpretación de los resultados.

En fechas recientes, las pautas cortas de tratamiento de infección latente tuberculosa, y en concreto la pauta de 3 meses de R + H (3RH), se han añadido a las guías españolas^{9,10}; en las guías americanas, figuraba la pauta R + Z durante 2 meses (2RZ)¹¹ de preferencia en pacientes VIH y contacto con paciente resistente a isoniazida, pero en el año 2003 esta pauta ha sido completamente desaconsejada para quimioprofilaxis, debido a la elevada frecuencia de hepatotoxicidad severa y muerte por insuficiencia hepática¹².

En nuestro estudio, la aceptación inicial del tratamiento controlado fue del 91,4%, equivalente a la de otros autores 91 y 83%^{13,14}, pero mayor que otros grupos que incluyen sólo pacientes ADVP, 37%¹⁵.

Respecto a la tolerancia, los efectos secundarios globales en la pauta 6H fueron mayores que en la pauta 3RH, aunque la mayoría fueron leves y no motivaron retirada de tratamiento; en otro estudio semejante al nuestro de Martínez Alfaro et al¹⁴, no hubo diferencia entre las 2 pautas, y la frecuencia fue menor de forma global, 34%, pero con más efectos secundarios gastrointestinales (13%) que en nuestro estudio.

En cuanto a la toxicidad hepática, clásicamente las pautas que incluían H + R era mayor que las de H sola, observado en un metaanálisis¹⁶, 2,73% frente a 0,5%, y en un multicéntrico americano¹⁷, con la pauta 2RZ, 26% frente a 16%, (diseño no aleatorio); pero no se ha comprobado en otros trabajos, como el de Gordin et al¹⁸, sin diferencia entre las pautas. En nuestro trabajo en cambio –como en otro multicéntrico de nuestra región en pacientes VIH¹⁹ comparando con 12H–, fue favorable al grupo 3HR y la explicación más probable es el mayor tiempo de exposición con la pauta 6H a fármacos potencialmente hepatotóxicos. Nuestra HTX global es mayor que en otros estudios comparando 9H con 3HR¹⁴ y 6H con 2RZ¹⁷; probablemente, entre otros factores, por mayor edad y realización de controles analíticos programados al 96% de nuestros pacientes. Hay también que destacar que cursó de forma asintomática en la mayoría, como se ha descrito en la literatura especializada²¹ y sólo la HTX grave obligó a suspender el tratamiento.

La HTX grave aumenta con la edad, aspecto ya valorado por nuestro grupo en tratamiento de enfermedad tuberculosa²² y descrito en tratamiento de infección latente por otros autores^{14,18} su frecuencia es semejante a otros estudios: 7% y 4%¹⁷.

Es importante resaltar que en nuestro estudio había una mejor cumplimentación de la pauta 3HR respecto a la pauta 6H –con riesgo 2,5 veces mayor de abandonar el tratamiento–, hecho ya corroborado en un estudio de nuestra región¹⁴ y en otro trabajo reciente en contactos de edad infantil²³. Comparando 2RZ con 6H en contactos, el grupo de Tortajada et al²⁴ también encontró mejor adherencia en el grupo 2RZ, pero el grupo de Jasmer et al¹⁷, no observó diferencia en la cumplimentación y además fue baja, 58,8%.

Con los datos de nuestro trabajo no se pueden ofrecer conclusiones respecto a la eficacia de las pautas, ya que la muestra no permite llegar a valorar diferencias significativas. Sin embargo, como en otros estudios publicados con anterioridad la incidencia de enfermedad tuberculosa en nuestros pacientes fue muy baja¹⁴. En pacientes inmuno-

deprimidos la eficacia en prevención de enfermedad tuberculosa es menor, tanto en pacientes con trasplante renal²⁵, como en pacientes VIH^{18-20,26}.

Por lo tanto, nuestros datos apoyan la seguridad y adherencia de una pauta corta con isoniazida más rifampicina como tratamiento de infección latente de la tuberculosis en la población general y su preferencia respecto a isoniazida en pacientes en que sea probable mala cumplimentación.

Adendum

Presentado parcialmente en 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Nice, April 1-4, 2006. A randomized trial of a short course with isoniazid plus rifampin in front of isoniazid during six months in latent tuberculosis infection. Vañó D, Geijo MP, Rosa C, Molina A, Pérez M and Dimas JF.

Conflictos de intereses

No existe conflicto de intereses con ninguno de los firmantes del estudio y el n.º de registro del ensayo es: ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT00397709.

Bibliografía

- Moreno S, Cobo J. Las múltiples caras del control de la tuberculosis. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:279-80.
- Khan K, Muennig P, Behta M, Graff J. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med*. 2002;347:1850-9.
- McNicol MW, Thompson H, Riordan JF, Forde E, Allen CJ. Antituberculous chemoprophylaxis with isoniazid-rifampin. *Thorax*. 1984;39:223-4.
- Girling DJ. 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.
- British Thoracic Society Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 1990;45:403-8.
- Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)*. 2000;114:530-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR*. 1990; 39 Suppl RR-8:9-12.
- Bran C, Gómez i Prat J, Cayla JA, García de Olalla P. Factors associated with latent tuberculous infection in immigrants less than 35 years old. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2006;24:322-5.
- Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:441-51.
- Aguado JM, Rufi G, García Rodríguez JA, Solera J. Protocolos clínicos SEMC. Tuberculosis. Profilaxis de Tuberculosis. Edición electrónica. Octubre 2003; 14-33. Disponible en: <http://www.semc.org/protocolos/clasicos/index.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000;49 (RR-6):1-51.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infectionUnited States, 2003. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:7359.
- Yuan L, Richardson E, Kendall PRW. Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk student in Toronto schools. *Can Med Assoc J*. 1995; 153:925-32.
- Martínez Alfaro E, Solera J, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, Sáez L. Cumplimentación, tolerancia y eficacia de una pauta corta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1998;111: 401-4.
- Portilla J, Jordá P, Esteban J, Sánchez-Payá J, Merino E, Boix V; y Grupo de Estudio Protocolo-INH. Tratamiento directamente observado de la infección tuberculosa latente: estudio comparativo de dos pautas con isoniazida. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:293-5.

16. Malcolm AS, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniacid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1991;99:465-71.
17. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al, for the Short-Course Rifampin and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:640-7.
18. Gordis F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, De Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA*. 2000;283:1445-50.
19. Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Lozano F, García MA, Díez F, et al. Ensayo clínico aleatorizado de tres pautas de quimioprofilaxis para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con anergia cutánea. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2003;21:287-92.
20. Martínez Alfaro E, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA, et al, y miembros del grupo GECMEI. Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el VIH. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:161-5.
21. Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1264-5.
22. Geijo MP, Martínez Medina C, Rosa C, Ruiz Ribó MD. Riesgo-beneficio del tratamiento de tuberculosis, en un hospital provincial con una sensibilidad alta de la baciloscopia. *An Med Intern*. 1999;16:59-64.
23. Van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:13-8.
24. Tortajada C, Martínez J, Sánchez F, Jiménez A, De Souza M, Balagué M, et al. Estudio comparativo de isoniazida frente a una pauta corta de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente. *Enf Emerg*. 2002;4:186-226.
25. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:99-108.
26. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293:2719-25.