

¿PUEDE ACORTARSE LA QUIMIOPROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS? A LA BÚSQUEDA DE UNA QUIMIOPROFILAXIS CORTA DE LA TUBERCULOSIS

P. de March Ayuela

Presidente del Comité de Expertos en Tuberculosis de Cataluña.
Ex-Director del Dispensario de Enfermedades del Tórax.
Barcelona.

La quimioprofilaxis (Qp) de la tuberculosis planteó desde sus comienzos, como un problema fundamental, las dificultades de su cumplimiento por falta de colaboración en pacientes libres de síntomas, a los que se exige mantener un año de medicación ininterrumpida. A este incumplimiento contribuye en muchas ocasiones la actuación de un médico poco interesado en motivar al paciente. Se trata de un problema universal por comprobarse entre un 10 % y un 80 % de abandonos prematuros; alcanza el 50 % en los casos aún bajo control de visitas a domicilio, en los países en desarrollo y en los suburbios de EE.UU. Este porcentaje de abandonos aumenta con el tiempo y con la edad del paciente sin que sea consecuencia de reacciones adversas, puesto que también ocurre en los casos placebo^{1,3}. En EE.UU disminuyen además las indicaciones de Qp debido al temor de la hepatotoxicidad y falta de motivación incluso en el 7,5 % de los casos de alto riesgo entre 1974 y 1980⁴ y en los contactos convivientes que la inician desde el 41 % en 1970 a sólo el 27 % en 1982⁵. En 1984, únicamente el 57 % de los contactos infectados iniciaron la Qp y el 25 % de ellos no completaron el preceptivo año de medicación, con sólo un cumplimiento del 43 %⁶. Una encuesta entre médicos a los que se indicó Qp demuestra su falta de convicción sobre el proceder; el 36 % no completaron el año prescrito y el 27 % menos de seis meses⁷.

La frustración de estos resultados se intentó mejorar reduciendo su duración a seis meses en los infectados sin factores de riesgo⁸⁻¹². Ninguno de cuatro expertos pediatras consultados en EE.UU abogó por los 12 meses recomendados por la American Academy of Pediatrics¹³. Pero, aún simplificando estos seis meses mediante régimen bisemanal con dosificación adecuada y supervisada, únicamente el 28 % de los marginados sin hogar cumplieron los seis meses¹⁴.

Interesa puntualizar al respecto que existe acuerdo general que el rendimiento de la isoniazido-profilaxis es inversamente proporcional a su duración, siendo óptimo con un año, más tiempo no proporciona beneficios adicionales; con bajo riesgo probablemente son efectivos seis meses, pero menos tiempo es inaceptable^{2,3,10,11,15-17}.

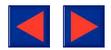
A pesar de que las encuestas sobre los 28 departamentos metropolitanos con mayor número de casos de tuberculosis, señalan que virtualmente todos siguen las recomendaciones de la American Thoracic Society, Centers for Disease Control y US Public Health Service¹⁸, un examen sobre 279 bacilíferos evidencia que por diversos motivos únicamente se les había ofrecido Qp en el 6 %, y en el 11 % de los 98 con factores de riesgo¹⁹.

En España con la restrictiva duración de seis meses improvisada en 1965, las estimaciones oficiosas aceptaron un cumplimiento alrededor del 40 %²⁰. Pero una encuesta retrospectiva sobre 732 funcionarios a los que se había indicado esta Qp, reveló un cumplimiento que no superó el 22 %²¹.

Partiendo de estas realidades, la irrupción de la quimioterapia corta de seis meses, planteó además la incongruencia práctica de tener que doblar la duración de la Qp en los contactos familiares de los enfermos, lo que se intenta paliar argüiendo que solo se administra un fármaco para reducir efectos adversos. Tan poco coherente situación, justifica los métodos para reducir el tiempo y poder lograr asimismo una Qp corta, cuyo problema requiere la respuesta a tres cuestiones: ¿Cuánto tiempo puede acortarse?, ¿Cuáles son los fármacos más idóneos? y ¿Cuántos fármacos son necesarios?

Para responder a tales desafíos se dispone de muy pocas realidades clínicas y experimentales. Se han efectuado especulaciones para encontrar un fármaco más efectivo y menos tóxico que la isoniazida, con alrededor del 1 % de hepatitis; descubrir fármacos de liberación lenta e implantables en la piel con riesgo de

Recibido el 17.4.1991 y aceptado el 29.4.1991
Arch Bronconeumol 1991; 27:210-213



toxicidad; incorporar medicamentos en los liposomas o conjugarlos con anticuerpos monoclonales específicos dirigidos al bacilo extracelular o capaces de actuar sobre los macrófagos conteniendo bacilos, así como regímenes multifármacos inferiores o iguales a tres meses²². Como introducción más realista, interesa exponer los resultados, obtenidos en dos experiencias sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en enfermos con frotis y cultivos negativos. En Hong Kong se pudo comprobar que dos meses de estreptomina, isoniazida, rifampicina y pirazinamida (2 SHRZ) en 161 casos, proporcionaba un 11 % de recidivas a los cinco años de observación; tres meses del mismo régimen diario o alterno, solamente el 6,7 % en dos experiencias con un total de 709 pacientes controlados, y únicamente el 3,7 % de recidivas con cuatro meses alternos en 325 casos. Estos resultados son concluyentes cuando se comparan con el 57 % de tuberculosis activas comprobado en 173 controles^{23*}. El grupo de Arkansas ha tratado a 414 enfermos con cultivo negativo con régimen de un mes diario de isoniazida y rifampicina y tres meses bisemanales, con solamente el 1,2 % de recidivas, en una observación promedio de 44 meses (límites 3 a 78 meses)²⁴.

De ambos estudios se desprende que en enfermos con poblaciones bacilares reducidas, es suficiente un tratamiento con dos o cuatro fármacos durante tres o cuatro meses para prevenir la eclosión de la enfermedad bacilífera.

Sobre Qp corta sólo se han publicado cuatro experiencias con resultados valorables superiores a dos años de observación:

1) En Gran Bretaña se trataron durante tres meses con isoniazida y rifampicina a 296 niños en contacto y adultos emigrantes, con buena tolerancia y cumplimiento (2 % de abandonos). Su seguimiento con un promedio de 28 meses (límites 18 a 42), sólo comprobó tres fracasos en hermanas que no habían sido buenas cooperadoras²⁵. Partiendo de estos resultados, el método ha sido aplicado extensamente en Gran Bretaña y es recomendado por la British Thoracic Society¹².

2) En Hong Kong²⁶ se ha efectuado una experiencia multirrégimen sobre 345 silicóticos seguidos durante cinco años: 89 tratados con rifampicina durante tres meses proporcionan 19 % de enfermos con tuberculosis activa, porcentaje que solo reduce a la mitad el 38 % observado en los 90 placebo. La asociación isoniazida y rifampicina durante tres meses en 77 casos, no mejora el resultado al presentar el 25 % de fracasos. El grupo a comparar de 89 que reciben isoniazida durante seis meses aporta un 22 % de fracasos cuando con un año de medicación había una protección del 80 %-92 %^{27,28}.

3) Interesante aportación es la realizada por Grecia sobre convertidores jóvenes observados durante cuatro años. El mejor resultado corresponde al régimen iso-

niazida y rifampicina durante dos meses (un solo fracaso entre 105 prevenidos); superior a seis meses de rifampicina sola (un fracaso sobre 45). Resultados intermedios se obtienen con rifampicina y etambutol tres meses (un enfermo entre 80), y pirazinamida con isoniazida tres meses (un enfermo sobre 50). Se concluye que dos fármacos durante dos o tres meses proporcionan protección satisfactoria contra la enfermedad²⁹.

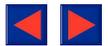
4) En Sudáfrica se realiza un extenso ensayo sobre niños infectados de 16 escuelas primarias, cuyos primeros resultados solo valoran la influencia de la Qp sobre la reacción tuberculínica. Incluye 585 niños que reciben isoniazida y rifampicina dos meses; 576 con isoniazida, protionamida y disulfona cuatro meses; un grupo comparativo de 595 con isoniazida y etambutol seis meses y 573 controles que reciben placebo. Comprueban mediante controles de orina un cumplimiento no inferior al 80 %, ausencia de reacciones adversas y solo un enfermo de tuberculosis activa entre los 1.756 tratados y seguidos dos años³⁰.

EE.UU. que siempre había rechazado la asociación de fármacos para la Qp^{17,31}, tiene en curso un protocolo que comprende 108 casos tratados dos meses con rifampicina y pirazinamida con seis reacciones adversas; 103 con rifampicina cuatro meses sin ninguna, y un grupo comparativo de 105 con isoniazida sola durante seis meses con una reacción adversa. Se trata de resultados preliminares, pero en los tres grupos hay un tercio de incumplimientos³².

De estos ensayos puede concluirse el fracaso de la Qp acertada en situaciones de alto riesgo (silicóticos) y probable aceptación para la prevención en niños y jóvenes recién infectados mediante asociaciones con dos fármacos durante dos o tres meses. Se trata de resultados limitados en el tiempo que no son comparables a las experiencias con un año de isoniazida que superaron los 19 años de observación³³.

Determinar cuales pueden ser los mejores fármacos para una Qp corta, obliga a recordar que el infectado presenta en realidad una tuberculosis subclínica con una población bacilar muy reducida (inferior a 10⁵) que no se halla en multiplicación activa³⁴. Sin embargo, conocemos poco el mecanismo de actuación de los fármacos sobre la biología del bacilo²². La indudable y bien demostrada acción de la isoniazida en la Qp resulta difícil de comprender cuando se considera que solo es bactericida sobre el bacilo en crecimiento activo. Se comprobó sin embargo que logra destruirlo o reducirlo en número suficiente para permitir que las defensas del huésped eliminen a los supervivientes, protegiéndole de por vida, de no producirse una nueva infección exógena^{15,33}. Cabe suponer que actúe en las fases en que el bacilo durmiente presente alguna actividad metabólica, lo que resulta difícil de aceptar en antiguos infectados, especialmente fibróticos³⁴. También se pretende atribuir a la isoniazida una débil capacidad esterilizante sobre bacilos que no se multiplican activamente³⁵. Ambas actuaciones justifican la necesidad de una prolongada administración de 6-12 meses.

*Como referencia comparativa al respecto, en Dinamarca solo llegan a tener cultivo positivo el 29 % de este tipo de enfermos y no aconsejan administraciones Qp. (Norregard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonar tuberculosis. Tubercle 1990; 71: 35-38.



Mientras no se encuentre el fármaco ideal para la Qp corta, se ha señalado que la aconiazida es menos tóxica que la isoniazida^{31,36} y que el derivado de la rifampicina, el FCE 22250, tiene mayor capacidad esterilizante³⁷. Pero en el presente se justifican asociaciones de fármacos más potentes que los existentes al inicio de la Qp, administrando isoniazida y PAS o isoniazida y etambutol³⁸⁻⁴³. Los ensayos en curso incluyen dos fármacos con fuerte acción esterilizante sobre los bacilos en reposo metabólico o bien en lento o intermitente crecimiento, como la rifampicina con actuación sobre el bacilo extracelular, o la pirazinamida sobre el intracelular⁴⁴, puesto que bien solas o asociadas con la isoniazida pueden acortar la Qp. De tales posibles asociaciones se realizan reservas para la isoniazida con pirazinamida, porque su efecto resulta antagónico en el ratón⁴⁵⁻⁴⁶. La más práctica, puesto que ya se dispone de preparados farmacéuticos, es la isoniazida con rifampicina, si bien debe considerarse su toxicidad en personas no enfermas, a tenor de la inducción enzimática de la rifampicina sobre los metabolitos hepatotóxicos de la isoniazida, en especial de la mono-acetilhidrazina. La mejor asociación teórica es la rifampicina con pirazinamida, si se acepta que la pirazinamida incrementa la actuación esterilizante de la rifampicina al actuar sobre los bacilos intracelulares, según se ha demostrado en el ratón cuya población bacilar es intramacrofágica. Sin embargo, se desconoce si en el hombre el bacilo persistente está en situación extracelular, por lo que la pirazinamida puede no ser capaz de incrementar la actividad de la rifampicina⁴⁷. Existe acuerdo por ello en que son necesarios estudios clínicos que demuestren que esta asociación resulta superior a la rifampicina sola.

La aceptación de una asociación de dos fármacos puede resolver la urgente cuestión de la indicación de la Qp en los infectados por el VIH, dada la frecuente imposibilidad de conocer la existencia de lesiones extrapulmonares, que alcanzan el 16,2 % en los enfermos de SIDA en España⁴⁸, e incluso la de bacilíferos con radiografía de tórax normal en el 12,3 %⁴⁹, con lo que evita el injustificable riesgo de monoterapia sobre tuberculosis activa. Se trata de un grupo de enfermos del máximo riesgo tributarios en el presente de isoniazido-profilaxis durante un año, cuyo incumplimiento suele ser la norma.

Dado que toda asociación de fármacos implica un mayor riesgo de toxicidad, su aplicación en la Qp obliga a una más estricta limitación de indicaciones, siendo esta precisamente la actual orientación de la Qp en EE.UU, país paladín desde 1961 de una aplicación masiva sobre todos los reactores a la tuberculina, aun sin ningún factor de riesgo en menores de 35 años⁵⁰, que llegó a ampliarse hasta los 45 años⁵¹ y se propuso hasta los 50⁵². La extensa y desabrida polémica surgida a partir de 1981 sobre la relación beneficio/riesgo de hepatitis por isoniazida^{35,53-55}, ha finalizado dando la razón a quienes parecían perdedores, puesto que no sólo se ha rechazado toda Qp en simples reactores mayores de 20 años, sino que finalmente se ha abandonado cualquier indicación que no pertenez-

ca a grupos de alto riesgo o en inmigrantes, minorías étnicas y residentes de larga estancia⁵⁶. Al propio tiempo se han estimado las críticas al concepto de convertor establecido por la American Thoracic Society en 1974, lo que añade una importante restricción en los criterios para definir a los convertores⁵⁶⁻⁶⁰. En Europa la Qp nunca ha sido aplicada extensamente, limitándose sus indicaciones a los casos de alto riesgo (contactos íntimos, convertores y fibróticos) al margen de los inmigrantes, por considerar que tiene un impacto muy reducido sobre la epidemiología de la tuberculosis^{61,62}.

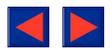
Por lo que se refiere a España, es posible afirmar que su retraso en la eliminación de la tuberculosis no obedece a la reducida indicación de Qp y a su mal cumplimiento, como estiman algunos servicios de Medicina Preventiva, sino que es consecuencia fundamental de una incorrecta quimioterapia, que no ha sido capaz de obtener la curación práctica del 100 % de los enfermos. Su decisiva actuación y la única a nuestro alcance, hubiese logrado incrementar el riesgo anual de infección desde el 4-5 %, hasta porcentajes superiores al 10 %, como han logrado los países donde se ha aplicado correctamente.

El verdadero problema para conocer las indicaciones de la Qp radica, como se ha expuesto repertidamente, en nuestra incapacidad para poder identificar aquellos infectados destinados a desarrollar la enfermedad activa^{22,31}.

La conclusión de cuanto queda expuesto permite estimar que en un futuro no lejano se logrará una Qp corta de sólo dos o tres meses de duración, mediante una asociación de dos fármacos con fuerte capacidad esterilizante. Situación que ya se acompaña actualmente de una importante limitación de sus indicaciones a los infectados con mayor riesgo. Esta asociación de dos fármacos debe ya ser considerada en la Qp de los coinfectados por el *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH ante el riesgo de administrar una monoterapia en lesiones desconocidas de tuberculosis activa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dash LA, Comstock GW, Flynn JPG. Isoniazid preventive therapy. Retrospect and prospect. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 1.039-1.049.
2. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982; 60: 555-564.
3. Comstock GW. New data on preventive treatment with isoniazide. Editorial. *Ann Intern Med* 1983; 98: 663-665.
4. Reichamn LB. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis. *JAMA* 1987; 257: 1.278.
5. Farer LS. The current status of tuberculosis control efforts. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 402-407.
6. Miller B, Snider DE. Physician noncompliance with tuberculosis preventive measures. Editorial. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1-2.
7. Geiseler PJ, Nelson KE, Crispin RG. Tuberculosis in physicians. Compliance with preventive measures. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 3-9.
8. Glasser D. Superiority of six months duration of isoniazid to twelve months in the programatic chemoprevention of tuberculosis in low-risk tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: A 199.
9. Comstock GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin



- reactors: maximizing benefits, minimizing risks. Editorial. *JAMA* 1986; 256: 2.729-2.730.
10. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different duration of chemotherapy. *JAMA* 1986; 255: 1.579-1.583.
 11. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 355-363.
 12. 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: 403-408.
 13. Grossman M, Hopewell PhC, Jacobs RF, Kending EL, Smith MN. Consensus: management of tuberculin-positive children without evidence of disease. *Pediatr Inf Dis* 1988; 7: 243-246.
 14. Nazar V, Oberle M, Nolan C. Results of a directly-observed, intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A 438.
 15. Farer LS. Chemoprophylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 102-107.
 16. Citron KM. Control and prevention of tuberculosis in Britain. *Br Med Bull* 1988; 44: 704-716.
 17. Centers for Disease Control. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1989; 38: 1-25.
 18. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major Metropolitan Health Departments in the United States. IV. Standards in 1988. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1.350-1.355.
 19. Glassroth J, Bailey WC, Hopewell PC, Schechter G, Harden JW. Why tuberculosis is not prevented. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.236-1.240.
 20. Criado A. Quimioprofilaxis. *Arch Bronconeumol* 1971; 8: 505-510.
 21. March Ayuela P de: El control y la profilaxis de la tuberculosis. Su aplicación actual en España. *Perspectivas. Arch Bronconeumol* 1988; 24: 151-156.
 22. Iseman M, Edberg SC, Ellner JJ et al. Improving methods for prevention of disease among the infected. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 413-414.
 23. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre Madras/British Medical Research Council. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative. Results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 871-876.
 24. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear- and culture-negative pulmonary tuberculosis, four-month short-course chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 867-870.
 25. Mc Nicol MW, Thompson H, Riordan JF, Forde E, Allen CJ. Antituberculous chemoprophylaxis with isoniazid-rifampicin. *Thorax* 1984; 39: 223-224.
 26. Girling DJ. Double blind controlled trial of chemoprophylaxis against tuberculosis in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A 438.
 27. Mónaco A. Antituberculosis chemoprophylaxis in silicotics. *Bull Un Intern Tuberc* 1964; 35: 51-54.
 28. Smith, citado por Zorini OA en: La quimioprofilaxis antituberculosa et ses rapports avec la BCG. II Congreso Europeo de Enfermedades del Tórax, Bilbao 1975.
 29. Kapetaneas St, Rapti A, Arapis I, Chrisiotis Chr, Anagnostopulo U. Short-term chemoprophylaxis. Experience in Greece. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: A 437.
 30. Felten MK, Merwe CA van der. Random variation in tuberculin sensitivity in schoolchildren. Serial skin testing before and after preventive treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.001-1.006.
 31. Snider DE, Farer LS. Preventive therapy for tuberculous infection: An intervention in need of improvement. Editorial. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 355-356.
 32. Geiter LJ, O'Brien RJ, Kopanoff DE. Short-course preventive therapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A 437.
 33. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan eskimos: A final report of the Betel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 827-830.
 34. Grosset J. Regímenes actuales y nuevas drogas en quimioterapia y quimioprofilaxis de la tuberculosis. *Brol Un Intern Tuberc Enf Resp* 1990; 65: 95-99.
 35. Tsevat J, Taylor WC, Wong JB, Pauker SG. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1.247-1.248.
 36. Held HR, Landi S. Binding of toxic metabolites of isoniazid by aconiazide. *J Pharm Sci* 1980; 69: 1.284-1.287.
 37. Mitchison JM, Mitchison DA. *In vitro* observations on the suitability of new rifampycins for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle* 1987; 68: 183-193.
 38. Scottish Thoracic Society. A controlled trial of chemotherapy in pulmonary tuberculosis of doubtful activity: Five year follow-up. *Tubercle* 1963; 44: 39-46.
 39. Lotte A, Hatton F, Perdrizet S, Rouillon A. Chimioprofilaxie des tuberculoses primaires de l'enfant et de l'adolescent en France. *Bull WHO* 1964; 31: 223-245.
 40. British Thoracic and Tuberculosis Association. Chemoprophylaxis against tuberculosis in Britain. *Tubercle* 1973; 54: 309-31.
 41. Hsu KHK. La isoniazida en la prevención y tratamiento de la tuberculosis. Estudio de 20 años de duración referente a la eficacia en los niños. *JAMA* 1975; 1: 21-24 Ed. Esp.
 42. Grzybowski S, Galbraith JD, Dorken E. Chemoprophylaxis trial in Canadian eskimos. *Tubercle* 1976; 57: 263-269.
 43. Grzybowski S, Ashley MJ, Pinkus G. Chemoprophylaxis in inactive tuberculosis: long-term evaluation of a Canadian trial. *Can Med Ass J* 1976; 114: 607-611.
 44. Stead WW, Dutt AK. Changing faces of clinical tuberculosis. En: *Mycobacterium tuberculosis. Interaction with the immune system.* 371-388. Ed. M Bendinelli, H Friedman. Plenum Press. New York and London, 1988.
 45. Lecouer HF, Truffot-Pernot Ch, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampicin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1988; 140: 1.189-1.193.
 46. Grosset JH, Lecouer HF, Truffot-Pernot Ch. Pyrazinamide in the chemoprophylaxis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1.467.
 47. Mitchison DA. Pyrazinamide in the chemoprophylaxis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1.467.
 48. Anónimo. Vigilancia del SIDA en España. Situación a 21 de diciembre de 1990. Segunda parte. *Bol Microbiol Sem* 1990; 49-50: 1-3.
 49. Navarro V, Guix J, Juan G et al. Tuberculosis pulmonar con radiografía de tórax normal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Inf Microbiol Clin* 1991; 9: 26-29.
 50. American Thoracic Society. Preventive therapy of tuberculous infection. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 371-378.
 51. Comstock GW, Edwards PhQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1974; 111: 573-577.
 52. Rose DN, Schechter CB, Silver AL. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis. A decision analysis for low-risk tuberculin reactors. *JAMA* 1986; 256: 2.709-2.713.
 53. Taylor WC, Aronson MD, Delbanco TL. Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid? *Ann Intern Med* 1981; 94: 808-813.
 54. Tsevat J, Taylor WC, Wong JB, Pauker SG. Isoniazid for the tuberculin reactor: Take it or leave it. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 215-200.
 55. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one State. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 700-705.
 56. Centers for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee for elimination of tuberculosis. *MMWR* 1990; 39: RR-8: 9-12.
 57. Stead WW. Tuberculin conversions: True or false? *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 171.
 58. March-Ayuela P de. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 815-820.
 59. Sepúlveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RV. The influence of Calmette-Guérin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 24-28.
 60. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 275-277.
 61. Styblo K. Impact of chemoprophylaxis and BCG vaccination on the overall tuberculosis situation. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 410.
 62. British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in Britain: and updated code of practice. *Br Med J* 1990; 300: 995-999.