

## Comentarios en torno a la quimioprofilaxis antituberculosa en sujetos infectados por el VIH

**E**n todo el mundo se ha observado el impacto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sobre la tuberculosis.<sup>1</sup> La infección por el VIH se ha identificado como el factor de riesgo más importante para que la tuberculosis latente progrese a enfermedad activa. En México, ambos padecimientos constituyen problemas importantes de salud pública.

La tuberculosis sigue siendo endémica,<sup>2</sup> su incidencia se ha incrementado en los últimos 10 años<sup>3</sup> y se estima que su tasa real es de 50 casos por cada 100,000 habitantes,<sup>4</sup> aunque es mucho mayor entre los grupos sociales que viven en condiciones de hacinamiento, con ingresos familiares bajos, analfabetismo y poco acceso a los servicios de salud.<sup>2</sup> Además, aun cuando la infección por el VIH no tiene la misma magnitud que en otras regiones, se ha ido extendiendo hacia poblaciones con prácticas heterosexuales de zonas rurales.<sup>5</sup> La interacción entre la tuberculosis y el VIH/SIDA se ha reflejado en la alta frecuencia de diagnósticos de la enfermedad en pacientes con SIDA, en quienes constituye la tercera infección en importancia, después de la candidiasis y la neumonía provocada por *Pneumocystis carinii*.<sup>6</sup> La frecuencia de tuberculosis reportada en pacientes con SIDA en series hospitalarias va de 7.7 a 50%;<sup>7-9</sup> es mayor en personas de estratos socioeconómicos bajos y con frecuencia no se diagnostica durante la vida del paciente.<sup>8,9</sup> La frecuencia de tuberculosis en nuevos pacientes infectados por el VIH-1 es de 3.1%,<sup>10</sup> varias veces por arriba de la incidencia reportada en donadores de sangre (0.05 a 0.09%).<sup>5</sup>

Con base en los datos anteriores, resulta muy apropiada la inclusión en este número de dos artículos<sup>11,12</sup> que revisan diferentes ensayos clínicos realizados con el propósito de evaluar la eficacia de la quimioprofilaxis antituberculosa en sujetos infectados por el VIH. La quimioprofilaxis antituberculosa se refiere al uso de la isoniácida u otros esquemas de antimicrobianos con el fin de esterilizar los focos de infección por *Mycobacterium tuberculosis* latente y evitar la progresión a tuberculosis activa. Los dos metanálisis referidos incluyen estudios aleatorizados controlados en los que se evaluó la eficacia para prevenir la tuberculosis utilizando el tratamiento con isoniácida comparado con placebo.

Bucher y col. relatan que al reunir los siete estudios referidos se analizaron los datos correspondientes a 2,367 sujetos que recibieron isoniácida y 2,162 pacientes que tomaron placebo o control. Wilkinson y col. examinaron también cuatro estudios de los incluidos en el análisis de Bucher y col. La diferencia entre ambos metanálisis consiste en que Wilkinson y col. analizaron sólo estudios publicados, mientras que Bucher y col. incluyeron también resúmenes enviados a congresos y un estudio en proceso. Los autores de estos metanálisis concluyen que, en conjunto, estos estudios demuestran que la administración de isoniácida es eficaz para disminuir la incidencia de tuberculosis en sujetos infectados por el VIH. Dicha disminución fue de 42%<sup>11</sup> y 43%.<sup>12</sup> También precisan que los datos disponibles advierten que la eficacia es más notable en sujetos reactivos a la prueba tuberculínica (PPD), e indican que la información no permite hacer conclusio-

nes en cuanto a la eficacia en sujetos no reactivos a la PPD, a su vigencia a largo plazo para prevenir la tuberculosis o a su incidencia en la mortalidad.

Los primeros estudios que señalaron la eficacia de la administración de isoniácida se publicaron en 1989, en un estudio observacional que se ha convertido ya en un clásico y en el cual Selwyn y col.<sup>13</sup> informaron acerca del mayor riesgo para los pacientes infectados por el VIH de padecer tuberculosis, así como la menor incidencia de esta enfermedad entre sujetos que recibían isoniácida. Sin embargo, los resultados preliminares de estudios que reportaban ya una utilidad de la isoniácida se publicaron a partir de 1992.<sup>14,15</sup> Con base en esos estudios iniciales, nuestro grupo interrumpió uno de los estudios revisados en los artículos que se comentan,<sup>16</sup> en el cual se comparaba la administración de isoniácida con placebo durante 12 meses.

Las pruebas a favor de la administración de isoniácida han sido tan convincentes que han suscitado controversia en torno a un estudio publicado recientemente,<sup>17</sup> en el cual se incluyó un grupo placebo para evaluar diferentes esquemas de quimiopprofilaxis antituberculosa.<sup>18,19</sup> La fortaleza de las pruebas es tal que en la actualidad no resulta ético incluir grupos placebo en ensayos clínicos sobre quimiopprofilaxis antituberculosa.

Por lo tanto, una de las conclusiones que se pueden extraer de estos estudios, desde un punto de vista práctico, es que la quimiopprofilaxis antituberculosa a base de isoniácida es útil en sujetos infectados por el VIH para disminuir la incidencia de la tuberculosis, sobre todo en los reactivos a la tuberculina que se desenvuelven en ambientes con alta prevalencia de tuberculosis. Esta disminución alcanza alrededor del 40%, en comparación con sujetos que no reciben este tratamiento. El uso de la quimiopprofilaxis antituberculosa se recomienda en diferentes guías de tratamiento<sup>20</sup> y normas oficiales<sup>21,22</sup> de México y Estados Unidos,<sup>23,24</sup> así como en las recomendaciones elaboradas por la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis que se aplican en todo el mundo.<sup>25</sup>

En febrero de 1998 el Programa Global de la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud y ONUSIDA convocaron una reunión para revisar los datos disponibles en torno a la quimiopprofilaxis antituberculosa en sujetos infectados por el VIH y actualizar las recomendaciones.<sup>26</sup> Si bien no se modificó el contenido de éstas, se realizaron algunos señalamientos importantes que vale la pena retomar.

La OMS y ONUSIDA señalan que los prerequisites para administrar quimiopprofilaxis antituberculosa en sujetos infectados por el VIH incluyen los siguientes:

1. Adecuada capacidad para proporcionar consejería sobre el VIH.
2. Personal de salud capacitado adecuadamente.
3. Interrelación entre la atención a las personas infectadas por el VIH y las que padecen tuberculosis.
4. Capacidad para proporcionar tratamiento a los pacientes con tuberculosis.

De acuerdo con estos requisitos se recomienda que la quimiopprofilaxis antituberculosa:

1. Sea un componente de la atención integral que se proporcione a personas infectadas con VIH/SIDA.
2. Se administre sólo en unidades en las que se puedan excluir los casos de tuberculosis activa y se asegure que exista supervisión adecuada para detectar la aparición de efectos colaterales, cuidar el apego al tratamiento y vigilar los síntomas compatibles con tuberculosis. Es importante subrayar este aspecto, ya que la isoniácida administrada como único medicamento constituye un tratamiento inadecuado (monoterapia) para la tuberculosis y puede provocar tuberculosis resistente. La OMS recomienda la administración de isoniácida (5 mg/kg, máximo 300 mg diariamente) autoadministrado durante seis meses. Los pacientes deben citarse mensualmente para proporcionarles el medicamento necesario de cada mes. En caso de interrupción del tratamiento, se puede reiniciar el esquema con el objetivo de que el individuo reciba seis meses de isoniácida durante un año. Si bien no se considera necesaria la supervisión periódica mediante laboratorio de todos los pacientes, se recomienda informar a éstos acerca de los síntomas de hepatitis (anorexia, dolor abdominal, náusea, vómito, cambio de color de orina o heces e ictericia) e indicarles que deberán interrumpir el tratamiento en caso de sufrir alguno de estos síntomas.
3. Se debe proporcionar información sobre la tuberculosis y su prevención a las personas infectadas por el VIH.
4. Se debe proporcionar en unidades que cuenten con consejería y pruebas de VIH en forma voluntaria y confidencial.
5. La prioridad de los programas de prevención y control sigue siendo la detección y cura de los casos de tuberculosis.

6. El abastecimiento de medicamentos antituberculosos debe estar a cargo de los programas respectivos, para evitar el desarrollo de resistencia.

A pesar de todo, persisten dudas en torno a diferentes aspectos de la quimioprofilaxis antituberculosa. Algunas de ellas se comentan a continuación.

#### **¿QUÉ TIPO DE TUBERCULOSIS SE PUEDE PREVENIR CON LA QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA?**

La quimioprofilaxis antituberculosa es eficaz para prevenir la reactivación de la tuberculosis latente. Los individuos infectados por el VIH tienen mayor riesgo de padecer el tipo de tuberculosis que se adquiere por transmisión exógena;<sup>27</sup> ante esta variedad de la enfermedad la isoniacida sólo es eficaz mientras se administra y no después del tratamiento. Pero, al parecer, la mayor parte de los casos de tuberculosis activa en nuestro medio son consecuencia de la reactivación de la tuberculosis latente.

En un estudio realizado en una zona suburbana de Veracruz encontramos que dos terceras partes de los casos de tuberculosis identificados en el área correspondían a tuberculosis de reactivación,<sup>28</sup> hallazgos similares a los observados en otros estudios.<sup>29</sup> Por lo tanto, es importante señalar que la quimioprofilaxis es útil frente a la tuberculosis de reactivación y, en la medida en que sea más frecuente la tuberculosis de transmisión exógena, su eficacia disminuirá.

#### **¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA QUIMIOPROFILAXIS PARA PREVENIR LA TUBERCULOSIS EN SUJETOS INFECTADOS POR EL VIH CON PPD NEGATIVA?**

No se ha logrado establecer la eficacia de la quimioprofilaxis antituberculosa para prevenir la tuberculosis en sujetos con PPD negativa. En los dos metanálisis que se comentan se observó una tendencia hacia un efecto protector en sujetos con PPD negativa o anérgicos; sin embargo, no hubo significación estadística. La falta de eficacia en este grupo pudiera explicarse por varias razones: porque la tuberculosis es de transmisión reciente, por la malabsorción de la isoniacida por el intestino del paciente o debido a otros factores relacionados con enfermedad avanzada.

No obstante, como en diferentes estudios se ha demostrado que la administración de quimioprofilaxis es eficaz para disminuir la incidencia de tuberculosis en sujetos infectados por el VIH (incluyendo aquellos

con PPD positiva, negativa o algunos en quien se desconoce el resultado de la prueba), y considerando las dificultades operacionales para investigar la reactividad a PPD en los centros de salud, desde 1993 la Organización Panamericana de la Salud recomienda la administración de quimioprofilaxis antituberculosa a todos los sujetos VIH positivos (independientemente del resultado de PPD) en zonas en las que la prevalencia de tuberculosis sea alta.<sup>30</sup>

#### **¿QUÉ TAN CONFIABLE ES LA PPD PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA?**

Si bien la PPD es la única herramienta disponible para diagnosticar una infección tuberculosa, para su interpretación se deben considerar las características de sensibilidad y especificidad de la prueba misma, la población que se estudia y el tipo de pacientes a quienes se aplica. La ausencia de reactividad a la tuberculina en sujetos infectados por el VIH puede atribuirse a anergia y no necesariamente a ausencia de infección tuberculosa.<sup>31</sup> Debido a la baja reactividad a los antígenos de aplicación subcutánea que manifiestan los individuos infectados por el VIH, se ha recomendado disminuir el nivel de corte de lectura de la PPD a 5 mm,<sup>15,16</sup> o aun a 2 mm,<sup>32</sup> y se recomienda utilizar otros antígenos subcutáneos.<sup>17</sup> Sin embargo, recientemente se ha puesto en duda la utilización de pruebas de anergia y, de hecho, los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta recomiendan ya no usarlas.<sup>24</sup> Nuestro grupo encontró que la prueba de PPD subestima la frecuencia de infección tuberculosa en sujetos infectados por el VIH y que la utilización de otros antígenos subcutáneos no es útil para mejorar la sensibilidad de la prueba. Sólo la utilización de conteos de linfocitos CD4 permitió discriminar entre ausencia de reactividad a la PPD por anergia o por ausencia de infección tuberculosa.<sup>33</sup> Es decir, la reactividad a la PPD es útil para el diagnóstico de una infección tuberculosa sólo en sujetos cuyos conteos de linfocitos CD4 estén por arriba de 500 células/mm<sup>3</sup>.

#### **¿CUÁL ES EL MEJOR ESQUEMA DE QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA PARA SUJETOS INFECTADOS CON EL VIH?**

Se ha comprobado la utilidad de ocho esquemas a base de isoniacida, rifampicina, piracinamida y sus combinaciones en esquemas administrados diariamente o en forma intermitente por periodos de 2 a 12 meses para

prevenir el desarrollo de la tuberculosis en sujetos infectados por el VIH (cuadro 1). Ninguno de estos estudios se diseñó para probar que los esquemas con rifampicina fueran mejores que el esquema a base de isoniácida. Los ensayos clínicos realizados comprueban que los diferentes esquemas son más eficaces que el placebo o que su eficacia es equivalente al grupo tratado con isoniácida. La OMS recomienda el esquema a base de isoniácida en países en desarrollo, debido al temor de provocar la aparición de aislamientos clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes si se utilizan los otros esquemas inadecuadamente. La ventaja principal de los esquemas que se administran por periodos más cortos es que se ha reportado mejor apego. Por ejemplo, Gordin y colaboradores comunicaron que el apego al tratamiento con isoniácida por lo menos durante seis meses fue de 69% mientras que el apego a dos meses de rifampicina y piracinamida fue de 80% ( $p < 0.001$ ).<sup>34</sup> Bucher y col. encontraron que el apego en los estudios que revisaron iba de 31 a 80%.

En lo que se refiere a la toxicidad, en general es baja; en el metanálisis realizado por Wilkinson y colaboradores se encontró un mayor riesgo de toxicidad en los esquemas con isoniácida comparados con el placebo. La frecuencia de efectos adversos en el esquema a base de rifampicina y piracinamida fue baja y similar a la observada en el grupo que recibió isoniácida.<sup>35</sup> La desventaja principal de los esquemas combinados de tres fármacos es que tienen mayor frecuencia de efectos secundarios.

Otra desventaja de los esquemas a base de rifampicina es la interacción entre ésta y los inhibidores de proteasas. Debido a ello se recomienda que la rifampicina se sustituya por rifabutina, aun cuando no se haya demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados.<sup>24</sup>

#### **¿EXISTE RIESGO DE QUE SE PROVOQUE LA APARICIÓN DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* RESISTENTES CON LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOPROFILAXIS?**

Desde un punto de vista teórico, en la comunidad científica existe la preocupación de que la administración de profilaxis antituberculosa ocasione la aparición de aislamientos resistentes.<sup>36</sup> Sin embargo, esta posibilidad no ha sido corroborada. En el estudio de Gordin y colaboradores los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* que se recuperaron durante el seguimiento no indicaron que la administración de la quimioprofilaxis hubiera ocasionado resistencia.<sup>34</sup>

#### **¿CUÁL ES LA EFICACIA A LARGO PLAZO DE LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA EN SUJETOS VIH POSITIVOS?**

Los estudios realizados no se han diseñado para evaluar la mortalidad y el tiempo de seguimiento máximo ha sido de tres años. Bucher y colaboradores no encontraron diferencia entre la mortalidad de un grupo que recibió isoniácida y otro al que se le administró placebo. Sin embargo, existió mayor toxicidad en el grupo tratado, y los autores comentan que la mortalidad relacionada con la mayor toxicidad pudo haber balanceado la disminución en la mortalidad atribuible a la quimioprofilaxis. Wilkinson y colaboradores encontraron reducción moderada en la mortalidad en el grupo tratado.

Sawert y col.<sup>37</sup> desarrollaron un modelo en el que analizaron el impacto de la quimioprofilaxis antituberculosa en una cohorte de sujetos infectados por el VIH. Se estimó que la supervivencia entre los sujetos que recibieron quimioprofilaxis fue de aproximadamente 3 a 5 meses mayor en sujetos reactivos a la PPD y de un mes en aquellos con anergia. Si bien el beneficio individual puede ser reducido, probablemente la implantación extendida tendría un impacto en la mortalidad.

A pesar de las limitaciones y dudas en relación con la disminución de la mortalidad, los beneficios que proporciona la quimioprofilaxis antituberculosa son mayores que los riesgos de los efectos colaterales. Estos beneficios se extienden a la comunidad al evitar la diseminación de la infección a otras personas.

#### **¿CUÁL ES LA POSIBILIDAD DE IMPLANTAR UN SISTEMA AMPLIO DE QUIMIOPROFILAXIS PARA SUJETOS INFECTADOS POR EL VIH?**

La OMS analizó diversos estudios dirigidos a estudiar la posibilidad de ofrecer quimioprofilaxis antituberculosa en diferentes países, y descubrió que, en general, las posibilidades son variables y dependen de las actividades que componen los programas de quimioprofilaxis que incluyen la identificación de sujetos VIH positivos, el tamizaje realizado para excluir tuberculosis activa, la existencia de estrategias dirigidas a enfocar a los grupos en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, el abastecimiento de medicamentos y el apego al tratamiento. Los resultados señalaron que el proceso es ineficiente y complejo.

En México hemos encontrado que se requiere el diseño de estrategias novedosas que estimulen la participación y el apego al tratamiento. En el contexto de un

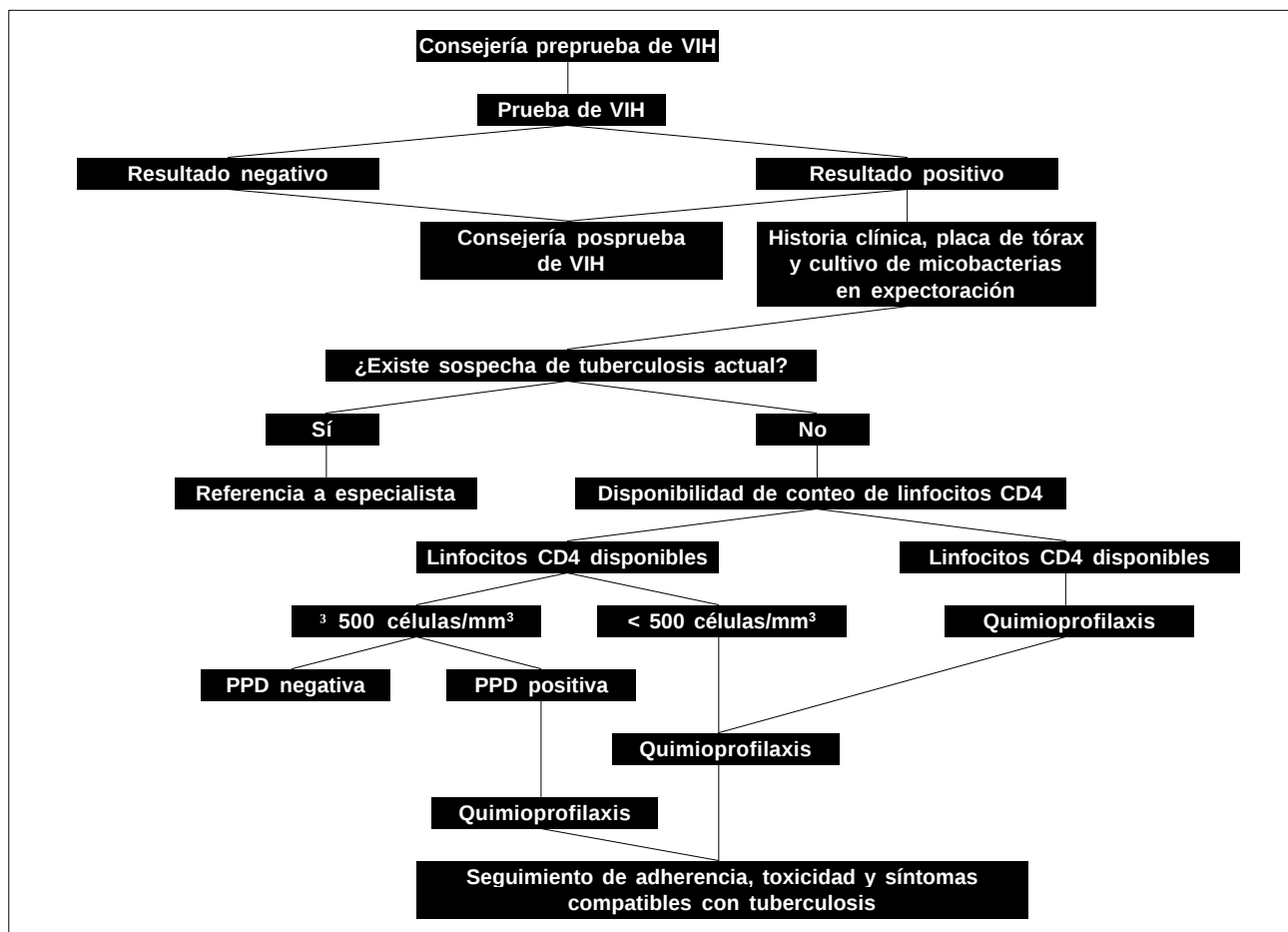
**Cuadro 1.** Estudios de quimioprofilaxis antituberculosa que incluyen rifampicina

| Referencia                    | País                                  | Esquema*                                                   | Comentarios                               |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Whalen, 1997 <sup>41</sup>    | Uganda                                | 3RH, 3RHZ, 6H                                              | Efectos secundarios con tres medicamentos |
| Mwinga, 1998 <sup>42</sup>    | Zambia                                | 3R <sub>2</sub> Z <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> , placebo | Tendencia a que H sea mejor que RZ        |
| Halsey, 1998 <sup>43</sup>    | Haití                                 | 3R <sub>2</sub> Z <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub>           | H mejor en los primeros meses             |
| Gordin, 1999 <sup>34</sup>    | Brasil, Estados Unidos, Haití, México | 2RZ, 12H                                                   | Equivalentes                              |
| Hanvanich, 1998 <sup>26</sup> | Tailandia                             | 4RH, 12H                                                   | Equivalentes                              |

Adaptado de OMS, ONUSIDA.

\* H = isoniácida, R = rifampicina, Z = piracinamida.

El número que antecede a la abreviatura del medicamento indica el número de meses en que se administra el medicamento; el número que sigue a la abreviatura indica el número de dosis por semana en los esquemas de administración intermitente.

**Figura 1.** Algoritmo para la administración de quimioprofilaxis antituberculosa en sujetos infectados por el VIH.

ensayo clínico sólo 41% de los sujetos infectados por el VIH que acudieron a centros de detección de infección por ese virus aceptaron realizarse los exámenes necesarios para excluir la tuberculosis. Esta proporción disminuyó a 23% cuando se incluyó la aplicación y la lectura de la PPD.<sup>38</sup>

## CONCLUSIONES

En resumen, se puede afirmar que la administración de quimioprofilaxis es efectiva para disminuir la incidencia de tuberculosis en sujetos infectados por el VIH. Desde un punto de vista práctico, consideramos que en nuestro medio se debe administrar quimioprofilaxis antituberculosa a todos los sujetos infectados por el VIH, independientemente de su respuesta a la tuberculina. Debe resaltarse la necesidad de descartar la existencia de tuberculosis activa. Si bien lo más frecuente es que la mayoría de las personas con tuberculosis activa tengan síntomas, no se ha demostrado la validez de las diferentes pruebas de tamizaje y algoritmos, por lo que la OMS recomienda que se practique una radiografía de tórax a todos los individuos antes de la administración de la quimioprofilaxis. Además, es conveniente realizar cultivo de micobacterias en la expectoración en individuos seleccionados por su riesgo epidemiológico, manifestaciones clínicas o anormalidades radiológicas. En un estudio en el que investigamos tuberculosis activa en clientes de centros de detección de infección por el VIH, encontramos que la prueba más sensible para el diagnóstico de tuberculosis activa fue la realización de cultivos, aún más, el cultivo resultó ser la única prueba anormal en uno de cada cinco pacientes diagnosticados.<sup>39</sup>

En situaciones en las que es posible realizar conteos de linfocitos CD4+, la tuberculina es útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa. En individuos cuyos linfocitos CD4+ estén por arriba de 500 células/mm<sup>3</sup>, la administración de quimioprofilaxis antituberculosa se puede guiar por el resultado de la prueba de PPD, utilizando como nivel de corte la induración igual o mayor a 5 mm (figura 1).

En los países latinoamericanos, incluyendo a México, la administración de isoniácida puede realizarse en los centros de detección de infección por el VIH que ya se encuentran funcionando, lo cual evitaría una tarea más de los programas de prevención y control de la tuberculosis. Por otro lado, a pesar de que representaría la necesidad de invertir en capacitación de personal y adquisición de suministros y equipo, debe tenerse en

cuenta que la quimioprofilaxis para tuberculosis puede representar la medida más útil y de bajo costo para prolongar la vida sana de personas infectadas por el VIH.<sup>40</sup>

**Ma. de Lourdes García García**  
**Ma. Eugenia Jiménez Corona**

**José Luis Valdespino Gómez**  
*Instituto Nacional de Salud Pública,*  
*Cuernavaca, Morelos*

## REFERENCIAS

1. Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990;335:387-90.
2. Tapia R, Ruiz C, Ferreira E. Epidemiología de la tuberculosis en México. En: Sada E, Sifuentes J, editores. *Tuberculosis*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 1995:761-88. (Ramiro HM, Saita OK, editores. *Temas de Medicina Interna*, vol. 3).
3. Secretaría de Salud. Informe del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, 1997.
4. Valdespino JL, Velasco O, Escobar A. Enfermedades tropicales en México. Diagnóstico, tratamiento y distribución geográfica. México: Secretaría de Salud, 1994:215-25.
5. Valdespino JL, García ML, Del Río A, Loo E, Magis C, Salcedo RA. Epidemiología del SIDA-VIH en México; de 1983 a marzo de 1995. *Salud Publica Mex* 1995;37:556-71.
6. García ML, Valdespino JL, García-Sancho C, Salcedo R, Zacarías F, Sepúlveda J. Epidemiology of AIDS and tuberculosis. *Bull Pan Am Health Organ* 1995;29:37-59.
7. Cano DC, Villarreal UC, Gómez CG, Ramírez CF, Becerra CG. La importancia de la tuberculosis en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Gac Med Mex* 1991;127:137-41.
8. Jessurum J, Ángeles-Ángeles A, Gasman N. Comparative demographic and autopsy findings in acquired immunodeficiency syndrome in two Mexican populations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:579-83.
9. Mohar A, Romo J, Salido F, et al. The spectrum of clinical and pathological manifestations of AIDS in a consecutive series of autopsied patients in Mexico. *AIDS* 1992;6:467-73.
10. García ML, Valdespino JL, Palacios M, Mayar ME, García Sancho C, Sepúlveda J. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Publica Mex* 1995;37:539-48.
11. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13:501-7.
12. Wilkinson D, Squire S, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: Systematic review of randomized placebo controlled trials. *BMJ* 1998;317:625-9.
13. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.

14. Braun MM, Badi N, Ryder RW, *et al.* A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:501-4.
15. Wadwahan D, Hira S, Mwansa N, Perine P. Preventive tuberculosis chemotherapy with isoniazid among persons infected with HIV -1. VIII International Conference on AIDS. June 1992, Amsterdam (abstract TuB0536).
16. Valdespino JL, García ML, Daniels E, *et al.* Outcomes of the pilot study of TB chemoprophylaxis trials. IX International Conference on AIDS, Berlin, June 1993 (abstract PIO-B07-114).
17. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, *et al.* A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
18. Turner MT. Questions about a placebo-controlled trial of preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *N Engl J Med* 1998;338:841-2.
19. Desvarieux M. Questions about a placebo-controlled trial of preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *N Engl J Med* 1998;338:841 (Discussion, 842-3).
20. Ponce de León S, Chiriboga C, editores. Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales. México: Secretaría de Salud, 1995:43-44.
21. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación, 26 de enero de 1995, págs. 20-29.
22. Proyecto de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-1993. Para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Diario Oficial del 22 de septiembre de 1999.
23. Centers for Disease Control. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high risk populations: Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1990;39 (RR-8):1-12.
24. Centers for Disease Control. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47 (RR-20):36-41.
25. Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals: A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and the Global Programme on AIDS and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization (WHO). *Tuber Lung Dis* 1994;75:96-98.
26. WHO Tuberculosis site. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. [http://www.who.int/gtb/publications/TB\\_HIV\\_polstmnt/policy\\_statement.html](http://www.who.int/gtb/publications/TB_HIV_polstmnt/policy_statement.html)
27. Small PM, Shaefer RW, Hopewell PC, *et al.* Exogenous reinfection with multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
28. García-García ML, Palacios Martínez M, Ponce de León A, *et al.* The role of core groups in transmitting *M. tuberculosis* in a high prevalence community in Southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:12-17.
29. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, *et al.* The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: A population based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994;330:1708-9.
30. Pan American Health Organization. Association between HIV and tuberculosis: Technical guide. *Bull Pan Am Health Organ* 1993;27:297-310.
31. Huebner RE, Villarino ME, Snider DE Jr. Tuberculosis skin testing and the HIV epidemic. *JAMA* 1992;267:409-10.
32. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, *et al.* Prevalence of tuberculin positivity and skin test energy in HIV-1-seropositive and -seronegative drug intravenous users. *JAMA* 1992;267:369-73.
33. García-García ML, Valdespino JL, García SC, Mayar M, Palacios M, Balandrano S, *et al.* Underestimation of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin. *Int J Epidemiol* 1999. En prensa.
34. Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, *et al.* An international, randomized trial of rifampin and pyrazinamide *versus* isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 1999. En prensa.
35. Gordin FM, Matts JP, Miller C, *et al.* A controlled trial of isoniazid in persons with energy and human immunodeficiency virus infection who are the high risk for tuberculosis.
36. Snider D, Simone P, Dooley S, Bloch A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Sci Am* 1994;1:16-27.
37. Sawert H, Girardi E, Antonucci G, Raviglione MC, Viale P, Ippolito G. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: Analysis of policy options based on tuberculin status and CD4+ cell count. Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). *Arch Intern Med* 1998;158: 2112-21.
38. García-García ML, Valdespino-Gómez JL, García-Sancho C, *et al.* Underestimation of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV subjects using reactivity to tuberculin and energy panel. *Int J Epidemiol* (en prensa).
39. Valdespino-Gómez JL, García-García ML, García-Sancho, *et al.* Pulmonary tuberculosis among clients of HIV testing centers in Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3 (suppl 1):196.
40. De Cock KM, Grant A, Porter JD. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: International recommendations, research and practice. *Lancet* 1995;345: 833-6.
41. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, *et al.* A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *New Engl J Med* 1997;337:801-8.
42. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, *et al.* Twice weekly tuberculosis therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
43. Halsey NA, Coberly IS, Desormeaux J, *et al.* Randomized trial of isoniazid *versus* rifampin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in VIH-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.