

Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis

Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

La tuberculosis (TBC) aún constituye un importantísimo problema de salud pública, un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y es la causa más frecuente de mortalidad por enfermedad infecciosa en la población general y también en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Esta pesada carga de morbimortalidad motivó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase la TBC como emergencia global². En España el sistema de enfermedades de declaración obligatoria presenta una subnotificación importante, aunque ha permitido conocer que su incidencia es superior a la de los países de nuestro entorno europeo. El Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis³ supuso una llamada de atención y, posteriormente, se estimó que la incidencia de TBC en España⁴ era de 40/100.000 y más recientemente^{5,6} del 38,5/100.000 muy superior a la tasa global de la Unión Europea. Además, el patrón epidemiológico español viene marcado por una mayor afectación de los adultos jóvenes, lo que es indicativo de una importante transmisión reciente, y el 17,7% de los tuberculosos están infectados por el VIH. La TBC es una enfermedad prevenible y curable. Los elementos clave de su control son dos: *a)* el diagnóstico temprano y la curación de los casos, y *b)* la identificación de infectados en el entorno de los casos índices y en los grupos de alto riesgo y su tratamiento, si está indicado⁷. Su control se complica por el abandono de la terapia, que ocurre entre el 20 y el 80% de los casos⁸⁻¹¹ y es muy frecuente en individuos con factores de riesgo^{12,13}. Otro factor que puede influir en el abandono es que se precisa utilizar varios fármacos y durante largo tiempo. El sistema sanitario también puede contribuir si no facilita al máximo la dispensación de fármacos. Existen diversos sistemas para mejorar la adhesión al tratamiento, utilizables según las condiciones y posibilidades del centro prescriptor y, sobre todo, de las características del paciente. En este sentido, hay que destacar el tratamiento directamente observado (TDO).

Este documento de consenso se dedica monográficamente al TDO, revisa los conceptos propios de esta estrategia de control, su eficacia y efectividad, las recomendaciones internacionales y nacionales, y las experiencias españolas existentes. El texto se añade a los documentos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona^{7,14} y a los de la

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida¹⁵, y en su elaboración han participado diversas sociedades científicas, que ponen de manifiesto la relevancia de la TBC en España y la necesidad de priorizar sus programas de control.

Historia de los tratamientos directamente observados

La introducción de los fármacos antituberculosos puso de manifiesto la falta de cumplimentación de los tratamientos, y ya en las décadas de los cincuenta y sesenta (programas de Madrás y Hong Kong) se sentaron las bases del TDO¹⁶⁻¹⁸. No obstante, los orígenes del TDO han generado una interesante polémica, ya que no queda muy claro dónde se inició^{19,20}. En España, probablemente se aplicó de forma no estricta en los sanatorios y se dispuso, ocasionalmente, de enfermeras visitadoras para supervisar el cumplimiento de los tratamientos autoadministrados, pero no fue hasta 1975 cuando comenzó a publicarse sobre la administración controlada de la medicación («el enfermo toma la medicación en presencia de la enfermera»)²¹. No obstante, este trabajo único se refiere a un solo hospital, lo que es ilustrativo de las dificultades de llevar a cabo el TDO de una forma programada, en el ámbito comunitario.

La Unión Internacional contra la Tuberculosis ha potenciado el TDO en Tanzania y, posteriormente, en Malawi, Mozambique y Nicaragua. Cuba ha sido también pionera en los TDO²², y con posterioridad Nueva York²³ y la OMS los han impulsado. La estrategia DOTS de la OMS (Directly Observed Treatment, Short course)²⁴ tiene cinco puntos clave: soporte político para las actividades de control; estudio de los pacientes sintomáticos que consultan; tratamiento estándar con TDO en determinados casos; abastecimiento adecuado de fármacos, y protocolo de recogida de datos que incluirá los resultados del tratamiento. En la actualidad ya existen muchas publicaciones sobre el tema²⁵.

El TDO constituye un eje fundamental del control de la TBC²⁶⁻²⁹, pero ha sido seguido de forma heterogénea en el mundo, y en el último documento de la OMS se refiere que sólo un tercio de la población mundial tiene acceso a estos programas. En España, entre 1996 y 1997 se estimó que el TDO se había realizado solamente en el 5,4% de los casos (infección por VIH: 12,3%; usuarios de drogas por vía parenteral [UDVP] o ex UDVP: 13,8%; alcoholismo: 9,9%, y en el 30,4% de los presos⁶).

Es de destacar que en los últimos años ya se han publicado estudios sobre coste-efectividad del TDO³⁰⁻³³.

Términos y conceptos

¿Cumplimiento o adherencia?

Cumplimiento indica que el comportamiento de una persona coincide con las prescripciones que ha recibido. Adherencia destaca, en cambio, la participación y cooperación activa del paciente en la adhesión a la terapia³⁴. No obstante, en España ambos términos se utilizan indistintamente de forma habitual.

Centros participantes:

Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).
Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
Plan Nacional sobre el Sida.
Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP).
Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB).

Correspondencia: Dr. J.A. Caylá.

Institut Municipal de Salut Pública

Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.

Plaza Llesseps, 1. 08023 Barcelona.

Correo electrónico: jcayla@imsb.bcn.es

Recibido el 17-7-2000; aceptado para su publicación el 5-9-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 749-757

Tratamiento directamente observado

Consiste en observar cómo el enfermo ingiere la medicación, garantizando que se ha producido la ingestión (y aplicando los inyectables si fuera el caso). Es el único método que, realizado correctamente y con una pauta de tratamiento adecuada, permite asegurar que el enfermo se ha curado y que no se ha producido una selección de bacilos mutantes resistentes (salvo que presentara importantes problemas de absorción o resistencias bacilares). Debe realizarlo personal sanitario adiestrado, aunque en casos especiales puede aceptarse que sea la familia o trabajadores sociales.

¿Quién debe recibir tratamiento directamente observado?

¿Dónde y cuándo?

La OMS³⁵ y algunos autores¹⁷ han abogado por su implementación en todos los pacientes, mientras que los Centers for Disease Control (CDC) lo recomiendan cuando la adherencia sea inferior al 90%³⁶. Debe recomendarse su uso cuando el incumplimiento es previsible³⁷ o el fracaso del tratamiento representa un grave impacto en la comunidad: indigentes, presos y ex presos, toxicómanos, enfermos multirresistentes, tratamientos intermitentes, cuando exista el antecedente de abandonos previos y, obviamente, en la infancia. Así mismo, deberá valorarse su utilización en alcoholícos, pacientes con desestructuración familiar o social o con problemas de acceso al sistema sanitario (algunos inmigrantes, prostituidos, enfermos mentales), infección por el VIH, retratamientos, en tratamientos sin rifampicina (R) + hidrácidas (H), en pacientes que, con tratamiento y seguimiento planificado consensuadamente, no acuden a control y en aquellos que presentan una mala evolución no explicable por otras causas. Si el tratamiento estándar no es aceptado o se abandona, debería ofertarse el TDO de forma voluntaria y, en bacilíferos que rechacen esta medida, debería procederse al TDO obligatorio teniendo en cuenta las responsabilidades sanitarias y judiciales³⁸.

El TDO debe realizarse ya durante la hospitalización. También debe ser sistemático en instituciones penitenciarias, dispositivos de asistencia a drogodependientes –especialmente mediante programas de mantenimiento con metadona (PMM)– y centros para alcoholícos o indigentes. Así mismo, podría realizarse en centros de atención primaria, dispensarios antituberculosos; mediante dispositivos móviles que administran la medicación en lugares concertados (domicilio, pensión, en la propia calle, etc.), y en hospitales y en centros sociosanitarios para los enfermos más necesitados. El TDO puede ser diario o intermitente (este último debería reservarse para situaciones especiales, p. ej., si hay desplazamientos largos y los recursos disponibles son limitados).

Tratamiento supervisado semanal (TSS)

El TDO garantiza la toma de medicación, si bien es cierto que obliga al paciente a depender estrechamente de los recursos sociosanitarios. Se estima, por ello, que en el caso de pacientes socialmente normalizados pueden existir opciones de control del tratamiento que modifiquen o alteren en menor medida las actividades cotidianas. En estos casos pueden utilizarse otras formas de tratamiento, como el TSS: se entrega la medicación de toda la semana al paciente, semanalmente. Se puede, además, verificar, mediante controles de orina, que el sujeto la toma.

El control de la recogida de recetas constituye otra forma de tratamiento indirectamente supervisado.

Tratamiento incentivado

En el caso de algunos tuberculosos debe favorecerse que una prioridad para el paciente sea el tratamiento, aunque ello implique que el TDO se estructure con un sistema de tratamiento incentivado individualmente^{39,40}. Los incentivos mejores son abonos de transporte público, comida, alojamiento, en ocasiones retribuciones económicas⁴¹, sin olvidar el soporte de los servicios de asistencia social y los PMM⁴². Los incentivos deben ser individualizados y progresivos⁴³ procurando mejorar la confianza médico-terapeuta-paciente, ya que las medidas persuasivas son más eficaces que las coercitivas y autoritarias⁴⁴. Los incentivos pueden aplicarse tanto en los genuinos TDO como en los TSS.

Descripción del equipo de tratamiento directamente observado

Está formado por todos los profesionales sanitarios y no sanitarios necesarios para poder realizarlo en los ámbitos descritos y con los medios necesarios; debe tener la capacidad para efectuar un control sanitario y valorar aspectos psicosociales y emocionales del enfermo. También debe disponer de toda la infraestructura de alojamiento y alimentación, de transporte y administrativa necesaria.

Criterios a tener en cuenta antes de incluir en tratamiento directamente observado a un paciente⁴⁰

1. Sanitarios: estado de salud del paciente, considerando la necesidad de atención sanitaria continuada y/o especializada (médica o de enfermería). El grado de autonomía del paciente se puede valorar mediante el test de Barthel⁴⁵, que proporciona una puntuación basada en la capacidad para alimentarse, arreglarse, bañarse, ir al aseo, trasladarse –o manejar una silla de ruedas–, control vesical y de esfínter anal.
2. Sociales: situación familiar (grado de desestructuración, relación, etc.) y de la vivienda; núcleo de convivencia (vive solo o con personas responsables); situación laboral, económica y legal (indocumentación).
3. Psicológicos: estado del paciente considerando el grado de aceptación de la enfermedad y del tratamiento estándar o en TDO, así como de otros factores que puedan influir como el sentimiento de soledad y las creencias religiosas.

Dificultades que comporta la aplicación del tratamiento directamente observado en condiciones de programa

El TDO es una de las intervenciones generalmente recomendadas por organismos internacionales de gran prestigio como la OMS o los CDC; sin embargo, tiene aspectos controvertidos, desde la visión pasiva del paciente como receptor de la medicación hasta la implicación de recursos necesarios para la puesta en marcha de los programas⁴⁶. En la práctica no son muchas ni importantes las dificultades para aplicar el TDO. Con una adecuada política sanitaria, esta estrategia se puede implantar tanto en el ámbito de cada comunidad autónoma como en el estatal. Países con menos recursos que el nuestro lo han conseguido⁴⁷.

Estrategias para mejorar la adherencia. Eficacia y efectividad del tratamiento directamente observado en el tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa

Cada paciente debería ser clasificado en una de las siete categorías recogidas en la tabla 1, que van desde el tratamiento autoadministrado con control clínico mensual hasta el TDO obligatorio. Así mismo, desde el diagnóstico y en cada control debe estimularse la adherencia.

El TDO sería poco efectivo si nos limitáramos a realizarlo de forma restringida (administración de fármacos y control clínico del paciente), ya que se precisa el manejo interdisciplinario de estos pacientes, proporcionándoles una atención integral (sanitaria, psicológica y social) y procurando corresponibilizar al enfermo con su curación⁴⁰.

Especialmente en población de riesgo es necesario conocer las claves y los valores subculturales sobre salud y enfermedad, para influir sobre la motivación de seguir estos largos tratamientos, incluido el de la infección tuberculosa latente (TIT)⁴⁹, utilizando un programa de educación para la salud. En prisiones se ha observado⁵⁰ que los reclusos tienen muy bien interiorizado el concepto de TBC, la identifican correctamente por sus síntomas y la temen, si bien sólo les preocupa la forma respiratoria. La idea del contagio es un tema recurrente vivido como un peligro casi inevitable y manejan correctamente la idea de que información equivale a prevención. No obstante, debe tenerse en cuenta que el paciente tiene derecho al TDO y, por tanto, la responsabilidad también recae en el sistema sanitario, que debe ser capaz de coordinar los programas intra y extrapenitenciarios⁵¹.

El problema de la adherencia al tratamiento es muy frecuente en cualquier enfermedad que requiera la autoadmi-

nistración de los fármacos de manera prolongada y que puede ser asintomática⁵². La trascendencia del tema ha motivado el desarrollo de diferentes intervenciones destinadas a mejorar esta adherencia^{36,53-55}. Las estrategias van encaminadas al personal sanitario (entrenamiento, motivación, supervisión) o al propio paciente (educación, recordatorios, incentivos financieros, contratos terapéuticos, búsqueda y seguimiento de los abandonos). Determinadas intervenciones muy sencillas se han demostrado eficaces: cartas recordatorias para los fallos en las visitas, ayuda y consejo de trabajadores sanitarios de la comunidad, incentivos económicos para los pacientes, educación sanitaria para pacientes y familiares, supervisión intensiva y motivación del equipo sanitario (tabla 2).

Paradójicamente, el TDO, en un estudio aleatorizado⁶³, no fue superior al tratamiento autoadministrado. Aunque controvertido en cuanto a metodología y forma de aplicación del programa, dicho estudio pone de manifiesto que, para que el TDO sea efectivo, no basta con vigilar que el paciente ingiera correctamente la medicación, sino que debe adaptarse a la realidad individual y a los recursos sanitarios de la comunidad. El programa debe tener una perspectiva global, ser aceptable y consensuado con el paciente y asumible para la comunidad. En el informe de 1998 de la OMS, en las zonas donde se aplicó el TDO el porcentaje de tratamientos exitosos fue del 78%, mientras que en las regiones donde no se aplicó fue del 45%⁶⁴.

Debe adoptarse un protocolo de seguimiento que permita detectar rápidamente si un paciente abandona el TDO. Un simple listado de pacientes en el que se anoten los días previstos de medicación y las tomas reales de medicación puede ser suficiente. Es básico disponer de la infraestructura de personal necesaria para localizar a los pacientes que no acuden a TDO. En este sentido, debe colaborar el personal de los programas de control y de atención primaria. A me-

TABLA 1

Pautas de seguimiento del tratamiento en el paciente con tuberculosis

1. Autoadministrado con control clínico mensual
2. Autoadministrado con control mensual y con medidas incentivadoras
3. Tratamiento supervisado semanal (TSS)
4. Tratamiento directamente observado (TDO) bisemanal
5. TDO diario o intermitente en régimen ambulatorio
6. TDO diario en unidad cerrada
7. TDO obligatorio

Adaptada de Lobo Barrero CA et al⁴⁸.

TABLA 2

Intervenciones para mejorar la adherencia al control de la tuberculosis

Participantes	Intervenciones	Resultados	Referencia
Pacientes en tratamiento de tuberculosis de diagnóstico reciente	1. Supervisión y motivación del personal sanitario 2. Supervisión habitual	Tratamiento completo: 78,8 frente a 65,2% (OR: 1,99)	Corea ⁵⁶
Usuarios de drogas (heroina o cocaína) Evaluación prueba tuberculina	1. Educación 2. Educación + incentivo económico 3. Incentivo económico 4. Grupo sin incentivo y sin educación especial	Lectura de PPD, acudir a la visita. Respecto grupo control OR (IC del 95%): 1. 1,06 (0,59-1,91) 2. 23,73 (12,3-45,9) 3. 26,97 (13,6-53,5)	California ⁵⁷
Inmigrantes: tratamiento o profilaxis de tuberculosis	1. Educación individualizada + incentivo económico 2. Atención convencional	Tratamiento completo: profilaxis: OR, 4,7 (2,2-10,4) Tratamiento: 4,1 (0,4-38,2)	Los Ángeles ⁵⁸
Pacientes en tratamiento de tuberculosis de diagnóstico reciente	1. Cartas de recuerdo a los que faltan a las citas 2. Atención convencional	Tratamiento completo: OR, 2,71 (1,35-7). Recuperación de pacientes: 58,6 frente a 12,9%	Madrás ⁵⁹
Indigentes tuberculín*	1. Incentivo económico 2. Consejo por pares 3. Atención convencional	Acudir a la cita de evaluación, respecto al grupo control, OR de: 1. 4,7 (2,2-9,8); 2. 2,6 (1,3-5)	San Francisco ⁶⁰
Niños tuberculín* durante el primer año de escuela primaria. Profilaxis de 1 año	Educación sanitaria en tres niveles cada 3 meses: 1. Enfermera a domicilio 2. Enfermera por teléfono 3. Visita del médico. Grupo control: sin educación sanitaria	Acudir a la última visita en la que se practicaba test de Eidsus Hamilton. Respecto al grupo control, OR: 1. 7,5 (2,4-23) 2. 6 (2,1-16,8) 3. 1,4 (0,7-2,9)	Barcelona ⁶¹
Pacientes de comunidades pobres con tuberculosis pulmonar que iniciaron un curso de tratamiento	1. TDO por enfermeras en el dispensario, 5 veces a la semana durante 8-12 semanas y posteriormente 3 veces por semana 2. Autosupervisión; acuden a buscar la medicación ellos mismos o allegados una vez por semana	Tratamiento exitoso (conversión del esputo o completar el tratamiento): Grupo 1: 54% Grupo 2: 60% (IC del 95%, 5,1-17)	Ciudad del Cabo ⁵⁵
Paciente con tuberculosis	1. TDO por personal sanitario, miembros de la comunidad o familiares (a elección del paciente) 2. Autoadministrado	Mejores resultados con TDO	Tailandia ⁶²

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; TDO: tratamiento directamente observado.

TABLA 3

Principales interacciones de los fármacos antirretrovirales con antituberculosos y metadona

Antirretroviral	Metadona (MT)	Rifampicina (R)	Rifabutina (Rb)	Clarithromicina (CLM)
AZT	Puede ↑ Cp AZT ↓ 41% ABC ddi (↑dosis ddi)	NRAD	NRAD	NRAD
DdI	No hay datos	Espaciar 2h	NRAD	NRAD
DdC	↓27% ABC d4T; NRAD			
d4T				
3TC	Interacción poco probable			
Abacavir	Puede requerir un leve ↑ MT	NRAD	NRAD	
Nevirapina	Possible síndrome de abstinencia ↑ dosis MT del 8-10 días	En evaluación	NRAD	NRAD
Delavirdina	Podría ↑ Cp MT	Contraindicado	Contraindicado	Monitorizar toxicidad CLM
Efavirenz	Possible síndrome de abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del día 8 al 10	Valorar aumento de dosis EFV 800 mg/día	Rb 450-600mg/día o 600 mg 2-3 veces/semana*	Contraindicado
Indinavir	<i>In vitro</i> + 30% ABC MT Probablemente NRAD	Contraindicado	IDV 1.000 mg/8 h y Rb 150 mg/ 24 h o 300 mg 2-3 días/semana*	NRAD
Ritonavir	<i>In vitro</i> × 2ABC MT <i>In vivo</i> ↓ 36% ABC MT ↑ dosis MT	-35% ABC. RTV. R 600 mg/día o 2-3 veces/semana Monitorizar hepatotoxicidad	Rb 150 mg 2-3 veces/semana	Ajustar dosis CLM si función renal alterada ^a
Saquinavir CGD	<i>In vitro</i> : NRAD	Contraindicado ^b	Contraindicado	NRAD
Saquinavir CGB	<i>In vitro</i> : NRAD	Contraindicado ^b	300 mg/día o 2-3 veces/semana*	NRAD
Ritonavir + saquinavir		R 600 mg/día o 2-3 veces/semana	Rb 150 mg 2-3 veces/semana	
Nelfinavir	↓ 40% Cp MT Sin embargo, probablemente NRAD	Contraindicado	NFV 1.000 mg/8 h Rb 150 mg/24 h o 300 mg 2-3 veces/semana*	NRAD
Amprenavir	↓Cp MT Considerar ↑dosis MT	Contraindicado	Rb 150 mg/24h o 300 mg 2-3 veces/semana*	NRAD

ABC: área bajo la curva; CGB: cápsulas de gelatina blanda; CGD: cápsulas de gelatina dura; Cp: concentración plasmática; NRAD: no requiere ajuste de dosis. ^aCICr 30-60 ml/min: reducir un 50%; CICr < 30 ml/min: reducir un 75% (máximo 1 g/día). ^bEn dos pacientes el uso de RTV/SQV 400/400 o 100/1.000 mg/12 h permitió alcanzar niveles terapéuticos de SQV en asociación a R.

*En las pautas intermitentes es preferible el uso de rifampicina (véase texto).

nudo una efectiva coordinación de los recursos ya existentes (trabajadores sociales, enfermeros, médicos ambulatorios y de administraciones, etc.) resulta suficiente si se encuentran debidamente formados e informados, y si hay motivación para colaborar activamente en los TDO.

Esquemas de tratamiento de la enfermedad tuberculosa

Siguen siendo válidos los criterios consensuados en 1991 para enfermos iniciales: 2 meses con H, R y pirazinamida (Z), seguidos de 4 meses con H+R (2HRZ+4HR). Se ha de introducir un cuarto fármaco, etambutol (E), en poblaciones con tasas de resistencia primaria a H superiores al 4% (inmigrantes de Europa del Este, América Latina, África y Asia). En consecuencia, se recomienda la sistematización del estudio de resistencias en todos los pacientes.

En los casos de antecedentes de contacto con pacientes con cepas resistentes, el tratamiento debe basarse en los estudios de sensibilidad y en la historia terapéutica. Si se trata de un paciente con antecedentes de TBC, el retratamiento se determinará a partir de la pauta previa y su cumplimiento. También es válido iniciar la misma pauta previa y esperar al estudio de resistencias.

Los tratamientos intermitentes se basan en la administración plenamente supervisada de fármacos antibacilares dos o tres veces por semana pero a mayores dosis (salvo con R)³. Los enfermos infectados por el VIH deben ser tratados por un experto. Dadas las numerosas interacciones farmacocinéticas que existen entre las rifamicinas y los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósicos⁶⁵⁻⁶⁷, se procurará la adherencia

tanto al tratamiento de la TBC como del VIH. Además, tanto las rifamicinas como alguno de estos fármacos interaccionan con la metadona, por lo que deberá incrementarse la dosis de metadona en aquellos que estén en PMM (tabla 3)⁶⁸⁻⁷⁶. Deben recomendarse pautas de 6 meses en pacientes en TDO⁷⁷, sobre todo si están en tratamiento antirretroviral (TARV). Sin TDO, es preferible la de 9 meses, ya que se han observado más recaídas en pautas de sólo 6 meses^{78,79}. También debe priorizarse el uso de asociaciones a dosis fijas para evitar monoterapias. Siguiendo diversas recomendaciones^{71,80,81}, se propone:

1. En pacientes sin TARV, prescribir una pauta de 9 meses (2HRZ+7HR) y retrasar el inicio del TARV hasta pasado el segundo mes. A partir del tercer mes, se puede optar por: a) sustituir la R por rifabutina (Rb) a dosis de 150 mg/día (H+Rb hasta completar 9 meses) y utilizar como inhibidor de la proteasa nelfinavir (750 mg-1.000 mg/8 h) o indinavir (1.000 mg/8 h) o mantener la dosis de Rb de 300 mg/día y utilizar nevirapina (400 mg/día)⁶⁵, y b) mantener HR hasta completar 9 meses y seleccionar ritonavir como inhibidor de la proteasa o efavirenz como inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa⁶⁵. En ambas situaciones deben monitorizarse la eficacia y seguridad del tratamiento antituberculoso y antirretroviral (carga viral y CD4), ya que existe poca experiencia con alguna de estas combinaciones.
2. En pacientes que ya reciben un TARV con el que se consigue controlar la infección por el VIH, no se recomienda interrumpirlo, por lo que se realizarán los ajustes necesarios para adecuar los tratamientos a los esquemas enunciados en a) o b).

En las pautas intermitentes debe tenerse en cuenta el número de dosis realmente administradas, y la duración del tratamiento deberá ser mayor si la respuesta es lenta (p. ej., si los cultivos no se negativizan o la sintomatología persiste a los 2 meses⁸³).

No existen estudios de tratamiento intermitente en pacientes VIH con pautas que utilicen Rb en lugar de R. Por ello, en lo posible se debería intentar incluir la R en los tratamientos antituberculosos intermitentes de los pacientes con infección por VIH. En esta situación sería posible utilizar concomitantemente un TARV que incluyese ritonavir (y probablemente la asociación de ritonavir más saquinavir)⁸², como inhibidor de la proteasa, o efavirenz⁸³, como análogo de los nucleósidos, y todos los análogos de nucleósidos existentes (tabla 3). Si se considera imprescindible utilizar nelfinavir o indinavir tres veces en el TARV, podrían emplearse las pautas intermitentes con 300 mg de Rb dos veces por semana. En este caso no parece necesario disminuir la dosis de Rb como se hace en las pautas de tratamiento diario⁸⁰. También se podría administrar 150 mg de Rb de 2 a 3 días por semana con ritonavir (600 mg/12 h), o ritonavir y saquinavir (400 mg de ambos cada 12 h) o Rb 300 mg/semana con ritonavir y saquinavir —misma dosis— (tabla 3).

Tratamiento de la infección tuberculosa latente (TIT)

El individuo que no presenta manifestaciones clínicas, radiológicas o bacteriológicas de TBC, y cuya reacción tuberculínica es atribuida a infección tuberculosa, se considera que sufre infección latente. Actualmente se prefiere el término TIT al clásico de QP, a fin de favorecer que pacientes y personal sanitario integren mejor el concepto⁸⁴. El TIT tiene como objetivo prevenir el desarrollo de la TBC en los sujetos previamente infectados, mediante la administración de fármacos^{3,85}. Se suele realizar en forma de monoterapia, siendo la H el fármaco de elección, y su larga duración el gran inconveniente (6 o 9-12 meses si el sujeto está infectado por el VIH)^{3,86}. La toxicidad hepática de la H se ha utilizado como argumento para no administrar TIT, a pesar de que es infrecuente⁸⁷, por lo que ésta no debería comprometer su uso si se asegura un correcto seguimiento clínico para evitar complicaciones graves. Debido a que puede haber un bajo cumplimiento del TIT⁸⁸, en los últimos años han surgido pautas más cortas que tienen como objetivo mejorar la adherencia. Se trata de pautas de 2 o 3 meses de duración que emplean dos o más fármacos, en general R y Z⁸⁹⁻⁹³. En sujetos infectados por el VIH en los que se pretende ad-

ministrar TIT con pautas cortas, se puede retrasar el inicio del TARV los 2 o 3 meses que dura el TIT y, en caso de que ya se estuviera tomando, debería utilizarse efavirenz, ritonavir o la combinación de ritonavir con saquinavir a las dosis anteriormente citadas (tabla 3).

Una vez asegurado que los pacientes tuberculosos tributarios de TDO lo reciben, y si los recursos necesarios para la implementación del TIT no comprometen la curación de los enfermos, las pautas de TIT bajo TDO facilitan su correcto cumplimiento y deberían priorizarse en toxicómanos, indigentes y presos.

En la tabla 4 se recogen las distintas pautas de TIT. Todos los regímenes, excepto la primera pauta (H diaria), han de administrarse preferiblemente mediante TDO, ya que se emplean dos o tres fármacos de primera línea y en períodos cortos de tiempo.

Programas españoles de tratamiento directamente observado: sus experiencias y resultados

Los programas de apoyo social y seguimiento sanitario donde se administró TDO a indigentes han resultado muy útiles en el control de la enfermedad. En Barcelona, desde 1987 hasta 1992, 210 pacientes fueron atendidos por un equipo de enfermería que realizaba la encuesta epidemiológica en el domicilio del paciente, estudiaba los contactos y promovía la adhesión al tratamiento. Los pacientes más necesitados eran ingresados en una residencia asistida muy simple, con capacidad para 20 plazas, donde recibían TDO. Se observó un descenso de la incidencia de 32,4/100.000 a 19,8/100.000 en esta población y en los días de hospitalización por paciente, que disminuyeron de 27,1 a 15,7; el 80% de los pacientes concluyeron el tratamiento⁹⁴.

Entre 1990 y 1994 se administró a 102 tuberculosos pertenecientes a colectivos marginales (un 70% indigentes, un 49% alcoholicos, y un 26% toxicómanos), la pauta intermitente de 6 meses de H bajo TDO. El cumplimiento fue del 85%. Las variables que mejor predijeron el abandono fueron: la toxicomanía, la historia previa de abandono y el grado de cumplimiento del tratamiento en el segundo mes⁹⁵.

En 1993 se inició el TDO en un centro sociosanitario (Servies Clínic) con 50 plazas de tratamiento, donde se realiza una atención especial al paciente⁹⁶. A partir de 1995 se pusieron en marcha, desde el mismo centro, unos equipos para TDO ambulatorio (ETODA), que representan 50 plazas más y que permiten administrar el TDO diario en la misma calle con el apoyo social correspondiente, pudiendo utilizar

TABLA 4

Pautas de tratamiento de la infección tuberculosa latente

Fármaco	Dosis/kg de peso	Régimen	Duración	Comentario
Isoniacida	5 mg	300 mg/día	6 meses en VIH (-) 9-12 meses en VIH (+)	El preparado comercial asocia vitamina B ₆ (50 mg/día)
Isoniacida	15 mg	900 mg/2 días/semana	6 meses en VIH (-) 12 meses en VIH (+)	
Rifampicina + pirazinamida	10 mg 25 mg	600 mg/día 1-2 g/día	2 meses	Interacciones con inhibidores de la proteasa, metadona, ITINN
Rifampicina + pirazinamida	10 mg 50 mg	600 mg/2 días/semana 2-2,5 g/2 días/semana	2 meses	Interacciones con inhibidores de la proteasa, metadona, ITINN
Isoniacida + rifampicina	5 mg 10 mg	300 mg 600 mg	3 meses	Interacciones con inhibidores de la proteasa, metadona, ITINN
Isoniacida + rifampicina + pirazinamida*	5 mg 10 mg 25 mg	300 mg/día 600 mg/día 1,5 g/día	3 meses	Interacciones con inhibidores de la proteasa, metadona, ITINN

H: isonicida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; Rb: rifabutina. ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótido. *Esta pauta es la menos recomendable por presentar mayor toxicidad.

además incentivos pactados con el paciente y conseguir así una mejor adhesión al tratamiento. Estos equipos trabajan en cuatro regiones sanitarias de Cataluña. En un primer estudio publicado sobre 368 pacientes atendidos, todos de grupo de riesgo, se obtuvo un cumplimiento de tratamiento del 91,8%⁴⁰. La experiencia de esta unidad de TDO, en la que se tratan exclusivamente pacientes de alto riesgo, es de una gran efectividad, con unas pérdidas muy bajas. Durante los años 1996 a 1998, 350 pacientes iniciaron tratamiento, de los cuales se curaron el 72,8%, el 16,5% fallecieron, el 6,7% seguían TDO en septiembre de 1999, y el 4% se perdieron. Con todo, se obtuvieron cumplimientos del 94,8%.

Las pautas dirigidas a mejorar la adhesión terapéutica, aun sin administrar TDO, han sido eficaces. Desde 1994 se realiza TSS en Jerez, que facilita el tratamiento para toda una semana y refuerza los aspectos relacionados con la adherencia y comprueba, mediante el test de Eidus Hamilton, en el caso de tener prescrito H. El cumplimiento fue del 96%⁹⁵. En 1995 se administró TDO a 62 internos del centro penitenciario de Barcelona, 43 eran UDVP y estaban en PMM, 19 tenían una recidiva de la enfermedad y 46 estaban infectados por el VIH. Treinta y dos fueron excarcelados antes de finalizar el tratamiento. El 89% completó de forma adecuada el tratamiento. Se indica además la necesidad de remitir a los pacientes excarcelados a PMM extrapenitenciarios o a un centro sociosanitario para proseguir el TDO cuando son UDVP o indigentes⁹⁶.

También en 1995 se comenzó a administrar TDO a pacientes UDVP y en PMM desde una unidad de enfermedades infecciosas, mediante un contrato terapéutico. Tras tres años 44 pacientes iniciaron el tratamiento, de ellos 35 estaban infectados además por el VIH. El cumplimiento fue del 98%, 13 pacientes tuvieron faltas de asistencia, con una media de 13 días (rango, 2-33 días)^{97,98}.

Desde 1996 hasta 1997, desde una unidad de tuberculosis se administró TDO a 66 pacientes, todos ellos en condiciones desfavorables y sólo el 56% eran casos iniciales. El tratamiento se administró en 22 casos en la propia unidad, 11 asociado a la administración de metadona, 9 en centros de acogida, 7 por la trabajadora social, 6 en atención primaria, cinco en el hospital, tres en el colegio y tres en la cárcel. El cumplimiento fue superior al 90%⁹⁹.

Las prisiones españolas llevan años utilizando TDO. En 1998, el 76,7% de las prisiones lo aplicaban todos los días de la semana, y un 13,7% más lo hacía de lunes a viernes, entregando al enfermo los fármacos para el fin de semana¹⁰⁰. Esta estrategia queda, no obstante, deslucida por la elevada proporción de casos que interrumpen el tratamiento por excarcelación. Durante 1997, al menos el 33,3% de los 111 casos que iniciaron el TDO entre enero y junio salieron en libertad. Estos enfermos suelen reingresar, con lo que se vuelve a comenzar el estudio y una nueva pauta de tratamiento. En esta situación entramos en un ciclo, que ya se ha descrito en otros países¹⁰¹, de enfermos que entran y salen de prisión, que no se curan y transmiten la enfermedad a otros y que, probablemente, generarán problemas de resistencias a fármacos, por lo que debe garantizarse el TDO extrapenitenciario en los pacientes que obtienen la libertad.

El caso del TIT en prisiones es bastante diferente, ya que en 1997 en la mayoría de los centros (58,9%), por diferentes situaciones, se administraba semanalmente, y sólo en un 19,2% se administraba en TDO. Por ello, uno de los puntos básicos para el control de la TBC en las prisiones es impulsar distintas estrategias¹⁰² para mejorar la adherencia al TIT, algunas de las cuales, como implementar pautas cor-

tas, se están empezando a llevar a cabo. Ya se han objetivado aceptables niveles de acceso y adherencia a TIT con un programa penitenciario bien organizado¹⁰³. Existe una experiencia que tuvo como efecto negativo el rechazo del TIT al cesar los incentivos cuando los sujetos eran trasladados a otra prisión¹⁰⁴, pero se ha de esperar que ayuden, en general, a mejorar el cumplimiento, si estos programas incentivados se pudieran extender a las otras prisiones.

Como ejemplo de tratamiento indirectamente supervisado, el Programa de TBC de Barcelona contacta mensualmente con los médicos de cabecera a través de los técnicos de salud pública de atención primaria, a fin de detectar si no han acudido a recoger las recetas y corregir posibles anomalías. El TSS también se ha aplicado al TIT, tras 3 meses con RH, en coinfectados con control de H en orina y entrega de fármacos semanal; la cumplimentación fue del 90%¹⁰⁵. Debe resaltarse que la mayoría de estas experiencias son aisladas, realizadas, en buena parte, gracias a la buena voluntad de los impulsores. No obstante, los buenos resultados obtenidos obligan a los responsables de los programas de control a impulsar estas intervenciones, tal como ya se está realizando en los centros penitenciarios españoles.

Indicadores de evaluación del tratamiento directamente observado

Se propone el cálculo de los siguientes indicadores:

1. *Indicadores de accesibilidad.* Proporción de programas de control o de unidades sanitarias (áreas sanitarias o equivalente en las comunidades autónomas, distrito sanitario o equivalente en ciudades) que proporcionan TDO. Porcentaje de zonas básicas de salud que disponen de TDO.

2. *Indicadores de cobertura.* Proporción del total de enfermos detectados que han sido incluidos en los programas TDO. Proporción del total de enfermos en quienes estaría indicado el TDO (véase apartado «¿Quién debe recibir tratamiento directamente observado?») a que se han incluido en TDO.

3. *Indicadores de resultados.* Es imprescindible verificar si cumplen el objetivo para el que fueron diseñados, curar al paciente¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, para ello se realizará un seguimiento de la cohorte de pacientes que inician tratamiento con TDO en un período concreto hasta su conclusión. Se investigarán los resultados del tratamiento antituberculoso, de acuerdo con las normas y procedimientos recomendados para todos los países de la región europea de la OMS¹¹⁰, y se deberán calcular los porcentajes de curación, tratamiento completo, muerte, fracaso terapéutico, traslado y abandonos. Esto permite el agrupamiento final en tres categorías excluyentes: a) resultados satisfactorios (curación y tratamiento completo); b) muerte (por cualquier causa), y c) resultados potencialmente insatisfactorios (fracaso terapéutico, interrupción del tratamiento y traslado)¹¹⁰. Debería consensuarse en qué categoría se incluyen los pacientes a los que se prolonga el tratamiento y aquellos en que se retira por efectos secundarios.

A efectos de evaluación se propone calcular el porcentaje de cumplimiento (tratamiento completo/completo + abandonos). En pacientes en TDO debería ser siempre superior al 90-95%.

En relación con los resultados del tratamiento, en España ya hay algunos centros donde se están recogiendo sistemáticamente estos datos, y de hecho el conjunto mínimo de datos de notificación obligatoria definidos para la TBC por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica recoge el resultado del tratamiento¹¹¹.

Conclusiones

La TBC es una enfermedad prevenible y curable que sigue presentando un gran impacto en la salud pública, y el éxito de su curación lo constituye la adherencia a un tratamiento adecuado. La presencia de factores predictores de abandono del tratamiento evidencia la absoluta necesidad de coordinar los programas de control de la TBC con los de VIH/sida y los de drogas, así como de potenciar los TDO. El TDO contribuye a la mejora del cumplimiento del tratamiento, tanto de la TBC como de la infección tuberculosa latente, y su uso se está incrementando en todo el mundo.

En España, la efectividad del TDO se ha demostrado en instituciones penitenciarias, centros sociosanitarios, hospitales, PMM, comunidades terapéuticas y en equipos de tratamiento ambulatorio. Las experiencias desarrolladas han sido, en general, muy positivas, pudiendo considerarse la mayoría de ellas como experiencias piloto. Se recomienda encarecidamente una expansión del TDO y de sus variaciones de tratamientos supervisados o incentivados a todo el país, en aquellas áreas o grupos donde fuera necesario, ya que se considera que deben aplicarse en mayor medida que hasta ahora. Para ello, se debe seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de incumplimiento por tener factores de riesgo de falta de adherencia. Deben valorarse ayudas sociales incentivadoras, y únicamente en casos extremos se debe proponer el TDO obligatorio.

Se considera que debe ofertarse el TDO o sus variantes en España a todos aquellos colectivos que no alcancen un cumplimiento del 90%. Por tanto, cada comunidad autónoma debería conocer este indicador desglosado según grupos de riesgo de abandono del tratamiento: toxicómanos, presos e indigentes, como mínimo. Los resultados correspondientes deben ser evaluados, al menos, cada año. El mantenimiento de los TDO puede ser difícil debido a problemas de recursos humanos, de políticas sanitarias, etc., pero se estima que sin duda contribuirá a un mejor control de la TBC. Sólo cuando el TDO alcance la efectividad deseada en los enfermos tuberculosos se implementará el TIT bajo TDO.

Se recomienda instaurar los programas de TDO en las instituciones y unidades con capacidad de diagnóstico y/o tratamiento de la TBC. Prioritariamente debe aplicarse a: a) toxicómanos (en los PMM, en comunidades terapéuticas); b) presos (en los PMM si es posible), coordinándose siempre con los programas extrapenitenciarios por si el preso obtuviera la libertad mientras aún está en TDO; c) indigentes (en centros sociosanitarios en una primera fase para proseguirlo ambulatoriamente), y d) otros (multirresistentes, antecedentes de abandono, alcohólicos, tratamientos intermitentes en la infancia, etc.).

Addendum

En el año 2000 los CDC han publicado *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. MMWR 2000; 49 (Nº. RR-6), y está prevista la publicación por parte de la Subdirección General del Programa de Sanidad Penitenciaria del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Medio Penitenciario. Ambas publicaciones coinciden en impulsar los TDO en el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Participantes

José Alcaide (Programa de Tuberculosis de Catalunya. Barcelona); Neus Altet (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis Lluís Sayé. Barcelona); José Manuel Arroyo (Centro Penitenciario de Zaragoza); Vicent Ausina (Servei de Microbiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona); José A. Caminero (Hospital Dr.

Negrín. Las Palmas de Gran Canaria); Joan A. Caylà (Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de Salud. Barcelona); Carles Co-dina (Servicio de Farmacia. IDIBAPS-Hospital Clínic. Barcelona); Raúl de la Torre (Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Madrid); Julia del Amo (Plan Nacional sobre el Sida. Madrid); Mercedes Díez (Unidad de Investigación en Tuberculosis. Instituto de Salud Carlos III. Madrid); Hernando Galdós-Tangüis (Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de Salud. Barcelona); Pere Go-doy (Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Lleida); Pilar Gómez (Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Madrid); Luis Guerra (Plan Nacional sobre el Sida. Madrid); Rafael Guerrero (Departamento de Justicia. Barcelona); Piedad Hernando (Subdirección General de Sanidad Penitenciaria); Pilar Hernández (CAS Barceloneta. Barcelona); Josep M. Jansà (Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de Salud. Barcelona); Hernando Knobel (Hospital Nuestra Señora del Mar. Barcelona); Antonio Lobo (Servicio de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera. Cádiz); Andrés Marco (Centro Penitenciario de Hombres. Barcelona); Paquita March (Servicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona); Fernando Martín-Pinillos (Plan Nacional de Drogas. Madrid); Vicente Martín (Centro Penitenciario de León); José M. Miró (Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. IDIBAPS-Hospital Clínic. Barcelona); Santiago Moreno (Hospital Ramón y Cajal. Madrid); María Ordobás (Programa de TBC de Madrid); Josep Pascual (Servicio Clínics. Barcelona); Máximo Pérez (Programa de Tuberculosis de la Comunidad Valenciana. Valencia); Miguel Picó (Programa de TBC de Andalucía. Sevilla); Federico Pulido (Unidad del VIH. Hospital 12 de Octubre. Madrid); Rafael Rey (Instituto de Salud Carlos III. Madrid); Manuel Romero (Centro Penitenciario de Córdoba); Pablo Saiz de la Hoya (Centro Penitenciario de Alicante); José María Sobrón (Servicios Sanitarios. Centro Penitenciario de Logroño); Jordi Solsona (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis. Barcelona); Antoni Torres (Institut Clínic de Neumología i Cirugia Torácica Hospital Clínic. Barcelona); Montserrat Tuset (Servicio de Farmacia. IDIBAPS-Hospital Clínic. Barcelona); Rafael Vázquez (Unidad de Tuberculosis de Vigo); Rafael Vidal (Servei de Pneumología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona); Elsa Villarino (Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. Estados Unidos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mather D, Chaulet P, Spinaci, S, Harries A. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programs (2.^a ed). Ginebra: World Health Organization, 1997.
2. World Health Organization TB program. TB, a global emergency: WHO report on the TB epidemic. Ginebra: WHO/TB, 1994: 94-117.
3. Grupo de trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1992; 98: 24-31.
4. Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain. Epidemiological trends of tuberculosis in Spain from 1988 to 1992. Tuberc Lung Dis 1995; 76: 522-528.
5. Diez M, for The MPTR Study Group. Incidence of tuberculosis in Spain: preliminary results from the Multicenter Project for TB Research (MPTR). Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2 (Supl 2): 200-201.
6. Grupo de trabajo del PMIT. La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III, 1999.
7. Unidad de Investigación en Tuberculosis en Barcelona (UITB), Área de Tuberculosis e Infecciones respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso sobre la prevención y control de la Tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1999; 113: 710-715.
8. Pozsic CJ. Compliance with tuberculosis therapy. Med Clin North Am 1993; 77: 1289-1301.
9. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. Ann Intern Med 1990; 112: 397-406.
10. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and decline of tuberculosis control programs. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 745-749.
11. Caylà JA, Jansà JM, Artazcoz L. Estructura organizativa del tratamiento de la tuberculosis en un país endémico. En: Vidal Pla R, De March Ayuela P, editores. Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. Monografías Clínicas en Neumología n.^o 4. Barcelona: Doyma, 1992; 69-76.
12. Cummings KC, Mohele-Boetani J, Royce SE, ChinDP. Movement of tuberculosis patients and the failure to complete antituberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1249-1252.
13. Enarson DA, Gorse J, Mwinga A, Hersfield ES, O'Brien R, Cole S et al. Lancet Conference: the challenge tuberculosis: statements on global control and prevention. Lancet 1995; 346: 809-819.

14. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tubercolosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-156.
15. Control de la tubercolosis en relación con la epidemia de infección por VIH/SIDA. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. Número 14, julio de 1999.
16. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995; 345: 1545-1548.
17. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis. We can't afford no to try it. *N Engl J Med* 1993; 328: 576-578.
18. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by British Medical Research Council Tuberculosis unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Supl 2): 231-279.
19. Mitchison DA, Sbarbaro J. The Origins of DOT. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 863-865.
20. Farga V. The origins of DOTS. *Int J Lung Dis* 1999; 3: 175-176.
21. Guerra FJ, Rey R. Criterios y normas generales sobre quimioterapia antitubercolosa. Papel del hospital en el tratamiento del enfermo tuberculoso. Parte I. *Archiv Bronconeumol* 1975; 11: 91-96.
22. Marrero A, Caminero JA, Rodríguez R, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962-1997. *Thorax* 2000; 55: 39-45.
23. Fujiwara PL, Larkin C, Frieden TR. Directly Observed Therapy in New York City. History, implementation, results and challenges. *Clin Chest Med* 1997; 18: 135-148.
24. Kochi A, Bumgarner R, Spinaci S, Kumaresan J, Ravaglioli M, Hanson C. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended tuberculosis control strategy known as DOTS. Ginebra: World Health Organization, 1999.
25. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000; 355: 1345-1350.
26. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy. *Lancet* 1998; 352: 1886-1891.
27. Netto EM, Dye C, Ravaglioli MC. Progress in global tuberculosis control 1995-1996, with emphasis on 22 high incidence countries. Global Monitoring and Surveillance Project. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 310-320.
28. Chaulk CP, Moore RK, Rizzo R, Chaisson RE. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995; 274: 945-951.
29. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, García de Olalla P, Brugal MT, Pañella H. Evolución de la tubercolosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y de las medidas de control. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 608-615.
30. Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcante BS, Chaisson RE. Cost-effectiveness of directly observed therapy versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1013-1019.
31. Migliori GB, Ambrosetti M, Besozzi G, Farris , Nutini S, Saini L et al. Cost-comparison of different management policies for tuberculosis patients in Italy. AIPO TB Study Group. *Bull World Health Organ* 1999; 44: 467-476.
32. Snyder DC, Chin DP. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 582-586.
33. Weis SE, Foresman B, Matty KJ, Brown A, Blais FX, Burgess G et al. Treatment costs of directly observed therapy and traditional therapy for *Mycobacterium tuberculosis*: a comparative analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 976-984.
34. Epstein LH, Cluss PA. A behavioral medicine perspective on adherence to long-term medical regimens. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 950-971.
35. World Health Organization. Tubercolosis. A crossroads. WHO Report on the Global Tubercolosis Epidemic 1998. Ginebra: WHO, 1999.
36. CDC. Approaches to improving adherence to antitubercolosis therapy. *MMWR* 1993; 42: 74-75, 81.
37. Chautel P. Compliance with anti-tubercolosis chemotherapy in developing countries. *Tubercl Lung* 1987; 68: 19-24.
38. Ley Orgánica 3/1986 de 14 de abril de medidas Especiales en Materia de Salud Pública. BOE n.º 102, 29 de abril de 1986, 15207-15224.
39. Alcaide J, Altet MN, Pascual J. Terapia de observación Directa de la tubercolosis. *FMC* 1996; 3: 506-513.
40. Alcaide J, Pascual J, Altet MN, Maldonado J, López F, Salleras LI. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tubercolosis. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 267-274.
41. Pozsick Carol J. Compliance with tuberculosis therapy. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1289-1301.
42. Díez E, Clavería J, Serra T, Caylà JA, Jansà JM, Pedro R et al. Evaluation of a social health intervention among homeless tuberculosis patients. *Tubercl Lung Dis* 1996; 77: 420-424.
43. Nardell EA. Beyond four drugs. Public health policy and the treatment of the individual patient with tuberculosis. *Eur Rev Respir Dis* 1993; 148: 2-5.
44. Zwarenstein M, Schoeman J, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M et al. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352: 1340-1347.
45. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 61-65.
46. Volmink J, Garner P. Interventions for promoting adherence to tuberculosis treatment (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
47. Grupo de trabajo ERS, OMS y UICTER. Manejo de la tubercolosis en Europa. *Eur Respir J* (ed. esp.) 2000; 1: 165-181.
48. Lobo Barrero CA, Pérez Escalona E. Control y seguimiento del enfermo tuberculoso. *Arch Bronconeumol* (en prensa).
49. Arroyo JM, Aso M, Fernández de la Hoz K, Otal F, Febrel M. Adherencia a la quimioterapia antitubercolosa. Empleo de técnicas de marketing sanitario y educación para la salud en el medio penitenciario. *Rev Esp Sanid Penit* 1998; 1: 7-11.
50. Arroyo JM. Estudio de los valores subculturales penitenciarios en relación con la tubercolosis. Comunicación al II Congreso Nacional de Salud Penitenciaria. Barcelona, 5-7 de noviembre de 1998.
51. Villarino ME, Bock NN. The correctional facility challenge to public health efforts to control tuberculosis in the United States. *Enf Emerg* 2000; 2: 20-27.
52. Marco A, Knobel H, Guelar A. La adhesión al tratamiento antirretroviral, una perspectiva global del problema y posibles soluciones. *Enf Emerg* 2000; 2: 45-53.
53. Cuneo WD, Snider DE. Enhancing patient compliance with tuberculosis therapy. *Clin Chest Med* 1989; 10: 375-380.
54. Sumatjo E. When tuberculosis treatment fails, a social behavioural account of patient adherence. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147 :1311-1320.
55. Sbarbaro JB. Compliance and supervision of chemotherapy of tuberculosis. *Sem Resp Infect* 1994; 9: 120-127.
56. Jin BW, Kim SC, Shimao T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment. *Tubercl Lung Dis* 1993; 74: 267-272.
57. Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. *Am J Public Health* 1998; 88: 792-796.
58. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Education Quarterly* 1990; 17: 253-267.
59. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tub* 1993; 40: 185-190.
60. Pilote L, Tulsky JP, Zolopa AR, Hahn JA, Schechter GF, Moss AR. Tuberculosis prophylaxis in the homeless. A trial to improve adherence to referral. *Arch Intern Med* 1996; 156: 161-165.
61. Sammarti L, Megías JA, Gómez MN, Soler JC, Alcalá EN, Puigbo MR et al. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tubercl and Lung Disease* 1993; 74: 28-31.
62. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 552-557.
63. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352: 1340-1043.
64. WHO. Global tuberculosis control: WHO report, 1998. Ginebra: WHO, 1998. WHO/TB/98.237.
65. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin CH. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-430.
66. Tuset M, Miró JM, Codina C, Martínez M, Del Cacho E, Ribas J. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tubercolosis. *ORL-DIPS* 2000; 27: 16-18.
67. Tuset M, Miró JM, Codina C, Soy D, Martínez M, Del Cacho E et al. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J, editores. *Guía práctica del sida* (6.ª ed.). Barcelona: Masson, 2000. En prensa.
68. Robinson P, Lamson M, Gigliotti M, Myers M. Pharmacokinetic (PK) interaction between nevirapine (NVP) and rifampin (RMP) [resumen n.º 60623]. 12th World AIDS Conference. Ginebra, 1998.
69. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J.Kaiser Family. Edición de 28 de enero del 2000. (<http://www.hivatis.org>).
70. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 185-189.
71. Poznai AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999; 13: 435-445.
72. Hamzeh F, Benson C, Gerber J, Currier J, McCrea J, Deutsch P et al, for the ACTG 365 Study Team. Steady-state pharmacokinetic interaction of modified-dose indinavir and rifabutin [resumen n.º 90]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California, 2000.

- 73. Gallicano K, Khalil I, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Tseng A, Walmsley S et al. A pharmacokinetic (PK) study of intermittent rifabutin (RB) dosing with a combination of ritonavir (RT) and saquinavir (SQ) in HIV patients [resumen n.º 91]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California, 2000.
- 74. Benedek IH, Fiske WD, White SJ, Stevenson D, Joseph JL, Kornhauser DM. Pharmacokinetic interaction between multiple doses of EFV and rifabutin in healthy volunteers [resumen n.º 461]. IDSA 36th Annual Meeting. Denver, Colorado, 1998.
- 75. Maldonado S, Lamson M, Gigliotti M, Pav JW, Robinson P. Pharmacokinetic (PK) interaction between nevirapine (NVP) and rifabutin (RFB) [resumen n.º 341]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California, 1999.
- 76. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000. Madrid, junio de 2000. <http://www.gesidaseimc.com>.
- 77. Sterling TR, Alwood K, Gachuhu R, Coggins W, Blazes D, Bishai WR et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. AIDS 1999; 13: 1899-1904.
- 78. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Pringot J, Pouthier F et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. N Engl J Med 1995; 332: 779-784.
- 79. Pulido F, Peña JM, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 1997; 157: 227-232.
- 80. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 47: 1-58.
- 81. New York City Department of Health, Bureau of tuberculosis control. Tuberculosis Fact Sheet 2g: management and treatment of active tuberculosis in HIV-infected persons. Noviembre 1999. URL: <http://www.ci.nyc.ny.us/html/doh/html/tb/tb2g.html>
- 82. Veldkamp AI, Hoetelmans RMW, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Octubre, 23-27 1999. Lisboa, Portugal [resumen 832].
- 83. Dean GL, Back DJ, De Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. AIDS 1999; 13: 2489-2490.
- 84. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 5221-5247.
- 85. Grupo de Trabajo TIR. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. Arch Bronconeumol 1992; 28: 270-278.
- 86. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Control de la tuberculosis en relación con la epidemia de infección por VIH/SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional sobre el Sida, 1999; 14: 1-16.
- 87. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7 year survey from Public Health Tuberculosis Clinic. JAMA 1999; 281: 1014-1018.
- 88. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, Chaisson RE. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. JAMA 1995; 2274: 945-951.
- 89. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Nugyenji P et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997; 337: 801-808.
- 90. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. Lancet 1998; 351: 786-792.
- 91. Gordis F, Chaisson R, Matts J, Miller C, De Lourdes García M, Hafner R et al. Rifampicin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. JAMA 2000; 283: 1445-1450.
- 92. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 47: 1-58.
- 93. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meadow J et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1735-1738.
- 94. Caminero JA, Pavón JM, Rodríguez de Castro F, Díaz F, Julià G, Caylà JA et al. Evaluation of a directly observed six month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. Thorax 1996; 51: 1130-1133.
- 95. Lobo Barrero CA, Pérez Escolano E. Tratamiento de la tuberculosis: cumplimiento, abandono y tratamientos supervisados. Arch Bronconeumol 1997; 33: 588-590.
- 96. Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanroma C, Guerrero R et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Eur Respir J 1998; 12: 967-971.
- 97. Portilla J, Boix V, Sánchez Payá J, Sancho A, Pellín MC, Torrus D et al. Metadona más antituberculosos. Un programa observado directamente (TOD). SEISIDA 1997; 8 (Supl 1): 99.
- 98. Priego M, Pellín MC, Portilla J, Boix V, Martínez MJ, Reus S et al. Tratamiento observado directamente de la tuberculosis en ADVP. Metadona más tuberculosíticos. SEISIDA 1999; 10 (Supl 1): 85.
- 99. Fontan L, Díaz D, Carballal J, Molina F, Varela H. Tratamiento directamente observado en una unidad de tuberculosis. Arch Bronconeumol 1999; 35 (Supl 2): 77.
- 100. Fernández de la Hoz K, La tuberculosis en las prisiones españolas. Situación epidemiológica actual y perspectivas futuras. Ponencia al II Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria. Barcelona, 5-7 de noviembre de 1998.
- 101. Tuberculosis in prisons. Guidelines for control and management. Global Tuberculosis Programme WHO. International Committee of Res Cross. Ginebra, 1997.
- 102. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioural account of patient adherence. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1311-1320.
- 103. Martín V, Brugos M, Valcarcel I. Tratamiento de la infección tuberculosa en población reclusa. Prevalencia instantánea en una prisión provincial. Rev Esp Salud Pública 2000; 74: 361-366.
- 104. Arroyo JM, Lacal P. Un programa de promoción de salud en el medio penitenciario. Trabajo Social y Salud 2000; 35: 499-503.
- 105. Pérez E, Lobo A. Quimioprofilaxis secundaria de tuberculosis en coinfectados TBC/VIH con dos fármacos durante tres meses. Neumosur 1995; 7: 9.
- 106. Pio A, Chaulet P. Tuberculosis handbook. WHO/TB/98.253
- 107. Framework for effective tuberculosis control. WHO Tuberculosis Programme. WHO/TB/94.179.
- 108. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébucq A. Guía de la tuberculosis para los países de escasos recursos económicos (4.ª ed.). Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias. París, 1996.
- 109. WHO recommended Surveillance Standards. WHO/CDS/CSR/ISR/99.2
- 110. Veen J, Ravaglione M, Rieder HL, Migliori CB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organisation (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. Eur Resp J 1998; 12: 505-510.
- 111. Centro Nacional de Epidemiología. Definiciones de caso y formularios de notificación al nivel central de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.