

# Efecto del tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) sobre la adherencia y la tasa de curación de la tuberculosis pulmonar

Miguel A. Martínez-Medina

Recepción versión modificada 25 de febrero del 2003; aceptación 26 de febrero del 2003

## Resumen

*Objetivo:* evaluar los resultados del tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) para el control de la tuberculosis pulmonar (TBP), y compararlos con los obtenidos mediante el esquema autoadministrado (TA).

*Material y métodos:* la evaluación del tratamiento se llevó a cabo a través de la comparación de las cohortes de casos de TBP acumulados de 1992 al 2000. El tratamiento de los pacientes y el análisis de los resultados se efectuaron según los lineamientos del Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis. El estudio se desarrolló en una unidad de atención primaria.

*Resultados:* se incluyó un total de 138 casos de TBP bacilífera. El tratamiento fue más efectivo en los pacientes TAES (95.5%) que en los pacientes bajo el régimen autoadministrado (76.3%),  $p < 0.05$ . Asimismo, la eficiencia del tratamiento en los casos que ingresaron por recaída también fue mayor en la cohorte-TAES,  $p < 0.05$ . La tasa de abandono disminuyó del 14 al 0.0% con la estrategia TAES,  $p = 0.01$ . El 26% de los esquemas TAES fueron supervisados fuera de la unidad de médica.

*Conclusiones:* la implementación del TAES demostró ser una estrategia flexible y efectiva para el tratamiento de la TBP; garantiza su adherencia, disminuye los abandonos y eleva la tasa de curación.

**Palabras clave:** tuberculosis pulmonar; tratamiento directamente supervisado/TAES; México

## Summary

*Objective:* To evaluate shortened directly observed treatment (DOTS) for management of pulmonary tuberculosis and to compare its outcomes with self-administered therapy (SAT).

*Material and Methods:* Evaluation of DOTS, implemented since 1998, was compared with a cohort of pulmonary tuberculosis patients under SAT from 1992 to 1997. Efficacy and efficiency of treatment were evaluated to agree with the National Tuberculosis Control Program. The study was conducted at a primary health care center in Hermosillo, Sonora, Mexico. *Results:* One hundred thirty eight patients with smear-positive pulmonary tuberculosis were included, 45 in DOTS cohort and 93 in SAT. Efficiency was higher in DOTS-managed cases compared with SAT cohort (95.5% vs 76.3%),  $p < 0.05$ . Indeed, efficiency was significantly higher in relapsed patients treated under DOTS,  $p < 0.05$ . The non-compliance rate declined to 0.0% in the DOTS cohort. Twenty six percent of DOTS patients were supervised as outpatients. *Conclusions:* Implementation of DOTS was a flexible and effective strategy in treatment of pulmonary tuberculosis. DOTS allows treatment completion, decline in non-compliance, and increase in care rate.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis; directly observed therapy/DOTS; Mexico

## Introducción

A más de una década de la reemergencia y recrudescimiento de la tuberculosis (TB) a nivel mundial, el panorama epidemiológico de la enfermedad continúa siendo un grave problema de salud para gran parte de los países pobres. Según estimaciones recientes, se calcula que 32% de la población mundial está infectada por el bacilo tuberculoso, anualmente se registran alrededor de ocho millones de casos nuevos y mueren de dos a tres millones de pacientes por esta causa.<sup>1</sup>

En consecuencia el control de la TB exige que los servicios de salud sean eficientes en la detección y curación de los casos. Actualmente, el tratamiento de la TB es altamente efectivo y permite la curación de más de 95% de los enfermos.<sup>2</sup> Sin embargo, la falta de adherencia e incumplimiento propicia recaídas, aparición de cepas resistentes, transmisión continua de la enfermedad en la comunidad y muerte, limitando con ello la curación.<sup>3-6</sup>

Para enfrentar este problema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado la estrategia mediante la cual todos los pacientes son observados mientras toman sus medicamentos (tratamiento acortado estrictamente supervisado, TAES), como el estándar para tratar al paciente con tuberculosis pulmonar (TBP) y elevar la tasa de tratamientos completos y curación.<sup>7</sup>

En este sentido, los países que han adoptado la estrategia TAES para el control de la TB han registrado una mejoría significativa en la adherencia al tratamiento y reportan tasas de curación mayores de 80%, con menos de 5% de recaídas.<sup>8,9</sup> Asimismo, se ha demostrado que la quimioterapia antituberculosa basada en el TAES es una de las intervenciones en salud con mayor costo-beneficio.<sup>10,12</sup> A pesar de sus bondades, el TAES ha mostrado avances lentos; el número de países que lo aplicaron aumentó de 10 en 1990 a 119 en 1998 y el porcentaje de pacientes bajo terapia supervisada se elevó de menos de 1 a 20% en el mismo período.<sup>13</sup> Esta situación se debe, sin duda alguna, a la magnitud del problema de TB, ausencia de compromiso político y escasez de recursos financieros necesarios para la operación de programas apoyados en incentivos socio-económicos y de facilitadores comunitarios.<sup>14-15</sup>

Con base en las consideraciones anteriores, el presente trabajo reporta la experiencia en la implementación del TAES en una unidad de atención primaria y compara sus resultados con los obtenidos en una cohorte que recibió tratamiento antifímico autoadministrado.

## Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Medicina Preventiva de la Unidad de Medicina Familiar No. 37 (UMF 37), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS),

Hermosillo, Sonora, México. Los pacientes con TBP confirmada mediante baciloscopia o cultivo de expectoración, referidos para su tratamiento en el periodo de 1992 a 1998, fueron incluidos en la investigación. De la población de trabajo se formaron dos grupos de estudio, la cohorte-TA incluyó a los pacientes con tratamiento autoadministrado, mientras que la cohorte-TAES se integró con los casos bajo la estrategia de tratamiento estrictamente supervisado.

Los pacientes fueron tratados siguiendo los lineamientos contenidos en los Manuales de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control de la Tuberculosis 1992 y 1996.<sup>15,16</sup> Los casos nuevos recibieron el tratamiento primario acortado, mediante la administración de medicamentos integrados, conteniendo: rifampicina (600 mg), isoniazida (300 mg) y pirazinamida (1600 mg) en dosis diaria hasta completar 60 dosis (fase intensiva); seguido por rifampicina (600 mg) más isoniazida (800 mg) dos veces por semana en un total de 30 dosis (fase de mantenimiento); a partir de septiembre de 1997 esta fase se amplió a 45 dosis, indicándose la toma de tres dosis por semana.

A los pacientes con antecedentes de abandono, recaída o presencia de alguna patología asociada que indicara inmunosupresión (diabetes mellitus, infección con virus de la inmunodeficiencia humana, etc.), se les prescribió el esquema primario acortado reforzado con etambutol (1200 mg) o estreptomina (1 g), con fase intensiva total de 72 dosis y fase de mantenimiento con 56 dosis.

El tratamiento autoadministrado fue el que se aplicó el paciente por sí mismo, utilizando los medicamentos que se le entregaban en la unidad de salud cada semana o cada 15 días.<sup>15</sup> En tanto, el TAES se consideró como el administrado en la unidad bajo la observación directa del personal de salud, o el proporcionado por un supervisor capacitado e identificado previamente en algún establecimiento de salud o comunitario, localizado lo más cerca del domicilio del paciente.<sup>7</sup>

Los medicamentos fueron administrados bajo observación de lunes a viernes durante las primeras ocho semanas de terapia; las dosis de los fines de semana fueron entregadas al paciente los viernes para su toma no supervisada. La ingesta de los antifímicos durante la fase de mantenimiento fue supervisada dos veces por semana, en tanto que la asistencia y seguimiento del TAES se realizó a través del llenado de la hoja de registro y tratamiento de la TB; el paciente que no se presentaba a su cita se contactaba a través de llamada telefónica o visita domiciliaria, y se le aconsejaba y recomendaba el continuar con el tratamiento.

Los resultados del tratamiento fueron evaluados de acuerdo a las definiciones recomendadas por el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis,<sup>15</sup> que establece:

**Curación:** caso de TBP que terminó su tratamiento, desaparecieron los signos clínicos y presentó baciloscopia negativa en dos muestras mensuales después de completar la fase intensiva de la terapia.

**Tratamiento completo:** cuando el enfermo terminó el tratamiento, presentó baciloscopia negativa a los dos meses pero no tiene baciloscopia final.

**Fracaso:** persistencia de bacilos en expectoración en dos muestras sucesivas después de seis meses de tratamiento, confirmado por cultivo.

**Abandono:** inasistencia continua por más de 15 días después de la última asistencia.

**Traslado:** envío del caso de TBP para que continúe su tratamiento en otra unidad de salud.

**Defunción:** la TBP inició los acontecimientos que llevaron a la muerte al paciente.

El nivel socioeconómico de los pacientes se midió de acuerdo al índice de Hollingshead,<sup>17</sup> en el que cada paciente fue colocado en una de cinco clases sociales sobre la base de años de educación formal y tipo de empleo. Las clases I y II correspondieron al nivel alto, la III al medio y las IV y V al bajo.

La calidad del TAES y del tratamiento autoadministrado fue evaluada a través de la eficacia (porcentaje de casos curados + tratamiento completo en relación al total de los que terminaron el tratamiento) y la eficacia del tratamiento (porcentaje de casos dados de alta por curación + tratamiento completo en relación con los que ingresaron a tratamiento).<sup>15</sup>

El análisis estadístico de las variables categóricas se efectuó por medio de la prueba  $X^2$ ; los datos continuos y la diferencia entre la eficiencia de los dos esquemas de tratamiento fueron analizados utilizando la prueba Z, con nivel de significancia menor a 0.05.

## Resultados

Un total de 138 casos (132 pacientes) con TBP fue incluido en el estudio. Noventa y tres casos recibieron tratamiento autoadministrado (cohorte-TA), prescrito en 92.4% de ellos en el periodo de 1992 a 1997; por otra parte, la cohorte -TAES se integró con 45 casos, en los cuales el tratamiento supervisado fue administrado de 1997 al segundo semestre del 2000 en el 97.7% de los pacientes.

Las características demográficas de los pacientes son presentadas en el cuadro I.

Aunque las variables son comparables en los dos grupos, algunas observaciones pueden ser mencionadas. Los casos de 30 a 40 años de edad representaron una mayor proporción en la cohorte-TA que en el grupo supervisado ( $X^2=4.95$ ,  $p < 0.05$ ). Los adultos de 60 y más años tuvieron una representación mayor al 30% en

ambas cohortes y se constató el predominio del sexo masculino en la serie (1.75:1).

Las principales variables clínicas de los casos se resumen en el cuadro II. La proporción de casos nuevos fue similar en ambas cohortes. Diecisiete (12.3%) pacientes tenían el antecedente de tratamiento antituberculoso previo; los cinco casos que ingresaron al TAES por recaída habían sido tratados con esquema autoadministrado, y la tasa total de ingreso por recaída fue del 10.1%. En cuanto al tipo de tratamiento, la disminución en la prescripción del esquema primario acortado e incremento del reforzado en los pacientes TAES fue motivado por el cambio en la normativa de manejo durante el año de 1997.

De un total de 25 cultivos de expectoración realizados, en 11 (44%) se aislaron bacilos resistentes a uno o más medicamentos antifímicos; 4 (16%) presentaban resistencia a isoniazida y 7 (28%) a isoniazida y rifampicina. El antecedente de tratamiento previo se asoció fuertemente a la presencia de resistencia bacteriana ( $X^2=11.5$ ,  $p < 0.001$ ). Siete (50%) pacientes que ingresaron por recaída reportaron farmacoresistencia en los cultivos practicados; mientras que 3 (13%) pacientes presentaron resistencia primaria a la isoniazida.

El cuadro III muestra los resultados del tratamiento. La tasa de curación de la cohorte-TAES es significativamente mayor a la obtenida por el tratamiento autoadministrado ( $X^2=7.16$ ;  $p=0.01$ ); al calcular la razón de curación entre los tratamientos se observa que la probabilidad de curación es de 1.17 (IC 95%= 1.04-1.32) veces mayor en los pacientes bajo la estrategia TAES. Contrariamente a lo observado en la cohorte-TA, durante el seguimiento del TAES no se registraron abandonos al tratamiento ( $X^2=6.9$ ,  $p=0.01$ ). Los egresos por fracaso y muerte señalados en la cohorte supervisada correspondieron a pacientes multitratados con aislamiento de bacterias multirresistentes. De los pacientes egresados por curación mediante el TAES se incluyen cuatro casos resistentes a isoniazida y uno multirresistente.

La eficiencia o calidad del programa de control de la TBP bajo la estrategia TAES fue significativamente mayor que la obtenida a través del tratamiento autoadministrado ( $Z=3.56$ ,  $p < 0.05$ ). De la misma manera, la eficiencia en pacientes con recaída fue mayor en el grupo TAES ( $Z=1.98$ ,  $p < 0.05$ ).

El 87% de los tratamientos fueron supervisados por personal de enfermería en unidades de salud del primer nivel; 11% por promotores de salud comunitaria mediante la visita al paciente en su domicilio, lugar de trabajo o en dispensario; un solo caso (2%) fue vigilado por personal voluntario en área rural del municipio de Hermosillo. Cuadro IV.

Los 44 casos incluidos en el TAES tomaron 100% de los medicamentos prescritos.

**Cuadro I. Características sociodemográficas de 132 pacientes con tuberculosis pulmonar. UMF 37, IMSS, Hermosillo, Sonora, México.**

Variable	Cohorte "TA" (n=87)	Cohorte "TAES" (N=45)	P
Edad Media (DE)	47.2 (18.2)	48.4 (20.4)	NS
	Número (%)		
Grupo de edad (años)			
<15	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	NS
15-29	18 (20.7)	12 (26.7)	NS
30-44	27 (31.0)	6 (13.3)	<0.05
45-59	14 (16.1)	12 ( 26.7)	NS
>60	27 (31.0)	15 ( 33.3)	NS
Sexo masculino	57 (65.5)	27 ( 60.0)	NS
Analfabetas	8 ( 9.2)	4 (11.1)	NS
Nivel socioeconómico			
Alto	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	NS
Medio	26 (29.9)	14 (31.1)	NS
Bajo	61 (70.1)	31 (68.9)	NS

DE: Desviación estándar.

NS: No significativa.

**Cuadro II. Características clínicas de 138 casos de tuberculosis pulmonar UMF 37, IMSS. Hermosillo, Sonora, México**

Variable	Cohorte "TA" (n=93)	Cohorte "TAES" (N=45)	P
	Número (%)		
Tipo de paciente			
Nuevo	72 (77.4)	38 (84.4)	NS
Reingreso	10 (10.7)	1 ( 2.2)	NS
Recaída	9 ( 9.7)	5 (11.1)	NS
Fracaso	2 ( 2.2)	1 ( 2.2)	NS
Tipo de tratamiento			
Primario acortado	67 (72.0)	22 (48.9)	<0.05
Primario reforzado	20 (21.5)	22 (48.9)	<0.05
Retratamiento	6 ( 6.5)	1 ( 2.2)	NS
Historia de DM *	27 (29.0)	10 (22.2)	NS
Infección por VIH **	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	.
Drogorresistencia (n=11)	4 ( 4.3)	7 ( 15.5)	<0.05

\*DM: Diabetes Mellitus.

\*\*VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

## Discusión

De los factores propuestos para explicar el incremento de la TB y la TB multirresistente, la falta de adherencia al tratamiento persiste como el problema más grave para el control de la enfermedad.<sup>3</sup> Su magnitud es importante tanto en países desarrollados como en subdesarrollados.

**Cuadro III. Resultado del tratamiento en 138 casos de tuberculosis pulmonar según cohorte. UMF 37, IMSS. Hermosillo, Sonora, México**

EGRESO	Cohorte "TA" (n=93)	Cohorte "TAES" (N=45)	P
	número (%)		
Curación	63 (67.8)	40 (88.9)	0.01
Tratamiento completo	8 (8.6)	3 ( 6.7)	NS
Abandono	13 (14.0)	0 (0.0)	0.01
Fracaso	4 (4.3)	1 ( 2.2)	NS
Muerte	4 (4.3)	1 (2.2)	NS
Traslado	1 (1.0)	0 ( 0.0)	NS
EFICACIA (%)	94.6	97.7	NS
EFICIENCIA (%)	76.3	95.5	<0.05

**Cuadro IV. Lugar de administración del TAES en 45 casos de tuberculosis pulmonar UMF 37, IMSS. Hermosillo, Sonora, México**

Casos Sitio	Número	%
UMF 37	34	73.9
Centro de salud	5	10.9
Domicilio	2	4.3
Módulo de salud Comunitario	2	4.3
UMF 65	1	2.2
Comunidad rural	1	2.2
Trabajo	1	2.2

Los porcentajes no suman 100. Un paciente requirió dos sitios para TAES.

Bloch y cols.<sup>18</sup> en 1996, publicaron que por lo menos 20% de los pacientes con TBP en los Estados Unidos de América no completaba el tratamiento; en México, se reconocen tasas de abandono que oscilan entre 18 y 25%.<sup>19,20</sup>

En general, se considera que ninguna variable sociodemográfica predice con certeza la adherencia al tratamiento antifímico,<sup>21</sup> y algunos estudios sobre la TB señalan que la mayoría de los casos que abandonan el tratamiento son varones menores de 45 años, solteros, de baja escolaridad, sin trabajo estable y alcohólicos.<sup>22</sup> En forma similar, se señala que la habilidad del personal médico para identificar a pacientes sin apego al tratamiento es limitada y pobremente predictiva.<sup>23</sup>

La adherencia al tratamiento antifímico es especialmente importante, ya que tiene una duración mínima de seis meses e incluye la toma de cuatro antimicrobianos, situación que favorece el abandono de la terapia. Los esfuerzos para vencer la falta de adherencia han incluido entre otras estrategias, el acortamiento del esquema

terapéutico mediante la inclusión de la rifampicina, la toma intermitente de los medicamentos -dos o tres veces por semana- o la implementación de programas educativos dirigidos a los pacientes.<sup>24,25</sup>

En 1993 la OMS, al declarar a la tuberculosis como emergencia mundial, sentó las bases técnicas y gerenciales de la lucha contra la TB mediante la integración de una estrategia multifacética en la que se incluyó al tratamiento acortado bajo observación directa (TAES); el cual había demostrado su utilidad en los programas comunitarios de países africanos y asiáticos, así como en grupos de pacientes drogadictos y alcohólicos, en quienes la terapia ambulatoria no supervisada había fallado.<sup>7,26</sup>

A la fecha, se reconoce que el TAES es la única estrategia que garantiza un tratamiento efectivo contra la TB. Sin embargo, algunos autores dudan de su eficacia sugiriendo que su implementación requiere de una inversión financiera y técnica importante.<sup>27</sup> Otros reportan hallazgos y efectividad similares entre el TAES y el tratamiento autoadministrado, argumentando además una menor responsabilidad del autocuidado y piensan que la observación directa del tratamiento pudiera ser una acción de autoritarismo.<sup>28</sup>

Los resultados de este estudio documentan que el tratamiento de la TBP apoyado en la estrategia TAES fue más eficiente que el tratamiento autoadministrado, cuando se administró a una población con alta proporción de pacientes de la tercera edad, nivel socioeconómico bajo y analfabetismo. La mayor eficiencia del TAES debe ser entendida en términos de favorecer el seguimiento del tratamiento, su apego y cumplimiento. De los pacientes que recibieron el TAES, 44 (97.7%) terminaron el esquema prescrito, se logró eliminar el abandono al tratamiento, resultando en una elevada tasa de curación global, aun en casos de recaída y después de 30 meses de haber iniciado el programa TAES no se han registrado recaídas. Por otra parte, se hace notar que los casos de defunción y fracaso registrados en la cohorte TAES ocurrieron en pacientes infectados por bacilos multirresistentes, condición que se asocia a elevadas tasas de fracaso y recaída a pesar de haber recibido tratamiento estrictamente observado.<sup>5</sup>

El TAES ha demostrado ser una estrategia innovadora y eficaz de lucha antituberculosa en países como China, Bangladesh y el Perú.<sup>7</sup> En China las tasas de curación se elevaron de menos de 50% hasta más de 90% en las áreas cubiertas por la estrategia;<sup>29</sup> igualmente, en el estado mexicano de Chiapas,<sup>20</sup> el TAES demostró ser la actividad más importante para el control de la tuberculosis. En este sentido, el impacto del TAES sobre la epidemiología de la enfermedad y la salud pública ha sido demostrado convincentemente en las ciudades de Baltimore y Nueva York;<sup>30,31</sup> recientemente, en Beijing<sup>32</sup>

se avala una disminución significativa en la mortalidad y morbilidad de la enfermedad, así como un menor número de casos crónicos, de meningitis y de cepas farmacorresistentes. A este respecto, los resultados de la encuesta global sobre farmacorresistencia publicados en 1998<sup>33</sup> y la experiencia clínica de Weis y colaboradores<sup>34</sup> demuestran claramente una relación inversa entre la calidad del programa de TB y la prevalencia de cepas farmacorresistentes.

En la experiencia que se comenta, el TAES requirió de flexibilidad operativa porque al rebasar los límites institucionales, éste se apoyó en la infraestructura de servicios de salud diferentes al IMSS. La observación del tratamiento también fue realizada por varios tipos de supervisores, tanto personal sanitario como voluntarios comunitarios, en forma similar a lo reportado en países como China, Africa del Sur y Bangladesh.<sup>8,29,35</sup> A diferencia de otros programas,<sup>36</sup> en los que el apego al tratamiento es estimulada mediante la otorgación de diversos bienes o estímulos (ropa, comida, transporte, dinero, etc.); nuestro TAES se centró en actividades de convencimiento alrededor del paciente y su familia. El éxito del TAES por lo tanto se debió, en gran parte, al desarrollo de una estrecha relación de confianza entre el paciente, el personal TAES y el apoyo de sus familias.

Hay que reconocer que este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la cohorte histórica con tratamiento autoadministrado no es del todo comparable al grupo TAES. En segundo lugar, también resaltan sesgos por el mayor fortalecimiento y mejor organización del TAES que del tratamiento autoadministrado. Nuestros resultados no pueden ser extrapolados a otras unidades o instituciones de salud. Sin duda alguna, muchas de estas dificultades e interrogantes pueden ser resueltas a través de la realización de un ensayo clínico comparativo de selección aleatoria.

En la UMF 37, el TAES ha sido una opción económicamente atractiva sin la participación de recursos humanos o financieros extras. Su costo-beneficio es importante, porque genera ahorro en gastos al curar mayor cantidad de pacientes, abate las recaídas y muertes, sobre todo en pacientes con riesgo de fracaso o abandono. De la misma manera, disminuye el gasto asociado con falla terapéutica y resistencia adquirida, por lo que su implementación debe ser apoyada ampliamente en nuestro país.<sup>10-12</sup>

Finalmente, los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que la medida más eficaz para el control de la TBP es garantizar la adherencia y cumplimiento de la terapia antituberculosa. Esta investigación confirma que el TAES es una estrategia flexible, altamente efectiva y factible de ser implementada en el primer nivel de atención y que puede reducir significativamente las complicaciones de la TBP.

Referencias

1. **Dye C, Scheele S, Dolin P, Patahanian V, Raviglione M.** Global burden of tuberculosis. *JAMA* 1999;282:677-86.
2. **Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ.** USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
3. **Addington W.** Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States. *Chest* 1979;76:Suppl:741-3.
4. **Daniel TM.** Tuberculosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin J, Fauci A, Root RK, editors. *Harrison. Principios de medicina interna*. Vol I. Madrid, Spain: Interamericana, 1991.
5. **Globe M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR.** Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med* 1993;328:527-32.
6. **Olle-Goig JE.** Patients with tuberculosis in Bolivia: why do they die? *Rev Panam Salud Publica* 2000;8:151-54.
7. World Health Organization. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva, Switzerland; World Health Organization. 1999.
8. **Wilkinson D.** High compliance tuberculosis treatment programme in a rural community. *Lancet* 1994;343:647-48.
9. **Murray CJL, DeJonghe E, Chum HF, Nyangulu DS, Salomao A, Styblo K.** Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991;338:1305-08.
10. **Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA.** DOT for tuberculosis: we can't afford not to buy it. *N Engl J Med* 1993;328:576-78.
11. **Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcante S, Chaisson RE.** Cost effectiveness directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1013-19.
12. **Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butter JR, Reves RR.** A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. *Chest* 1997;112:63-70.
13. World Health Organization. Communicable Disease Programme. Global Tuberculosis Control. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. Publication WHO/CDS/TB/2000.275.
14. **Morse D.** Directly observed therapy for tuberculosis. *BMJ* 1996;312:719-20.
15. Sistema Nacional de Salud. Manual de normas y procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. México, 1992.
16. Sector Salud. Manual de procedimientos. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. México, 1996.
17. **Hollingshead AB.** Two factor Index of social position. New Haven, CT, Yale University; 1958.
18. **Block AB, Simone PM, Leary LS, Hayden CH, Saggerson JJ, Castro KG.** Completeness of tuberculosis (TB) therapy in the US, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A333.
19. **García ML, Mayar MM, Ferreyra L, Palacios MM, Alvarez GC, Valdespino GJ.** Eficacia y eficiencia del tratamiento antituberculoso en jurisdicciones sanitarias de Morelos. *Salud Publica Mex* 1998;40:421-29.
20. **Alvarez GG, Dorantes JJ.** Tratamiento acortado estrictamente supervisado para tuberculosis pulmonar. *Salud Publica Mex.* 1998;40:272-75.
21. **Sbarbaro JA.** Public health aspects of tuberculosis: supervision of therapy. *Clin Chest Med* 1980;1:253-63.
22. **Ferrer X, Kirschbaum A, Toro J, Jadue J, Muñoz M, Espinoza A.** Adherencia al tratamiento de la tuberculosis del adulto en Santiago, Chile. *Bol of Sanit Panam* 1991;111:423-31.
23. **Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ovellettev L.** How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989;262:1472.
24. **Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA.** A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-15.
25. **Solórzano MJ, Alvarez CM.** Atención del enfermo tuberculoso a nivel comunitario en el estado de Chiapas, México. *Bol of Sanit Panam* 1991;111:432-38.
26. **Bayer R, Wilkinson D.** Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995;345:1545-48.
27. **Volmink J, Garner P.** Directly observed therapy. *Lancet* 1997;349:1399-00.
28. **Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M.** Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998;352:1340-43.
29. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet* 1996;347:358-62.
30. **Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA.** Tuberculosis in New York City- turning the tide. *N Engl J Med* 1995;333:229-33.
31. **Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, Chaisson RE.** Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995;274:945-51.
32. **Zhang LX, Tu DH, Enarson DA.** The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *Int J Tuber Lung Dis* 2000;4:904-10.
33. **Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al.** Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641-49.
34. **Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney B, et al.** The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
35. **Chowdhury AM, Chowdhury S, Islam MN, Islam A, Vaughan JP.** Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet* 1997;350:169-72.
36. **Volmink J, Matchaba P.** Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000;355:1345-50.