

# La estrategia Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS), en búsqueda de la cura para la tuberculosis

*The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS)*

*strategy, in search of a cure against tuberculosis*

*Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS), estratégia eficiente na busca da cura e erradicação da tuberculose*

Jonathan Cardona Vélez, MD\*

Evert Jiménez Cotes, MD\*

Laura Mejía Cardona, MD\*

## Resumen

**Introducción:** En la actualidad, la tuberculosis es considerada un problema mundial de salud pública de grave magnitud que requiere atención urgente y causa considerables costos directos e indirectos a los individuos y la sociedad. *Directly Observed Therapy-Short Course (DOTS)* es una estrategia acortada supervisada para el tratamiento de la tuberculosis, cuyo fin es asegurar la curación de la enfermedad. **Objetivo:** Determinar los conceptos y elementos claves que integran la estrategia DOTS en el tratamiento de la tuberculosis. **Metodología:** Se hizo una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed y Lilacs, empleando los términos: DOTS y tuberculosis. Se incluyeron todos los artículos de revisión en inglés y español con acceso gratuito que incluyeran un abordaje integral a dicha estrategia. **Resultados:** Para el año 2000, 148 países habían adoptado la estrategia DOTS de la OMS para el control de la TB y un 27% de los casos mundiales de TB fueron tratados bajo esta. Aunque apreciable, este progreso no ha sido suficiente. Debido a problemas con los recursos humanos, recortes financieros, infraestructura inadecuada para la atención en salud y falta de abastecimiento seguro de fármacos antituberculosos de buena calidad, la estrategia DOTS no ha logrado un rápido crecimiento. **Conclusiones:** DOTS es una estrategia adecuada para asegurar la curación de la tuberculosis; sin embargo, son necesarias mayores inversiones económicas que busquen la prevención y adecuado control de esta enfermedad. [Cardona J, Jiménez E, Mejía L. *La estrategia Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS), en búsqueda de la cura para la tuberculosis. MedUNAB 2014; 16(3):143-148*]

**Palabras clave:** Tuberculosis; Estrategia; Calidad de vida; Cumplimiento de la medicación; Sistema de salud.

## Abstract

**Introduction:** currently, tuberculosis is considered a global public health problem of serious magnitude that requires urgent attention and causes considerable direct and indirect costs to individuals and society. DOTS is a Directly Observed strategy for TB treatment that intended to ensure the cure of the disease. **Objective:** To determine the key concepts and elements those make up the DOTS strategy in the treatment of TB. **Methodology:** a literature review was made in PubMed and Lilacs databases using the terms: DOTS and TB. All review articles in English and Spanish with free access including a comprehensive approach to this strategy were included. **Results:** in 2000, 148 countries had adopted the World Organization Health DOTS strategy for control TB and 27% of global TB cases were treated under this strategy. Although significant, this progress has not been sufficient. Due to problems with human resources, financial cutbacks, inadequate infrastructure for health care and lack of TB drugs supply good quality, DOTS has not achieved rapid growth. **Conclusions:** DOTS is an appropriate strategy to ensure the cure of tuberculosis; however more financial investments are required that seeking the prevention and control of this disease. [Cardona J, Jiménez E, Mejía L. *The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy, in search of a cure against tuberculosis. MedUNAB 2014; 16(3):143-148*]

**Keywords:** Tuberculosis, Strategies; Quality of life, Medication Adherence; Health Systems.

\* Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín-Colombia

**Correspondencia:** Jonathan Cardona Vélez. Dirección de correo postal. Medellín, Colombia. Teléfono: 3008721485. E-mail: jcardonavelez@hotmail.com

Artículo recibido: 1 de marzo de 2014, Aceptado: 31 de Marzo de 2014

## Resumo

**Introdução:** Apesar de ser uma das mais antigas doenças que atingiram o homem, com um alto índice de mortalidade entre os jovens, atualmente a tuberculose ainda é considerada um grave problema de saúde pública mundial, com enormes custos diretos e indiretos para o indivíduo e para a sociedade. O enfrentamento dessa doença requer atenção e a implementação de medidas preventivas primária e secundária urgentes que visem a, um lado, evitar o aumento da comunidade infectada, através de uma maior eficácia e a rapidez diagnóstica, que poderá garantir a ruptura da cadeia de transmissão, de outro lado, um esforço não apenas em auferir melhor qualidade de vida aos pacientes, mas também à obtenção de um controle mais rígido e eficiente da efetiva administração do medicamento ao mesmo. Neste sentido, DOTS (Directly Observed Therapy Short-Course), foi desenvolvido como estratégia de tratamento supervisionado da tuberculose, que visa garantir a cura do paciente. **Objetivo:** determinar os principais conceitos e elementos que compõem a estratégia DOTS no tratamento da tuberculose. **Metodologia:** Realizar revisão da literatura nas bases de dados PubMed e Lilacs,

utilizando os termos: DOTS e tuberculose. Todos os artigos de revisão em Inglês e Espanhol, com acesso gratuito, incluindo uma abordagem abrangente para esta estratégia foram incluídos. **Resultados:** No ano 2000, cerca de 148 países já haviam adotado a estratégia da Organização Mundial de Saúde DOTS para o controle da TB, o que significou que 27% dos casos mundiais de tuberculose foram tratados no âmbito dessa estratégia. Apesar de significativo, este progresso não tem sido suficiente. Devido a problemas com recursos humanos, cortes financeiros, infra-estrutura inadequada para os cuidados de saúde e a falta de fornecimento de medicamentos de boa qualidade, DOTS não atingiu um crescimento rápido. **Conclusões:** DOTS é uma estratégia adequada para garantir a cura da tuberculose; no entanto, são necessários maiores investimentos econômicos que busquem a prevenção e controle apropriado da doença. [Cardona J, Jiménez E, Mejía L. A. *Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS), uma estratégia eficiente na busca da cura e erradicação da tuberculose. MedUNAB 2014;16(3):143-148*]

**Palavras chave:** Tuberculose, Estratégias, Qualidade de vida; Adesão à medicação; Sistemas de saúde.

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa bacteriana de amplia distribución mundial, transmisible y curable, producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, la cual puede comprometer cualquier órgano, siendo su principal presentación la forma pulmonar. Actualmente en Colombia la TB representa un problema de salud pública; a pesar de que existen programas de prevención que buscan cortar la cadena de transmisión, siguen aumentando los casos de TB en la población general. En Colombia se han implementado múltiples programas en detección y tratamiento oportuno de la TB, sin embargo, en los últimos años la incidencia de la enfermedad ha permanecido constante (24.51 casos por cada 100.000 habitantes). En el 2011, se notificaron en el país 11.708 casos de TB, de los cuales 10.731 eran casos nuevos y de ellos el 7% correspondían a menores de 15 años. El sexo masculino es el más afectado (61.1% de los casos son registrados). La población en la cual se presentan más casos se encuentra en las edades entre los 25 y 34 años.<sup>1</sup>

En la búsqueda de una solución para este problema, a principios de los años noventa se elaboró un plan para su control eficaz y se introdujo una estrategia internacional llamada DOTS (Directly Observed Therapy-Short Course) con el fin de asegurar su curación.<sup>2</sup> La presente revisión tiene como objetivo dar a conocer los conceptos claves y los elementos que integran esta importante estrategia y su importancia en el control de la TB a nivel mundial.

## Surgimiento de la estrategia DOTS

Durante décadas de relativa negligencia por parte de los organismos gubernamentales propició el acelerado

incremento en el número de pacientes con TB, generando una crisis de salud pública que obligó a los gobiernos a implementar estrategias definitivas y efectivas que evitaran su continua propagación y disminuyeran las altas tasas de morbimortalidad. Se estima que aproximadamente en el mundo, más de dos billones de personas (un tercio de la población mundial) se encuentran infectadas por el *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>3</sup> La TB es una enfermedad que ocasiona graves consecuencias en la calidad de vida de las personas, así como pérdidas económicas, pues su presentación ocurre principalmente en población económicamente productiva.<sup>4</sup>

En el reporte mundial de TB realizado por la OMS en el año 2013, se reportaron 8.6 millones de casos nuevos de TB activa en el mundo, de los cuales 1.3 millones murieron por esta causa y de estos, 320.000 eran pacientes VIH positivo. También resulta preocupante que en este reporte se informa acerca de un incremento del 42% en el número de pacientes diagnosticados con TB multiresistente (TB-MDR) con respecto al año 2011.<sup>4</sup> En la actualidad, la TB persiste como un problema mundial de grave magnitud que requiere atención urgente y causa considerables costos directos e indirectos a los individuos y la sociedad. La dimensión económica de su control se relaciona con la reducción de estos costos, mitigación de la pobreza y promoción del desarrollo.<sup>4</sup>

Luego de múltiples publicaciones científicas que evidenciaban un incremento alarmante en el número de pacientes infectados por TB, la cuadragésima cuarta Asamblea Mundial de la Salud en 1991 reconoció la importancia de la TB como un problema de salud pública, fue entonces, cuando la OMS comenzó a promover estrategias con el objetivo de frenar la diseminación de la TB. Posteriormente en 1994 se publicó el marco para el control eficaz de la TB, en donde se describieron los

componentes de lo que actualmente se conoce como la estrategia DOTS. Esto condujo a una revaloración de las estrategias de control para la TB, pues la persistencia de esta enfermedad se ha debido principalmente al descuido de la vigilancia epidemiológica por parte de los gobiernos; se ha podido establecer que un inadecuado manejo de los programas de promoción y prevención, problemas como el crecimiento, hacinamiento y migración poblacional han contribuido al aumento en la incidencia de tuberculosis, al igual que el ascenso significativo de los casos de TB en zonas endémicas de VIH, que además, se asocia con una mayor tasa de TB-MDR.<sup>5-8</sup>

## Estrategia DOTS

Para ayudar a abordar la situación, se elaboró entonces un marco nuevo para el control eficaz de la TB y se introdujo una estrategia mundial llamada DOTS (Directly Observed Therapy - Short Course).<sup>9</sup> Recomendada para garantizar la curación de la enfermedad. Su formulación tuvo origen en los programas nacionales de lucha antituberculosa respaldados por la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) bajo la dirección del doctor Karel Styblo, quien consideró alcanzar tasas de curación adecuadas por medio del tratamiento acortado, verificó la necesidad del tratamiento directamente observado y desarrolló los principios de registro, comunicación y manejo de medicamentos.<sup>9,11</sup>

Los cinco elementos de la estrategia DOTS, considerados como esenciales para el control mundial de la TB son: el compromiso político, la detección de casos usando la microscopía de esputo entre las personas que buscan la atención por tos prolongada, la quimioterapia de corta duración estandarizada en condiciones adecuadas del manejo del caso incluido el tratamiento directamente observado, suministro regular de medicamentos y un sistema de registro y notificación estandarizado que permita la evaluación individual de los pacientes, así como el rendimiento general del programa.<sup>9,11</sup>

Desde la introducción de la estrategia DOTS a comienzos de los años noventa, considerables progresos se han hecho en el control mundial de la TB. Para el año 2000, 148 países habían adoptado la estrategia DOTS de la OMS para el control de la TB, incluyendo Colombia, y un 27% de los casos mundiales de TB fueron tratados bajo esta. Aunque apreciable, este progreso no ha sido suficiente<sup>11</sup>. La cifra estimada de nuevos casos en 2012 fue de 8.6 millones, y 1,3 millones murieron por esta causa (entre ellos 320.000 seropositivos para el VIH).<sup>4</sup> Los pobres y marginados en el mundo en desarrollo son los más afectados: 95% de todos los casos y un 98% de defunciones por TB ocurren en los países de escasos recursos.<sup>12</sup> En Colombia, la mortalidad por tuberculosis en el 2001 era de 1.96 por 100.000 habitantes distribuidos así, Amazonas, Guainía, Meta y Quindío

contaban con las tasas más altas de mortalidad por esta causa (5.49, 5.13, 4.39, 3.98 muertes por 100.000 habitantes, respectivamente). Mientras que Boyacá, Nariño, Sucre y San Andrés y Providencia presentaron tasas de 1.02 muertes por 100.000 habitantes. Aún dentro de los países que adoptan la estrategia DOTS, son muchas las cosas por hacer para ampliar los servicios a la población entera.<sup>13</sup>

Las tasas actuales de progreso no son suficientes para alcanzar los objetivos de reducción a la mitad de la mortalidad por TB y su prevalencia para el 2015. Son necesarias, de manera urgente, acciones para evitar que siga empeorando esta epidemia.<sup>14</sup> Aunque ha habido progresos sustanciales en la ampliación y mejora de los programas nacionales de lucha contra la tuberculosis (PNT), en regiones como África subsahariana, los casos de TB producidos por la epidemia del VIH implican un gran reto, a menudo en lugares donde los recursos humanos en el sector salud ya están sobrecargados.<sup>15</sup> En el este de Europa, la crisis socioeconómica que quedó luego del desmantelamiento de la Unión Soviética a principios de 1990 contribuyó al aumento en la incidencia y prevalencia de TB, incluyendo la MDR-TB (Tuberculosis Multi Drogo Resistente). Un aumento en los esfuerzos es también indispensable en Asia, que sigue llevando las dos terceras partes de la carga mundial de TB y donde una epidemia de VIH amenaza los últimos avances en el control de esta enfermedad. India y China, ocupan el primer y segundo lugar en términos de números totales de casos de TB, y en algunas partes de China la MDR-TB emerge como un problema importante.<sup>16</sup>

Para resolver los problemas conocidos, así como los nuevos obstáculos que se han ido encontrando respecto al control de la enfermedad es necesario reforzar los cinco componentes básicos del enfoque DOTS, ellos son:

- Compromiso a nivel gubernamental para garantizar una financiación aumentada y sostenida: El compromiso político es necesario para fomentar las alianzas nacionales e internacionales, que deben estar vinculadas a los planes de acción estratégicos a largo y corto plazo de los programas nacionales de lucha contra la TB (PNT).<sup>17</sup> Los planes de acción que se tomen deben abordar todas las necesidades técnicas y financieras del sistema de salud, para así lograr un mejor acceso, equidad y calidad en el tratamiento.<sup>18</sup> Debido a que los recursos actuales son insuficientes, es necesario dedicar mayores esfuerzos a las alianzas y financiaciones disponibles para poder impactar en la pobreza, mejorar el sistema de salud y controlar la TB.
- Detección de casos mediante pruebas bacteriológicas: el esquema recomendado para el diagnóstico de la TB es la baciloscopia seriada, el cultivo y el antibiograma; la primera baciloscopia se realiza en el momento del diagnóstico de sintomático respiratorio, la segunda al día siguiente y la tercera en el momento de la entrega del resultado de la segunda baciloscopia. Los servicios de cultivo y antibiograma deben introducirse de forma escalonada y sus funciones deben incluir el diagnóstico

de la TB con baciloscopia negativa, el diagnóstico de la TB en adultos y niños seropositivos para el VIH, el diagnóstico y la comprobación de la respuesta al tratamiento en los casos de TB multirresistente y la realización de pruebas en el contexto de las encuestas periódicas sobre la prevalencia de la farmacorresistencia. Lo anterior depende del mantenimiento de la calidad de la red de laboratorios.

- Tratamiento normalizado, con supervisión y apoyo al paciente: deben seguirse en todo momento las directrices de la OMS sobre la categorización y tratamiento de los pacientes. Estas directrices hacen énfasis en la utilización de los regímenes breves normalizados más eficaces y de las combinaciones de diferentes fármacos en dosis fijas, con el fin de facilitar la observancia del tratamiento y reducir el riesgo de aparición de farmacorresistencia.<sup>17</sup> Se debe buscar en todo momento identificar y resolver los obstáculos físicos, financieros, sociales y culturales que puedan hacer que el paciente abandone o suspenda el tratamiento.
- Sistema eficaz de suministro y gestión de los medicamentos: Un adecuado registro y notificación de los casos de TB brinda información necesaria para planificar, adquirir, distribuir y mantener reservas suficientes de medicamentos antituberculosos que puedan garantizar el suministro continuo de los mismos. Además de lo anterior, cabe resaltar que tales medicamentos deben ser gratuitos para pacientes con TB, pues el tratamiento genera beneficios directos (paciente) e indirectos (sociedad) y por tanto debe haber una legislación de reglamentación farmacéutica que supervise el uso de los antituberculosos por parte de los prestadores de asistencia sanitarios. La utilización de combinaciones de dosis fijas de biodisponibilidad demostrada y los envases innovadores, como los kits para los pacientes, puede ayudar a mejorar la logística del suministro de medicamentos, así como su administración, a fomentar la observancia del tratamiento y a evitar la aparición de farmacorresistencia.<sup>19</sup>
- Sistema de vigilancia y evaluación, y medición del impacto: Se debe crear un sistema especializado que registre el curso y resultado de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento para elaborar informes que permitan cierto tipo de impacto, pues una vez compilados y analizados, estos datos pueden ser utilizados en los centros sanitarios para seguir los resultados del tratamiento; en los distritos para identificar los problemas locales a medida que vayan surgiendo; en las provincias y países para asegurar la calidad de los servicios de control de la TB en todas las zonas geográficas, y a nivel nacional e internacional para evaluar el desempeño de cada país.<sup>20</sup>

Para garantizar una adecuada adherencia al tratamiento es necesario recurrir a la observación directa del paciente mientras este ingiere los comprimidos a través de un sujeto previamente entrenado por el servicio de salud, el cual debe

ser accesible y aceptable para el paciente.<sup>21</sup>

Varios estudios han considerado reducir la frecuencia e incluso cuestionado la necesidad de tal observación.<sup>22,23</sup> Sin embargo, esto incrementaría el riesgo de un aumento en las tasas de farmacorresistencia por casos ocultos no adheridos a la terapia, uno de los peligros más preocupantes, por lo que el suministro ininterrumpido de fármacos antituberculosos es otro aspecto a considerar. El estudio publicado por Mori R et al en el año 2013 reafirma la necesidad de la supervisión y apoyo continuo de los pacientes en tratamiento antituberculoso buscando aumentar la adherencia y éxito del tratamiento.<sup>24</sup> Además, debe garantizarse la calidad de los medicamentos, en particular si se los suministra en combinaciones de dosis fijas, que son más susceptibles a problemas de fabricación.<sup>11</sup>

Los registros del DOTS pueden ser fácilmente verificados con relación a la coherencia entre sus registros, además pueden ser confirmados externamente mediante la revisión de los frotis de esputo, las entrevistas de los pacientes, el personal sanitario, y el monitoreo del consumo de medicamentos y de los materiales. La investigación operativa concebida para analizar continuamente y mejorar el programa es otro aspecto de la evaluación y el monitoreo sistemáticos.<sup>11</sup>

Varias modificaciones han sugerido a la estrategia DOTS, una de ellas conocida como DOTS plus busca abordar de una manera más detallada los problemas relacionados con la tuberculosis asociada al VIH, diabetes y la TB polifarmacorresistente.<sup>25-27</sup> Chachra y Balcells M et al, resaltan en su estudio la importancia de programas especiales enfocados en la población vulnerable, principalmente aquellos con enfermedades devastadoras como diabetes y VIH respectivamente, que demandan un seguimiento más estricto y tratamiento oportuno debido a sus posibles complicaciones y dificultades con la adherencia al tratamiento.<sup>28,29</sup> La farmacorresistencia es preocupante, especialmente en los pacientes con VIH, en los cuales este no es el único problema. PCK y colaboradores evidenciaron un aumento en la tasa de mortalidad de pacientes tuberculosos VIH positivos debido a la mala respuesta al tratamiento, alta tasa de farmacorresistencia, efectos adversos, mala adherencia y complicaciones.<sup>30</sup>

Los elementos adicionales que se han propuesto para los países con incidencia baja incluyen la detección activa de casos en grupos escogidos de alto riesgo, los antibiogramas regulares y el uso ampliado del tratamiento para la infección tuberculosa latente, tal como lo plantea Sisay et al en su estudio, al considerar la necesidad de nuevas estrategias y programas que permitan una mejor detección de esta patología y por consiguiente un posible mayor índice de éxito en el tratamiento.<sup>31</sup> Debido a problemas con los recursos humanos, recortes financieros, infraestructura inadecuada para la atención en salud y falta de



abastecimiento seguro de fármacos antituberculosos de buena calidad, la estrategia DOTS no ha logrado un rápido crecimiento.<sup>32-34</sup> Con miras a contrarrestar estos inconvenientes, la OMS, en conjunto con los países que soportan una alta carga de tuberculosis, desarrollaron un Plan Global de Expansión del DOTS, que describe las acciones y los recursos necesarios para ampliar rápidamente esta estrategia de modo que se pueda alcanzar los objetivos mundiales del control de la TB.<sup>35,36</sup> La ejecución exitosa de este plan requerirá mayor inversión en recursos humanos y financieros, así como nuevas estrategias y recursos adicionales para abordar los desafíos locales y mundiales para el control de esta enfermedad, especialmente la TB relacionada con el VIH.<sup>36</sup>

Los programas nacionales de control de TB enmarcados bajo la estrategia DOTS en Chile y Perú cubren ahora el 100% de la población. Bolivia ofrece la cobertura al 50-90% de la población, mientras que Colombia lo hace en un 10-49%. Chile adoptó el modelo de tratamiento de la OMS (más tarde denominado como DOTS) en la década de 1970, coincidiendo con su sostenido crecimiento económico, a la vez que Perú reforzó su programa de control de TB a partir de 1990 cuando contaba con la mayor incidencia de la enfermedad por 100.000 habitantes en Sudamérica.<sup>37</sup>

Si bien es cierto que desde el año 2000 se adoptó normativamente para Colombia la estrategia DOTS, no es posible establecer cuál es su cobertura real debido a la falta de capacidad para hacer seguimiento a nivel territorial. La información del nivel nacional hasta 2005 indicaba una cobertura aproximada del 20%; sin embargo, hasta tanto no haya un adecuado sistema de información que permita obtener el dato real, siguieran siendo las estimaciones recientes con base en evaluaciones externas los indicadores de cobertura que para el 2008 eran aproximadamente el 60%.<sup>38</sup>

Nuestro país adquirió el compromiso de trabajar por el cumplimiento de las metas de los Objetivos del Milenio, las cuales quedaron expresadas en el documento CONPES 91 de marzo de 2005, en donde se estableció la TB como problema de salud pública que requiere atención prioritaria. El Decreto 3039 de 2007 incluyó los objetivos, metas y estrategias para implementar, expandir y adaptar la estrategia DOTS a las líneas del Plan "Alto a la TB". El plan estratégico Colombia libre de tuberculosis 2010-2015 establece como objetivos la captación de al menos el 80% de los sintomáticos respiratorios en todo el país, con la que se pretende una cobertura del 85% de la población Colombiana al 2015 de la estrategia DOTS.<sup>38</sup>

## Conclusiones

La TB persiste como una causa importante de morbilidad y deterioro de la calidad de vida. En todas las

regiones del mundo, identificar y llegar a los necesitados de atención, especialmente los más pobres, plantea un gran desafío; por ello los programas de control de TB deben avanzar mano a mano con los esfuerzos para fortalecer los sistemas de salud. La estrategia DOTS, ha facilitado la adherencia y efectividad del tratamiento de la tuberculosis al ser una estrategia supervisada, sin embargo, para cumplir el reto de erradicar este tipo de enfermedades es necesario el avance en nuevos métodos de diagnóstico precoz, programas de promoción y prevención de tuberculosis a nivel mundial; mayor compromiso por parte de entes gubernamentales y nuevos enfoques terapéuticos que permitan superar los obstáculos socioeconómicos y culturales de estos pacientes, logrando impactar en la calidad de vida y disminuir los índices de morbilidad y mortalidad.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

## Referencias

1. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública de tuberculosis. [Acceso julio de 2014]. Disponible en: <http://www.vigepi.com.co/sivigila/pdf/protocolos/820p%20tbc.pdf>
2. Weis SE, Sloeum PC, Blais FX. The effects of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1179-84.
3. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(5):481-91.
4. WHO. Global tuberculosis report 2013 [Acceso Julio 2014]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). WHO/HTM/TB/2013.
5. San Pedro A, Oliveira RM de. Tuberculosis and socioeconomic indicators: systematic review of the literature. *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health* 2013; 33(4):294-301.
6. Al-Bishri J, Masoodi I, Adnan M, Tariq M, Abdullah H, Abdulgoni T, et al. Population dynamics and tuberculosis: a cross sectional study of an overlooked disease in Saudi Arabia. *Ger Med Sci GMS E-J*. 2014; 12:Doc02.
7. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 2014; 18(6):700-8.
8. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014; 9(1):e82235.
9. Organización Mundial de la Salud. El marco para el control de la tuberculosis eficaz. OMS/TB/94.179. 1994.
10. Organización Mundial de la Salud. Cuadragésima cuarta "Asamblea Mundial de la Salud". WHA44/1991/REC/1. 1991.

11. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es DOTS? Una guía para la comprensión la estrategia de control de la tuberculosis recomendada por la OMS conocida como DOTS. OMS/CDS/CPC/TB/99.270. 1999.
12. Organización Mundial de la Salud. Control de la tuberculosis mundial: Vigilancia, la planificación, financiero. El informe de la OMS 2002. OMS/CDS/TB/2002.295.
13. Consejo Nacional de Política Económica y Social. Documento Conpes # 140: Modificación a Conpes social 91 del 14 de Junio de 2005: "Metas y estrategias de Colombia para el logro de los objetivos de desarrollo del milenio-2015". Bogotá: Departamento Nacional de Planeación; 2011.
14. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA* 2005; 293(22):2767-75.
15. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization. Department of HIV/AIDS. Geneva, Switzerland. 2011. ISBN 978 92 4 150070 8.
16. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World, Fourth Global Report 2008. [Acceso julio 2014]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26f\\_eb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26f_eb08.pdf).
17. Organización Mundial de la Salud. Proseguir la expansión y mejora de un DOTS de calidad. WHO/CDS/TB/2001.
18. Human resources development for TB control. Report of a consultation held on 27 and 28 August 2003. Geneva. World Health Organization/Rockefeller Foundation, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.340).
19. Task Analysis –The basis for development of training in management of tuberculosis. Geneva, World Health Organization. WHO/HTM/TB/2005.354.
20. Organización Mundial de la salud. Lucha mundial contra la tuberculosis. Informe anual de la OMS 2008. OMS/CDS/TB/2008.
21. World Health Organization; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(3):213-5.
22. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001; 357(9257):664-9.
23. Becx-Bleumink M, Djamaluddin S, Loprang F, de Soldenhoff R, Wibowo H, Aryono M. High cure rates in smear-positive tuberculosis patients using ambulatory treatment with once-weekly supervision during the intensive phase in Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(12):1066-72.
24. Mori R, Gokan Y, Ishihara T. Public health nurse support at initial community DOTS meetings with non-hospitalized tuberculosis patients--comparison of patients who did and did not complete treatment. *Kekkaku*. 2013; 88(11):739-47.
25. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus". *BMJ*. 1998; 317(7159): 671-4.
26. Global tuberculosis programme. Report of the ad hoc committee on the tuberculosis epidemic. Geneva, World Health Organization, 1998 (Document WHO/TB/98.245).
27. Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries. Geneva, World Health Organization, 2001 (Document WHO/CDS/STB/2001.11).
28. Chachra V, Arora VK. Study on prevalence of diabetes mellitus in patients with T.B. under DOTS strategy. *Indian J Tuberc* 2014; 61(1):65-71.
29. Balcells M M. Elvira. Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev chil infectol* 2009; 26(2):126-34.
30. PKC, Nagaral J, MNN, GP, BRH, Vinaykumar MV. TB-DOTS Outcome in Relation to HIV Status: Experience in a Medical College. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(1):74-6).
31. Sisay S, Mengistu B, Erku W, Woldeyohannes D. Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) for tuberculosis control program in Gambella Regional State, Ethiopia: ten years experience. *BMC Res Notes*. 2014; 7:44.
32. Alianza Alto a la Tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006 (WHO/HTM/STB/2006,35).
33. Bastian I, Rigouts L, Van Deun A, Portaels F. Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? *Bull World Health Organ* 2000; 78(2):238-51.
34. Farmer P. DOTS and DOTS-plus: not the only answer. *Ann NY Acad Sci* 2001; 953:165-84.
35. Chaudhury RR, Thatte U. Beyond DOTS: avenues ahead in the management of tuberculosis. *Natl Med J India* 2003; 16(6):321-7.
36. Bastian I, Rigouts L, Van Deun A, Portaels F. Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? *Bull World Health Organ* 2000; 78(2):238-51.
37. Sobero RA, Peabody JW. Tuberculosis control in Bolivia, Chile, Colombia and Peru: why does incidence vary so much between neighbors? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(11):1292-5.
38. Ministerio de la Protección Social. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015. Bogotá, 2009. ISBN 978-958-8472-09-6.