

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA DETERMINAR
INTERVENCIONES EFICACES PARA MEJORAR EL
CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN TUBERCULOSIS**

TESIS DOCTORAL

REALIZADA POR:

Dolores Asunción Riquelme Miralles

DIRIGIDA POR EL PROFESOR:

D. Vicente Francisco Gil Guillén

San Juan de Alicante, 2017



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA DETERMINAR INTERVENCIONES EFICACES PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN TUBERCULOSIS” realizado por Dña Dolores Asunción Riquelme Miralles bajo la dirección del Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Diez de Julio de Dos Mil Diecisiete.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Vicente Francisco Gil Guillén, como Director de Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que el trabajo “UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA DETERMINAR INTERVENCIONES EFICACES PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN TUBERCULOSIS” realizado por Dña Dolores Asunción Riquelme Miralles ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Diez de Julio de Dos Mil Diecisiete.

Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Director de Tesis Doctoral



Quiero dedicar este trabajo especialmente a mis amigos que siempre han estado ahí, mostrándome todo su cariño, apoyo, comprensión y ayuda, tejiendo esa densa red bajo mis pies que me ha impedido caer en el abismo; en especial en estos últimos tiempos que han sido tan difíciles y complicados para mí.

A mi padre, Antonio, al que echo tanto de menos.

A mi madre, Susi, que desde ese universo paralelo en el que vive se que está en todo junto a mí.

A mis sobrinos Antonio y Darío que son mi debilidad, que no pierdan nunca esa inocencia reflejada en sus ojos.



Mis agradecimientos a:

Al Profesor Vicente Francisco Gil Guillén que ha estado siempre ahí a lo largo de los años con su apoyo y su aliento.

A Antonio Palazón Bru. Por su inestimable ayuda sin la cual hubiera sido imposible realizar este trabajo.

A Armina Sepehri. Por su colaboración, apoyo y comprensión.

A Eva M^a Conesa García por estar siempre que la he necesitado.

A María Rosario Ferrándiz García por su constante ánimo.



Si ya no puede ir peor, haz un último esfuerzo, espera que sople el viento a favor. (E. Bunbury)





ÍNDICE

0. RESUMEN.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 Tuberculosis.....	23
1.1.1 Historia de la tuberculosis.....	23
1.1.2 Definición.....	24
1.1.3 Etiología.....	25
1.1.4 Epidemiología.....	25
1.1.5 Clínica.....	27
1.1.5.1 Primoinfección tuberculosa.....	27
1.1.5.2 Tuberculosis postprimarias.....	27
1.1.6 Diagnóstico.....	33
1.1.6.1 Diagnóstico de la infección tuberculosa.....	33
1.1.6.2 Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.....	39
1.1.7 Tratamiento.....	43
1.1.7.1 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa.....	43
1.1.7.2 Tratamiento de la infección tuberculosa.....	47
1.1.8 Profilaxis. Vacuna BCG.....	48
1.2 Adherencia terapéutica.....	49
1.2.1 Conceptos.....	49
1.2.2 Magnitud del incumplimiento terapéutico.....	50
1.2.3 Repercusiones del incumplimiento terapéutico.....	50
1.2.4 Clasificación de incumplimiento.....	51
	13

1.2.5 Causas de incumplimiento.....	52
1.2.6 Métodos de medida de cumplimiento.....	54
1.2.6.1 Métodos directos.....	54
1.2.6.2 Métodos indirectos.....	54
1.2.7 Estrategias para abordar el incumplimiento terapéutico.	62
1.2.8 Estrategias para mejorar el incumplimiento.....	63
2. OBJETIVOS.....	66
3. JUSTIFICACIÓN.....	66
4. HIPÓTESIS.....	66
5. MÉTODOS.....	67
5.1 Diseño del estudio.....	67
5.2 Criterios de inclusión.....	67
5.3. Extracción de los datos, análisis y presentación de resultados...	68
5.4. Interpretación de los indicadores de relevancia clínica.....	69
5.5. Criterios de calidad de los ensayos clínicos en cumplimiento terapéutico según la Medicina Basada en la Evidencia.....	71
6. RESULTADOS.....	73
6.1 Esquema del estudio.....	73
6.2 Resultados de tratamiento de la enfermedad tuberculosa.....	76
6.3 Resultados de tratamiento de la infección tuberculosa latente....	83
6.4. Análisis de la relevancia clínica para valorar los efectos de las diferentes intervenciones.....	90
7. DISCUSIÓN.....	93
7.1. Síntesis de las variables más importantes de los estudios	

seleccionados.....	93
7.2. Estudio de relevancia clínica.....	95
7.3. Fortalezas y limitaciones del estudio.....	96
8. CONCLUSIÓN.....	97
9. REFERENCIAS.....	99





0. RESUMEN





El incumplimiento terapéutico se ha situado como un problema importante en el ámbito de la salud pública, ya que éste produce una serie de consecuencias tanto al paciente como al profesional sanitario y al propio sistema. Además de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, el incumplimiento terapéutico afecta a la tuberculosis, ya que alcanza una magnitud que oscila sobre el 30%, es decir, 3 de cada 10 pacientes incumplen con su tratamiento antibiótico. Estas cifras son similares cuando el paciente toma la medicación para la infección latente de la misma (profilaxis). Como en otros problemas de salud, los investigadores han diseñado estrategias para mejorar el incumplimiento valoradas a través de ensayos clínicos aleatorizados.

Para sintetizar toda la información relevante para la práctica clínica en estrategias para mejorar el incumplimiento terapéutico en la tuberculosis es necesaria la realización de una revisión sistemática que agrupe dicha información y nos concluya qué intervenciones serían más adecuadas para su implementación. Teniendo en cuenta que hasta la fecha y donde nosotros sabemos no existe un estudio de estas características, éste se implementó como tesis doctoral.

Se diseñó una revisión sistemática en las bases de datos MEDLINE (mediante Pubmed) con el objetivo de encontrar artículos científicos de ensayos clínicos que diseñaran intervenciones para mejorar el cumplimiento terapéutico en tuberculosis, tanto en profilaxis como en tratamiento. Se emplearon las siguientes palabras clave: tuberculosis, incumplimiento terapéutico y antibióticos. Se filtraron los resultados seleccionados sólo aquellos marcados como ensayos clínicos en MEDLINE (filtro de *clinical trials* en *Article types*), con resumen y que estuvieran escritos en castellano o en inglés. Se cribaron títulos y resúmenes, y en aquéllos potenciales se analizaron los textos completos. Todo este proceso fue realizado por dos revisores de forma pareada y ciega. En caso de discrepancias un tercer revisor determinó si la publicación era adecuada para ser incluida en la revisión. De los artículos finalmente seleccionados se extrajo información relevante acerca de los mismos (razón de

la prescripción, país, pacientes, tiempo del seguimiento de los pacientes tras intervención, forma de medir el cumplimiento terapéutico, intervención implementada, tamaño muestral, proporción de cumplimiento terapéutico y efecto de la intervención) con el objetivo de determinar qué intervenciones mejoran el cumplimiento del paciente, tanto en infección latente como en enfermedad tuberculosa. También a través de estos datos, pudimos calcular los indicadores de relevancia clínica: riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, reducción del riesgo relativo y número necesario a tratar.

Partimos de 115 ensayos clínicos indexados en la base de datos MEDLINE con resumen y en inglés/castellano. Se excluyeron 76 en el cribado del título y del resumen. De los restantes 39 finalmente, tras análisis del texto completo, nos quedamos con 16, siendo 8 de profilaxis, 7 de tratamiento de enfermedad y 1 que abordaba ambos problemas.

Tras el análisis en profundidad de los 16 artículos publicados, pudimos concluir que éstos presentan gran variabilidad, con respecto intervenciones, objetivos, efectos y formas de medir el incumplimiento. Por otro lado, se destaca que ninguno calculó los parámetros de relevancia clínica, los cuales fueron calculados a través de las cifras crudas de los diferentes estudios. Además, indicamos que la mayoría de las intervenciones mostraron efecto protector y una de ellas fue perjudicial. Finalmente, cabe señalar que el mejor resultado de cara al incumplimiento se dio en las estrategias mixtas, destacando aquéllas basadas en los incentivos y en la supervisión directa de la toma del tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN





1.1 Tuberculosis

1.1.1 Historia de la tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad de la que se tiene constancia desde hace miles de años. Las referencias más antiguas se remontan al neolítico, se han encontrado restos de esa época que presentaban lesiones vertebrales que podrían tener como causa la tuberculosis (el conocido con mal de Pott).¹

En un estudio sobre momias egipcias se han hallado lesiones de la columna vertebral también debidas a la tuberculosis.² Otros realizados a tejidos de momias peruanas también hacían sospechar la presencia de tuberculosis en la América precolombina, algo que a día de hoy no está totalmente confirmado.³

En la antigua Grecia, Hipócrates en el siglo V a. d. C se refería a esta enfermedad como “tisis” que significa consunción. Aristóteles un siglo más tarde hablaba del peligro de contagio de la consunción. Galeno en el siglo II hace ya una descripción bastante precisa de la clínica de la enfermedad, como fiebre vespertina, sudoración, laxitud, dolor torácico y hemoptisis.^{1,4}

De la Edad Media se dispone de pocos datos y referencias acerca de la presencia de la tuberculosis. Destaca el conocido como “toque real”, un atributo de los reyes en Francia, que consistía en la creencia de que el rey podía curar la linfadenitis tuberculosa (escrófula) tocando a los enfermos.

En el siglo XVII se produce un nuevo avance. Silvio durante la práctica de autopsias describe los tubérculos (nódulos presentes en diversos tejidos que relaciona con los síntomas de la tisis), siendo también muy importante la referencia que hace al contagio aéreo.⁵

Desde mediados del siglo XIX y hasta principios del siglo XX la tuberculosis es una verdadera epidemia, una plaga que se ceba en la clase obrera, favorecida por la revolución industrial debido a las aglomeraciones, la falta de higiene, el trabajo realizado durante largas jornadas en sitios mal ventilados y una nutrición deficiente.

Un descubrimiento fundamental tuvo lugar a finales del siglo XIX, *Robert Koch* identificó al bacilo responsable de la tuberculosis (también conocido como bacilo de Koch). Varios años después identificó una sustancia que podía prevenir el crecimiento del bacilo tuberculoso a la que llamó tuberculina.¹

A principios del siglo XX, un veterinario y un médico franceses consiguieron aislar en cultivos sucesivos unos bacilos vivos de origen bovino sin capacidad patógena y con posibilidad de generar inmunidad. Son los llamados bacilos Calmette-Guerin, la vacuna contra la tuberculosis (BCG).¹

El primer antibiótico efectivo para el tratamiento de la tuberculosis fue la estreptomina que se empezó a usar en 1946 junto con el ácido para-aminosalicílico. En 1955 se asoció la hidracida del ácido isonicotínico (isoniazida), de la que unos años más tarde se descubriría su acción profiláctica. Esto se tradujo en descenso muy importante de la enfermedad, tendencia que se vio bruscamente truncada por la aparición del virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en la década de los ochenta.¹

Hoy en día la tuberculosis, que en muchos países se consideraba erradicada es una enfermedad que ha sufrido un repunte muy importante a nivel mundial, tanto en población general en países en vías de desarrollo, como en grupos de población marginal en países desarrollados.¹

1.1.2 Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por un bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que se transmite de persona a persona a través del aire y que se caracteriza por la formación de tubérculos o nódulos en los tejidos infectados; que puede afectar a diferentes órganos del cuerpo, pero en especial lo hace a los pulmones.⁶

1.1.3 Etiología

El *bacilo de Koch* es un bacilo largo, algo incurvado, inmóvil, de extremos redondeados, no encapsulado, ni formador de esporas, de crecimiento muy lento, que se tiñe por la *Fucsina básica de Ziehl* y no se decolora con el lavado con ácido nítrico y alcohol (Método *Ziehl-Nielsen*). Es un aerobio estricto y pertenece al grupo de las *mycobacteriaceas*. Otros bacilos de esta familia son: el *M. bovis* o *bacilo de Smith*, el *M. africanum*, el *M. microti* y el *M. leprae*.⁷

1.1.4 Epidemiología

La tuberculosis es una enfermedad contagiosa, que se transmite por vía aérea por inhalación cuando un enfermo de tuberculosis tose, estornuda o escupe. Es la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa curable.⁸

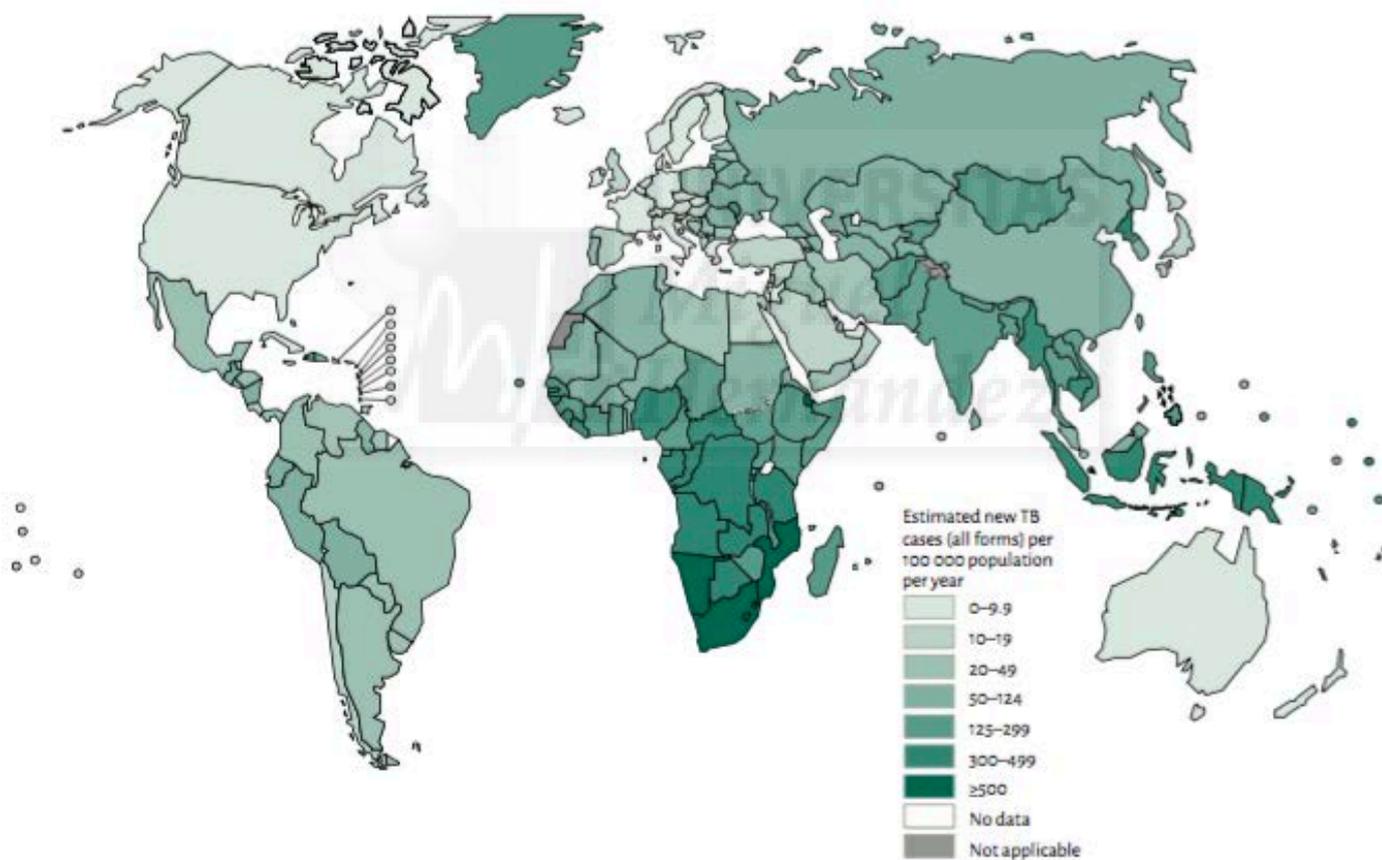
Cada persona enferma de tuberculosis puede contagiar de 2 a 3 personas al año, pudiendo llegar a 10. Para mantener la endemia tuberculosa cada enfermo bacilífero debe infectar al menos a 20 personas, de los cuales solo el 10% desarrollará la enfermedad, es decir, dos personas, y solo una de estas será bacilífera.^{9,10}

El riesgo de contagio depende de diversos factores como son el contacto estrecho y continuado con un enfermo, el grado de infecciosidad del enfermo, la edad (el contagio es más frecuente en niños y ancianos), enfermedades de base que pueden producir una inmunodeficiencia (como son la diabetes mellitus, y en especial el SIDA), los estilos de vida (hábito tabáquico, alcoholismo, etc.), factores sociales (hacinamiento, pobreza, ingreso en instituciones), factores ambientales (silicosis, asbestosis).⁹

Se estima que en 2015 había aproximadamente 10.4 millones de casos de tuberculosis en el mundo, la mayoría de ellos corresponden a personas adultas y más de la mitad son hombres. Seis países agrupan al 60% de los casos: India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán y Sudáfrica. (Figura 1). La incidencia está descendiendo desde el año 2000, en un término medio del 1.5% anual.¹¹

En el año 2015 murieron 1.4 millones de personas infectadas por tuberculosis, produciendo más muertes en ese año que el SIDA. La mayoría de las muertes por tuberculosis se producen en países en vías de desarrollo. El 11% de los nuevos casos de tuberculosis en 2015 correspondieron a personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El 35% de las muertes asociadas a VIH en ese año se debieron a tuberculosis.¹¹

Figura 1: Tasas estimadas de nuevos casos de tuberculosis por 100,000 habitantes a nivel mundial en 2014. Informe de la Organización Mundial de la Salud de 2015.¹¹



1.1.5 Clínica

1.1.5.1 Primoinfección tuberculosa

La primoinfección tuberculosa es el primer contacto de *M. tuberculosis* con el organismo que produce una serie de reacciones inmunológicas y tisulares. En la mayoría de las ocasiones es asintomática y se demuestra por el viraje de la prueba la tuberculina, la cual se convierte en positiva.¹² Un porcentaje pequeño de infectados puede presentar manifestaciones clínicas que son muy inespecíficas como fiebre, astenia, dolor torácico, pérdida de peso y sudoración nocturna, se puede acompañar de tos y leve disnea.¹³

1.1.5.2 Tuberculosis postprimarias

- **Tuberculosis pulmonar**

Esta forma supone más del 80% de los casos y es la más contagiosa. Suele caracterizarse por un infiltrado pulmonar debido a una reactivación de una primoinfección. La localización más frecuente son los segmentos posteriores de los lóbulos superiores.¹⁴

La clínica suele ser anodina tos, expectoración y es característica la hemoptisis, en muchas ocasiones hay fiebre, pero no siempre. Puede ser totalmente asintomática y diagnosticarse de forma casual durante la realización de un estudio de contactos o exploraciones complementarias. Debe sospecharse en todo paciente que presente clínica respiratoria durante más de 2-3 semanas, y en aquéllos que presenten una hemoptisis. La imagen radiológica típica es un infiltrado infraclavicular con broncograma aéreo. La tendencia de esta forma de tuberculosis es hacia la fibrosis y curación de la infección.¹⁴

- **Tuberculosis extrapulmonar**

Hasta en un 25% de los casos de tuberculosis existe afectación extrapulmonar. Esta afectación es producida por la diseminación hematógica y linfática del bacilo de *M. tuberculosis* hacia otros órganos. Las localizaciones más frecuentes son la pleural, la ganglionar y la osteo-articular.^{14,15}

1. *Tuberculosis pleural*

Es la tuberculosis extrapulmonar más frecuente, representa aproximadamente un 20% de los casos. Suele deberse a la progresión de un foco pulmonar, aunque puede aparecer de forma aislada.¹⁵

La forma de presentación puede ser aguda con dolor torácico intenso, disnea y fiebre. La imagen radiográfica típica es el derrame pleural, que suele ser unilateral, frecuentemente se resuelven solos, pero pueden derivar en empiema.¹⁴⁻¹⁵

2. *Tuberculosis ganglionar*

Es la segunda forma más frecuente de presentación de la tuberculosis extrapulmonar. Afecta con más frecuencia a niños y jóvenes. Suele presentarse como una adenopatía unilateral laterocervical y supraclavicular. La clínica suele ser anodina, puede persistir meses incluso años hasta que aparecen las manifestaciones inflamatorias con fiebre, dolor y calor local pudiendo ulcerarse y fistulizarse, dando lugar a la salida de caseum (escrófula). Suele asociarse a la infección por VIH, que presenta una afectación ganglionar más generalizada.^{14,15}

3. *Tuberculosis ósteo-articular*

Es la tercera manifestación extrapulmonar de la tuberculosis en frecuencia, se produce fundamentalmente por una diseminación hematógica, y suele ser una combinación de osteomielitis y artritis. Casi el 50% de afectación es vertebral, el llamado *mal de Pott*. La afectación

torácica es más frecuente en niños, y la lumbar en adultos. El síntoma más frecuente es el dolor.^{13,16}

También puede afectar a huesos largos con abundante circulación como la rodilla y cadera. La clínica se corresponde con una artritis con signos inflamatorios, dolor e impotencia funcional.¹⁴

4. *Tuberculosis miliar*

Es una de las manifestaciones extrapulmonares más graves de la diseminación hematógena que se realiza a múltiples órganos del cuerpo, se puede afectar pulmón, bazo, hígado, médula ósea, riñón, tiroides, etc. Suele afectar sobre todo a pacientes inmunodeprimidos y de edad avanzada. La clínica es variable, desde una fiebre de larga evolución hasta un cuadro grave de shock séptico y fallo multiorgánico. El patrón radiológico miliar es típico, consiste en micronódulos por todo el parénquima pulmonar con predominio en las bases.^{15,17}

5. *Tuberculosis intestinal*

Esta forma de tuberculosis puede tener su origen en una diseminación hematógena o ser causada por la deglución de bacilos en el contexto de una tuberculosis pulmonar. Hoy en día, tras la introducción de la pasteurización de la leche, este tipo de infección es muy raro que sea producido por el *M. Bovis*.^{13,15}

Puede verse afectada cualquier parte del intestino, siendo la más frecuente su localización ileocecal. Con la infección se produce una reacción inflamatoria que da lugar a granulomas que pueden necrosarse y ulcerarse, pudiendo confundirse con un carcinoma. La clínica puede ser inespecífica, el síntoma más frecuente es el dolor abdominal, cuando evoluciona puede producir fistulas y estenosis, por lo que es necesario plantear un diagnóstico diferencial con la enfermedad de *Crohn*.^{14,17}

6. *Tuberculosis peritoneal*

Hoy en día es una forma rara de tuberculosis. Puede tener su origen en una diseminación hematológica o en la reactivación de un foco adyacente. Es más frecuente en personas con cirrosis, diabetes mellitus o infección por VIH. El síntoma más frecuente es la ascitis que está presente en la mayoría de los casos.^{13,14}

7. *Tuberculosis del sistema nervioso central*

Es la forma más grave de tuberculosis y se asocia a una alta mortalidad. En muchas ocasiones se asocia a una tuberculosis miliar, aunque su origen también puede ser por diseminación hematológica.¹³

La forma más frecuente es la meningitis, pero también puede haber encefalitis, tuberculomas y abscesos cerebrales, mielitis y afectación de pares craneales. La clínica inicial es bastante inespecífica con un curso insidioso, aparece cefalea, astenia, malestar general, cambios en el comportamiento. Sin tratamiento progresa rápidamente a confusión, estupor, coma y muerte.¹⁴

8. *Tuberculosis urinaria*

Es debida a una diseminación hematológica del bacilo. Es la forma de presentación más tardía, puede tardar 20-30 años en aparecer. En las fases iniciales la clínica se presenta como molestias locales con disuria y tenesmo vesical, hay piuria estéril y microhematuria. La infección favorece la litiasis renal, siendo poco frecuente el cólico renal. Según evoluciona se forman granulomas en el riñón con necrosis y la cavitación de este, en fases muy avanzadas se puede calcificar dando lugar al conocido como riñón mastic. La afectación suele ser descendente. La fibrosis puede desencadenar una uropatía obstructiva, y cuando afecta a la vejiga una disminución de su capacidad.^{15,17}

9. *Tuberculosis genital*

En mujeres puede afectar a cualquier parte del tracto genital, pero en más del 80% de los casos está afectada la trompa de Falopio, también es frecuente la afectación del endometrio. Produce síntomas inespecíficos como dolor abdominal o sangrados anormales. Es una de las principales causas de infertilidad femenina a nivel mundial.^{14,17}

En el hombre la forma de presentación más frecuente es la orquiepididimitis, dando lugar a dolor local, con inflamación escrotal y nodulación irregular. Cuando se afecta la próstata aparece polaquiuria, urgencia miccional o incluso hematospermia.^{13,16}

10. *Tuberculosis suprarrenal*

Suele ser debida a una diseminación hematógica de la tuberculosis pulmonar. Solo se manifiesta cuando hay una destrucción total de las glándulas, sigue siendo una causa frecuente de insuficiencia suprarrenal en países en vías de desarrollo.^{13,18}

11. *Tuberculosis laríngea*

La causa fundamental es por extensión local de una tuberculosis pulmonar bacilífera, por lo que es una forma altamente contagiosa. El síntoma más frecuente es la disfonía, también puede producir disfagia, tos, estridor y hemoptisis. Hay que plantear el diagnóstico diferencial con el carcinoma laríngeo.^{13,14}

12. *Tuberculosis pericárdica*

Generalmente es debida a extensión de un foco contiguo, ya sea mediastínico o pleural, también puede ser debida a diseminación hematógica. La clínica es insidiosa, puede dar derrame pericárdico y alteraciones electrocardiográficas, en los casos graves puede llegar a pericarditis constrictiva y producir un taponamiento cardíaco.^{13,14}

13. Tuberculosis cutánea

Es una forma poco habitual de tuberculosis, generalmente es una manifestación de enfermedad sistémica. Tiene manifestaciones clínicas muy variadas, dependiendo de la vía de infección. Por inoculación directa sobre la piel puede dar lugar al chancro tuberculoso y a la tuberculosis verrucosa cutis, por extensión de un foco contiguo puede dar lugar a la escrófula, y por diseminación hematógena puede dar lugar a abscesos tuberculosos metastásicos y al lupus vulgaris.^{14,19}

- **Manifestaciones clínicas de la tuberculosis en infectados por VIH**

La tuberculosis ha sufrido un gran repunte desde la aparición de VIH en la década de los ochenta, ya que supone una infección oportunista muy frecuente en los pacientes con SIDA. La presentación clínica depende mucho del grado de inmunodeficiencia que presente el paciente.²⁰

La afectación pulmonar exclusiva se da en menos de la mitad de los casos, hay un gran predominio de afectación extrapulmonar y de formas pulmonares atípicas, como afectación no apical, ausencia de cavitación o presencia de un patrón radiológico normal. En el momento del diagnóstico suelen presentar síntomas generales como astenia, adelgazamiento, sudoración, la fiebre es casi constante, y los síntomas respiratorios como tos, expectoración y hemoptisis son menos frecuentes. La localización más frecuente es el tracto respiratorio. Los ganglios linfáticos están afectados generalmente, principalmente supraclaviculares y axilares, en muchas ocasiones se asocia a afectación hepática y esplénica. La presencia de bacteriemia es también común en estos casos, siendo los cultivos positivos aproximadamente en la mitad de los casos. Otras localizaciones frecuentes son el tracto genitourinario y el sistema nervioso central.^{14,21}

1.1.6 Diagnóstico

1.1.6.1 Diagnóstico de la infección tuberculosa

- Prueba de la tuberculina (PT), prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) o Mantoux.

La prueba de la tuberculina es una reacción de hipersensibilidad retardada frente a las proteínas del bacilo tuberculoso, debida en la mayoría de las ocasiones a la infección por *M. tuberculosis*, pero también puede ser debida a la vacunación con BCG o por una infección por micobacterias ambientales. Se produce una reacción inflamatoria con una importante infiltración celular de la dermis que da lugar a una induración visible y palpable de la zona, puede estar acompañada de edema, eritema, y ocasionalmente de vesiculación, necrosis y linfadenitis regional. La positividad aparece entre 2 y 12 semanas después de la infección.²²

La prueba de la tuberculina tiene una sensibilidad de casi el 100% y la especificidad se aproxima al 99%, pero su valor predictivo positivo puede ser bajo si se usa en poblaciones con baja incidencia de infección por *M. tuberculosis*, por lo que es importante dirigirla a los grupos de riesgo. La prueba está indicada en los siguientes casos:²³⁻²⁵

1. Personas con sospecha clínica de enfermedad tuberculosa.
2. Convivientes y contactos de pacientes con enfermedad tuberculosa pulmonar o laríngea.
3. Personas con lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis antigua, pero que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.
4. Pacientes con infección VIH.
5. Personas con alto de riesgo de progresión a enfermedad en caso de estar infectados: silicosis, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, desnutrición, gastrectomía, by-pass

yeyuno-ileal, neoplasia cabeza o cuello, neoplasias hematológicas, tratamiento inmunosupresor prolongado, trasplantados, corticoterapia prolongada, tratamiento oncológico e inhibidora del factor de necrosis tumoral (antiTNF).

6. Personas que constituyen riesgo social en caso de enfermedad: trabajadores o residentes en instituciones como hospitales, prisiones, asilos de ancianos, centros docentes, centros de deshabitación de toxicómanos.
7. Personas procedentes de áreas del mundo con incidencia elevada de tuberculosis.
8. Embarazadas: La PT no se recomienda como una prueba de screening en el embarazo, dado que el embarazo en sí mismo no aumenta el riesgo de infección TB. Sin embargo, la prueba de la tuberculina es segura y fiable en la mujer gestante y está indicada en las siguientes situaciones:
 - Síntomas sugestivos de tuberculosis.
 - Infección VIH.
 - Otras enfermedades que elevan el riesgo de tuberculosis.
 - Contacto con personas con tuberculosis pulmonar o laríngea.
 - Inmigrantes de áreas con alta incidencia de tuberculosis.

Realización de la prueba de la tuberculina

Consiste en la administración de intradérmica de 2 unidades de tuberculina (UT) PPD-RT (aproximadamente 0.1 ml) en la cara anterior

del antebrazo, debiendo producirse una vesícula de al menos 6 mm de diámetro.²⁶

Lectura de la prueba de la tuberculina

La lectura se debe realizar a la 48-72 horas, aunque es válida si tiene lugar antes de transcurridos 7 días desde la administración. Se medirá sólo la induración, no el eritema. Se debe medir el diámetro mayor transversal en relación al eje longitudinal del antebrazo. La lectura expresará en mm, y si no existe induración el valor será 0 mm, nunca se marcará como negativo.²⁷

Interpretación de los resultados de la prueba de la tuberculina²³

- La prueba de la tuberculina es positiva si:
 - Lectura ≥ 5 mm:
 1. Pacientes VIH+
 2. Contactos próximos de personas con tuberculosis pulmonar o laríngea.
 3. Evidencia radiológica de tuberculosis antigua curada, en pacientes que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.
 4. Pacientes trasplantados, o en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa, o en tratamiento con corticoides (equivalente a >15 mg/día durante más de un mes).
 5. Pacientes procedentes de países con alta incidencia de tuberculosis, independientemente de que hayan sido vacunados o no con BCG.
 - Lectura ≥ 10 mm:
 1. Personas con factores de riesgo para tuberculosis diferentes para tuberculosis diferentes del VIH.

2. Historia de consumo de drogas o adicción a drogas vía parenteral (ADVP) seronegativos para el VIH.
 3. Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones o centros de deshabitación de toxicómanos.
 4. Personal sanitario.
 5. Niños menores de 5 años.
- Lectura ≥ 15 mm: Cuando no se cumplen ninguno de los criterios anteriores.
 - Falsos positivos:^{24,28}
 - Infección por micobacterias no tuberculosas.
 - Vacunación previa con BCG.
 - Método incorrecto de administración de la prueba de la tuberculina.
 - Interpretación incorrecta de la reacción.
 - Utilización de un antígeno equivocado.
 - Falsos negativos:^{24,28}
 - Anergia cutánea.
 - Infección tuberculosa reciente (entre las 8 y 10 semanas después de la exposición).
 - Infección tuberculosa muy antigua.
 - Menores de 6 meses de edad.
 - Ancianos.
 - Vacunación reciente con virus vivos.
 - Presencia de tuberculosis generalizada.

- Algunas enfermedades virales.
- Método incorrecto de administración de la prueba de la tuberculina.
- Interpretación incorrecta de la reacción, administración de dosis insuficiente.
- Conversión tuberculínica: La conversión tuberculínica se produce cuando una persona con una respuesta negativa a la prueba de la tuberculina en los 2 años previos pasa a tener una respuesta positiva, que consiste en la detección de un aumento en la induración ≥ 10 mm. Esto significa que presenta una infección tuberculosa reciente, siempre y cuando se haya descartado el efecto *booster*.^{17,26}
- Efecto Booster: Éste consiste en una primera prueba tuberculínica que es negativa pero que al ser repetida a los 7-10 días se convierte en positiva. Es consecuencia de la estimulación de una respuesta inmunitaria debilitada. Ésta suele ocurrir en ancianos infectados años antes o en vacunados en la infancia. La respuesta estimulada de la tuberculina puede persistir 2 ó más años, por lo que si se realiza otra nueva prueba en este tiempo se puede interpretar como una falsa conversión tuberculínica. El resultado que se debe tener en consideración es la segunda lectura.^{29,30}
- Pruebas *interferón gamma release assays* (IGRA)

La prueba de la tuberculina presenta una serie de limitaciones tales como la baja sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos, vacunados por BCG, errores o subjetividad en la interpretación de los resultados. Ésta ha llevado a que en los últimos años se hayan desarrollado una serie de técnicas basadas en la detección de la liberación de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos específicos.

En la actualidad existen 2 pruebas comercializadas. QuantiFERON-TB-Gold In-Tube, que utiliza técnicas de enzyme-Linked ImmunoSorbent

Assay (ELISA), y T-SPOT-TB, que se basa en la técnica Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay (ELISPOT).¹⁴

La más usada es el Quantiferon, cuando se analiza un suero perteneciente a un paciente infectado por M. tuberculosis se estimulan los linfocitos T de memoria y se libera interferón gamma, considerándose la prueba como positiva, para ello el resultado debe ser mayor de 0.35.²²

- Ventajas de las pruebas IGRA:^{31,32}
 1. Solo es necesaria una visita del paciente.
 2. Los resultados pueden estar disponibles en 24 horas.
 3. Se evita el efecto booster.
 4. No hay interferencia con la vacuna BCG y evita así falsos positivos.
 5. Incorporan controles para detectar anergia y evitar así falsos negativos.
 6. Mayor reproductibilidad y fácil interpretación
- Desventajas de las pruebas IGRA:
 1. Es necesaria una extracción de sangre y la muestra debe ser procesada dentro de la 8-30 horas siguientes.
 2. Datos limitados sobre el uso en niños menores de 5 años, personas recientemente expuestas a M. tuberculosis, e inmunocomprometidos.
 3. Datos limitados para predecir el riesgo de desarrollar tuberculosis activa.
 4. Coste de la prueba.

1.1.6.2 Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

- Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos que presenta la tuberculosis son muy similares a las de otras enfermedades respiratorias, por lo que en muchas ocasiones resulta difícil diferenciarla tan solo por la clínica. Muchas veces esto conlleva que el paciente pase incluso meses sin llegar a un diagnóstico de tuberculosis.

Los síntomas dependen del órgano afectado. En inmunocompetentes la afectación más frecuente es la pulmonar, por lo que la enfermedad suele debutar de forma insidiosa con tos, expectoración, disnea, dolor torácico y en ocasiones hemoptisis. Pero también suelen aparecer síntomas generales con astenia, anorexia, pérdida de peso, sudación nocturna.

Ante todo paciente con tos y/o expectoración de más de 10-15 días de evolución se debería descartar una tuberculosis mediante radiografía de tórax y pruebas microbiológicas.²²

- Radiografía de tórax

Las alteraciones radiológicas de la tuberculosis pueden ser muy variadas:^{13,33}

- Infiltrados u opacidades parenquimatosas, que suelen corresponder al foco neumónico inicial.
- Adenopatías, sobre todo paratraqueales e hiliares.
- Atelectasias segmentarias.
- Derrame pleural, que suele ser unilateral.
- Tuberculosis miliar, que es poco frecuente.

- Condensaciones de tipo bronconeumónico (localizadas preferentemente en segmentos posteriores de lóbulos superiores).
- Cavitación (única o múltiple).
- Tuberculomas (pueden contener calcificaciones).
- Fibrosis, que puede dar lugar a la formación de bronquiectasias.

La localización más frecuente de las lesiones son los segmentos posteriores de los lóbulos apicales. Un infiltrado o una cavitación en esta zona del pulmón debe hacernos sospechar una tuberculosis pulmonar. Pero no existe ningún signo radiológico patognomónico de tuberculosis. Es una prueba muy sensible por lo que un paciente que presente una radiografía de tórax normal es muy improbable que tenga una tuberculosis pulmonar.²²

La radiología simple también puede ser de utilidad en el diagnóstico de lesiones óseas, sobre todo en la columna vertebral, y especialmente en las regiones lumbar y dorsal, que son localizaciones frecuentes.¹³

Otras técnicas radiológicas usadas en el diagnóstico son la tomografía computarizada (TC), que puede aportar información de lesiones mediastínicas y en la tuberculosis ganglionar. La resonancia magnética es una técnica sensible para la detección de lesiones en la tuberculosis del sistema nervioso central. También puede ser usada en la tuberculosis ósteo-articular.^{13,22}

- Diagnóstico microbiológico

El único diagnóstico de certeza de la tuberculosis es el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra de la persona enferma.

Baciloscopia

Es la técnica más fácil y rápida que se puede efectuar. Además tiene la ventaja de su bajo coste, dato de gran interés para su uso en países con un nivel de ingresos bajos y donde la tuberculosis tiene una elevada incidencia. Permite detectar a los pacientes bacilíferos, que son los más contagiosos, desempeñando un papel importante en la epidemiología de la enfermedad. Consiste en observar al microscopio la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un extendido de esputo, utilizando la técnica de *Ziehl-Neelsen*.²⁹

Es necesario obtener al menos tres esputos de buena calidad. Lo más aconsejable es el primer esputo de la mañana en tres días consecutivos. Si el paciente no puede expectorar su puede intentar inducir el esputo con suero salino. Si tampoco es posible de esta forma se debe recurrir a la realización de una broncoscopia, que permite hacer un aspirado alveolar.³⁴

La especificidad de la prueba es muy alta pudiendo llegar al 99% en las zonas de elevada incidencia, pero pueden aparecer falsos positivos porque la propiedad de la ácido-alcohol resistencia está presente en todas las micobacterias. Otro motivo que puede dar lugar a esta situación en la presencia de bacilos muertos debido al tratamiento.^{34,35}

Por el contrario la sensibilidad de la prueba no es muy alta, puede variar desde un 90% en lesiones cavitadas hasta menos de un 50% en las formas nodulares. También es muy baja en las formas extrapulmonares.^{35,36}

La no presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes no permite descartar una tuberculosis.³⁵

Cultivo de M. tuberculosis

Es el diagnóstico de certeza. Permite identificar al *M. tuberculosis*. Es una técnica muy sensible y puede detectar cantidades muy pequeñas de bacterias (puede ser positivo con menos de 10 bacterias por centímetro cúbico de muestra). El cultivo se realiza en un medio sólido, conocido como medio *Löwenstein-Jensen*, cuyos nutrientes favorecen el crecimiento de micobacterias. Este método tiene el grave inconveniente que al tratarse de un bacilo de crecimiento muy lento puede tardar en crecer hasta 8 semanas. Por lo cual se considera inaceptable esperar este tiempo para iniciar un tratamiento ante la sospecha de enfermedad. Debido a esta lentitud se han buscado nuevas técnicas como los cultivos en medios líquidos que pueden arrojar resultados unas dos semanas antes que los realizados en medios sólidos. Otra ventaja que presentan es que suelen ser más sensibles.^{14,35} La negativización del cultivo es el principal criterio de curación microbiológica.¹⁴

Detección de M. tuberculosis por técnicas moleculares

Se basa en una prueba denominada GeneXpert. Es un test automatizado basado en la reacción en cadena de la polimerasa que permite detectar ácido desoxirribonucleico (ADN) del bacilo de *Koch* en cualquier muestra orgánica. Es una técnica sencilla y fácil de reproducir, puede dar un resultado positivo en menos de dos horas. Tiene una muy buena sensibilidad, en torno al 90%, y una especificidad del 99%.^{37,38}

Esta prueba también puede detectar los cambios que se producen en el ADN del *M. tuberculosis*, permitiendo identificar la resistencia a la rifampicina, fármaco fundamental en el tratamiento de la tuberculosis, esto es muy importante porque en más de un 95% de los casos dicha resistencia va asociada a una resistencia a la isoniazida (INH). Por lo que si un paciente presenta en un GeneXpert resistencia a la rifampicina se le debe tratar como una tuberculosis multirresistente a fármacos.²²

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado el uso de esta prueba para el diagnóstico inicial en pacientes con VIH, cuando se sospecha resistencia a la rifampicina o cuando se sospecha una tuberculosis multirresistente a fármacos.¹¹

1.1.7 Tratamiento

1.1.7.1 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

Hay una serie de consideraciones generales antes de iniciar el tratamiento de la tuberculosis. Existen múltiples fármacos con actividad frente al M. tuberculosis que se pueden dividir en dos grandes grupos, los denominados esenciales, que tienen una actividad bactericida actuando sobre los bacilos con replicación activa y otro grupo, llamados acompañantes, con capacidad esterilizante que actúan sobre los bacilos que se encuentran en fase latente y que son los que provocan las recaídas. Los fármacos antituberculosos también se clasifican a su vez en cinco grupos:²²

- Grupo 1: Fármacos de primera línea de administración oral
 - Fármacos esenciales: isoniazida, rifampicina, pirazinamida
 - Fármaco acompañante: etambutol
- Grupo 2: Fluoroquinolonas
 - Altas dosis de levofloxacino o moxifloxacino (todos son esenciales)
- Grupo 3: Inyectables
 - Estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina (todos son esenciales)
- Grupo 4: Otros fármacos de segunda línea menos eficaces
 - Etionamida, protionamida, cicloserina, ácido p-aminosalicílico (PAS) (todos son acompañantes)

- Grupo 5: Otros fármacos con menor experiencia clínica
 - Fármacos esenciales: linezolid, bedaquilina, delamanid
 - Fármacos acompañantes: clofazimina, amoxicilina/clavulánico, meropenem o imipemen

En el tratamiento se deben usar al menos 4 fármacos, y al menos dos de ellos deberían ser esenciales. Es importante tener en cuenta las posibles resistencias y la toxicidad propia del fármaco.²²

La pauta habitual de tratamiento en una tuberculosis inicial sin sospechas de resistencia es una pauta de seis meses con los cuatro fármacos del grupo 1. Se divide en una fase inicial de 2 meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida, y etambutol, seguida de una fase de consolidación que dura cuatro meses con isoniazida y rifampicina.^{22,39}

Existen una serie de pautas alternativas.³⁹

- Pauta de nueve meses: cuando no se puede usar la pirazinamida, se usa en la fase inicial rifampicina, isoniazida y etambutol durante dos meses y durante la fase de consolidación rifampicina e isoniazida durante siete meses.
- Pautas intermitentes: en estas pautas las dosis de los fármacos son más elevadas que cuando se administran diariamente. Existen múltiples esquemas terapéuticos, la mayoría duran seis meses y pueden constar de una fase inicial de administración diaria o iniciarse desde el primer momento con dosis intermitentes, seguida de una fase de consolidación con administración del fármaco dos o tres veces por semana.

En la Tabla 1 se aprecian las dosis recomendadas para los fármacos de primera elección, en donde se observa que depende del peso del paciente y del tipo de fármaco.

Tabla 1: Dosis habituales de los fármacos de primera elección.¹⁴

Fármaco	Diaria (según peso)		
	<40 kg	40–90 kg	>90 kg
Isoniazida	5–7 mg/kg	300mg	450 mg
Rifampicina	10mg/kg	600 mg (máximo 600 mg)	600 mg
Pirazinamida	25–30 mg/kg (máximo 2,500mg)		
Etambutol	25 mg/kg ^c (máximo 2,000mg)		

Hoy en día un grave problema del tratamiento de la tuberculosis lo constituye la tuberculosis multirresistente, sobre todo cuando el fármaco afectado es la rifampicina, puesto que es el fármaco más activo frente al *M. tuberculosis*. Esta resistencia conlleva al uso de fármacos nuevos y pautas de mayor duración. Últimamente también han aparecido resistencias a las fluoroquinolonas y se habla de la tuberculosis extensamente farmacorresistente. Esto es importante en el pronóstico del tratamiento porque cada vez está siendo más difícil avanzar hacia la erradicación de la tuberculosis. Para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente se deben usar cuatro fármacos nuevos que deberían incluir una fluoroquinolona, un inyectable de segunda línea y otros dos fármacos de los conocidos como acompañantes, a ser posible, protionamida y cicloserina. La pirazinamida debe de administrarse siempre. La duración de este tratamiento debe de ser como mínimo de 21-24 meses.^{40,41}

Hay otras situaciones especiales que también puede requerir la modificación de la pauta estándar como:^{14,39,42}

- Hepatopatía crónica: se puede usar la pauta estándar con un estricto control de la función hepática, si existe elevación importante de las enzimas hepáticas se debe retirar alguno de los fármacos hepatotóxicos preferiblemente la pirazinamida, es importante intentar mantener la rifampicina.

- Insuficiencia renal: Se puede usar la pauta estándar si el aclaramiento de creatinina es superior a 30 ml/min. Con valores inferiores se recomienda una pauta intermitente con tres dosis a la semana.
- Tuberculosis asociada a silicosis: se recomienda alargar la duración de la pauta estándar con una fase inicial de 2 meses y con una fase de consolidación hasta completar nueve o doce meses.
- Tuberculosis extrapulmonar: en el caso de la tuberculosis meníngea se suelen asociar corticoides al inicio del tratamiento, también se recomienda su uso en la pericarditis tuberculosa.
- Embarazo y lactancia: se puede usar la pauta estándar, el único fármaco de grupo principal que está contraindicado durante el embarazo es la estreptomicina. En las embarazadas se aconseja añadir piridoxina cuando se administra pirazinamida. Los fármacos usados en el tratamiento de la tuberculosis se excretan por la leche pero en concentraciones muy bajas por lo que no está contraindicado su uso en la lactancia.
- Tuberculosis en pacientes con VIH: se suele usar la pauta estándar, hay controversia en cuanto a la duración del tratamiento, la pauta de seis meses produce tasa de curación similar a la de nueve meses, pero esta última disminuye el número de recaídas. Hay que tener muy en cuenta que la rifampicina es un potente inductor de un citocromo que interviene en el metabolismo de la mayoría de las familias de fármacos antirretrovirales disminuyendo sus niveles plasmáticos. Estos fármacos presentan también unos elevados niveles de toxicidad que en ocasiones se solapan.

Fracaso terapéutico: ocurre cuando persisten los cultivos positivos después del cuarto mes de tratamiento o si hay dos cultivos positivos en dos meses consecutivos después de un periodo de dos meses con cultivos negativos. Puede ser debido al uso de una pauta con un fármaco no eficaz por presentar resistencias, suprimir un fármaco sin sustituirlo de forma adecuada, dosis inadecuadas, administración irregular, añadir un fármaco a un tratamiento que

falla (monoterapia encubierta), o interrumpir el tratamiento antes de tiempo. El fracaso terapéutico se acompaña generalmente de resistencia bacteriana adquirida.³⁹

Recaída: puede ocurrir en dos situaciones:

- a) el paciente ha tomado correctamente una pauta estándar de 6 meses y ha respondido al tratamiento. Es una situación poco frecuente y no predispone a la aparición de resistencias bacterianas por lo que el paciente puede ser tratado de nuevo con la misma pauta terapéutica, aunque se aconseja que se prolongue durante 9 meses.
- b) se ha usado una pauta alternativa menos potente, o se ha tomado la medicación de forma irregular. Suele relacionarse con la aparición de resistencias bacterianas y para el retratamiento hay que usar fármacos que no se han usado previamente.³⁹

1.1.7.2 Tratamiento de la infección tuberculosa

Es el tratamiento usado para prevenir que las personas sanas infectadas por *M. tuberculosis* desarrollen la enfermedad. Las indicaciones de quimioprofilaxis varían de unos países a otros. La indicación es clara en infectados por *M. tuberculosis* y VIH, en infectados recientes (sobre todo niños), en portadores de lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis residual no tratados en el pasado, y en los infectados por *M. tuberculosis* que van a recibir tratamientos bilógicos (pueden provocar inmunosupresión severa y reactivar la infección). La pauta estándar es una dosis diaria de isoniazida durante seis a doce meses, depende de la edad y de si existe infección por VIH. Existe una pauta alternativa con rifampicina para los pacientes con intolerancia a la isoniazida o que han estado en contacto con pacientes con tuberculosis resistente a la isoniazida.^{14,39}

1.1.8 Profilaxis. Vacuna BCG

La BCG se empezó usar en 1921. En 1974 fue incluida en el Programa Ampliado de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud. Es una de las vacunas más usadas a nivel mundial. La eficacia de protección de la vacuna es muy variable, dependiendo de la población sobre la que se aplique, según varios estudios está en torno al 50%, llegando en algunos casos al 70-80%. Esta protección va disminuyendo con el tiempo, suele durar una media de 10-20 años, aunque podrían ser más. Esta vacuna está en el calendario de vacunación infantil de muchos países que presentan una alta incidencia de tuberculosis. Un efecto secundario frecuente de esta vacuna es la formación de una pápula en el lugar de inyección al cabo de unas semanas. Esta pápula suele curar en unos meses y deja una cicatriz permanente.⁴³

- Indicaciones de la vacuna BCG:
 - a) Todos los lactantes que viven en zonas de endemidad muy alta de tuberculosis. En los casos de infección VIH asintomática se pueden vacunar.
 - b) Lactantes y niños que viven en zonas de endemidad baja, pero con riesgo particular de exposición a la tuberculosis.
 - c) Personas expuestas a M. tuberculosis multirresistente.

- Contraindicaciones de la vacuna BCG:
 - a) Personas con inmunodeficiencia.
 - b) Enfermos que reciben tratamiento inmunosupresor.
 - c) Durante el embarazo.

En los países desarrollados que presentan una baja incidencia de tuberculosis solo se suele administrar la vacuna a grupos de alto riesgo. Para tener una política de vacunación selectiva se debe tener un sistema de notificación eficaz y cumplir los siguientes criterios:

- Tasa media anual de notificación de tuberculosis bacilífera < 5 por 100.00
- Tasa media anual de notificación de meningitis tuberculosa en < 5 años < 1 por 10 millones de habitantes en los últimos 5 años.
- Riesgo anual de infección tuberculosa < 0.1%.

1.2 Adherencia terapéutica

1.2.1 Conceptos

Existen distintos sinónimos de adherencia terapéutica como cumplimiento, adhesión, observancia, alianza terapéutica, y otros muchos. Los más usados son cumplimiento y adherencia que aunque muchas veces se usan como sinónimos, no lo son de forma estricta. El primero conlleva un papel pasivo del sujeto, solo hay que seguir las directrices recibidas, en el caso de adherencia lleva implícita una colaboración activa.⁴⁴

La definición más usada hoy en día es la propuesta por *Haynes y Sackett*: “cumplimiento terapéutico es el grado en el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción médica.”⁴⁵

Existe consenso en considerar cumplidor al paciente que toma entre el 80 y el 110% de las dosis prescritas o sigue las recomendaciones prescritas dentro de este rango. Por debajo del 80% se considera incumplidor y por encima del 110% se considera hipercumplidor. Una definición de incumplimiento referida al tratamiento farmacológico es la dada por *Boyd*: “incumplimiento es el fallo intencional o accidental de cumplir con las instrucciones implícitas o explícitas del médico relativas a la administración de un medicamento”. Abandono del tratamiento es cuando los pacientes dejan de tomar la medicación de forma permanente.⁴⁶

1.2.2 Magnitud del incumplimiento terapéutico

Es muy difícil cuantificar el porcentaje de incumplimiento, según diversos estudios en las enfermedades crónicas puede rondar el 30-50%.⁴⁷ Para hablar de cifras de incumplimiento suele usarse la regla de los tercios propuesta por *Sackett*: un tercio de los pacientes cumple bien, un tercio cumple regular y un tercio cumple mal.⁴⁵

1.2.3 Repercusiones del incumplimiento terapéutico

Se ha llegado a afirmar que la principal causa de fracaso de un tratamiento, siempre que el diagnóstico, la prescripción y la dispensación hayan sido correctos, es el incumplimiento terapéutico.⁴⁸

Es tal la magnitud de este problema a nivel mundial que en 2003 la Organización Mundial de la Salud realizó un comunicado de prensa: “el incumplimiento del tratamiento es la principal causa de que no se obtengan todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los pacientes, está en el origen de las complicaciones médicas y psicosociales de la enfermedad, reduce la calidad de vida de los pacientes, aumenta la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos y desperdicia recursos asistenciales”.⁴⁹

Del cual se concluye que “aumentar la adherencia terapéutica puede tener un impacto más grande en la salud que cualquier avance en las terapias”.⁵⁰

Las principales repercusiones del incumplimiento terapéutico son:

- Reducción de la eficacia. Aumento de la morbimortalidad: El no tomar un medicamento o tomarlo de forma incorrecta reduce su eficacia. En un metaanálisis se demuestra la asociación entre la adherencia terapéutica y la disminución de la mortalidad.⁵¹
- Aumento de resistencias: El incumplimiento terapéutico y la automedicación es una de las principales causas de aumento de resistencias en los antibióticos.

- Aumento de la automedicación: Los fármacos sobrantes pueden ser usados en otra ocasión sin ser indicados por personal sanitario.
- Alteración de la relación médico-paciente: Al igual que se ha comprobado que una buena relación médico-paciente favorece la adherencia al tratamiento, el incumplimiento terapéutico puede desembocar en una mala relación por la pérdida de confianza mutua.
- Aumento de los costes sanitarios: El incumplimiento terapéutico conlleva un aumento de la morbimortalidad, que en muchos casos implica una nueva consulta médica, automedicación o incluso un ingreso hospitalario.
- Aumento de los costes económicos.
- Alteración de los resultados de los estudios de investigación.

1.2.4 Clasificación del incumplimiento

Existen múltiples clasificaciones de incumplimiento.

- Según *Blackwell* se puede clasificar el incumplimiento por su origen.⁵²
 - o por omisión: suspensión de tratamiento por olvido, mejoría, efecto adverso.
 - o por alteración de la posología: alteración de la dosis, intervalo, duración.
 - o por seguimiento de tratamientos no prescritos: automedicación.
- Según la voluntad del paciente:
 - o Voluntario o intencionado, que es el más frecuente.
 - o Involuntario, que suele ser consecuencia de un olvido.

- Según el patrón de incumplimiento terapéutico.⁵³
 - o Incumplimiento parcial: el paciente cumple el tratamiento de forma esporádica.
 - o Incumplimiento absoluto
 - o Vacaciones farmacológicas: el paciente deja de tomar el tratamiento durante varios días seguidos, sobre todo fines de semana.
 - o Efecto de “bata blanca”: el paciente incumplidor, que cumple el tratamiento durante los días previos a la visita médica.

- Según la forma de incumplimiento terapéutico:⁵³
 - o No llevarse la prescripción médica tras la consulta.
 - o No adquirir la medicación en la farmacia.
 - o No volver a la consulta para la adquisición nuevas recetas.
 - o No tomar la dosis diariamente.
 - o Tomar una dosis no recomendada, aumentando o disminuyendo el número de dosis diarias.
 - o No tomar la medicación a las horas indicadas.
 - o Cambiar la medicación por otros medicamentos.

1.2.5 Causas de incumplimiento.

Existen innumerables causas de incumplimiento pero se pueden agrupar en 6 grandes bloques:^{47,54}

- Factores relacionados con el paciente: La adherencia terapéutica está influida por las características culturales del paciente, en relación con sus creencias, valores, modelos de referencia, etc. El mayor conocimiento de la enfermedad y

del tratamiento y sus posibles efectos adversos también aumenta el cumplimiento. No está claro el efecto de la edad pero se acepta que en las edades extremas de la vida el incumplimiento es mayor.

- Factores relacionados con el tratamiento: Dependiendo de la naturaleza del tratamiento, el incumplimiento es mayor cuando se trata de cambiar estilos de vida, hábitos, o dietas. Dependiendo de la complejidad del tratamiento, a mayor complejidad (numero de fármacos, de tomas al día, vía de administración, duración del tratamiento, efectos secundarios, etc.) menor adherencia terapéutica.
- Factores relacionados con la enfermedad: Si se trata de una enfermedad aguda y muy sintomática el cumplimiento aumenta considerablemente. En los procesos crónicos y con sintomatología leve el cumplimiento disminuye considerablemente. Esta característica es bastante relevante en los tratamientos profilácticos, donde en ocasiones la ausencia total de síntomas predispone a un alto índice de incumplimiento. La aceptación o el rechazo de la enfermedad por parte del paciente también se encuentran relacionados con la adherencia.
- Factores relacionados con el entorno familiar y social: La motivación personal del paciente, el apoyo familiar y el entorno también son factores importantes relacionados con la adherencia terapéutica. La disfunción familiar y la falta de apoyo social están relacionados con el incumplimiento.
- Factores relacionados con la estructura sanitaria: La dificultad para acceder a un centro sanitario, la distancia, el tiempo de espera para una consulta, la burocracia, etc., son algunas de las causas que influyen en una baja adherencia terapéutica.
- Factores relacionados con el profesional sanitario: La relación médico-paciente desempeña un papel fundamental en el cumplimiento del tratamiento, cuando existe una relación estrecha y de confianza se favorece la adherencia. También se ha demostrado que el grado de supervisión tiene relevancia, los paciente que son seguidos periódicamente tienden a ser mejor cumplidores. En esta

apartado también tienen especial relevancia el personal de enfermería y los farmacéuticos.

1.2.6 Métodos de medida de cumplimiento.

1.2.6.1 Métodos directos.

Se basan en la medida del nivel del fármaco, de uno de sus metabolitos, o de algún marcador incorporado a ellos, en un fluido orgánico del paciente. Son los métodos más exactos, fiables, objetivos y específicos, pero tienen una serie de inconvenientes como su coste, complejidad, su uso delimitado a determinados fármacos, o que pueden ser invasivos para el paciente.⁵⁵

1.2.6.2 Métodos indirectos.

Estos métodos valoran el cumplimiento a través de información indirecta. Son menos fiables que los directos, pero son más baratos, sencillos y fáciles de aplicar, por lo que son utilizados habitualmente en la práctica clínica. Entre sus inconvenientes están que sobrevaloran el cumplimiento, y no son objetivos. Para evitar estos problemas se aconseja usar una combinación de varios métodos.

- Métodos basados en el recuento de comprimidos.

Recuento simple de comprimidos

Consiste en contar el número de comprimidos que quedan en el envase. Es un método sencillo y objetivo. El problema es que tiende a sobrevalorar el cumplimiento porque el que falten comprimidos no significa que se hayan tomado. Además cuando se repite el paciente puede darse cuenta de que está siendo controlado y puede retirar los comprimidos del envase.⁵⁴

Monitores electrónicos acoplados a los envases de medicación

Se les conoce con MEMS (Monitors Events Medication Systems). Se trata de envases especiales que consisten en un bote que en el tapón lleva un microchip que registra la hora y el día de apertura. Esto aporta una ventaja sobre el recuento simple de comprimidos porque nos permite realizar un perfil de las tomas. Pero los inconvenientes son similares, la apertura del bote no significa que haya tomado la medicación, y si el paciente detecta que está siendo controlado lo puede manipular.⁵⁴

- Métodos basados en la entrevista clínica.

Se basan en una entrevista directa con el paciente o en la cumplimentación de unos cuestionarios. Son de los mejores métodos indirectos para detectar el incumplimiento, puesto que cuando el paciente se declara incumplidor son muy fiables. También aportan información sobre las causas del incumplimiento. Tienen el inconveniente de que pueden verse sesgados por la actitud del entrevistador hacia el paciente.⁵⁶

Test de Haynes-Sackett o test de cumplimiento autocomunicado

Es un test sencillo, breve, y que no requiere un elevado nivel sociocultural por parte del paciente para realizarlo. Consta de dos partes: en la primera hay una frase introductoria en la que se busca que el paciente no tenga sentimientos de culpabilidad por no haber tomado el tratamiento de forma correcta. En la segunda parte hay dos preguntas sobre la dificultad para tomar la medicación. Si el paciente es incumplidor es un método muy fiable. Pero tiende a sobreestimar el cumplimiento. El test consta de las siguientes preguntas.⁵⁶

1. La mayoría de las personas, por una u otra razón, tienen dificultad en tomar comprimidos. ¿Tiene usted dificultad en tomar los suyos?

Sí No

2. Para los que responden que no tienen dificultad, se insiste: ¿los toma?

Todos los días Muchos días Algunos días

3. Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos. ¿Por qué no me comenta cómo le va a usted? (recoger los que diga el paciente).

Test de Morisky-Green-Levine

Es un test también breve y sencillo. En su inicio se utilizó para valorar el cumplimiento del tratamiento en los pacientes con hipertensión arterial. Hoy en día está validado para varias enfermedades crónicas. El test consta de cuatro preguntas con respuesta sí/no. Pretende valorar si el paciente adopta actitudes correctas en relación con el tratamiento de su enfermedad. Se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Se considera que es buen cumplidor si contesta de forma correcta a las cuatro preguntas. Tiene la ventaja de que informa de las causas de incumplimiento. Sus preguntas son:⁵⁷

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Test de batalla (Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad)

Este test se utiliza sobre todo para enfermedades crónicas, en especial para hipertensión arterial. Tiene como objetivo analizar el grado de conocimiento de la enfermedad por parte del paciente. Consta de tres preguntas sencillas. Se considera incumplidor aquel que falla en alguna respuesta. Los resultados pueden verse influenciados por el nivel sociocultural del paciente o si existe algún deterioro cognitivo. El test consta de las siguientes preguntas para la hipertensión arterial, aunque se pueden modificar y aplicarlas a otras enfermedades.⁵⁶

1. ¿Es la hipertensión arterial una enfermedad para toda la vida?
2. ¿Se puede controlar con dieta y medicación?
3. Cite dos o más órganos que pueden dañarse por tener la presión arterial elevada.

Técnica del bogus pipeline o Técnica de la comprobación fingida

Consiste en pedirle al paciente que traiga una muestra de orina para analizarla y ver si contiene restos de la medicación que contiene. Si el paciente ofrece dificultades para realizarla se considera incumplidor.⁵⁸

Test de Prochaska-DiClemente

Esta test se basa en la distintas etapas del cambio conductual respecto al cumplimiento terapéutico que presenta el paciente. Se consideran incumplidores a aquellos individuos que se encuentren en las fases de precontemplación, contemplación y de preparación. Se consideran cumplidores a aquellos que se encuentran en las fases de acción y mantenimiento.⁵⁶

Test de Hermes

Este test consta de ocho preguntas relacionadas con el tipo de medicación, las dosis y las situaciones susceptibles de olvidar la toma del fármaco. Se consideran cumplidores los que obtienen una puntuación mayor de 3. Las preguntas son:⁵⁹

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para la HTA?

Sí No

2. ¿Cuántos comprimidos de este medicamento debe tomar cada día?

Sabe No sabe

3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos?

Nunca A veces Siempre

4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado?

0-1 2 Más

5. Toma la medicación a la hora indicada?

Sí No

6. ¿Ha dejado en alguna ocasión de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola?

No Sí

7. Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación?

No Sí

8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación?

No Sí

Test de Herrera Carranza

Consta de cuatro preguntas que pueden contribuir a mejorar la vigilancia del cumplimiento terapéutico en la farmacia comunitaria.⁶⁰

1. ¿Sabe para qué su médico le ha prescrito tal(es) medicamento(s)?
2. Me gustaría conocer cómo se siente después de terminar por completo su tratamiento.
3. ¿Sabe cómo tiene que tomar su medicación?
4. ¿Ha puesto en conocimiento de su médico que ha terminado el tratamiento?

Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension-questionnaire (MUAH-questionnaire)

Es un test específico y validado para hipertensión arterial. Es autoaplicado. Tiene los inconvenientes de que es muy largo y necesita un nivel sociocultural elevado para su cumplimentación.⁵⁶

Brief Medication Questionnaire (BMQ). (Breve cuestionario de la medicación)

Es un test autocomunicado. Es una herramienta validada para la valoración del cumplimiento terapéutico. Fue validado por Starsvad en 20 pacientes mediante el uso de MEMS. También fue usado por farmacéuticos australianos para medir el cumplimiento terapéutico en paciente diabéticos. Fue utilizado por Wetzels para la validación del MUAH-questionnaire en pacientes hipertensos. Consta de tres subescalas con siete preguntas en la primera, dos en la segunda y otras dos en la tercera. Tiene cierta complejidad y es necesario un nivel sociocultural medio para su comprensión.⁵⁶

The Medication Adherence Report Scale (MARS) (Escala informativa de adherencia a la medicación)

Es un cuestionario de 30 preguntas que consta de ítems sobre creencias en salud, experiencias y comportamiento. Una puntuación de 25 ó más significa que el paciente es buen cumplidor. Tiene el inconveniente de que es muy largo. Requiere un buen nivel sociocultural para su comprensión.⁵⁶

Escala simplificada para detectar problemas de cumplimiento (ESPA) con el tratamiento antirretroviral

Este test ha sido validado para detectar problemas de cumplimiento en el tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por VIH. Por su comodidad se puede usar en la práctica clínica para la detección de pacientes que no cumplen el tratamiento. Consta de 6 preguntas con respuesta dicotómica (Sí/No). Presenta unas elevadas sensibilidad, especificidad y eficiencia.^{56,61}

1. El paciente acude por medicación de acuerdo a las citas programadas o de manera justificada.*
2. El paciente conoce cómo tomar sus medicamentos.*
3. El paciente conoce el nombre (marca comercial o principio activo) de los medicamentos que toma.
4. El paciente toma sus medicamentos de forma adecuada respecto a los hábitos, alimentación...
5. Evolución clínica adecuada y valoración subjetiva buena.
6. La cantidad de medicamento que el paciente conserva en su domicilio no supera la cantidad necesaria para 15 días de tratamiento.

*Las cuestiones 1 y 2 deben necesariamente ser positivas simultáneamente para considerar a un paciente como exento de problemas relacionados con la adherencia. Si cualquiera de las

dos fuera negativa, el grado de adherencia es 1 independientemente del resto de puntuaciones.

- Otros métodos.

Test basado en la valoración de la eficacia terapéutica alcanzada o Grado de Control

Se basa en la premisa que un buen cumplimiento del tratamiento garantiza la curación o el control del proceso. Su validez es baja puesto que el paciente puede tener un mal cumplimiento y la enfermedad controlarse, por efecto de otras medidas, o puede haber un buen cumplimiento y no lograrse el grado adecuado de control del proceso.⁴⁷

Test basado en el juicio clínico del profesional sanitario

Es un método muy subjetivo, basado en la opinión del personal sanitario que se supone que conoce bien al paciente. Es muy inexacto y tiende a sobrevalorar el cumplimiento.⁶²

Test basado en la asistencia a las citas programadas

Se basa en la premisa que un paciente que acude a las citas está interesado en su salud y por lo tanto es buen cumplidor. Por el contrario aquel que no acude a las citas programadas se considera que no se preocupa por su salud y es un incumplidor. Este test tiene una validez escasa y tiende a subestimar el incumplimiento.⁴⁷

Test basado en la presencia de efectos adversos de la medicación

Se basa en que algunos fármacos producen unos efectos secundarios muy característicos y la presencia de ellos nos indicaría que el paciente los está

tomando y por lo tanto sería un buen cumplidor. La validez de este test también es muy baja, y los resultados pueden ser muy subjetivos.⁴⁷

1.2.7 Estrategias para abordar el incumplimiento terapéutico⁵⁶

Integrar las intervenciones en la práctica clínica diaria

Sería recomendable incorporar en nuestro día a día la valoración del cumplimiento terapéutico y las posibles estrategias para detectar incumplimiento y tratarlo.

Actuar tanto sobre el incumplidor como el cumplidor

Las mismas estrategias que han demostrado utilidad para el abordaje del paciente incumplidor, se ha visto que pueden tener utilidad usadas con los pacientes cumplidores como medida de prevención para disminuir el incumplimiento.

Implicar a diferentes profesionales

El incumplimiento terapéutico no es un problema exclusivo a abordar por el médico. Deben de implicarse otros profesionales entre los que cabe a destacar el personal de enfermería y los profesionales farmacéuticos, que también mantiene un contacto estrecho con el paciente.

Recordar la existencia de otras formas de incumplimiento

La mayoría de los estudios hacen referencia al incumplimiento farmacológico, pero existen otras formas a parte del relacionado con la toma de fármacos.

Individualizar la intervención

No se pueden generalizar las estrategias de intervención. Debería de tenerse en cuenta las características del paciente, de la enfermedad, el tratamiento, etc., de esta forma se podrían conseguir mejores resultados.

Fortalecer la relación profesional-paciente

La relación estrecha y de confianza entre personal sanitario y paciente favorece la elaboración de un plan terapéutico conjunto que es más fácil de asumir y por lo tanto aumentar la adherencia terapéutica. Y en caso de incumplimiento también es más fácil reconocerlo y facilitar una intervención apropiada.

Evitar culpabilizar al paciente

El paciente no es el único responsable del incumplimiento. La etiopatogenia es múltiple. Es importante el dialogo y evaluar la situación.

Valorar la adherencia terapéutica en su verdadero se sentido

El cumplimiento terapéutico no es un fin sino un instrumento para conseguir el objetivo final que es la curación o el control del proceso. Cuando se evalúa la eficacia de las distintas intervenciones para mejorar el cumplimiento también hay valorar la modificación que se produce en los resultados de salud obtenidos.

1.2.8 Estrategias para mejorar el cumplimiento

Intervenciones simplificadoras del tratamiento

Existen diversos estudios en los que se demuestra que a mayor complejidad del tratamiento menor adherencia terapéutica. Se ha comprobado que

disminuyendo el número de tomas diarias o la duración del tratamiento mejora el cumplimiento. En otros estudios se ha valorado el uso de envases monodosis o pastilleros recordatorios pero los resultados no han sido tan positivos.

Intervenciones informativas

Se han evaluado múltiples formas de intervención encaminadas a mejorar la información que el paciente tiene sobre su enfermedad, tales como información escrita o facilitada de forma oral, educación sanitaria individual, sesiones grupales, intervención de distintos profesionales.

Los resultados aportados por estos estudios son un mejor conocimiento de la enfermedad o proceso por parte del paciente pero esto no se materializa en una mejor adherencia terapéutica o control del proceso.

Cabe destacar como dato interesante que el informar al paciente sobre los posibles efectos adversos del fármaco no conlleva una disminución del grado de cumplimiento.

Intervenciones de refuerzo conductual

Estas técnicas están encaminadas a hacer que el paciente participe en la responsabilidad del tratamiento, ya sea con técnicas de autocontrol, autorresponsabilización o refuerzo conductual.

Se han puesto en práctica diversas técnicas como los recordatorios periódicos, el seguimiento exhaustivo, las recompensas según el grado de cumplimiento o control.

En la mayoría de los casos se consiguió un aumento del grado de adherencia terapéutica y del control del proceso.

Intervenciones basadas en la dinámica de grupos

Algunos grupos de expertos opinan que las técnicas de grupo podrían motivar a los pacientes para aumentar su nivel de conocimiento de la enfermedad y reforzar su confianza, respecto al seguimiento de las pautas indicadas.

Hay escasos estudios que las han utilizado y los resultados han sido muy variables.

Intervenciones de apoyo familiar y/o social

Con estas intervenciones se pretende involucrar a la familia y al entorno social del paciente puesto que se ha visto que un buen soporte social favorece el cumplimiento terapéutico, además de tener un impacto positivo en la salud.

En esta apartado también podríamos incluir la relación médico-paciente como parte del entorno del paciente.

Todas estas intervenciones por separado pueden tener influencia sobre el cumplimiento pero dado que éste tiene un origen multifactorial la combinación de varias estrategias podría aportar un mejor grado de adherencia terapéutica y control del proceso. En todo caso debería de individualizarse el abordaje de cada paciente.

2. OBJETIVOS

- 1) Realizar una revisión sistemática en las bases de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda Pubmed, para determinar artículos científicos que realicen ensayos clínicos valorando intervenciones para mejorar el cumplimiento terapéutico en tuberculosis, tanto en profilaxis como en tratamiento.

3. JUSTIFICACIÓN

El incumplimiento terapéutico farmacológico es un importante problema de salud pública por las posibles consecuencias de cara al paciente, al médico prescriptor y al sistema sanitario. En lo referente a la tuberculosis, su prevalencia se sitúa alrededor del 30%⁶³⁻⁶⁴ para el tratamiento y entorno al 36-39%⁶⁵ para la profilaxis. Para minimizar este problema se pueden diseñar estrategias, centradas en evitar los cinco aspectos que lo dificultan: falta de conocimientos y actitudes hacia la enfermedad y la medicación, el miedo a los efectos adversos y su propia aparición, el olvido de las tomas, la falta de un adecuado soporte social, sanitario y familiar, y la propia decisión del paciente. Hasta la fecha y donde nosotros sabemos no existe una revisión sistemática que haga una síntesis de todos los trabajos publicados que valoren intervenciones para mejorar este incumplimiento en la tuberculosis. Esta revisión sería muy relevante para aportar mayor información de cada al médico prescriptor cuando tenga que indicar medicación para la tuberculosis a sus pacientes.

4. HIPÓTESIS

A través del análisis de nuestros resultados podremos conocer cómo intervenir sobre nuestros pacientes a la hora de disminuir el incumplimiento terapéutico en tuberculosis, tanto en enfermedad como en infección latente.

5. MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de los artículos científicos que a través de un ensayo clínico valoraran intervenciones para disminuir el incumplimiento en tuberculosis, tanto para profilaxis como para tratamiento. Se analizó la base de datos MEDLINE (a través de Pubmed), utilizando las siguientes palabras clave combinadas en la ecuación de búsqueda:

```
("Tuberculosis"[mesh] OR "tuberculosis"[title/abstract]) AND  
("compliance"[title/abstract] OR "non-compliance"[title/abstract] OR  
"nocompliance"[title/abstract] OR "no-compliance"[title/abstract] OR  
"noncompliance"[title/abstract] OR "adherence"[title/abstract] OR "non-  
adherence"[title/abstract] OR "noadherence"[title/abstract] OR "no-  
adherence"[title/abstract] OR "nonadherence"[title/abstract]) AND ("Anti-  
Bacterial Agents"[mesh] OR "antibiotic"[title/abstract] OR  
"antibiotics"[title/abstract])
```

Se restringieron los artículos a aquéllos publicados en inglés o en castellano que tenían resumen y que además habían sido indexados como ensayos clínicos en MEDLINE (*clinical trials* en filtros). La búsqueda se realizó incluyendo todos los artículos publicados antes del 17 de noviembre de 2016. Además, se analizaron las referencias de todos los trabajos que podían ser relevantes para cumplir nuestro objetivo primario.

5.2 Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos trabajos científicos que analizaran mediante un diseño experimental la eficacia de intervenciones para mejorar el cumplimiento terapéutico en tuberculosis, tanto en enfermedad como en infección latente. Por otra parte, se excluyeron los siguientes artículos científicos:

- 1) Estudios piloto.
- 2) No realizar un diseño experimental.

- 3) Valoración cualitativa y no cuantitativa.
- 4) Alta proporción de pérdidas durante el estudio.
- 5) Protocolos de estudios.
- 6) Cambios en la asignación de los grupos durante el seguimiento del estudio (intervención/control).

5.3 Extracción de los datos, análisis y presentación de resultados

Una persona (Dolores Riquelme) analizó los títulos y los resúmenes para excluir aquéllos artículos que no cumplieran los criterios de inclusión objetivados en el estudio. Este análisis fue realizado de forma paralela por otro revisor (Armina Sepehri). Tras llegar a un consenso todos aquellos trabajos científicos potenciales para nuestro objetivo principal, fueron examinados a texto completo.

El análisis de los trabajos a texto completo fue realizado también de forma paralela e independiente por las dos personas mencionadas anteriormente, las cuales determinaron si el artículo científico cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los resultados obtenidos fueron consensuados por los dos revisores, y en caso de encontrarse discrepancias, éstas eran analizadas por un tercer revisor (Antonio Palazón). Tras este análisis se procedió a la extracción de resultados de interés de las publicaciones seleccionadas.

Los datos extraídos de cada publicación fueron:

- 1) Razón de la prescripción: ¿profilaxis o tratamiento?
- 2) País: ¿dónde se realizó el estudio?
- 3) Población: sobre qué pacientes era aplicable la intervención.
- 4) Tiempo (meses): ¿en cuánto tiempo se valoraron los efectos de la intervención?

- 5) Medida: forma de medir el cumplimiento terapéutico.
- 6) Intervención: ¿qué intervención se realizó?
- 7) N intervención: ¿cuántos pacientes hubo en el grupo intervención?
- 8) N control: ¿y cuántos en el grupo control?
- 9) Cumplimiento intervención: ¿qué porcentaje de pacientes cumplió con la medicación en el grupo intervención?
- 10) Cumplimiento control: ¿y en el grupo control?
- 11) Efecto: ¿la intervención fue beneficiosa, neutra o perjudicial respecto al cumplimiento terapéutico?

Tras la extracción de todos estos ítems se analizó cada estudio seleccionado para ver las características indicadas y con ello realizar un análisis global de todas las intervenciones encontradas en nuestra búsqueda bibliográfica. Por otra parte, se calcularon los indicadores de relevancia clínica en base a los porcentajes de cumplimiento obtenidos: riesgo relativo (RR), reducción del riesgo absoluto (RRA), reducción del riesgo relativo (RRR) y número necesario a tratar (NNT). La forma de redactar nuestra revisión sistemática se basó en la guía PRISMA, la cual indica los estándares internacionales para este tipo de estudio.

5.4 Interpretación de los indicadores de relevancia clínica⁶⁶

Se han usado una serie de indicadores para intentar valorar la relevancia clínica de las intervenciones realizadas en los distintos estudios. Estos son:

- NNT (Número necesario a tratar)

$$NNT = 1/RRA$$

Se define como el número de pacientes que es necesario tratar durante un tiempo determinado para que uno de ellos obtenga un beneficio concreto (o sufra un efecto adverso), siempre comparando con no tratar o comparando con

otro tratamiento u otra intervención convencional o estándar. Puede aportarnos una estimación de la efectividad de un tratamiento.

Interpretación: Cuanto mayor es el NNT, menos efectivo es el tratamiento y mayor esfuerzo se tiene que hacer para evitar una complicación. Cuanto menor es el NNT mayor beneficio y menor esfuerzo. Cuando el resultado es negativo significa que el tratamiento causa más daño que beneficio.

- RRA (Reducción del riesgo absoluto)

$$RRA = \text{Riesgo grupo control} - \text{Riesgo grupo intervención}$$

Es el beneficio absoluto de la intervención. Su cálculo sería la diferencia entre la incidencia de incumplimiento entre el grupo control y la incidencia de incumplimiento en el grupo intervención. Nos indica cuantos pacientes se evita que sean incumplidores aplicando la nueva intervención frente al tratamiento convencional o placebo.

- RRR (Reducción del riesgo relativo)

$$RRR = RRA / \text{Riesgo grupo control}$$

Es el beneficio relativo de la intervención. Nos indica cuantos pacientes se evitan de incumplimiento con la mejor intervención con respecto al grupo control, es decir la reducción porcentual del número de incumplidores.

Interpretación: Cuando la RRR es $\geq 50\%$ tiene relevancia clínica, es decir, la intervención evita un 50% de incumplimiento del grupo control, o lo que es lo mismo, por cada dos pacientes sobre los que se intervenga en el grupo intervención se evitará un paciente incumplidor del grupo control.

Cuando la RRR es $\geq 25\%$ la escuela de medicina basada en la evidencia nos indica que la intervención puede tener relevancia clínica.

- RR (Riesgo relativo)

$$RR = \text{Incidencia grupo intervención} / \text{Incidencia grupo control}$$

El riesgo relativo no es una medida que indique beneficio terapéutico, sino que mide la fuerza de asociación entre las dos intervenciones.

Interpretación: Cuando el RR = 1 nos indica que no es factor de riesgo ni es factor protector ya que se corresponde con el efecto neutro. Si RR > 1 indica que la asociación es positiva y por la tanto la intervención es un factor de riesgo. Si por el contrario RR < 1, existe una asociación negativa y se considera que la intervención es un factor protector.

En todos los estudios en los cuales se conoce el tamaño muestral se calculan los límites de confianza al 95%. Estos límites son muy importantes sobre todo en la interpretación del RR. Si el límite de confianza al 95% de los valores no incluye al valor neutro y está por debajo de 1 se considera factor protector, pero si el intervalo de confianza está por encima de 1, sin incluir el valor neutro, se considera factor de riesgo. Siempre que el límite de confianza incluya el valor neutro se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre las dos intervenciones.

5.5 Criterios de calidad de los ensayos clínicos en cumplimiento terapéutico según la medicina basada en la evidencia⁶⁶

Cuando se analizan artículos referidos a estudios sobre cumplimiento se debe tener en cuenta una serie de criterios para valorar su validez, fiabilidad y utilidad clínica de las evidencias encontradas.

El grupo de medicina basada en la evidencia de la Escuela Canadiense propone una serie de preguntas al respecto:

- *Criterios para valorar la validez del estudio*

¿Ha habido asignación aleatoria?

¿Se han tomado en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el ensayo, y se les ha considerado en la conclusión del mismo?

¿Se ha mantenido un diseño ciego a la hora de medir entre pacientes e investigadores?

Al inicio del estudio clínico, ¿eran los pacientes similares?

Aparte de la investigación elemental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?

- *Resultados de estudios de intervención*

¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?

¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del mismo? (límites de confianza y valor de p)

- *Estudios sobre tratamiento*

¿Pueden aplicarse los resultados a la asistencia de mi paciente?

¿Se han considerado todas las variables de evaluación del resultado clínicamente importante?

¿Compensan los probables beneficios del tratamiento sus posibles efectos nocivos y costes?

Cuanto mayor sea el número de respuestas afirmativas mayor será la calidad del estudio analizado.

Sackett también propuso una serie de requisitos que deberían cumplir los estudios de calidad en lo referente a la validación de estrategias para mejorar el incumplimiento terapéutico.

- Debe haber un grupo comparativo asignado al azar, que no recibió la estrategia para modificar el cumplimiento.
- Debe haber al menos una medición válida del cumplimiento.

- Al menos el 80% de los pacientes debe completar el periodo de seguimiento, que como mínimo será de 6 meses.
- Considerar tanto la significación clínica como la estadística. Así, si hubo significación estadística y clínica, merece la pena el esfuerzo de realizarlo, y si no se halla efecto sobre el cumplimiento cada grupo debe contar al menos con 50 pacientes.

6. RESULTADOS

6.1 Esquema del estudio

Se partió de 115 trabajos científicos en MEDLINE. De éstos tuvimos que excluir 76 que ni en el título ni el resumen indicaban que había elaborado una intervención de las características planteadas, lo que dejó un total de 39 artículos que fueron analizados a texto completo.⁶⁷⁻¹⁰⁵ El análisis de los mismos hizo que excluyéramos 12, en los que hubo consenso entre los dos primeros revisores.⁶⁷⁻⁷⁸ De ellos, 3 artículos fueron excluidos por tratarse de protocolos de estudios.⁶⁷⁻⁶⁹ En otros 4 casos se trataba de estudios no experimentales.^{70-72,78} Los 5 artículos restantes hacen valoraciones cualitativas y no cuantitativas de los resultados, son estudios prospectivos que describen datos de adherencia o identifican factores predictores de terminación de tratamiento o adherencia.⁷³⁻⁷⁷

Hubo otros 6 artículos en los que el tercer revisor medió para su exclusión.⁷⁹⁻⁸⁴ Después de esta revisión 4 fueron eliminados definitivamente.⁷⁹⁻⁸² El motivo en 3 fue por ser descriptores de factores de adherencia y terminación de tratamiento.⁷⁹⁻⁸¹ Y en uno de ellos por no haber aleatorización.⁸² Finalmente los otros 2 fueron seleccionados.^{83,84}

Tras un análisis más exhaustivo de los artículos se detectaron importantes errores en el desarrollo de 5 de los estudios por lo que también fueron excluidos.⁸⁵⁻⁸⁹ En 2 artículos se encuentran deficiencias por cambios en la asignación de grupo control/intervención, en el primero un 25% de los pacientes asignados al grupo control reciben la intervención pero sus datos se

analizan en el grupo control,⁸⁵ y en el segundo un 58% de los pacientes asignados al grupo intervención no la pudieron recibir (debían ser supervisados por un familiar, pero no tenían ninguno que pudiera cumplir esa función) a pesar de lo cual fueron analizados en el grupo intervención.⁸⁶ En otro estudio en un elevado número de casos no se aplica la intervención por una interpretación subjetiva de los responsables de la actuación.⁸⁷ En el siguiente estudio hubo múltiples problemas técnicos, pérdidas de monitores de medicación y no aleatorización de algunos pacientes.⁸⁸ Y finalmente otro estudio presenta pérdidas en el seguimiento casi en la fase final por un conflicto militar, lo que sesga los resultados.⁸⁹ De los 18 restantes,^{83,84,90-105} hay 3 artículos del mismo autor y realizados sobre la misma población.⁹⁰⁻⁹² Pero uno de ellos es una valoración cualitativa,⁹⁰ otro no tiene grupo control,⁹¹ y solo uno de ellos cumple los criterios de inclusión seleccionados para el presente trabajo.⁹² De esta forma los artículos seleccionados finalmente fueron 16^{83,84,92-105} y 23 fueron excluidos (Tabla 2).



Tabla 2: Artículos excluidos en nuestra revisión sistemática tras análisis del texto completo.

Referencia	País	Población	Motivo exclusión
67	Armenia	General	Protocolo de estudio. Fase reclutamiento.
68	Canadá	General	Protocolo de estudio.
69	Camerún	General	Protocolo de estudio. Fase reclutamiento.
70	Tailandia	Inmigrantes	Estudio cuasi-experimental. Test pre y post intervención
71	Canadá Brasil Arabia Saudita	General	Estudio prospectivo. No aleatorización. Identificar factores predictores de adherencia.
72	España	General	Estudio prospectivo. No aleatorización. Identificar factores predictores de adherencia y mortalidad.
73	Sudáfrica	VIH	Estudio aleatorio placebo-control. Descriptivo. No intervención. En niños.
74	Tanzania	VIH	Estudio basado en un estudio previo sobre vacuna TBC. No intervención.
75	Australia	General	Descripción datos de adherencia. No intervención.
76	EEUU	Latinos adolescentes	Descripción de variables relacionadas con adherencia. No intervención.
77	Sudáfrica	General	Evaluación cualitativa del un estudio.
78	EEUU	Latinos	Diseño pre-experimental. El control son datos de registros
79	México	General	Descripción de dos cohortes.
80	EEUU	ADVP	Variables predictoras de terminación de tratamiento
81	EEUU	Reclusos	Identificar factores predictores de adherencia.
82	Malawi	General	No es un estudio aleatorio
85	India	General	Problemas con el desarrollo del estudio. Un 25% de los pacientes asignados al control son tratados con la intervención
86	Australia	General	Problemas con el desarrollo del estudio. Solo el 58% del grupo intervención la pudo recibir.
87	Sudáfrica	General	Errores en el desarrollo del estudio. No se cumple la intervención en todos los participantes.
88	Haití	General	Múltiples errores en el desarrollo del estudio
89	Timor	General	Problemas con la finalización del estudio. Perdida de muchos participantes por guerra civil.
90	EEUU	Sin techo 12 subgrupos	Descripción de las características de los subgrupos que terminan el tratamiento
91	EEUU	Sin techo	Variables predictoras de terminación de tratamiento. No hay grupo control

Abreviaturas: ADVP, adictos a drogas por vía parenteral; EEUU, Estados Unidos de América; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Los distintos estudios se dividen en dos grupos: tratamiento de la enfermedad tuberculosa^{84,92-97} y tratamiento de la infección tuberculosa latente.⁹⁸⁻¹⁰⁵ Un artículo recoge un estudio que aborda el tratamiento tanto de la enfermedad como de la infección latente.⁸³

6.2 Resultados de tratamiento de la enfermedad tuberculosa

Encontramos siete estudios, mas la rama de el estudio combinado de tratamiento y profilaxis (Tabla 3). Todos los estudios están basados en población general. Fueron realizados en diferentes países: Estados Unidos (*Morisky et al.*)⁸³, Turquía (*Clark et al.*)⁸⁴, China (*Liu et al.*)⁹², Senegal (*Thiam et al.*)⁹³, dos de ellos en Irak (*Niazi et al.*)⁹⁴ y (*Mohan el al.*)⁹⁵, México (*Álvarez et al.*)⁹⁶, y Sudáfrica (*Zwarenstein et al.*)⁹⁷

La duración del tratamiento fue de 6 meses en cuatro de los estudios, en el estudio de *Morisky* varió entre 6 y 9 meses, en el estudio de *Thiam* duró 8 meses y en el estudio de *Zwarenstein* recibieron tratamiento durante 6 meses los pacientes que eran tratados de tuberculosis por primera vez y los que ya habían recibido tratamiento en alguna ocasión fueron tratados durante 8 meses (Tabla 3).

La medida de cumplimiento fue el recuento de comprimido en dos de ellos: *Liu* y *Álvarez*. En el estudio de *Clark* se valoraba la adherencia mediante el recuento de comprimidos, la detección de metabolitos de isoniazida en orina y por la asistencia a consulta. *Morisky* media la adherencia mediante el cumplimiento autocomunicado y a través de test de orina para detectar metabolitos de isoniazida. *Thiam* y *Zwarenstein* valoraban la adherencia mediante formularios que autocompletaban los pacientes. *Niazi* y *Mohan* consideraban incumplimiento la no asistencia a las citas diarias que tenían en las clínicas donde se le dispensaban los medicamentos (Tabla 3).

Las intervenciones realizadas han sido muy variadas y con resultados dispares. *Clark* llevó a cabo un estudio en el que 56 pacientes recibían educación por parte de un farmacéutico sobre la tuberculosis, esta información era tanto escrita como oral, además de una hoja informativa sobre los posibles efectos adversos de los medicamentos usados en el tratamiento. En la rama control se encontraban 58 pacientes que recibían el cuidado y control estándar de la tuberculosis (tratamiento durante los 2 primeros meses ingresados en una clínica, y después seguimiento externo durante 18 semanas). En el grupo intervención se observó un aumento en la asistencia a las consultas ($p < 0.05$), el 53.6% de los pacientes fueron a todas las citas concertadas frente al 29.3% del grupo control; un mayor porcentaje de test de orina positivos, el 80.4% de los pacientes tuvieron resultados positivos en todo los test de orina frente al 42.3% del grupo control ($p = 0.001$); un mayor porcentaje de medicación consumida, 88.7% vs 85.8%, pero en esta caso no hubo significación estadística.⁸⁴

Liu reclutó a más de 4000 pacientes en un estudio donde valoraba el efecto de un recordatorio para la toma de la medicación. Existían cuatro ramas, en tres se realizaba una intervención, en la primera de ellas con 1008 pacientes había un recordatorio diario a la hora acordada para la toma de la medicación a través de un mensaje de texto al móvil (SMS), la segunda rama estaba compuesta por 997 pacientes que recibían un monitor de medicación en el cual sonaba una alarma hasta que el bote era abierto y en la tercera rama había 1064 pacientes que recibían una intervención combinada con mensaje SMS mas monitor de medicación. Por otro lado estaba la rama de control con 1104 pacientes que recibían el tratamiento estándar (recogida de la medicación para un mes en cada visita mensual que realizaban), y a su vez podían decidir qué tipo de monitorización querían: autoadministración de la medicación, tratamiento supervisado por un familiar o tratamiento supervisado por un sanitario. El objetivo primario de este estudio era conocer el porcentaje de pacientes que pierden al menos el 20% de las dosis. En la rama control fue del 29.9%, en la rama de SMS fue de del 27.3%, en la rama del monitor de medicación fue de 17.0% y en la rama combinada del 13.9%. No se

encontraron diferencias para este objetivo estratificando a los pacientes por edad, sexo o nivel cultural. Sí se encontró una diferencia a favor del uso de monitores de medicación frente a control en el medio rural. Por lo tanto en este estudio se observa un efecto neutro de la intervención.⁹²

El estudio de *Thiam* contaba con 778 pacientes en la rama de intervención que consistía en mejorar el acceso a la medicación, descentralizando los puntos donde se podían recoger los fármacos, entrenando al personal sanitario y permitiendo que los pacientes eligieran al supervisor del tratamiento, y los pacientes que tenían riesgo de abandono eran visitados sistemáticamente. En la rama control se contaba con 744 pacientes que seguían el régimen estándar de tratamiento (entrega de medicación y control de los pacientes en el centro de salud del distrito). El efecto de la intervención se midió con el resultado del final del tratamiento, es decir, aquellos pacientes que estaban curados (frotis de esputo negativo a los 8 meses) o que habían terminado el tratamiento, a pesar de no tener un resultado del frotis. En el grupo intervención el tratamiento fue exitoso en mayor porcentaje que en el grupo control (87.7% vs 75.7%). El porcentaje de abandono casi un 60% menor en el grupo intervención (5.5% vs 16.8%). Cuando el paciente del grupo intervención estaba supervisado por un familiar el porcentaje de curación también era mayor (88%) en comparación a cuando era supervisado por alguien ajeno a la familia (77%). Esta intervención demostró ser beneficiosa en todos los ítems medidos.⁹³

Niazi realizó un estudio con 86 pacientes en la rama de intervención, la cual estaba basada en la intervención comunitaria. Estos pacientes recibían diariamente, durante la fase intensiva del tratamiento que duraba 2 meses, la visita en su casa de un colaborador de una organización no gubernamental (ONG) que observaba directamente la toma de la medicación, durante la fase de continuación acudían diariamente al centro de salud donde recibían la medicación pero sin supervisión. El grupo control estaba formado por otros 86 pacientes que recibían el tratamiento estándar (recibían la medicación diariamente en el centro de salud, los 2 primeros meses con supervisión y los 4 restantes sin supervisión). Los objetivos eran medir la tasa de conversión del esputo, la tasa de curación, la tasa de fracaso del tratamiento, la tasa de

mortalidad y la tasa de abandonos. Al final del quinto mes, los pacientes del grupo de intervención tenían una tasa de conversión de esputo significativamente mayor que el control (97.7% vs 80.2%, $p < 0.001$). La tasa de curación también fue significativamente mayor en este grupo (83.7% vs 68, $p = 0.031$). La tasa de fracaso del tratamiento fue del 3.5% en el grupo intervención y del 17% en el grupo control ($p = 0.0009$). Estos efectos beneficiosos de la intervención no se ven reflejados en el resto de objetivos, donde el efecto fue neutro. No hubo diferencias significativas en las tasas de abandono ni en la de mortalidad.⁹⁴

El estudio de *Mohan* guarda relación con el realizado el año previo por *Niazi*. Eran seleccionados pacientes que se habían retrasado al menos 3 días en acudir a su cita. En la rama de intervención participaron 240 pacientes. Cuando el paciente se retrasaba y no recogía su medicación recibía una visita en su casa por parte de voluntarios de una ONG que intentaban convencerle de que acudiera al centro de salud. Al mismo tiempo se le proporcionaba educación sanitaria al paciente y a su familia. En el grupo control participaron 240 pacientes con la misma pauta de tratamiento pero que no recibían visitas domiciliarias. El objetivo era investigar el efecto de la visita domiciliaria sobre el retorno al tratamiento y en resultado del tratamiento en los pacientes que retornaron a la asistencia para tratamiento. La tasa de conversión de esputo al final del tratamiento fue mayor en el grupo intervención (92.9% vs 75%, $p < 0.001$). También fue mayor la proporción de pacientes que volvieron al tratamiento en el grupo intervención (96.3% vs 82.5%, $p < 0.001$). Hubo una asociación altamente significativa en entre las visitas a domicilio y el éxito del tratamiento (94.2% vs 76.7%, $p < 0.001$). La tasa de abandono en el grupo intervención fue solo del 0.8% frente al 10% del grupo control ($p < 0.001$). En cuanto a las tasa de fallo de tratamiento y muerte fue algo menor en el grupo intervención pero no fueron estadísticamente significativas. A pesar de ello se puede considerar beneficioso el efecto de esta intervención.⁹⁵

El estudio de *Álvarez* consistió en un grupo de intervención compuesto por 44 pacientes que eran atendidos por personal sanitario que había sido capacitado en distintos aspectos de la tuberculosis y que formaron grupos de autoayuda

en los que después participaban los pacientes, el grupo control estaba compuesto por 43 pacientes que seguía el control estándar sin actividades de capacitación ni grupos de autoayuda. El objetivo era evaluar la eficacia de la intervención sobre el cumplimiento de los pacientes. El cumplimiento en el grupo intervención fue del 97.7%, mientras que en el grupo control fue solo del 81.4% ($p=0.015$). Demostrando así el efecto beneficioso de esta intervención.⁹⁶

El estudio de *Zwarenstein* divide a los pacientes en dos grupos: los que reciben tratamiento para la tuberculosis por primera vez y los que son retratados, que a su vez se subdividen en grupo intervención y grupo control. Así los pacientes quedaban distribuidos de la siguiente forma: 78 en el grupo intervención de los tratados por primera vez y 82 en el grupo control; 33 en el grupo intervención de los retratados y 23 en el grupo control. La intervención consistió en la supervisión de las tomas de medicación por una enfermera, frente al grupo control que autosupervisaba su tratamiento. El objetivo era comparar los resultados del tratamiento entre los distintos grupos. El resultado difirió significativamente entre el grupo de los tratados por primera vez y los retratados. En el 59% del grupo intervención de los tratados por primera vez el tratamiento fue exitoso frente al 56% del grupo control, siendo el efecto de la intervención neutro. Por el contrario sorprende que en el grupo de los retratados el éxito del tratamiento en el grupo intervención fuera del 42% frente al 74% del grupo control, es decir la intervención tuvo un efecto perjudicial.⁹⁷

Y por último se incluye el estudio de *Morisky*, es un estudio complejo por las múltiples ramas que presenta. Valora tratamiento tanto de enfermedad como de infección latente. En la rama de tratamiento de la enfermedad tuberculosa se incluyeron 43 pacientes en el grupo de intervención, la cual consistía en educación sanitaria y un incentivo (monetario o no) en cada visita mensual, en la rama control se incluyeron 45 pacientes que seguían el control estándar que incluía la actuación del trabajador social cuando estaba indicado. Los objetivos medidos eran la asistencia a las citas, la toma de medicación y la terminación del tratamiento. A pesar de que era más probable que los pacientes en tratamiento de tuberculosis activa acudieran a la cita en comparación con los que estaban en tratamiento de la infección latente, no había diferencia entre el

grupo intervención y el grupo control (88% vs 81%) en la rama de tratamiento de la enfermedad. Tampoco había diferencia entre los grupos en cuanto a la toma de medicación 93% grupo intervención vs 90% grupo control. Y lo mismo ocurría en relación a la terminación del tratamiento 97.7% en el grupo intervención vs 91.1% en el grupo control.⁸³



Tabla 3: Artículos incluidos en nuestra revisión sistemática tras análisis del texto completo que valoran el tratamiento de la enfermedad tuberculosa.

Referencia	País	Población	Tiempo (meses)	Medida	Intervención	N intervención	N control	Objetivo	Cumplimiento Intervención (%)	Cumplimiento Control (%)	Efecto
83	EEUU	General	6-9	Autocomunicación; Análisis orina	Educación + incentivos	43	45	Acudir cita Toma medicación Terminar tratamiento	88 93 97.7	81 90 91.1	Neutro
84	Turquía	General	6	Asistencia consulta INH orina Recuento comprimidos	Educación por farmacéutico	56	58	Asistencia consulta INH orina Recuento comprimidos	53.6 80.4 88.7	29.3 42.3 85.8	Beneficioso Beneficioso Neutro
92	China	General	6	Recuento comprimidos	Recordar tomar medicación	1008 SMS 997 MEMS 1064 ambos	1104	Perder <20% dosis	72.7 83 86.1	71.1	Neutro
93	Senegal	General	8	Cumplimentación formulario	Mejorar acceso medicación	778	744	Finalizar tratamiento	87.7	75.7	Beneficioso
94	Irak	General	6	Asistencia a cita	Intervención comunitaria	86	86	Conversión esputo Curación	97.7 83.7	80.2 68.6	Beneficioso
95	Irak	General	6	Asistencia a cita	Visitas domiciliarias	240	240	Conversión esputo Retorno tratamiento Curación	92.9 96.3 94.2	75 82.5 76.7	Beneficioso
96	México	General	6	Recuento comprimidos	Grupos autoayuda	44	43	Tomar >75% dosis	97.7	81.4	Beneficioso
97	Sudáfrica	General	1ª vez 6 2º vez 8	Cumplimentación formulario	Supervisión enfermera	78 33	82 23	Éxito tratamiento	59 42	56 74	Neutro Perjudicial

Abreviaturas: EEUU, Estados Unidos de América; MEMS, Medication Event Monitoring System; SMS, sistema de mensajes cortos.

6.3 Resultados de tratamiento de la infección tuberculosa latente

En este apartado encontramos ocho estudios más la rama ya del mencionado estudio de *Morisky et al.* que incluye la combinación de tratamiento de la enfermedad y de la infección latente. Curiosamente todos los estudios están realizados en Estados Unidos. Y otra de las peculiaridades es que a excepción de los estudios de *Morisky et al.*⁸³ y el de *Hirsch-Moverman et al.*⁹⁹ que están realizados en población general, el resto recluta pacientes de subgrupos marginales; *Nyamathi et al.*⁹⁸ y *Tulsky et al.*^{100,105} a sin techo, *Hovell et al.*¹⁰¹ a adolescentes latinos, *White et al.*¹⁰² a reclusos, *Chaisson et al.*¹⁰³ a adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), y *Malotte et al.*¹⁰⁴ a drogadictos. La duración del tratamiento es de 9 meses en el estudio de *Hirsch-Moverman*, entre 6 y 9 meses en el estudio de *Hovell*, entre 6 y 12 meses en el estudio de *Malotte*, entre 9 y 12 meses en el estudio de *Morisky*, y de 6 meses en el resto (*Nyamathi*, *Tulsky*, *White*, y *Chaisson*). El cumplimiento se midió de diversas formas: *Hirsch-Moverman* mediante la autocomunicación, dispensadores electrónicos y en registro de formularios; *Nyamathi* mediante la observación directa de la toma de medicación (DOT)*; *Tulsky*¹⁰⁰ mediante DOT; *Hovell* mediante autocomunicación y análisis de orina; *White* mediante autocomunicación; *Chaisson* utiliza múltiples medida como análisis de orina, registro e formularios, recuento de comprimidos y MEMS; *Malotte* mediante DOT; *Tulsky*¹⁰⁵ mediante autocomunicación y DOT; y *Morisky*, como ya hemos comentado previamente, mediante el cumplimiento autocomunicado y test de orina (Tabla 4).

* DOT (Directly Observed Therapy). Esta es la estrategia que ha sido adoptada por varios países desde la década de los 90, con el aval de la OMS para mejorar la adherencia al tratamiento de la tuberculosis.

Las intervenciones realizadas en estos estudios también fueron variadas y con diferentes resultados. *Nyamathi* presentó un estudio diseñado para evaluar la efectividad de un programa de intervención basado en la gestión y seguimiento de casos que era llevado a cabo por una enfermera y un trabajador social. El grupo intervención participaron 279 pacientes que recibieron educación sanitaria y entrenamiento en habilidades, en el grupo control participaron 241 pacientes que recibieron el control estándar de su tratamiento más una sesión educativa de 20 minutos de duración. El objetivo era valorar la terminación del tratamiento. El grupo intervención tuvo un mayor porcentaje de terminación de tratamiento (61.5% vs 39.3%, $p < 0.01$). La terminación del tratamiento también estaba en relación con ser mayor, ser reclutado en refugios de emergencia y estar altamente motivado para adherirse al tratamiento.⁹⁸

Hirsch-Moverman en su estudio planteó una intervención basada en pares, que consistía en emparejar a un paciente con otra persona que ya había terminado el tratamiento profiláctico de la tuberculosis, teniendo en cuenta las creencias en salud y la teoría del aprendizaje social entre otros conceptos. En el grupo intervención participaron 128 pacientes y en el grupo control 122 pacientes que siguieron el control estándar en las clínicas. El objetivo era evaluar la efectividad de la colaboración por pares en la adherencia y el completar el tratamiento. Se comprobó que la intervención estaba asociada a una mayor adherencia en determinados subgrupos tras un análisis multivariante (estar casado, ser extranjero, tener más de 40 años, no ser un sin techo, no tomar alcohol), también tuvo efecto sobre la terminación del tratamiento pero este resultado no fue estadísticamente significativo.⁹⁹

En el año 2000 *Tulsky* llevó a cabo un estudio compuesto de tres ramas, dos de intervención en las que se administraban DOT dos veces a la semana, en una de ellas lo hacía en un puesto cercano a la clínica y observado por un asistente que le proporcionaba un incentivo de 5 dólares cada vez, en la otra rama el responsable de la DOT era un consultor que supervisaba al paciente y lo acompañaba a las citas mensuales a la clínica para recoger la medicación (en este caso no había incentivo). El grupo control estaba compuesto por pacientes que se autoadministraban la medicación diariamente y acudían

mensualmente a la clínica a recoger los fármacos. En la rama de incentivo participaron 43 pacientes en la rama del consultor 37 y en el grupo control 38. El objetivo era primario era completar el tratamiento. Otro objetivo era la probabilidad de recibir al menos 3 meses de isoniazida. La terminación del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo incentivo (44%) que el grupo consultor (19%) y el grupo control (26%). La diferencia entre grupo consultor y control no fue estadísticamente significativa. En cuanto la probabilidad de recibir tres meses de isoniazida fue mucho mayor en el grupo incentivo (71%) frente a los otros dos (42% grupo consultor y 45% grupo control). Es decir, solo obtuvo un efecto beneficioso la intervención basada en incentivo monetario. Dentro de las variables demográficas que podían influir en la adherencia al tratamiento solo fue estadísticamente significativa el tener un sitio estable como hogar.¹⁰⁵

En el año 2004, también *Tulsky*, al haber comprobado que el incentivo monetario mejoraba la adherencia, presentó un estudio de características parecidas al anterior. Pero en este caso se comparaban dos tipos de intervención. En una rama compuesta por 65 pacientes la intervención consistía en un incentivo monetario de 5 dólares por cada dosis de medicación que tomaban, y la otra rama compuesta por 54 pacientes, la intervención era un incentivo no monetario, con un valor equivalente a 5 dólares por cada dosis tomada. El objetivo era evaluar las tasas de terminación de tratamiento, también se evaluaron los horas de seguimiento que eran necesarias cuando un paciente no acudía a sus citas. No hubo diferencias significativas en la terminación de tratamiento entre los dos grupos, 89.8% en el grupo incentivo monetario frente al 81.5% del grupo incentivo no monetario. (Sin embargo, esto supone una importante mejora en los resultados que se habían obtenido en el estudio previo que eran del 44% de terminación con incentivo monetario). En cuanto al seguimiento de los que perdían alguna cita, fueron necesarias menos horas en los participantes del grupo incentivo monetario que no tenían historia de consumo de cocaína, en el último año tenían como casa principal hotel/otros, o se les había prescrito anteriormente tratamiento con isoniazida.¹⁰⁰

El estudio de *Hovell* constaba de 3 ramas, en la primera rama de intervención, compuesta por 92 participantes, recibían entrenamiento en adherencia a través de varias sesiones presenciales y vía telefónica, y en la segunda rama de intervención, compuesta por 98 pacientes, recibían asesoramiento en autoestima, la tercera rama era el grupo control, compuesto por 96 pacientes, que recibían el tratamiento habitual que recogían cada mes o tres meses en la clínica. El objetivo era valorar la influencia de la intervención en la adherencia al tratamiento. La media acumulada de pastillas tomadas a los 6 y a los 9 meses fue significativamente mayor en el grupo que recibió entrenamiento en adherencia que en los otros dos grupos ($p < 0.5$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la terminación del tratamiento, 51.1% en el grupo de entrenamiento en adherencia, 41.8% en el grupo de asesoramiento en autoestima y 37.5% en el grupo de tratamiento habitual.¹⁰¹

El estudio de *White* también constaba de tres ramas, dos de ellas de intervención, en la primera, con 107 participantes, los pacientes recibían charlas educativas cada 2 semanas durante su estancia en la cárcel, en la segunda, con 114 participantes, se ponía a disposición de los pacientes un incentivo equivalente a 25 dólares en comida o bonos de transporte si acudían a la primera visita en la clínica de tuberculosis dentro del primer mes después de haber salido de la cárcel, y la tercera rama, con 104 participantes, era el grupo control que seguía el tratamiento habitual. Los objetivos que se evaluaban eran acudir a la primera visita en la clínica y la terminación del tratamiento. En cuanto a la asistencia a la primera visita el porcentaje de pacientes que acudió fue igual en ambos grupos de intervención (37%), y cuando se agruparon estas dos ramas de intervención si hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de control, cuyo porcentaje de asistencia fue del 24% ($p = 0.02$). Si analizamos este objetivo entre los que permanecieron poco tiempo en la cárcel, no hay diferencias entre los tres grupos. Respecto a la terminación del tratamiento, el grupo de educación tenía el doble de probabilidad de hacerlo (23%) que los otros dos grupos (12% ambos).¹⁰²

El de *Chaisson* es otro estudio con tres ramas. En la primera rama de intervención, 99 pacientes recibían DOT supervisada por una enfermera, en la segunda rama de intervención 101 pacientes seguían un tratamiento autoadministrado que recogían mensualmente en la clínica y además contaban con el apoyo de un consultor con el que se reunían mensualmente, también asistían a reuniones mensuales en la clínica donde se les daba la comida, en la tercera rama 100 pacientes eran el grupo control que seguía el tratamiento estándar que recogía mensualmente en la clínica. A su vez todos los participantes eran asignados aleatoriamente al pago de 10 dólares inmediato o diferido. El objetivo del estudio era la terminación del tratamiento. La tasa de terminación fue similar en los tres grupos, 80% en el grupo DOT, 78% en el grupo consultor y 79% en el grupo control. Los pacientes asignados al grupo de incentivo inmediato era más probable que terminaran el tratamiento que los asignados al grupo incentivo diferido (83% vs 75%), pero tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.09$).¹⁰³

Malotte también presentó un estudio con tres ramas, en todas había intervención, y se pretendía ver el efecto de forma independiente y en combinación de los trabajadores sociales y los incentivos monetarios. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a: condición 1: DOT supervisada por el trabajador social en el lugar que el eligiera el paciente más un incentivo de 5 dólares; condición 2: DOT supervisada por el trabajador social en el lugar que el eligiera el paciente sin incentivo; y condición 3: DOT supervisada en la sede del estudio más un incentivo de 5 dólares. Los objetivos que se valoraban eran la terminación del tratamiento y el porcentaje de medicación tomada. Los participantes de la condición 2 tenían menos probabilidad de terminar el tratamiento (3.6%) que las otras dos condiciones que recibían el incentivo (52.8% en condición 1 y 60% en condición 3), ($p<0.0001$). Similares resultados se encontraron en porcentaje de medicación tomada, 72% en condición 1, 12% en condición 2 y 69% en condición 3 ($p<0.001$), igual en el caso anterior no hubo diferencias entre las condiciones que recibían incentivo.¹⁰⁴

El último estudio es el apartado relacionado con el tratamiento de la infección tuberculosa latente del ya mencionado *Morisky*. La rama intervención

(educación más incentivo) estaba compuesta por 58 pacientes y la rama control por 59. En esta ocasión si se encontraron diferencias a la hora de acudir a la cita entre el grupo intervención y el grupo control (64% vs 47%, $p=0.003$). En cuanto a la toma de medicación también era significativamente mayor en el grupo intervención (68% vs 38%, $p<0.001$). Similares resultados se observaron en la terminación del tratamiento (63.8% vs 27.1%, $p<0.001$). Cabe destacar que el efecto neutro de la intervención sobre los pacientes en tratamiento de la tuberculosis activa se torna en efecto beneficioso cuando se aplica a población en tratamiento de la infección latente.⁸³



Tabla 4: Artículos incluidos en nuestra revisión sistemática tras análisis del texto completo que valoran el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Referencia	País	Población	Tiempo (meses)	Medida	Intervención	N intervención	N control	Objetivo	Cumplimiento Intervención (%)	Cumplimiento control (%)	Efecto
83	EEUU	General	9-12	Autocomunicación Análisis orina	Educación + incentivos	58	59	Acudir cita Toma medicación Fin tratamiento	64 68 63.8	47 38 27.1	Beneficioso
98	EEUU	Sin techo	6	DOT	Educación enfermeras	279	241	Terminar tratamiento	61.5	39.3	Beneficioso
99	EEUU	General	9	Autocomunicación Dispensadores Registros	Por pares	128	122	Completar tratamiento	60.9	56.6	Neutro
100*	EEUU	Sin techo	6	DOT	Incentivo monetario	65	54	Terminar tratamiento	89.2	81.5	Neutro
101	EEUU	Latinos adolescentes	6-9	Autocomunicación Análisis orina	Entrenamiento Autoestima	92 98	96	Terminar tratamiento	51.1 41.8	37.5	Neutro
102	EEUU	Reclusos	6	Autocomunicación	Educación Incentivo	107 114	104	Asistir 1ª visita Fin tratamiento	37 y 37 23 y 12	24 12	Beneficioso
103	EEUU	ADVP	6	Registros Análisis orina MEMS	DOT Consejero	99 101	100	Fin tratamiento	80 78	79	Neutro
104	EEUU	Drogadictos	6-12	DOT	C1: TS+Incentivo C2:TS C3:Clínica+Incentivo	53 55 55		Fin tratamiento % medicación	52.8, 3.6 y 60 72, 12 y 69		C1 y C3 beneficioso respecto C2
105	EEUU	Sin techo	6	Autocomunicación DOT	Incentivo Consultor	43 37	38	Fin tratamiento >3 meses INH	44 y 19 71 y 42	26 45	Beneficioso incentivo

Abreviaturas: DOT, terapia directamente observada; EEUU, Estados Unidos de América; INH, isoniazida; MEMS, Medication Event Monitoring System; SMS, sistema de mensajes cortos.*, el grupo control era equivalente al grupo intervención, salvo que el incentivo era en especie (bonos de autobús y de comida).

6.4 Análisis de la relevancia clínica para valorar los efectos de las diferentes intervenciones.

A la hora de calcular la relevancia clínica de un estudio de intervención, necesitamos los siguientes datos de los estudios consultados:

- Número total de pacientes que terminan el estudio en el grupo intervención y control.
- Número total de pacientes que terminan el estudio y cumplen con el tratamiento (según la definición seguida por los diferentes autores) tanto en el grupo control como en el intervención.

De no tener alguno de estos números, se nos presentaría un grave problema, ya que no podríamos calcular ni las estimaciones de forma precisa ni los intervalos de confianza asociados a las mismas. Por ejemplo, pasar de un RRA de 0.05 a 0.06, supondría un cambio en el NNT de 20 a 17 pacientes, lo cual es representativo. En otras palabras, no tendríamos de datos para ofrecer la estimación correcta del estudio. Por otra parte, si tenemos las estimaciones con un redondeo con un error reducido (varios decimales), pero no disponemos de las cifras absolutas, no seremos capaces de determinar los intervalos de confianza. Es decir, es vital disponer de las 4 cifras exactas que hemos comentado anteriormente. A continuación vamos a hacer una relación de los estudios que permiten calcular estos parámetros y en aquéllos que no sea posible, daremos las razones de forma justificada.

En los estudios de *Morisky, Clark, Liu, Nyamathi, Hirsch-Moverman, Howell y Chaisson* no pudieron calcularse estos parámetros en ninguno de los outcomes, por no disponer de las cifras absolutas para el cumplimiento.^{83,84,92,98,99,101,103} Por otra parte, en el estudio de *Malotte*, al ser 3 intervenciones tampoco pudimos valorar esta cuestión.¹⁰⁴ Finalmente, en el trabajo de *Tulsky* no pudimos valorar la relevancia clínica para recibir 3 meses de INH, pues no se dieron las cifras absolutas, y tampoco para el objetivo del fin del tratamiento, pues se valoró con análisis de supervivencia.¹⁰⁵ En el resto

de estudios sí que fue posible el cálculo de estos parámetros, los cuales quedan reflejados en la Tabla 5.



Tabla 5: Artículos incluidos en nuestra revisión sistemática tras análisis del texto completo en los que es posible valorar la relevancia clínica junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Referencia	Grupo	Población	Tiempo (meses)	Intervención	Objetivo	RR	RRA	RRR	NNT
93	Tratamiento	General	8	Mejora acceso medicación	Fin tratamiento	0.51(0.40-0.64)	0.12(0.08-0.16)	0.49(0.36-0.60)	9(7-13)
94	Tratamiento	General	6	Intervención comunitaria	Conversión esputo Curación	0.12(0.03-0.49) 0.52(0.29-0.92)	0.17(0.08-0.26) 0.15(0.03-0.28)	0.88(0.51-0.97) 0.48(0.08-0.71)	6(4-12) 7(4-39)
95	Tratamiento	General	6	Visitas domiciliarias	Conversión esputo Retorno tratamiento Curación	0.28(0.17-0.47) 0.21(0.11-0.43) 0.25(0.14-0.44)	0.18(0.12-0.24) 0.14(0.08-0.19) 0.18(0.11-0.24)	0.72(0.53-0.83) 0.79(0.57-0.89) 0.75(0.56-0.86)	6(5-9) 8(6-12) 6(5-9)
96	Tratamiento	General	6	Grupos autoayuda	>75% dosis	0.12(0.02-0.94)	0.16(0.04-0.29)	0.88(0.06-0.98)	7(4-26)
97	Tratamiento	General	6 8**	Supervisión enfermera	Éxito tratamiento	0.93(0.65-1.34) 2.21(1.04-4.66)	0.03(-0.12 a 0.18) -0.31(-0.56 a -0.07)	0.07(-0.34 a 0.35) -1.21(-3.66 a -0.04)	35* 4(2-15)
100	Infección	Sin techo	6	Incentivo monetario	Fin tratamiento	0.58(0.24-1.42)	0.08(-0.05 a 0.21)	0.42(-0.42 a 0.76)	13*
102	Infección	Reclusos	6	Educación	Asistir 1ª visita Fin tratamiento	0.82(0.69-0.99) 0.88(0.78-0.99)	0.13(0.01-0.26) 0.11(0.01-0.21)	0.18(0.01-0.31) 0.12(0.01-0.22)	8(4-97) 10(5-114)
102	Infección	Reclusos	6	Incentivo	Asistir 1ª visita Fin tratamiento	0.83(0.70-0.99) 0.99(0.90-1.09)	0.13(0.01-0.25) 0.01(-0.08 a 0.09)	0.17(0.01-0.30) 0.01(-0.09 a 0.10)	8(5-138) 135*

Abreviaturas: NNT, número necesario a tratar; RR, riesgo relativo; RRA, reducción del riesgo absoluto; RRR, reducción del riesgo relativo. *, no fue posible calcular intervalo de confianza por encontrarse un cociente con divisor nulo; **, intervención perjudicial.

7. DISCUSIÓN

7.1 Síntesis de las variables más importantes de los estudios seleccionados

Lo primero que llama la atención cuando analizamos la procedencia de los estudios, en el caso de tratamiento de la enfermedad tuberculosa, son los países donde se realizan éstos, prácticamente la mitad se corresponde con países en vías de desarrollo, no totalmente industrializados como Irak, Senegal, o Turquía (Tabla 3). Una posible explicación podría ser que se corresponde con países donde la tuberculosis constituye un importante problema de salud.

Cuando valoramos la duración del tratamiento, casi la totalidad de los estudios duran entre 6 y 9 meses (Tablas 3 y 4), lo que se corresponde con las pautas estándar de tratamiento de la tuberculosis.

Con respecto a los métodos para medir el cumplimiento existe una gran variabilidad. Aunque el más utilizado se fundamenta en la entrevista clínica a través de métodos indirectos de autocomunicación. Otros autores utilizan el recuento de comprimidos y la asistencia a citas. En algunos estudios se utiliza un método directo para medir el cumplimiento como es la detección en orina de metabolitos de isoniazida (Tablas 3 y 4).

En lo referente a las intervenciones realizadas para modificar el incumplimiento, siendo conscientes de que las técnicas educativas *per se* son insuficientes y que hay que utilizar estrategias mixtas, de forma individualizada, y en función de las causas y factores de incumplimiento. Podemos comprobar que la combinación de estrategias en los estudios analizados son muy variadas, pero se resumen en técnicas que modifican conducta a través de refuerzos conductuales y técnicas de mejora en el sistema organizativo. Obteniéndose también resultados muy dispares (Tablas 3 y 4).

Cabe destacar también la valoración de los objetivos que no son únicos, sino que existe gran diversidad en los trabajos analizados. Por ejemplo, en unos se valora acudir a las citas, en otros si toman la medicación, el porcentaje de

medicación consumida, la finalización del tratamiento, la curación del proceso, la presencia de isoniazida en orina, la conversión de esputo, etc (Tablas 3 y 4).

En relación al tamaño de la muestra también hay importantes diferencias, así existen varios estudios que reclutan alrededor de 30-60 pacientes tanto en el grupo control como en el grupo intervención, en otros participan entre 100 y 300 pacientes en cada grupo, los que más pacientes reclutan están alrededor de 1000 pacientes por grupo (Tablas 3 y 4).

Cuando analizamos la población diana de los estudios sorprende que el 100% de los estudios de tratamiento de la enfermedad tuberculosa estén realizados en población general y que el 100% de los estudios de tratamiento de la infección tuberculosa latente tengan su origen en Estados Unidos, dos de ellos también en población general, pero el resto en población marginal, tales como reclusos, sin techo, o ADVP, que presenta una elevada prevalencia de infección latente de tuberculosis y un riesgo elevado para desarrollar una tuberculosis activa (Tablas 3 y 4).

Al analizar los valores de cumplimiento, en los estudios de tratamiento de la enfermedad tuberculosa, el porcentaje en el grupo control oscila entre el 29.3% y el 91.1%, mientras que en el grupo intervención oscila entre el 42% y el 97.7%. Este mismo análisis en los estudios de tratamiento de la infección tuberculosa latente, en el grupo control varía entre el 12% y el 81.5% y en el grupo intervención varía entre el 12% y el 89.2% (Tablas 3 y 4)

Si valoramos el efecto de la intervención, tanto en el grupo de tratamiento de la enfermedad como en el de tratamiento de la infección latente, en la mayoría de los casos se produce un beneficio, pero en un porcentaje importante de los casos el efecto es neutro e incluso en algún estudio llega a ser perjudicial (Tablas 3 y 4).

7.2 Estudio de relevancia clínica

Es muy significativo el hecho de que solo en uno de los estudios seleccionados, perteneciente al grupo de tratamiento de la enfermedad, se ha calculado la RRA y que en ningún otro se haya calculado la relevancia clínica, también cabe destacar que solo en 3 se ha calculado el RR que se corresponden a dos estudios de tratamiento de enfermedad y uno de tratamiento de infección latente (Tabla 5).

Como ya hemos comentado y queda reflejado en la Tabla 5 se ha calculado el RR y los tres indicadores de relevancia clínica de los estudios seleccionados: RRA, RRR y NNT, con sus límites de confianza al 95%. Llama la atención que esto solo haya sido posible en 7 estudios, 5 pertenecientes al grupo de tratamiento de la enfermedad y en 2 del grupo de tratamiento de la infección latente. Es decir, en menos de la mitad de los estudios seleccionados.

Al calcular el RR observamos que en la mayoría de los casos es menor de 1, lo que indica que la intervención recibida es protectora para evitar el incumplimiento con respecto al grupo control.⁶⁶ Solo en uno de los casos (grupo de pacientes retratados en un estudio de tratamiento de enfermedad) es >1 lo cual indica que esa intervención es perjudicial,⁹⁷ es decir, el grupo control consigue mas beneficio que el grupo sobre el cual se actúa.⁶⁶ Calculando el límite de confianza al 95% se observa que la mayoría de estas intervenciones también son estadísticamente significativas. Curiosamente, y teniendo en cuenta que solo hemos podido calcular estos valores en dos estudios de tratamiento de la infección latente, las intervenciones no son significativas en uno de ellos, ni en uno de los objetivos de una de las ramas de intervención del otro. Esto nos indica que no existe asociación en el estudio entre el grupo control y el grupo intervención (Tabla 5).⁶⁶

Con respecto a los resultados obtenidos en RRA son similares a los obtenidos en el cálculo de RR, en la mayoría de los estudios existe un beneficio absoluto a favor de la intervención, a excepción de la rama de intervención del estudio de tratamiento mencionado antes, donde también encontramos un perjuicio con respecto al grupo control.⁹⁷ Teniendo en cuenta el intervalo de confianza al

95% todas las intervenciones son estadísticamente significativas excepto en el estudio de tratamiento de enfermedad de Zwarenstein en la rama de los tratados por primera vez, aunque sí fue significativo y en los dos casos de estudios de infección latente mencionados en el párrafo anterior. También destacamos que la intervención perjudicial sí que fue estadísticamente significativa, por no encontrarse el valor neutro en los intervalos de confianza (Tabla 5).

En relación a los valores de RRR los resultados son totalmente superponibles a los obtenidos en la RRA. Cabe reseñar que en los 4 estudios de tratamiento de enfermedad en los que había significación estadística, teniendo en cuenta el intervalo de confianza al 95%, en todos el RRR es mayor al 50% o tiene un valor muy cercano a éste,⁶⁶ por lo que podemos concluir que esta intervención tiene relevancia clínica (Tabla 5).

Por último, lo valores observados de NNT en la mayoría de los casos son de 10 o menos, indicando que las intervenciones presenta un gran beneficio con poco esfuerzo.⁶⁶ Solo en 3 casos estos valores son mayores de 10 y coinciden con las intervenciones en las cuales no pudo calcularse el intervalo de confianza por encontrarse un cociente con divisor nulo (Tabla 5).

7.3 Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza de nuestro estudio es intentar responder a una pregunta clínica que tiene una gran importancia en relación a las intervenciones que se tiene que realizar sobre el tratamiento tanto de la infección como de la enfermedad tuberculosa para mejorar el cumplimiento terapéutico. Esta pregunta se ha respondido a través de una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE, seleccionando ensayos clínicos que apuntan una evidencia tipo A, o de máxima evidencia.

Las limitaciones del estudio son las existentes en los estudios analizados, no así en la revisión sistemática, que ha seguido todos los pasos que recomiendan las escuelas de medicina basada en la evidencia /epidemiología clínica para

realizar estos estudios. Por lo tanto vamos a hablar de los estudios analizados: la principal limitación es que son pocos. La mayoría de los métodos para medir incumplimiento terapéutico son indirectos y de poca validez. Las intervenciones que realizan son muy variables y poco homogéneas. Los objetivos a medir son muy dispares, en la mayoría se mide finalizar tratamiento, pero hay otros en los que se mide, por ejemplo, horas de seguimiento necesarias para que un paciente acuda a una cita. Solo en 9 de los 16 estudios de aportan datos sobre los pacientes que terminan el ensayo en cada grupo, de ahí la dificultad que hemos tenido para calcular los intervalos de confianza tanto para RR como para los indicadores de relevancia clínica. Por último solo en cuatro estudios, 3 de tratamiento de enfermedad y 1 de tratamiento de infección latente, se indica cómo se calculó la muestra, destacando la amplitud del rango a la hora de detectar diferencias entre grupos (Tabla 6).

Tabla 6. Estudios que calculan el tamaño muestral.

Referencia	Grupo	Diferencia entre grupos (%)	Contraste de hipótesis	Error Tipo I o α (%)	Error Tipo II o β (%)
92	Tratamiento	40	Bilateral	5	20
93	Tratamiento	15	Bilateral	5	20
97	Tratamiento	20	Bilateral	5	20
102	Infección	20	Bilateral	5	20

8. CONCLUSIONES

Los estudios son en realidad muy diferentes entre sí. Existe gran variabilidad en los estudios de cumplimiento, tanto en el grupo de tratamiento de enfermedad como de infección, para comparar estrategias a la hora de identificar intervenciones, objetivos y efectos.

No existe acuerdo en los estudios de intervención cuando se trata de seleccionar los métodos de medida de incumplimiento terapéutico, y los más utilizados son los basados en la entrevista que aportan poca validez.

En estos estudios no se calculan los indicadores de relevancia clínica, y en muy pocos se calcula la medida de asociación o RR.

Solo en cuatro estudios se realiza un cálculo previo del tamaño muestral para valorar las diferencias que quieren encontrar entre grupos y los errores tipo I o α y tipo II o β , en función del contraste de hipótesis.

La mayoría de los estudios, en los que se puede calcular, consiguen un RR en el cual el grupo intervención constituye un factor protector para cumplir el tratamiento, y también obtienen excelentes indicadores de relevancia clínica.

Las estrategias mixtas consiguen los mejores beneficios para vencer el incumplimiento terapéutico, existen múltiples estrategias y muy dispares, pero destacan las basadas en los incentivos y en la supervisión directa de la toma del tratamiento.

Existe gran dificultad para obtener los límites de confianza tanto de la medida de asociación como de la relevancia clínica, solo se han podido calcular en menos de la mitad de los estudios. Esto tiene importancia en la interpretación de resultados que se basa en la significación estadística respondiendo al contraste de hipótesis.

9. REFERENCIAS.





1. Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis en la historia. An R Acad Med Comunidad Valenciana. 2011;12:1-8.
2. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4:395-8.
3. Cartes JC. Breve historia de la tuberculosis. Revista Médica de Costa Rica y Centro América. 2013;LXX:145-50.
4. Lugones M, Ramírez M, Pichs L. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2007;45:1-8.
5. Ledermann WD. La tuberculosis antes del descubrimiento de Koch. Rev Chil Infectol. 2003;20(Supl. notashist):46-7.
6. World Health Organization. Tuberculosis. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/> [Acceso Mayo 2017].
7. Pérez ML, Tuñez V, García MR, Lado FL. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. Med Integr. 2002;39:207-15.
8. World Health Organization. The world health report 2004: changing history. Geneva: World Health Organization; 2004.
9. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra. 2007;30(Suppl 2):7-19.
10. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Offarm. 2002;21:102-10.
11. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.

12. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
13. Rozman, C. Farreras-Rozman: Medicina Interna. Madrid: Doyma; 1995.
14. González Martín J, García García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol clin.* 2010;28:297.e20.
15. Ramírez M, Menéndez A, Noguero A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015;17:3-11.
16. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, Horowitzky A, Kemiche F, Richette P, et al. Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:309-20.
17. Fisher D, Elwood K. Nonrespiratory tuberculosis. In: Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association, and the Public Health Agency of Canada, editores. Ottawa: Canadian Thoracic Society; 2013.
18. Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:380-6.
19. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects. *An Bras Dermatol.* 2014;89:219-28.
20. Hopewell PC. Tuberculosis an human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Infect.* 1989;4:111-22.

21. Lado FL, Cabarcos A, Golpe AL, Ferreiro MJ, Pérez del Molino ML, Antúnez JR. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Integr. 2002;39:236-9.
22. Caminero JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clin Esp. 2016;216:76-84.
23. García País MJ, Rigueiro Veloso MT, Casariego Vales E, Corredoira Sánchez JC, Rabuñal Rey R, García Rodríguez JF. Tuberculosis. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/tuberculosis/> [Actualizado agosto 2016; Acceso mayo 2017].
24. American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-47.
25. Snider DE Jr. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis. 1982;125:108-18.
26. Arias M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. Arch Bronconeumol. 2011;47:521-30.
27. Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Campos N, Díez N. La respuesta a la prueba de tuberculina en enfermos tuberculosos. Arch Bronconeumol. 2002;38:568-73.
28. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. Indian Dermatol Online J. 2012;3:2-6.
29. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, SauretValet J. Diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 1996;32:85-99.

30. Cascante JA, Pascal I, Eguía VM, Hueto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *Anales Sis San Navarra*. 2007;30 (Suppl 2):49-65.
31. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1-25.
32. Mazurek GH, Jereb J, LoBue P, Lademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-15):49-55.
33. Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo Jensen B, Døssing M. Radiographic spectrum of adult pulmonary tuberculosis in a developed country. *Respiratory Medicine*. 1998;92:493-7.
34. Alcaide Fernández de Vega F, Esteban Moreno J, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. *Micobacterias*. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: SEIMC; 2005.
35. Caminero JA. *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas*. París: UICTER; 2003.
36. Heifets LB, Good RC. Current laboratory methods for the diagnosis of tuberculosis. In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis. Pathogenesis, protection and control*. Washington, DC: ASM; 1994.
37. Vallejo P, Rodríguez JC, Searle A, Farga V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir*. 2015;31:127-31.

38. Bunsow E, Ruiz-Serano MJ, Lopez P, Kestier M, García M, Bouza E. Genexpert MTB/RIF for detection of M. tuberculosis. J Infect Dis. 2014;68:338-43.
39. Aguado JM, Rufí G, García Rodríguez JA, Solera J, Moreno S. Profilaxis de la Tuberculosis. En: Aguado JM, Almirante B, Fortúm J, editores. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: SEIMC; 2013.
40. Caminero JA, Sotgiu G, Zumia A, Miglioi GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Ancet Infect Dis. 2010;10:621-9.
41. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis:2011 update. Eur Respir J. 2011;38:516-28.
42. Pulido F, Rivero A. Recomendaciones de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre el sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2013). Gesida-SEIMC: Madrid; 2013.
43. World Health Organization. La vacuna antituberculosa. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper_SP.pdf?ua=1 [Actualizado enero de 2004; Acceso mayo de 2017].
44. D'Anello Koch S. Cumplimiento del tratamiento médico: aspectos psicosociales. En: Esqueda Torres L, Escalante G, D'Anello Koch S, Barreat Montero Y, D' Orazio AK, Escalante KL, Ángeles F, Linares F, Escalante KL, editores. Aportes a la psicología social de la salud. - Cumplimiento del tratamiento médico: aspectos psicosociales. SABER ULA: Mérida, Venezuela; 2007.

45. Haynes RB. The teaching of patient education concepts on therapeutic compliance to medical students. Bull N Y Acad Med. 1985;61:123-34.
46. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. Lancet. 1976;1:1265-8.
47. Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada. Actualización en Medicina de Familia: Cumplimiento terapéutico. Semergen 2008;34:235-43.
48. Shope JT. Medication compliance. Pediatr Clin North Am. 1981;28:5-21.
49. World Health Organization. El incumplimiento del tratamiento prescrito para las enfermedades crónicas es un problema mundial de gran envergadura. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/es/> [Actualizado julio de 2003; Acceso mayo de 2017].
50. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action. World Health Organization: Geneva; 2003.
51. Simpson SH, Eurico DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333:15-20.
52. Blackwell B. Drug therapy compliance. N Engl J Med. 1973;289:249-52.
53. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Márquez Cabeza JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. FMC. Form Med Contin Aten Prim. 2001;8:558-73.
54. Basterra M. El cumplimiento terapéutico. Pharm Care Esp. 1999;1:97-106

55. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten Primaria*. 1997;19:372-6.
56. Rodríguez MA, García E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MA. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40:413-7.
57. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
58. Jones EE, Sigall H. The boguspipeline: a new paradigm for measuring affect and attitude. *Psychol Bull*. 1971;76:349-51.
59. Vilaplana C, González F, Ordoña JR. Adherencia al tratamiento. Una revisión desde la perspectiva farmacéutica. *Pharm Care Esp*. 2012;14:249-55.
60. Herrera J. El incumplimiento terapéutico como problema relacionado con medicamentos diferenciado. *Pharm Care Esp*. 2001;3:446-8.
61. Ventura JM, Mínguez C, Fernández EM, Alós M, Andrés J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento retroviral. *Farm Hosp*. 2006;30:171-6.
62. Merino J, Gil VF, Cañizares R. Métodos de medida del cumplimiento aplicados a las enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(Supl 2):38-45.
63. Palanduz A, Gültekin D, Erdem E, Kayaalp N. Low level of compliance with tuberculosis treatment in children: monitoring by urine tests. *Ann Trop Paediatr*. 2003;23:47-50.

64. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Sajadi S, Hajiabolbaghi M. Assessment of adherence to tuberculosis drug regimen. *DARU*. 2008;16:47-50.
65. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*. 2010;15:4,603-22.
66. Gil VF, Belda J, Piñeiro F, Pascual R, Orozco D, Merino J. El incumplimiento en la práctica clínica: toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(Supl 2):77-86.
67. Khachadourian V, Truzyan N, Harutyunyan A, Thompson ME, Harutyunyan T, Petrosyan V. People-centered tuberculosis care versus standard directly observed therapy: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:281.
68. Van der Kop ML, Memetovic J, Patel A, Marra F, Sadatsafavi M, Hajek J, et al. The effect of weekly text-message communication on treatment completion among patients with latent tuberculosis infection: study protocol for a randomised controlled trial (WeITel LTBI). *BMJ Open*. 2014;4:e004362.
69. Bediang G, Stoll B, Elia N, Abena JL, Nolna D, Chastonay P, et al. SMS reminders to improve the tuberculosis cure rate in developing countries (TB-SMS Cameroon): a protocol of a randomised control study. *Trials*. 2014;15:35.
70. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:365-73.
71. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:551-9.

72. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res.* 2009;10:121.

73. Le Roux SM, Cotton MF, Golub JE, le Roux DM, Workman L, Zar HJ. Adherence to isoniazid prophylaxis among HIV-infected children: a randomized controlled trial comparing two dosing schedules. *BMC Med.* 2009;7:67.

74. Munseri PJ, Talbot EA, Mtei L, Fordham von Reyn C. Completion of isoniazid preventive therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:1037-41.

75. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV. Patient knows best: blinded assessment of nonadherence with antituberculous therapy by physicians, nurses, and patients compared with urine drug levels. *Prev Med.* 2005;40:41-5.

76. Hovell M, Blumberg E, Gil-Trejo L, Vera A, Kelley N, Sipan C, et al. Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high-risk Latino adolescents: a behavioral epidemiological analysis. *Soc Sci Med.* 2003;56:1789-96.

77. Lutge E, Lewin S, Volmink J. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a qualitative process evaluation of a cluster randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:236.

78. Ailinger RL, Martyn D, Lasus H, Lima Garcia N. The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in Latino immigrants. *Public Health Nurs.* 2010;27:115-20.

79. Martínez-Medina MA. Effect of shortened directly observed treatment on compliance and cure rate of pulmonary tuberculosis. *Gac Med Mex.* 2004;140:1-6.

80. Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2002;66:283-93.
81. White MC, Tulskey JP, Reilly P, McIntosh HW, Hoynes TM, Goldenson J. A clinical trial of a financial incentive to go to the tuberculosis clinic for isoniazid after release from jail. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:506-12.
82. Manders AJ, Banerjee A, van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FM. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:838-42.
83. 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 Educ Q.* 1990;17:253-67.
84. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:497-505.
85. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2002;56:19-21.
86. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:848-54.

87. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:154.

88. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:313-9.

89. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*. 2009;339:b4248.

90. Nyamathi A, Nahid P, Berg J, Burrage J, Christiani A, Aqtash S, et al. Efficacy of nurse case-managed intervention for latent tuberculosis among homeless subsamples. *Nurs Res*. 2008;57:33-9.

91. Nyamathi A, Stein JA, Schumann A, Tyler D. Latent variable assessment of outcomes in a nurse-managed intervention to increase latent tuberculosis treatment completion in homeless adults. *Health Psychol*. 2007;26:68-76.

92. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G, et al. Effectiveness of Electronic Reminders to Improve Medication Adherence in Tuberculosis Patients: A Cluster-Randomised Trial. *PLoS Med*. 2015;12:e1001876.

93. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL, et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:380-6.

94. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Health J*. 2003;9:709-17.

95. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment?. *East Mediterr Health J.* 2003;9:702-8.

96. Alvarez Gordillo Gdel C, Alvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Educational strategy for improving patient compliance with the tuberculosis treatment regimen in Chiapas, Mexico. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14:402-8.

97. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998;352:1340-3.

98. Nyamathi AM, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:775-82.

99. Hirsch-Moverman Y, Colson PW, Bethel J, Franks J, El-Sadr WM. Can a peer-based intervention impact adherence to the treatment of latent tuberculosis infection? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:1178-85.

100. Tulskey JP, Hahn JA, Long HL, Chambers DB, Robertson MJ, Chesney MA, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:83-91.

101. Hovell MF, Sipan CL, Blumberg EJ, Hofstetter CR, Slymen D, Friedman L, et al. Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *Am J Public Health.* 2003;93:1871-7.

102. White MC, Tulskey JP, Goldenson J, Portillo CJ, Kawamura M, Menendez E. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Arch Intern Med.* 2002;162:1044-50.

103. Chaisson RE, Barnes GL, Hackman J, Watkinson L, Kimbrough L, Metha S, et al. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med.* 2001;110:610-5.

104. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med.* 2001;20:103-7.

105. Tulsy JP, Pilote L, Hahn JA, Zolopa AJ, Burke M, Chesney M, et al. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2000;160:697-702.



