

Factores asociados con la irregularidad de la ingesta de Dapsona en pacientes con lepra

Associated factors with irregular intake of Dapsone in leprosy patients

Dapsona en pacientes con lepra

Luis Carlos Orozco Vargas¹, Alexandra García Rueda², Xiomara Becerra³,
Efraín Jaimes Moreno³, Luz Dary Sierra León⁴.

RESUMEN

Introducción: Conocer los factores asociados al cumplimiento del tratamiento en pacientes con lepra, es muy importante para prevenir la resistencia del *Mycobacterium leprae* y garantizar la cura bacteriológica de estas personas. La prueba de orina para Dapsona, presente en el régimen autoadministrado, es un método sencillo para establecer la regularidad del tratamiento. **Objetivo:** Explorar los factores asociados a la irregularidad de la ingesta del tratamiento antileproso. **Métodos:** Estudio de corte transversal de los enfermos que recibieron tratamiento antileproso en un centro dermatológico. La irregularidad se estableció con la prueba de dapsonuria. Se consideró irregular el que presentó la prueba negativa. Las variables sospechosas de influir en la irregularidad se analizaron con regresión logística exacta. **Resultados:** En el modelo final del análisis multivariado se encontraron cinco variables asociadas, entre éstas sobresalen como factores de riesgo, la ausencia de discapacidad, OR 28.56 (IC90% 1.2-2.1) y la entrega de tratamiento para tiempos mayores a un mes, por cada mes OR 3.41 (IC90% 1.4-9.2) y como factor protector, la aceptación familiar de la enfermedad OR 0.008 (IC90% 0.001-0.24). **Conclusión:** Aunque es posible que el pequeño tamaño de muestra no haya permitido detectar algunos factores de riesgo informados en otras investigaciones, la mayoría de esos estudios no han realizado análisis multivariado por lo cual es posible que muchos de los factores informados en la literatura no tengan importancia. *Salud UIS* 2013; 45 (1): 7-14

Palabras clave: lepra, terapia, cumplimiento, Dapsona.

Nivel de evidencia: III

ABSTRACT

1. MD, MSc en Epidemiología, Docente Escuela de Enfermería, Grupo de investigación MAV, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

2. Enfermera, MSc. en Salud Familiar, Profesora Escuela de Enfermería Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

3. Enfermero, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

4. Enfermera, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Luis Carlos Orozco Vargas, **Dirección:** Escuela de Enfermería, Grupo de investigación MAV, Universidad Industrial de Santander, carrera 32 No.29-31, Facultad de Salud UIS, **Teléfono:** 6344000 Ext.:3011, **Fax:** 6345745 **e-mail:** lcorovar@gmail.com, lcorovar@uis.edu.co

Recibido: junio 14-2012

Aprobado: 14 de noviembre de 2012

Introducción: To know the associated factors in the treatment compliance of leprosy patients is very important to prevent the appearance of *Mycobacterium leprae* resistance and achieve the bacteriological cure of these persons. The urine test for Dapsone, present in the self administered regimens, is a simple method to establish the regularity. **Objective:** To explore the factors associated with irregular intake of leprosy treatment. **Methods:** Cross sectional study of patients receiving leprosy treatment in a dermatology center. The irregularity was established with the dapsonuria test. It was considered irregular the patient with a negative dapsonuria test. Variables suspected of influencing the irregular intake were analyzed using exact logistic regression. **Results:** In the final multivariate model there were five associated variables, among which, the absence of disability OR 28.56(CI90% 1.2-2.1) and the provision of treatment for more than a month OR 3.41 (CI 90% 1.4-9.2) stand out as risk factors and as a protective factor, family acceptance of the disease OR 0.008 (CI 90% 0.001-0.24). **Conclusion:** Although it is possible that the small sample size did not allow to detect some risk factors reported in other investigations, most of those studies did not use a multivariate analysis, so it is possible too, that many of the factors reported in literature are irrelevant. *Salud UIS* 2013; 45 (1): 7-14

Keywords: leprosy, therapy, compliance, Dapsone.

Evidence level: III

INTRODUCCIÓN

La lepra sigue siendo un problema de salud pública en muchos de los municipios de Colombia¹, aunque desde hace varios años el país presenta cifras de prevalencia inferiores a 1/10.000 casos/habitantes. El control de la enfermedad se basa fundamentalmente en la detección precoz y el tratamiento de los enfermos. Aunque el BCG se ha demostrado útil en la prevención de la enfermedad², su uso es preconizado básicamente para la tuberculosis por el Ministerio de Protección Social.

El tratamiento farmacológico es fundamental para el control de la enfermedad y para la posible rehabilitación de los enfermos y debe incluir además de la quimioterapia específica contra el *M. leprae*, según la clasificación bacteriológica de paucibacilar o multibacilar³, medidas de prevención⁴ y rehabilitación⁵ tanto de las incapacidades por el daño neurológico producido por la enfermedad y por los fenómenos reaccionales que se producen en estos pacientes, como las alteraciones psicológicas que los mismos presentan.

El régimen de quimioterapia incluye para la lepra multibacilar: Rifampicina 600 mg una vez al mes (supervisado), Dapsona 100 mg diarios (autoadministrado), Clofacimina 300 mg una vez al mes (supervisado) y 50 mg (autoadministrado) en forma diaria, durante dos años.

Para la lepra paucibacilar: Rifampicina 600 mg una vez al mes (supervisado) y Dapsona 100 mg diarios (autoadministrado), durante seis meses³.

El incumplimiento y la irregularidad son fenómenos frecuentes en los tratamientos médicos de la mayoría de las patologías, y no son exclusivos de aquellas que son de carácter crónico⁶.

No existe un consenso unánime sobre los términos cumplimiento (compliance) y regularidad (regularity). La OMS considera que: “un paciente sigue un tratamiento regular si recibe la terapia combinada durante al menos las dos terceras partes del número total de los meses en cualquier intervalo de tiempo” y ejemplifica para lepra multibacilar diciendo que “un tratamiento adecuado significa que el enfermo ha recibido 24 dosis mensuales supervisadas de terapia combinada en un intervalo de 36 meses”. Un ejemplo similar utiliza para la lepra paucibacilar, “seis dosis mensuales supervisadas de terapia combinada en un plazo no superior de nueve meses”⁷. Los epidemiólogos clínicos definen cumplimiento como “el grado en que el comportamiento de los pacientes, en términos de tomarse los medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en los estilos de vida, coincide con la prescripción clínica”, y ejemplifican la definición con frases, “los pacientes asisten al 75 % de las citas” o “menos de un 25 % de pacientes ambulatorios completan un curso de terapia antibiótica de 10 días”⁸. Varias revisiones sobre este fenómeno coinciden en reconocer la variabilidad y poca consistencia con la que se definen estos términos^{6,9,10}.

Teniendo en cuenta los diversos conceptos que hay de cumplimiento y regularidad, en el tratamiento de la lepra, sugerimos en el libro “Lepra”, que se pueden concluir que estos términos son diferentes para el caso

de la lepra, ya que el primero se refiere a la asistencia puntual de los pacientes a las citas de control para ingerir la dosis supervisadas del tratamiento y el segundo, la regularidad, es la ingesta de medicamentos según las prescripciones y recomendaciones del personal de salud³. Es fácil pensar que los factores que pueden influir en estas dos actividades son diferentes, y que aunque para ser regular es necesario ser cumplido, lo cual no implica necesariamente regularidad. Con estas definiciones es importante establecer no solo el cumplimiento, el cual se define fácilmente bajo condiciones de programa utilizando las definiciones de “regularidad” de la OMS, sino también la regularidad, es decir la ingesta autoadministrada del tratamiento farmacológico para la lepra.

En el caso de la lepra existen diferentes métodos para medir la regularidad de la ingesta, desde el interrogatorio del paciente, pasando por el conteo de medicamentos, hasta la cuantificación de la Dapsona o sus metabolitos en líquidos corporales con diferentes metodologías¹¹⁻¹⁷.

Desde hace varios años ha sido motivo de preocupación para el personal de salud la irregularidad en el tratamiento por parte de los pacientes de lepra, a pesar de lo cual no existen investigaciones en nuestro país que muestren la dimensión del problema y los posibles factores que se asocian con él.

Por lo anterior es claro que poder establecer la irregularidad de la ingesta de Dapsona, presente en la terapia autoadministrada de los regímenes multi y paucibacilar, es una de las formas más sencillas para establecer la regularidad de los pacientes⁵, asumiendo que en los pacientes multibacilares la ingesta de Dapsona implica ingesta de la Clofacimina.

Los factores que pueden influir en el cumplimiento y la regularidad del tratamiento son múltiples. Estos tienen que ver con el paciente, con la enfermedad, con la institución de salud y geográficos como la distancia al centro del tratamiento⁹⁻¹¹. En las diferentes investigaciones y revisiones realizadas⁹⁻¹¹ los factores que se nombran con mayor frecuencia son: la relación médico – enfermo, la comunicación entre el personal de salud y el enfermo, la distancia que tiene que recorrer el enfermo hasta el organismo de salud, la disponibilidad de los servicios de salud, las incapacidades o deformidades, la ocupación del enfermo y la duración del tratamiento entre otros. Sin embargo la mayoría de estos estudios han presentado diferencias en la definición de cumplimiento o regularidad y ninguno ha realizado análisis multivariado, para ajustar por posibles variables de confusión.

Este estudio es de vital importancia no solo para conocer algunos factores que influyen en la no ingesta regular de los medicamentos, sino también para poder planear intervenciones con una base científica y así lograr que los pacientes logren cambios hacia una actitud positiva, conocimiento completo de la enfermedad, y prevenir resistencia del *Mycobacterium leprae* al tratamiento, producido por la irregularidad. Además será un aporte valioso que servirá de base para futuras intervenciones de enfermería, por medio del seguimiento a los pacientes irregulares y proporcionará sugerencias justificadas a las instituciones que tienen a su cargo este programa, contribuyendo así al mejoramiento de la calidad de vida de dichos pacientes y a la efectividad del programa.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo observacional, de corte transversal y se realizó en el total de los 58 pacientes inscritos en el programa de lepra, para terapia multidroga que funciona en el consultorio dermatológico de la clínica Guane de Floridablanca (unidad local de salud). Se diseñó y aplicó un instrumento con preguntas abiertas y cerradas; algunos datos fueron obtenidos de la historia clínica. La recolección de la información fue realizada por cuatro de los investigadores; teniendo en cuenta las normas éticas para investigación en humanos. Así mismo se contó con la autorización de las instituciones y de los pacientes de lepra participantes en el estudio; los instrumentos debidamente diligencias y codificados fueron sometidos a control de calidad por los investigadores, quienes realizaron dos bases de datos y utilizaron la rutina Validate del programa Epi-Info 5.01b¹⁸. La información se recolectó entre agosto de 1998 y febrero de 1999. Las variables estudiadas, que son básicamente las halladas en diferentes estudios⁹ fueron clasificadas en seis grandes grupos:

1. Sociodemográficas y personales, las cuales incluían: edad, género, procedencia, lugar de nacimiento, estrato social, estado civil, religión, escolaridad, grado de alfabetismo, ocupación, vínculo laboral, ingresos mensuales, tiempo y costo de desplazamiento y test de Rosenberg para evaluar autoestima.
2. Conocimiento de la enfermedad relacionada con la etiología, el modo de transmisión, auto cuidado y tratamiento.
3. Variables del tratamiento que incluían asistencia a los controles del tratamiento y recolección de la droga, ingesta autoadministrada y supervisada, presencia de efectos adversos al tratamiento, tiempo de tratamiento y de diagnóstico, así como cantidad

- de meses para la cual se le entrega tratamiento al paciente.
- Relación entre el paciente y el personal de salud: percepción del paciente del trato que le da el auxiliar de enfermería, el médico y la persona de laboratorio cuando asiste a la institución.
 - Relación entre el paciente y su familia: personas con quienes convive, aceptación, apoyo y trato con el núcleo familiar después del diagnóstico.
 - Características propias de la enfermedad: incluía tipo de lepra según diagnóstico bacteriológico y clínico, y presencia de reacciones de lepra.

A cada enfermo se le recogió una muestra de orina en la que se realizó la prueba de la mancha de Huikeshoven¹⁷. Para la presente investigación se definió como paciente irregular en la ingesta aquel que presentaba la prueba de la mancha negativa.

El análisis se inició con un bivariado para obtener Razones relativas (OR) y sus intervalos de confianza del 90% (IC90%) entre la prueba negativa para Dapsona en orina y las diferentes variables mencionadas, utilizando el programa Stata Release 6.0¹⁹. Cuando se encontraron OR de cero (0) para algunas variables como: conocimiento inadecuado del uso del calzado, o indefinido (división por cero): realizar ejercicios para las manos y ser analfabeto, pero con valores exactos de $p < 0.25$, se aplicaron métodos exactos para el cálculo del OR que utiliza las distribuciones permutacionales de estadísticas suficientes²⁰. Luego se realizó un ajuste multivariado con una regresión logística exacta²¹ siguiendo las recomendaciones de Greenland²².

RESULTADOS

Se estudiaron 58 enfermos de lepra que estaban recibiendo tratamiento multidroga, 75% correspondieron al género masculino, el promedio de la edad fue 47 ± 16 años y el 62% procedía de zona urbana. El 86% presentaron lepra lepromatosa, 67% no registraron discapacidades y 14% correspondieron a analfabetos funcionales (no leen ni escriben). De los 58 pacientes 11 dieron la prueba de la mancha negativa lo cual representa un porcentaje de irregularidad en la ingesta de dapsona del 19% (IC90%; 11-29).

Las variables que en el análisis bivariado mostraron una $p \leq 0.25$, se muestran en la (Tabla 1), de la que vale la pena destacar el tiempo para la cual se le entrega tratamiento al paciente, que osciló entre uno y seis meses; esta variable se analizó como variable continua y en el bivariado presentó una $p = 0.28$.

Tabla 1. Resultado del análisis bivariado expresados como Razón relativa (OR) entre la prueba de la mancha negativa y las diferentes variables. Variables con $p \leq 0.25$.

Variable	Casos = 11 expuestos	Controles = 47 expuestos	OR	P
Aceptación familiar de la enfermedad	7	44	0.13	0.04
Declararse católico	8	45	0.13	0.008
Ausencia de discapacidad	10	29	6.21	0.12
Haber sentido "rabia" al saber el diagnóstico	1	17	0.18	0.15
Reconocer haber faltado a citas	5	9	3.42	0.15
Realizar ejercicios para las manos	11	37	3.90	0.20
Vivir con la esposa	4	29	0.36	0.24
Meses para los que se le entrega droga				
(1)	5	26	1.45	0.28
(2)	3	12		
(3)	2	8		
(4)	0	1		
(6)	1	0		

Las razones relativas (OR) y sus límites de confianza del 90% del modelo final, se muestran en la (Tabla 2). Los intervalos de confianza tan amplios son debidos al tamaño de la muestra. Las variables que no se presentan no mostraron asociación ni fueron factores de confusión.

Tabla 2. Modelo final.

Variable	OR	IC90%
Aceptación familiar de la enfermedad	0.008	0.001 – 0.24
Ausencia de discapacidad	28.56	2.1 – 1.2 ³
Realizar ejercicios para las manos	8.76	1.01 – + INF*
Reconocer haber faltado a las citas	8.12	1 – 160
Meses para los que se entrega droga (por cada mes)	3.41	1.4 – 9.2

*+INF = infinito.

DISCUSIÓN

La historia sobre el cumplimiento en la ingesta de los medicamentos es tan antigua que se conocen edictos emitidos durante las epidemias de plaga para obligar a las personas a ingerir las medicinas, aunque no fueran útiles, bajo la amenaza de ser ahorcadas si no cumplían²³. El dilema de Naaman²⁴ es otro ejemplo aun más antiguo del no deseo de cumplir las recomendaciones terapéuticas. La terminología realizada para describir los componentes o resultados involucrados en este fenómeno es muy variada, ya discutíamos en la introducción la diferencia existente entre cumplimiento y regularidad, pero además de estos dos términos se utilizan otros relacionados como: "default" (omisión, descuido, incumplimiento, falta, ausencia, rebeldía) o el sustantivo "defaulter" (rebelde, malversador, deudor, delincuente, culpable de ofensa militar) que por las connotaciones que conllevan se han ido cambiando por el de adherencia, en especial

en los programas de control de tuberculosis^{25,26,27}. Pero el fenómeno en tuberculosis es diferente al de la lepra. En los programas de control de tuberculosis el fenómeno de cumplimiento y regularidad es uno solo: no puede ser regular quien no es cumplido y viceversa, debido a la modalidad de terapia supervisada total que se usa en la actualidad, porque cada cita no es para recoger la droga sino para ingerirla; en la cita mensual de los programas de lepra se ingiere la dosis supervisada y se recoge la droga para la ingesta autoadministrada. Por lo anterior, es mejor separar los dos conceptos en el caso de los programas de lepra y posiblemente en programas similares como el de diabetes, hipertensión, control prenatal y otros donde el componente de autoadministración es muy importante. En adelante utilizaremos cumplimiento para referirnos a la asistencia mensual a las citas para la dosis supervisada y regularidad a la ingesta autoadministrada de la terapia.

Definir regularidad en lepra tiene dos componentes, uno la metodología para establecer la ingesta y otro, el número de veces a lo largo de la terapia que dicha prueba se realice. En relación con el primer aspecto las dos pruebas más utilizadas son la de Ellard¹² que cuantifica la relación Dapsona/creatinina (dds/cr) en la orina y la otra es la prueba de la mancha de Huikeshoven^{17,28} que establece si el paciente esta excretando al menos $5 \mu\text{g/ml}$ lo que garantiza que la concentración inhibitoria mínima de Dapsona está presente o no. En el presente estudio se prefirió la segunda, no solo por su sencillez tecnológica, bajo costo y su demostrada reproducibilidad^{17,28} sino porque presenta un alta reproducibilidad con la dds/cr, $\text{kappa} = 0.895^{29}$.

Aunque sería preferible aplicar la prueba a lo largo de todo el tiempo que dure el tratamiento, es decir realizar un estudio longitudinal para establecer la regularidad como una variable continua (veces en que la prueba es positiva / veces en que se realizó la prueba), la presente investigación utilizó el corte transversal por su sencillez de aplicación y porque no se partió de una hipótesis específica en relación con los factores asociados con la irregularidad de la ingesta, definida como una prueba de la mancha negativa¹⁷, sino que fue más bien un diseño exploratorio que incluía para su estudio las variables tanto para incumplimiento como para regularidad, mencionados en la literatura como posibles factores asociados al fenómeno. A diferencia de la totalidad de los estudios previos sobre este aspecto, revisados por Vadher⁹, en la presente investigación se utilizó un análisis multivariado para controlar posibles factores de confusión y además se debió utilizar una metodología

exacta²⁰ que permitió analizar variables que presentaban resultados de cero o indefinidos en el OR, lo cual hubiera sido imposible por los métodos usuales de maximum likelihood (máxima probabilidad)¹⁹, considerando el pequeño tamaño de la muestra.

Lo primero que llama la atención en este estudio es no haber encontrado asociación con la mayoría de las variables, mencionadas en los seis grupos y descritas en materiales y métodos, informadas en la literatura⁹ como género, edad, escolaridad, tipo de lepra y las asociadas al cumplimiento o a la regularidad. Obviamente es posible que algunas de estas variables presenten un nivel de asociación que el tamaño del estudio no permitió detectar.

El hecho de encontrar la aceptación familiar de la enfermedad como variable protectora es interesante. Esta variable fue incluida en el estudio, porque Vadher y Lalljee⁹ en su revisión la mencionan en sus conclusiones y recomendaciones entre las variables que deberían incluirse en estas investigaciones. Ninguno de los estudios realizados sobre lepra menciona esta variable, pero en dos estudios recientes^{25,26} sobre abandono al tratamiento antituberculoso, es decir no adherencia de pacientes en el programa de tuberculosis, esta variable resultó protectora. En la literatura consultada solo se encontró mencionado este aspecto familiar en el libro de diagnósticos de enfermería de Carpenito³⁰, donde se señala entre los factores de situación relacionados con el diagnóstico “no seguimiento del tratamiento”, la falta de apoyo de la familia. En el mismo libro entre las actividades de enfermería para un diagnóstico parecido al anterior “manejo ineficaz del régimen terapéutico” se menciona que la familia es creadora de confianza y fuerza. Es función del personal de salud informar al paciente de una manera objetiva sobre todos los aspectos de su enfermedad³¹ y si este lo permite, y el personal de salud debiera motivarlo para esto, informar a la familia y estimularla hacia una aceptación de la enfermedad, en el pequeño porcentaje de pacientes que no logran esta aceptación 12.1% IC90% (5.8;21.5).

La discapacidad o “deformidad” en la lepra ha sido estudiada en relación con el cumplimiento de las citas³²⁻³⁵, con la ingesta regular de Dapsona medida por la técnica dds/cr^{36,37} y por la prueba de la mancha³⁸. Para el cumplimiento, los trabajos mostraron claramente un efecto protector de la discapacidad^{32,35}, puesto que cumplían más las citas los discapacitados. ¿Será que la razón para este fenómeno está en la discusión que se presenta³⁹⁻⁴² sobre el efecto del cumplimiento

en el desarrollo de discapacidades? Ninguno de los 3 trabajos de regularidad en la ingesta mostraron asociación³⁶⁻³⁸. ¿Iremos en contravía si pensamos que es lógico que una persona sin discapacidad se sienta menos comprometida con la farmacoterapia? Eso indica el presente trabajo: OR=28, aún después de ajustar por otras variables controlando así posibles fenómenos de confusión.

La asociación positiva entre una prueba de la mancha negativa con la realización de ejercicios para las manos OR=9 no es fácil de explicar y no encontramos ninguna referencia de este fenómeno en la literatura revisada. ¿Será que los investigadores nunca consideraron esta variable? ¿O será que al no encontrar asociación o encontrar asociación positiva con la irregularidad de la ingesta nunca informaron el hecho, o sus artículos no fueron aceptados para publicación⁴³?

La variable reconocer haber faltado a las citas resultó una pregunta formulada de la siguiente manera: ¿Cuándo deja de asistir a la institución como lo tratan en el siguiente control? Cuarenta y cuatro personas contestaron nunca haber faltado a las citas pero 14, 24.1% IC90% (15.2;35.1) afirmaron que los habían tratado bien, esto establece una asociación positiva entre cumplimiento y regularidad, pero obviamente no es la única variable que se puede tener en cuenta.

La recomendación de proporcionar droga solamente para un mes (28 días) el día que se ingiere la dosis supervisada es muy clara. ¿Por qué el 47% de los pacientes, en el consultorio dermatológico de referencia donde se realizó esta investigación, la recibieron para más de un mes y el 20% para tres y más meses? Con estas cifras es fácil deducir que algunos pacientes multibacilares solo reciben ocho o cuatro dosis supervisadas. Según la OMS⁷ estos pacientes no podrían ser catalogados como “regulares” o mejor como cumplidos en nuestra definición. ¿Cómo influye esto en la evolución del paciente?, ¿Están utilizando esta metodología en otros municipios del país? Estas son preguntas que deberían responderse a través de una evaluación cuidadosa del programa, pero no usando los registros sino interrogando a los pacientes. Lo anterior es importante porque existe una posible asociación entre “incumplimiento”, que en nuestra investigación se asocia con irregularidad, y la tasa de recaída en pacientes paucibacilares⁴². Este fenómeno de “incumplimiento” por parte de los médicos y algunas recomendaciones para disminuirlo han sido presentadas en varias publicaciones^{23,45-47}.

CONCLUSIONES

Aunque es posible que el pequeño tamaño de muestra haya impedido detectar asociaciones importantes, creemos que este estudio puede ser un buen punto de partida para iniciar a nivel nacional, un estudio de cohorte donde se puedan evaluar de una manera científica no solo los factores asociados con la irregularidad en la ingesta, como una variable continua, sino evaluar otros aspectos como los factores asociados con curación, recaídas, reacciones y discapacidades, por solo mencionar los aspectos más importantes relacionados con un programa de lepra. Esto dará la base para el inicio de ensayos clínicos controlados que permitan evaluar diferentes intervenciones en estos aspectos de la adherencia, regularidad o cumplimiento⁴⁸.

AGRADECIMIENTOS

A la Ayuda Alemana a los Enfermos de Lepra (AYU-DHAW) por el apoyo económico para los reactivos y materiales para el desarrollo de la investigación.

Al doctor Leonelo Bautista por sugerirnos la aplicación de metodologías exactas y facilitarnos el uso del programa Log-Xact Turbo, y a la epidemióloga Diana Camargo por la lectura crítica del artículo final y sus valiosos aportes.

REFERENCIAS

1. Camargo D, Orozco LC. Epidemiología. En: Rodríguez G, Orozco LC. Editores Lepra. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Colombia 1996. p. 178-193.
2. Camargo D, García LF, Orozco LC. Inmunología. En: Rodríguez G, Orozco LC. Editores Lepra. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Colombia 1996. p. 35-47
3. Sarmiento C, Orozco LC. Tratamiento. En: Rodríguez G, Orozco LC. Editores Lepra. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Colombia 1996. p. 151 – 165.
4. Pinto R, Sarmiento C, Orozco LC. Prevención primaria. En: Rodríguez G, Orozco LC. Editores Lepra. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Colombia 1996. p. 166 – 173.
5. Sarmiento C, Pinto R. Prevención secundaria y terciaria de incapacidades. En: Rodríguez G, Orozco LC. Editores lepra. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Colombia 1996. p. 174,177
6. Marston MV. Compliance with medical regimes: a review of the literature. Nursing Research 1970; 19: 312-323.

7. Organización Mundial de la Salud. Una guía para el control de lepra. 1998.
8. Sackett DL, Hayness RB, Tugwell P. *Clinical Epidemiology*. Boston USA: Little Brown & Co; 1985.
9. Vadher A, Lalljee M. Patient compliance in leprosy; a critical review.. *Int J Lep*. 1992; 60: 587-607.
10. Homedes N, Ugalde A. ¿Qué sabemos del cumplimiento de los tratamientos médicos en el tercer mundo?. *Boletín OPS* 1994; 116: 491-517.
11. Macrorie R. "Naaman's dilemma" – factors influencing the compliance of patients to prescribed drugs in chronic disease, with particular referent to leprosy. *Lepr Rev* 1985; 56: 143 – 152.
12. Ellard GA, Gammon PT. The application of urine test to monitor the regularity of dapsona self-administration. *Lepr Rev*. 1974; 45: 224-234.
13. De Castro IM. Adaptação do método de Marshall ao control da sulfonúria. *Boletim da Divisao Nacional de Dermatologia Sanitaria* 1978; 37: 43-44.
14. De Witt M, Huikeshoven H, Soeters A, Eggelte TA, Landheer JE, Leiker DL. Elisa inhibition technique for the demonstration of sulfones in body fluids. Comparison of two Elisa methods. *Lepr Rev*. 1981; 52: 215 – 220.
15. Huikeshoven H, De Witt M, Eggelte TA, Landheer JE, Leiker DL. Haemagglutination inhibition technique for the demonstration of sulfones in urine. *Lepr Rev*. 1981; 52: 229 – 235.
16. Naik SS. Tile test to monitor self administration of dapsona by leprosy patients. *Leprosy in India* 1983; 55: 665 – 669.
17. Huikeshoven H. A simple urine spot test for monitoring dapsona self-administration in leprosy treatment. *Bull WHO* 1986; 64: 279-281.
18. Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. *Epi info version 5.01b: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*, CDC Atlanta, GA, USA. 1991.
19. Statacorp. *Stata Statistical Software: Release 6.0* College Station, TX USA 1998.
20. Mehta CR, Patel NR. Exact logistic regression: Theory and examples. *Statistics in Medicine* 1995; 14: 2143 – 2160.
21. Mehta CR, Patel NR. *Logxact*. Software for exact logistic regression. Cytel software corporation, Cambridge Ma, 1992.
22. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Health* 1989; 79: 340 – 349.
23. Fox W. Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis – I. *BMJ* 1983; 287: 33-35.
24. Reyes 5, 9-12 Nacar E, Colunga A. *Sagrada Biblia*. Edición 15 Madrid España 1972.
25. Orozco LC, Hernández R, De Usta CY, De Alean MC, Camargo D. Factores de riesgo para el abandono (no adherencia) del tratamiento antituberculosos. *Médicas UIS* 1998; 12: 169 – 172.
26. Cáceres FdM, Orozco LC. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. *Biomédica* 2007; 27:498-504
27. Volmik J, Garner P. Promoting adherence to tuberculosis treatment. En: Garner P, Gelband H, Olliaro P. Eds. *Infectious disease module of the Cochrane database of systematic reviews*, (updated 1 sep. 1997) The Cochrane Collaboration; Issue 4, Oxford, England.
28. Huikeshoven H, Madarang MG. Spot test for detection of dapsona in urine: an assessment of its validity and interpretation in monitoring dapsona self administration. *Int J Lep* 1986; 54: 21 -24
29. Naik SS. Comparative value of dapsona spot test and dapsona tile test in leprosy control program. *India J Leprosy* 1984; 56: 847-851.
30. Carpenito LJ. *Diagnóstico de enfermería. Aplicación a la práctica clínica*. Quinta edición. España. Interamericana, 1995. p 941 – 2.
31. Pinto R. La verdad sobre la lepra. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Editores lepra*. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Colombia 1996. p. 199 – 200.
32. Hertoijs A. A study of some factors affecting the attendance of patients in a leprosy control schema. *Int J Lep* 1974; 42: 419 – 427.
33. Kochita KK, Nair PR. Treatment defaulters in leprosy: a retrospective study of 42.000 cases. *Int J Lep* 1984; 52: 50-55.
34. Kochita KK, Patre BB, Nair PRR. Problems of urban leprosy control with special reference to case holding. *Int J Lep* 1984; 52: 482 – 487.
35. Langhorne P, Duffus P, Berkeley JS, Jesudasan K. Factors influencing attendance during the multidrug therapy of leprosy. *Lepr Rev* 1986; 57: 17 – 30.
36. Cates CJ. An assessment of da psona self-administration in Gudiyatham Taluk. How should urinary dapsona/creatinine ratios be used? *Lepr Rev* 1981; 52: 55 – 64.
37. Ellard GA, Pannikar VK, Jesudasan K, Christian M. Clofazimine and dapsona compliance in leprosy. *Lepr Rev* 1988; 59: 205 – 213.
38. Van Asbeck – Ratt AM, Becx-Bleumink M. monitoring dapsona self-administration in a multidrug therapy program. *Lepr Rev* 1986; 57: 121 – 127.
39. Radhakrishna S. Nair NGK. Association between

- regularity in DDS treatment and development of deformity. *Int J Lep* 1987; 55: 425 – 434.
40. Srinivasan H, Noordeen SK. Epidemiology of disability in leprosy. Factors associated with low disability *Int J Lep* 1966; 34: 170 – 174.
 41. Noordeen SK, Srinivasan H. Epidemiology of disability in leprosy. A general study of disability among male leprosy patients above 15 years of age. *Int J Lep* 1966; 34: 159 – 169.
 42. Dharmendra. Epidemiology of disability in leprosy. *Int J Lep* 1966; 34: 192-193.
 43. Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 885-892
 44. Boerrigter G, Ponnighaus JM, Fine PEM. Four-year follow-up of a WHO-recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *Int J Lep* 1991; 59: 255-261.
 45. Fox W. Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis – II. *Br Med J* 1983; 287: 101-105.
 46. Sbarbaro JA. The nature of man and physician. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:174.
 47. O’Hanrahan M, O’malley K. Compliance with drug treatment. *BMJ* 1981; 283: 298-300.
 48. Rojas-Sánchez OA, Rueda-Díaz LJ, Vesga-Gualdrón LM, Orozco-Vargas LC, Forero-Bulla CM, Camargo-Figuera FA. Eficacia de las intervenciones de enfermería para el diagnóstico “manejo inefectivo del régimen terapéutico” *Enferm Clin.* 2009;19:299-305.