

## ORIGINAL

## VALORACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LA QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA POR LA POBLACIÓN RECLUSA DEL CENTRO PENITENCIARIO DE JAÉN

Manuel Romero Saldaña (1), Manuel Vaquero Abellán (2), Ramón Gallego Rubio (3), M.ª Dolores Aguilera López (4), Juan Manuel de Celis Cornejo (5), Emilio Barquín García (6), y Rosario Zurita Serrano (1).

- (1) Centro penitenciario de Córdoba.
- (2) Escuela Universitaria de Enfermería de Córdoba.
- (3) Centro penitenciario de Herrera de la Mancha.
- (4) Consultorio médico de Encinarejo.
- (5) Centro penitenciario de Sevilla.
- (6) Centro penitenciario de Nanclares de Oca (Vitoria).

\* El presente trabajo obtuvo una beca-ayuda a la Investigación en 1995 por el Consejo Andaluz de Enfermería, al proyecto: «La Quimioprofilaxis antituberculosa en el medio penitenciario: un reto sanitario».

## RESUMEN

**Fundamento:** El presente estudio resalta la importancia de la quimioprofilaxis antituberculosa con Isoniacida, para el control y prevención de la tuberculosis en el medio penitenciario. Se ha valorado la relación existente entre el cumplimiento de la quimioprofilaxis con factores de estudio; así como, hemos determinado si la educación sanitaria dispensada en nuestro centro, ha motivado a la población reclusa en el cumplimiento de este tratamiento.

**Métodos:** Se estudió el cumplimiento de la quimioprofilaxis con Isoniacida de 52 internos del Centro Penitenciario de Jaén, durante el período de febrero a mayo de 1995, calculando la dosis de Isoniacida tomada, mediante la determinación espectrofotométrica de metabolitos de Isoniacida en orina, por el método de Eidus Hamilton. Asimismo, se estudió la influencia sobre el cumplimiento de variables como sexo, infección por VIH, situación judicial y nivel cultural.

**Resultados:** De los 52 internos, 23 (44,23%) tomaban diariamente una dosis de Isoniacida considerada como efectiva; y 29 internos (55,77%) tomaban menos de la dosis de Isoniacida efectiva para la quimioprofilaxis. En cuanto a las variables estudiadas, los hombres (variable sexo) y aquellos internos con mayor grado educacional (nivel cultural) mostraron un mayor cumplimiento de la quimioprofilaxis, a pesar de no encontrar diferencias significativas.

**Conclusiones:** El cumplimiento de la quimioprofilaxis en nuestra población es deficiente, aunque se halla en consonancia con estudios similares realizados también sobre la población reclusa; no ocurre lo mismo con la población comunitaria donde encontramos un mayor cumplimiento de la quimioprofilaxis. Este bajo cumplimiento nos obliga a revisar el actual programa de educación sanitaria, así como aplicar medidas que puedan aumentar este grado de cumplimiento, como la observación directa del tratamiento, el régimen de tratamiento intermitente, etc.

**Palabras clave:** Quimioprofilaxis antituberculosa. Cumplimiento. Isoniacida. Prision. Población penitenciaria.

## ABSTRACT

### Evaluation of Compliance with Anti-tubercular Chemoprophylaxis among the Prison Population. A Study Carried out in Jaen Prison

**Background:** This study highlights the importance of anti-tubercular chemoprophylaxis with isoniazid to control and prevent tuberculosis in prisons. The relationship between compliance with the chemoprophylaxis and study factors was evaluated and we examined whether health education given in our prison motivated the prisoners to comply with this treatment.

**Methods:** Compliance with chemoprophylaxis using isoniazid by 52 inmates of the Jaén Penal Institution was studied for the period February to May 1995. The dose of isoniazid taken was calculated by means of the spectrophotometric determination of isoniazid metabolites in urine using the Eidus Hamilton method. Likewise, the influence of variables such as sex, HIV infection, legal situation and cultural level on compliance was studied.

**Results:** Out of 52 inmates, 23 (44.23%) were taking a daily dose of isoniazid that was considered to be effective and 29 inmates (55.77%) were taking less than the effective isoniazid dose for the chemoprophylaxis. With regard to the variables studied, greater compliance with the chemoprophylaxis was recorded among men (sex variable) and those inmates with a higher educational level (cultural level) although no significant differences were found.

**Conclusions:** Compliance with the chemoprophylaxis among our inmates is inadequate although it matches similar studies that have been carried out on the prison population. This is not the case for the community population where compliance with chemoprophylaxis is greater.

This low compliance forces us to review our current health education programme and to take steps that might increase this degree of compliance such as direct observation of treatment, a system of intermittent treatment, etc.

**Key words:** Anti-tubercular chemoprophylaxis. Compliance. Isoniazid. Prison. Prison population.

Correspondencia:

Manuel Romero Saldaña

C/ Arquitecto Francisco Jiménez de la Cruz, 25

Encinarejo 14711

Córdoba

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) supone en la actualidad un problema de Salud Pública de carácter prioritario para cualquier país. La epidemia de esta enfermedad debido, sobre todo, a su asociación con la infección por VIH<sup>1</sup>, ha provocado la instauración de programas de Salud destinados a la prevención y control de la TB.

El desarrollo de estos programas se hace imprescindible en comunidades cerradas y más concretamente en instituciones penitenciarias<sup>2</sup>, por las connotaciones propias de la población reclusa (hacinamiento, desmotivación higiénico-sanitaria, elevada toxicomanía, bajo nivel cultural, etc.).

Dentro de las actividades dirigidas a la prevención de la TB, la quimioprofilaxis (QMP) antituberculosa con Isoniacida (INH), constituye una medida de gran eficacia, puesto que contribuye a la eliminación del reservorio en aquellos sujetos infectados por el *Mycobacterium tuberculosis*.

El nivel de cumplimiento de esta QMP, guarda relación directa con el grado de instrucción y educación que el interno recibe por parte del equipo sanitario<sup>3</sup>. De esta forma, la educación para la salud (EpS) juega un papel importante en la profilaxis de la enfermedad tuberculosa<sup>4</sup>.

En el presente estudio se ha realizado una valoración del cumplimiento de la QMP antituberculosa de la población reclusa del Centro Penitenciario (CP) de Jaén. Mediante la misma, pretendemos determinar si la EpS dispensada ha motivado al interno para cumplir el tratamiento con isoniácida. Asimismo, se han relacionado con este cumplimiento, algunas variables de interés como sexo, infección por VIH, situación judicial y nivel cultural.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y muestra

Se ha diseñado un estudio epidemiológico descriptivo, realizado sobre la población pe-

nitenciaria del centro penitenciario (CP) de Jaén, durante el período de febrero a mayo de 1995. La población reclusa media existente a lo largo del estudio fue de 710 internos.

La muestra estuvo formada por 52 sujetos, que correspondían al total de internos en tratamiento de QMP secundaria. Ésta estaba indicada en todos los sujetos que presentaron reacción tuberculínica positiva, y en aquellos tuberculín negativos anérgicos (inmuno-deprimidos), ambos grupos exentos de enfermedad tuberculosa.

Los criterios actuales para considerar positiva la prueba de la tuberculina son los de la ATS (American Thoracic Society) y los CDC (Centers Diseases Control)<sup>5</sup>. La conferencia de consenso nacional para el control de la TB en 1992, consideró positiva aquella reacción mayor de 5 mm cuando se aplican 2 UT<sup>6</sup>.

La dosis de INH prescrita fue de 300 mg diarios, tomada preferentemente en ayunas, con una duración del tratamiento de 6 meses para sujetos seronegativos y 12 meses para los seropositivos<sup>1</sup>.

Las variables utilizadas para su posterior relación con el grado de cumplimiento, se han seleccionado del total de variables de nuestra ficha epidemiológica, por ser bajo nuestro punto de vista, las de mayor interés, así como por presentar menor número de sesgos. Éstas son variables cualitativas, tres de ellas dicotómicas: sexo, infección por VIH y situación judicial (preventivo o penado); y por último, el nivel cultural del interno, con tres categorías: sin estudios, primarios y/o E.G.B., secundarios y/o universitarios.

Para realizar el análisis estadístico entre las variables seleccionadas, se utilizó el paquete informático EpiInfo versión 6.04<sup>7</sup>; utilizando la prueba Chi cuadrado, y aplicando la corrección de Yates y el test exacto de Fisher's cuando estaba indicado. Este análisis se ha realizado comparando los dos grupos de internos que cumplen la quimioprofi-

laxis de manera efectiva (niveles 1 y 2), de las variables a estudio.

#### Método analítico

Para valorar el cumplimiento de la QMP se determinó la concentración de metabolitos de INH en orina. Concretamente, se analizó el metabolito acetyl-Isoniacida, a través del método de Eius Hamilton<sup>8</sup>, y se cuantificó por espectrofotometría (relación absorbancia-concentración), empleando un espectrofotómetro UV/Visible.

De esta forma se establece una relación directa entre la concentración de acetyl-Isoniacida cuantificada en orina, y la dosis diaria de INH tomada por el interno; siendo ésta, la principal diferencia con estudios similares, en los que únicamente se realizaban determinaciones cualitativas sobre la presencia o no de acetyl-Isoniacida.

Previo al análisis de nuestra muestra, se configuró una curva patrón (absorbancia/concentración de acetyl-isoniacida), que se utilizó para determinar el grado de cumplimiento de la QMP. Ésta se realizó a partir de la determinaciones llevadas a cabo en un grupo de internos de confianza, que tomaban diariamente la INH bajo la supervisión del equipo de enfermería.

Se recogieron dos muestras de orina a cada interno, separadas ambas por un intervalo de 7 a 10 días, en las dependencias de enfermería y en presencia de personal sanitario. La recogida se realizó siempre a la misma hora del día, explicando las intenciones del estudio, y sin previo aviso. El análisis de las muestras se realizó inmediatamente después de su recogida, no existiendo nunca un tiempo entre recogida y análisis superior a 5 minutos. De esta forma, se elimina la posibilidad de variaciones en la concentración de acetyl-Isoniacida causadas por tiempo, temperatura, etc.

En función de la concentración media de metabolitos de INH obtenidos de cada inter-

no, se establecieron cuatro niveles de cumplimiento:

- Nivel 1: Correspondiente a aquellos internos que toman el 100% de la dosis: 300 mg/día.
- Nivel 2: Internos que toman entre el 40-100% de la dosis. Forman parte de este grupo aquellos sujetos que, sin cumplir el tratamiento correctamente, sí llevan a cabo una quimioprofilaxis efectiva, al tomar más del 40% de la dosis<sup>9,10</sup>.
- Nivel 3: Pertenecen a este grupo aquellos individuos que toman una dosis entre el 40% y 0%, no cumpliendo ni tan siquiera de manera efectiva la quimioprofilaxis; y por tanto, presentando un riesgo elevado de desarrollar resistencias microbianas de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Nivel 4: Por último, pertenecen a este grupo los internos que nunca toman el tratamiento (0% de la dosis), dando negativo el test de Eius Hamilton. Sanitariamente es interesante cuantificar este nivel, ya que estos sujetos poseen mayor riesgo de presentar reinfecciones endógenas, dando lugar a casos de tuberculosis.

#### Programa de educación para la salud

Este programa tenía actividades como charlas-coloquio de dos horas de duración, a grupos de 15 a 20 internos como máximo, realizadas en las dependencias de cada módulo de internado, y llevadas a cabo semanalmente, por el equipo de enfermería. Se hacía mayor énfasis en la epidemiología de la TB (agente causal, mecanismo de transmisión, profilaxis) y en la importancia del cumplimiento adecuado, tanto del tratamiento tuberculoso, como de la QMP.

Posteriormente a la charla dispensada, se realizaba una encuesta a los internos participantes, para valorar de esta forma, si los

conocimientos impartidos habían sido asimilados.

## RESULTADOS

### Características de la población estudiada

Al comienzo del estudio, existían 56 internos con tratamiento indicado de QMP. Durante la realización del mismo, 4 internos se trasladaron a otros centros, con lo cual la muestra de estudio estuvo compuesta por 52 internos. De éstos, ninguno se negó a someterse a controles analíticos de orina, para la determinación de metabolitos de INH.

La edad media de nuestra muestra fue de  $29,61 \pm 7,1$  (rango 20-56). De ellos, 40 eran hombres y 12 mujeres; 17 internos estaban infectados por el VIH (32,70%), y 19 individuos consumían drogas por vía parenteral (36,53%).

Atendiendo a su situación judicial, existían 12 internos preventivos y 40 penados.

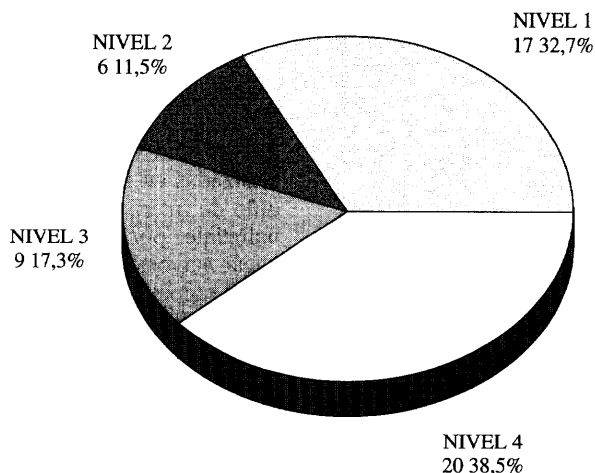
Y por último, en relación al nivel cultural, 17 individuos no poseían ningún tipo de estudio, con E.G.B. ó estudios primarios había 28 internos, y 7 sujetos tenían estudios secundarios ó universitarios.

### Cumplimiento de la quimioprofilaxis y relación de variables

La figura 1 ilustra el grado de cumplimiento de la QMP antituberculosa, en función de los niveles anteriormente determinados. Observamos que el 32,69% de la muestra cumplía correctamente la quimioprofilaxis tomando 300 mg al día de INH. En cuanto al cumplimiento efectivo de la misma, lo llevaban a cabo el 44,23% (23 internos) del total de sujetos estudiados. Por el contrario, 29 sujetos no la cumplían de manera efectiva, de los cuales 20 nunca tomaron el tratamiento con INH.

De igual forma la tabla 1, recoge el valor medio y desviación típica, de la dosis de INH tomada por cada nivel de cumplimiento. El número total de muestras de orina ana-

Figura 1  
Grado de cumplimiento de la quimioprofilaxis



**Tabla 1**  
Determinaciones de acetil-isoniacida en orina

Nivel	N	$\bar{X}$ (mg/día)	s
NIVEL 1	17	297,47	2,00
NIVEL 2	6	186,66	25,23
NIVEL 3	9	77,77	28,84
NIVEL 4	20	0,31	0,82

N: Número de internos en cada nivel

$\bar{X}$ : Media Aritmética.

s: Desviación Típica.

lizadas fue de 104, dos por cada sujeto, y no han aparecido variaciones significativas entre el primer y segundo análisis de cada interno. Sobre los datos de esta tabla, se ha realizado un análisis de la varianza, obteniéndose diferencias significativas ( $F = 1382,68$   $p < 0,01$ ).

La tabla 2 ilustra la relación entre la variables dicotómicas y el nivel de cumplimiento. Destacamos, que no existen diferencias significativas en ninguna de estas variables, obteniéndose los siguientes resultados para cada una de las mismas: Sexo ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $p = 0,93$ ), infección por VIH ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,86$ ), y situación judicial ( $\chi^2 = 0,17$ ;  $p = 0,676$ ).

La figura 2 recoge los resultados hallados al relacionar el cumplimiento de la quimioprofilaxis con el nivel cultural. Así, el cumplimiento efectivo para cada categoría ha sido: Estudios secundarios o universitarios

(85,71%), primarios o EGB (46,42%), y sin estudios (35,29%). Aunque observamos que porcentualmente existe un mejor cumplimiento en aquellos sujetos con mayor formación cultural, desde el punto de vista estadístico tampoco obtenemos diferencias significativas ( $\chi^2 = 4.12$ ;  $p = 0,127$ ).

## DISCUSIÓN

Se ha estudiado el cumplimiento de la QMP antituberculosa en una población reclusa, con alto riesgo de desarrollar tuberculosis. A pesar de las características de nuestra población, el estudio se llevó a cabo sin incidencias, sin negativas a formar parte del estudio, ni confusiones por parte del interno.

Se ha demostrado que el tratamiento profiláctico de la TB con INH, en sujetos tuberculín positivos, previene la aparición de la enfermedad. Entre los sujetos que cumplen adecuadamente el tratamiento, el riesgo de padecer TB se reduce en un 80% para el primer año, e incluso puede suponer una prevención para toda la vida<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta que la QMP con INH se considera efectiva cuando el sujeto toma una dosis diaria superior al 40% de la prescrita<sup>9,10</sup>, obtenemos que la dosis mínima exigida para considerar un cumplimiento efectivo debe ser superior a 120 mg/día.

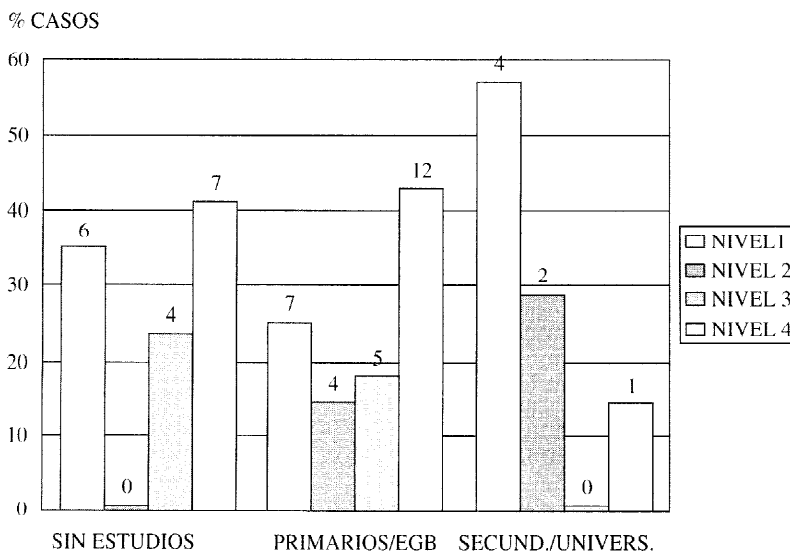
De todo ello, deducimos que el 44,23% de la muestra (23 internos que correspondían a

**Tabla 2**

Relación entre nivel de cumplimiento y variables de estudio

Nivel	Sexo				VIH				Situación judicial			
	Hombre		Mujer		Positivo		Negativo		Preventivo		Penado	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
1	14	35,0	3	25,0	7	41,18	10	28,57	5	41,66	12	30,0
2	6	15,0	0	0	2	11,76	4	11,43	2	16,66	4	10,0
3	5	12,5	4	33,33	1	5,88	8	22,86	1	8,33	8	20,0
4	15	37,5	5	41,66	7	41,18	13	37,14	4	33,33	16	40,0
TOTAL	40	76,9	12	23,1	17	32,69	35	67,31	12	23,08	40	76,92

**Figura 2**  
Grado de cumplimiento y nivel cultural



los niveles 1 y 2), cumplen de manera adecuada y efectiva la QMP; en contraposición al 55,77% (29 internos que correspondían a los niveles 3 y 4), realizó un cumplimiento incorrecto.

Este bajo nivel de cumplimiento obtenido resalta la magnitud de las graves consecuencias sanitarias que pueden surgir tanto para la QMP, como para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa:

1. La creación de multiresistencias microbianas a quimioterápicos en aquellos individuos que incumplen bien en dosis o en tiempo, el tratamiento prescrito (internos pertenecientes al nivel 3).

2. La aparición de reinfecciones endógenas que originarán casos de tuberculosis activa (internos pertenecientes a los niveles 3 y 4).

Por otra parte, el grado de cumplimiento es similar al hallado en otros estudios realizados sobre la población reclusa (de un 30

a 40% de cumplimiento)<sup>3</sup>, aunque la metodología utilizada es distinta, ya que el grado de cumplimiento de la QMP, se determinó a través del cálculo de las dosis efectivas tomadas por cada interno.

Referente a estudios similares realizados en nuestro país sobre la comunidad, en los que también se evalúa la EpS mediante el cumplimiento de la QMP, encontramos un grado de cumplimiento muy superior (89,8%)<sup>4</sup>. Esta diferencia se debe, entre otras causas, a la metodología de educación sanitaria empleada, a las características de la población estudiada y, sobre todo, a que en este estudio no se cuantifica la concentración de acetil-Isoniacida en orina (parámetro fundamental para conocer la dosis tomada), sino que se determina únicamente la presencia o ausencia de este metabolito, mediante el test de Eidus Hamilton. Por tanto no se puede establecer si se realizaba un cumplimiento efectivo.

De igual forma, aplicando sobre nuestro estudio un análisis cualitativo, el nivel

de cumplimiento se vería incrementado (61,53%), si tenemos en cuenta que 32 de los 52 internos dieron positivo el test de Eidus Hamilton.

Otros estudios realizados sobre la comunidad, pero fuera de nuestro país, aportan resultados semejantes al cumplimiento obtenido por la población penitenciaria, como en Greenland con un 43%<sup>7</sup> y un 47,8% en Canadá<sup>11,12</sup>.

A pesar de ello, el porcentaje de internos que aceptan y cumplen adecuadamente la QMP es todavía muy deficiente. Esto cuestiona la eficacia del actual programa de EpS y, por tanto, los resultados obtenidos obligan a revisar y modificar este programa.

La educación sanitaria tiene que instruir al sujeto sobre los aspectos epidemiológicos de la tuberculosis, pero además el equipo sanitario debe inculcar en el individuo hábitos sanitarios positivos, modificar su conducta para que el sujeto participe en la prevención de la enfermedad como agente activo, e introducir el tratamiento de quimioprofilaxis antituberculosa en las tareas cotidianas de su vida<sup>13,15</sup>.

Desde nuestro punto de vista, el cumplimiento de la QMP podría verse mejorado con la aplicación de medidas como la observación directa del tratamiento —DOT— (Directly Observed Therapy)<sup>16</sup>, modificando el régimen de tratamiento, pasando de toma diaria a intermitente dos veces a la semana<sup>17</sup>, o con la incentivación de la toma de INH, bien por la adquisición por parte del interno de beneficios personales o institucionales, o bien unir inseparablemente la QMP a otros tratamientos del sujeto, como por ejemplo internos en programa de mantenimiento con metadona.

Por último, se estudió la influencia de algunas variables con respecto al cumplimiento de la QMP, donde destacamos: El nivel cultural del interno es un factor fundamental, ya que condiciona la formación sanitaria del mismo<sup>4</sup> y, como ha quedado demostrado, el cumplimiento de la QMP se

acrecienta en aquellos internos que presentan una mayor formación educacional (cumplimiento del 85,71%).

En el estudio de la variable sexo, obtenemos un mejor cumplimiento en los hombres (50%) con respecto a mujeres (25%).

En ambos casos, no encontramos estadísticamente diferencias significativas, posiblemente debido al reducido tamaño de la muestra. A pesar de ello, sí se observa una clara tendencia a cumplir mejor el tratamiento en hombres, y con el mayor nivel cultural de sujeto.

Por otra parte, el estudio de la variable situación judicial, ha demostrado que existe un grado de cumplimiento similar entre preventivos y penados y, por tanto, que esta variable no influye sobre el mismo.

Por último, la infección por VIH tampoco ha supuesto una variable que influya sobre el cumplimiento de la quimioprofilaxis. Sí sería interesante estudiar, dentro de los sujetos seropositivos, el grado de cumplimiento de las diferentes categorías clínicas de la infección VIH. Como quiera que la muestra es pequeña, sería imposible obtener un número de individuos suficiente para cada categoría.

Debido a que estas tres últimas variables no se pueden modificar desde el punto de vista sanitario, su incidencia es tenida en menor consideración. A ello habrá que sumar la falta de estudios similares, en los que no se han valorado las variables antes citadas, con lo cual, no podemos establecer ninguna discusión.

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Andaluz de Enfermería, por el fomento y desarrollo de la Investigación en Enfermería, y su apoyo a la realización del presente estudio, mediante la concesión de una beca de investigación. A D. Ángel Ríos Castro, profesor titular de la Facultad de Ciencias Químicas de Córdoba, por su enseñanza en investigación.

## ANEXO

### Ficha epidemiológica

- Nombre y apellidos:
- Edad:            Módulo:            VIH:
- Condenado:            Tiempo de condena:
- Tipo de delito:
- Destino de actividad:
- Nivel cultural:
- Fecha Mantoux: dd/mm/aa  
Resultado: m/m
- Nivel de transaminasas antes de comenzar la QMP, a mitad de tratamiento y final de tratamiento
- Fechas de inicio y finalización de QMP:
- Nivel de seguimiento de la QMP:

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cepeda González MC. Tuberculosis e infección por VIH. Aspectos terapéuticos y profilaxis. FMC 1994; Nov 1(9): 559-64.
2. Center for Disease Control. Prevention and Control of Tuberculosis in Correctional Institutions: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. MMWR 1989; 38: 313-25.
3. Alcabe P, Vossen P, Cohen R, Braslow C, Michaels D, Zoloth S. Compliance with Isoniazid Prophylaxis in Jail. Respir Dis 1989; 140: 1194-1197.
4. Salleras Sanmarti L, Alcaide Megias J, Alet Gómez MN, Canela Soler J, Navas Alcalá E, Suñe Puigbo MR, et al. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. Tubercle and lung disease 1992; 28-31.
5. American Thoracic Society and Centers Diseases Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 725-735.
6. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clín 1992 (Barc); 98: 24-31.
7. Deam AG, Deam JA, Coulombier D, et al. Epi Info, versión 6.04. A word processing, database and statistics program for Public Health on IBM-Compatible Microcomputers. Atlanta: CDC: 1996.
8. March P de, Alcaide J, Salleras L, Gili M. Informe: la tuberculosis en Cataluña. Barcelona: Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña; 1983.
9. Comstock WG, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis 1970; 101: 750-82.
10. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res 1970; 17: 28-106.
11. Horwitz O, Payne PB, Wilberk T. Epidemiological basis of tuberculosis eradication:4: the isoniazid trial in Greenland. Bull World Health Organ 1996; 35: 509-526.
12. Grzybowski S, Galbraith JD, Dorken E. Chemoprophylaxis trial in Canadian eskimos. Tubercle 1976; 57: 236-69.
13. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. Ann Intern Med 1984; 100: 258-64.
14. Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett DL, Haynes RB, eds. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976. p. 126-39.
15. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
16. Stephen E. Weis DO, Philip C, Slocum DO, Francis X, Blais DO, King B, Nunn M, Burgis Matney,R.N., et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med 1994; 330: 1179-84.
17. Alwood K, Keruly J, Moore-rice K, L.Stanton D, Chaulk P and Chaison RE. Effectiveness of super-



- vised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 1103-8.
18. Sáenz González MC, Alcaide Megías J. Tuberculosis. En: Piédrola Gil G, del Rey Calero J, Domínguez Carmona M, Cortina Greus P, Gálvez Vargas R, Sierra López A, et al. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1991.
  19. Martín Sanchez M, Bolea Laguarda A, Rey Durán R, Ortega Calderón A. Programa para la prevención y control de la tuberculosis en instituciones penitenciarias. Madrid: Subdirección General de Sanidad Penitenciaria; 1992.
  20. Casal M. La Tuberculosis como problema sanitario a las puertas del 2000. *Enferm Infecc*.