

11262  
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SUBDIVISION DE MAESTRIAS Y DOCTORADOS  
CENTRO MEDICO SIGLO XXI HOSPITAL DE PEDIATRIA

CARACTERISTICAS BIOPSIICOSOCIALES DEL  
PACIENTE PEDIATRICO CON LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA ASOCIADAS AL NO  
CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS**

**P R E S E N T A :**

**Doctora ZOILA INES CEBALLOS MARTINEZ**

TUTORES: DOCTORA MA. DEL CARMEN MARTINEZ GARCIA  
DOCTOR MIGUEL ANGEL VILLASIS-KEEVER



MEXICO, D.F

MAYO 2000

279625



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I - RESUMEN

### OBJETIVOS

1.-Estimar la frecuencia de no cumplimiento terapéutico en niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 2- Identificar factores sociodemográficos, biológicos y características psicológicas relacionados al no cumplimiento terapéutico en niños con diagnóstico de LLA atendidos en un hospital de tercer nivel de atención

### METODOLOGIA

Diseño: Casos y controles

Pacientes: 77 pacientes entre 13 meses y 16 años de edad, con diagnóstico reciente de LLA, confirmado por médula ósea y sin tratamiento previo

Mediciones: vigilancia de la asistencia a la aplicación programada de quimioterapia (QT) y la determinación de la concentración sérica de prednisona en dos ocasiones con diferencia de tres meses. El tiempo mínimo de vigilancia fue de 2 meses.

Definiciones: los casos fueron los pacientes que no tuvieron cumplimiento terapéutico: *no cumplimiento terapéutico* se consideró cuando una o las dos determinaciones de prednisona en sangre fueron negativas y/o con la inasistencia mayor al 10% de las citas programadas para aplicación de QT

Análisis estadístico: la frecuencia de no cumplimiento fue con estadística descriptiva. La evaluación de los factores de riesgo se realizó con análisis bivariado con cálculo de razón de momios e intervalos de confianza al 95%, para el control de las variables de confusión se realizó análisis multivariado tipo regresión logística

**RESULTADOS** Para el análisis de cumplimiento a citas se incluyeron los 77 pacientes, mientras que para la determinación de prednisona, 36. La frecuencia identificada de no cumplimiento fue diferente de acuerdo con el método empleado para su medición, así, por asistencia a QT fue del 53.2%, con prednisona con dos determinaciones negativas, 52.7%. Considerando una o dos determinaciones negativas el no cumplimiento ocurrió en el 75% con la combinación de los dos métodos se incrementó al 80.5%. Los factores relacionados al no cumplimiento difirieron según el método de evaluación, con la asistencia a citas para aplicación de QT fueron: ser paciente adolescente, familia disfuncional, familia no nuclear, nivel socioeconómico medio, y el lugar de residencia diferente al Distrito Federal. Para el cumplimiento con la determinación de prednisona, pacientes del sexo masculino, familia disfuncional, nivel socioeconómico medio y el locus de control externo, tanto de los padres como de los pacientes

**CONCLUSIONES.** En este estudio, posiblemente porque la evaluación fue más estricta, la frecuencia de no cumplimiento terapéutico fue mayor a la previamente reportada. Los diferentes factores asociados al no cumplimiento terapéutico son susceptibles de ser identificados al inicio del tratamiento de los niños con LLA, por lo que la implementación de estrategias para modificarlos podría asegurar el cumplimiento terapéutico y probablemente mejorar su pronóstico.

## II ABSTRACT

**TITLE** Social, biological and psychological characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia associated to therapeutic noncompliance

### OBJECTIVES

To measure frequency of therapeutic noncompliance among children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) whom receive medical attention in a pediatric hospital and to identify those social, biological and psychological factors of these children associated to therapeutic noncompliance

### METHODS

Design a case control study

Patients 77 patients with ALL, aged between 13 months to 16 years old. All patients had new diagnosis of ALL, that was confirmed by bone marrow.

Interventions the assistance to hospital schedule appointments for receiving chemotherapy (QT) and the quantification of blood levels of prednisone were the methods used to measure compliance

Definitions those patients with therapeutic noncompliance were considered cases, while absence to more 10% of hospital schedule appointments and two negative blood samples for prednisone were defined as *therapeutic noncompliance*

Statistical analysis descriptive statistics was used to measure the frequency of noncompliance. Odds ratio and 95% of confidence intervals were calculated for each risk factor considered associated to noncompliance. A logistic regression model was used to control confounding factors

### RESULTS

77 patients were included for the analysis of assistance to hospital schedule appointments, and 36 for the analysis of blood samples of prednisone. According to the method used for measuring compliance, frequency of noncompliance was different; for the assistance was 53.2%, for levels of prednisone with two negative blood sample was 52.7% and 75% considering one or two negative blood samples. Frequency of noncompliance increased to 80.5% when the combination of the two methods

Risk factors were different with each method for the evaluation of compliance, with the assistance to appointments were adolescent patients, dysfunctional families, non-nuclear families, medium socioeconomic status, and place of residency different from Mexico City. Risk factors for negative blood levels of prednisone were: male patients, dysfunctional families, medium socioeconomic status, and external locus of reinforcement from patients and their parents.

### CONCLUSIONS

In this study, rate of therapeutic noncompliance was higher than previous reports, this high frequency maybe was the result of a more strict way to measure compliance. Among patients with ALL, almost all of the risk factors found associated to noncompliance are able to be identified at the time of diagnosis, so, it is possible to improve therapeutic compliance, if physicians implement strategies to modify these risk factors, then prognosis of these children could be better

### III.-ANTECEDENTES.

El cumplimiento terapéutico se refiere al proceso a través del cuál los pacientes llevan a cabo adecuadamente las indicaciones del equipo médico. Para describir el cumplimiento terapéutico los términos de adherencia o conformidad pueden ser usados alternativamente. Sackett lo define como los cambios en la conducta del paciente, que coinciden con la prescripción del médico en términos de tomar los medicamentos, seguir las dietas o ejecutar los cambios en el estilo de vida <sup>1</sup>.

Para evaluar el cumplimiento terapéutico existen métodos cualitativos y cuantitativos: los cualitativos incluyen el juicio clínico del médico tratante mediante la evaluación del tratamiento, por los efectos secundarios de los medicamentos y el interrogatorio directo a los pacientes; otros métodos cualitativos son el control de asistencia a citas programadas y la medición del consumo de medicamentos. Los métodos cuantitativos, en general, son aquéllos que evalúan la concentración, en sangre o en orina, de los medicamentos y/o sus metabolitos <sup>1-5</sup>. Los diferentes métodos utilizados para evaluar el cumplimiento terapéutico tienen grados variables de exactitud y utilidad clínica; sin embargo, los cuantitativos se consideran como el estándar de oro. Cuando se comparan los métodos cualitativos y cuantitativos, se observa que los primeros sobrestiman el cumplimiento. La medición del consumo de medicamentos es el método cualitativo que más se aproxima a los cuantitativos <sup>1, 6-9</sup>.

La importancia en la práctica clínica de la evaluación del cumplimiento de las órdenes terapéuticas radica en la modificación del curso y pronóstico de la enfermedad; la falta de adherencia condiciona el desarrollo de complicaciones de la misma enfermedad <sup>10-12</sup>. El no cumplimiento también se ha relacionado con alteración en la dinámica familiar, con

repercusiones para la pareja y los hijos; También, con aumento del costo de la atención para las instituciones de salud por prolongación de la atención médica <sup>6,13,14</sup>.

El no cumplimiento terapéutico se presenta a partir del diagnóstico de la enfermedad, en cualquier etapa del tratamiento; Las formas de no cumplimiento son: Errores de administración, omisión, dosis, tiempo, duración, propósito y automedicación <sup>14,15</sup>. Cualquier intento de evaluación del cumplimiento constituye, por sí mismo, una variable que puede alterar su frecuencia ya que un tratamiento implica un proceso dinámico y continuo <sup>3,4,16-18</sup>.

#### *Frecuencia de no cumplimiento.*

El no cumplimiento terapéutico se presenta tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos; Según el tipo de indicación terapéutica, la frecuencia de no cumplimiento es variable; Así, para tratamientos ambulatorios menores de 21 días varía entre siete y 89%; mientras que en tratamientos a largo plazo puede ser hasta del 100%. Se conoce que alrededor del 50% de los pacientes sintomáticos no regresan para control. El no cumplimiento también existe en pacientes hospitalizados, llegándose a documentar hasta en el 76% <sup>19-23</sup>.

La evaluación del cumplimiento terapéutico se ha realizado en enfermedades como: infecciones gastrointestinales, hipertensión arterial, tuberculosis, lepra, diabetes, trastornos psiquiátricos, enfermedades cutáneas, epilepsia, profilaxis de fiebre reumática, cáncer y malaria, entre otros <sup>21-30</sup>. En la edad pediátrica se ha evaluado en obesidad, diabetes, asma, uso de métodos anticonceptivos, padecimientos renales y

oncológicos; también para la prevención de fiebre reumática y en enfermedades de vías respiratorias y gastrointestinales <sup>8,11,31-40</sup>.

### *Cumplimiento terapéutico y cáncer*

El cumplimiento terapéutico se considera como un factor de confusión cuando se evalúan los ensayos clínicos en los protocolos con pacientes con cáncer, en especial, con tratamientos ambulatorios administrados por vía oral. Se ha determinado que en adultos con cáncer mamario y pulmonar con este tipo de tratamiento el no cumplimiento terapéutico es del 43 y 69%; mientras que con tratamientos por vía intravenosa han demostrado niveles de cumplimiento muy bajos (del 0 a 18%). Cuando se ha evaluado el cumplimiento mediante la asistencia a citas programadas, alrededor del 60% de los pacientes lo realiza adecuadamente <sup>26,27,29</sup>.

### *Frecuencia de no cumplimiento en niños con cáncer.*

Los primeros estudios para la evaluación del cumplimiento terapéutico en niños con cáncer se realizaron en 1979; en una revisión bibliográfica <sup>38</sup> publicada en 1994 se determinó que hasta marzo de 1993, existían veinte artículos sobre cumplimiento terapéutico en niños con cáncer <sup>41-61</sup>. De estos artículos, en solamente cinco <sup>42-46</sup> se hace referencia a la frecuencia del cumplimiento terapéutico para tratamiento ambulatorio en pacientes entre ocho meses y 25 años de edad, que tenían diagnóstico de LLA, enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En cuatro estudios se utilizaron métodos cuantitativos para evaluar el cumplimiento, considerando a la prednisona como el

indicador; de esta forma se cuantificó 17-cetoesteroides en orina <sup>43</sup>, niveles séricos de corticoesteroides <sup>45</sup> y de sulfato de dihidroepiandrosterona <sup>46</sup>. Haciendo solamente una medición de estos marcadores, la frecuencia documentada de cumplimiento terapéutico varió entre 15 y 59%. En el estudio de Festa y col., <sup>46</sup> se utilizó la determinación de penicilina en orina como otra forma de evaluación; en 35 pacientes con enfermedad de Hodgkin el cumplimiento fue del 48%.

En tres estudios se usaron métodos cualitativos para la medición del cumplimiento terapéutico, con la percepción del médico <sup>42,44</sup> y mediante un cuestionario <sup>45</sup> que evaluaba la autopercepción de los padres y pacientes sobre cómo cumplían con las indicaciones del equipo médico; tanto el diseño, los grupos de edad y tipo de pacientes fueron similares a los estudios antes descritos; en estos tres estudios la frecuencia de cumplimiento varió entre 10 y el 80%.

Dentro de los artículos descritos en la revisión de 1994 <sup>38</sup>, se incluye otra forma de evaluación del cumplimiento con la determinación de 6-mercaptopurina en orina, sin embargo, en el artículo original <sup>47</sup>, sólo se describe la técnica de laboratorio y los posibles valores de referencia para identificar a los niños con LLA que cumplen con este tipo de tratamiento, pero no se especifica la frecuencia de cumplimiento terapéutico.

La confiabilidad y validez de la medición del cumplimiento con los métodos cuantitativos en estos estudios descritos hasta el momento, han sido cuestionadas. Se conoce que para 17-cetoesteroides en orina existe una alta frecuencia de falsos positivos y negativos; mientras que para 6-mercaptopurina, de falsos negativos <sup>62</sup>. Actualmente se considera que cuando el indicador es prednisona, la cromatografía de alta resolución (HPLC) permite la cuantificación de la concentración sérica de prednisona, o bien, de sus metabolitos (como prednisolona) en forma más confiable <sup>63-66</sup>.



### *Factores asociados al no cumplimiento terapéutico en niños con cáncer.*

Algunos autores, de los mismos estudios donde se ha evaluado la frecuencia del cumplimiento terapéutico, han tratado de establecer los factores por los cuales los pacientes pediátricos con cáncer no cumplen con el tratamiento. En un reporte de un adolescente en quien se demostró falta de cumplimiento con la determinación de 17-cetoesteroides en orina, el coeficiente intelectual bajo y las tendencias antisociales y de hostilidad fueron las causas atribuidas al no cumplimiento terapéutico<sup>41</sup>.

Estudios subsecuentes han asociado la falta de cumplimiento en niños con cáncer cuando son del sexo masculino y adolescentes; por el lado de la familia,; La disfunción familiar; así como niveles de educación y socioeconómico bajos. Con respecto al tratamiento, los regímenes prolongados y los que no se entienden tanto por los padres o por los mismos pacientes también se relacionan al no cumplimiento<sup>38,45</sup>.

Por otro lado, cuando no se conoce el responsable del tratamiento (padres, paciente o el médico), la baja percepción de vulnerabilidad - "el no tener síntomas significa no tener enfermedad"-, mayores niveles de negación hacia la aceptación de la enfermedad y falta de percepción del futuro son otros factores identificados como de riesgo para la disminución del cumplimiento<sup>38,42,67</sup>.

Todos estos factores han sido evaluados de manera aislada, hasta el momento no se ha descrito un estudio que integre cada uno de estos factores para determinar el peso que tiene cada una de estas variables en el cumplimiento terapéutico de niños con cáncer. Considerando que el tratamiento terapéutico es un proceso continuo, tampoco se han publicado estudios donde se haya encontrado que el tiempo de tratamiento o el estadio

#### IV.- JUSTIFICACIÓN

Los hospitales pediátricos de tercer nivel en México cuentan con una proporción elevada de pacientes crónicos. El cáncer se encuentra entre los 10 primeros lugares en cuanto a la frecuencia de hospitalización y la LLA ocupa el primer lugar de las neoplasias malignas en pediatría <sup>69,70</sup>. El pronóstico de LLA es grave, pero ha mejorado substancialmente en los últimos años; un factor que ha contribuido para esta mejoría es la implementación de recursos diagnósticos que definen grupos de menor o mayor riesgo, modificando así, la intensidad de la quimioterapia y la sobrevida libre de enfermedad <sup>38,71</sup>.

Se ha documentado que, a pesar de la gravedad de la enfermedad, existe no cumplimiento terapéutico en pacientes con LLA; de esta manera es posible que el pronóstico, como en otras enfermedades, pueda ser modificado si no se lleva a cabo las indicaciones terapéuticas <sup>10-12,38</sup>.

Los diferentes estudios sobre cumplimiento terapéutico en niños con cáncer se han realizado en países desarrollados, no se han publicado estudios sobre similares en países como el nuestro, por lo que la frecuencia de este fenómeno se desconoce y, por lo tanto, las diferentes causas que lo originan. Los estudios sobre los factores que condicionan el no cumplimiento en este grupo de pacientes no son consistentes; además por el tipo de diseño de estos estudios no es posible establecer con certeza los factores que modifican el cumplimiento terapéutico, ni tampoco el impacto de la falta de adherencia (como morbilidad, mortalidad, calidad de vida, etc.) por lo que hasta el momento, no es posible proponer estrategias para incrementar el cumplimiento y, consecuentemente mejorar el pronóstico de esta enfermedad <sup>38</sup>.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera que el cumplimiento terapéutico en cualquier enfermedad puede modificar su pronóstico; en especial, en las enfermedades crónicas, como el cáncer. La frecuencia de no cumplimiento en niños de poblaciones anglosajonas con leucemia, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin varía entre el 10 y el 80%. La forma de evaluación ha sido transversal con métodos cuantitativos y cualitativos, pero los métodos para evaluar el cumplimiento no es del todo confiable.

Por otro lado, se han mencionado diversos factores asociados al no cumplimiento terapéutico en niños con cáncer; sin embargo, ya que los resultados son diferentes, no es claro si todos los factores mencionados se relacionan en forma directa con el no cumplimiento, además porque estudios sobre cumplimiento terapéutico en pacientes pediátricos con cáncer en población diferente a la de países desarrollados no se ha publicado, surgen las siguientes:

### *PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN*

1. ¿Cuál es la frecuencia de no cumplimiento terapéutico en niños con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio?
2. ¿Cuáles son los factores sociodemográficos, biológicos y psicológicos asociados al no cumplimiento terapéutico en niños con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio?

## VI. OBJETIVOS

1. Estimar la frecuencia de no cumplimiento terapéutico en el paciente pediátrico de 13 meses a 16 años de edad con diagnóstico de LLA, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que reciben tratamiento ambulatorio.
2. Identificar los factores sociodemográficos relacionados al no cumplimiento terapéutico de los pacientes de 13 meses a 16 años de edad con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio.
3. Identificar los factores biológicos relacionados al no cumplimiento terapéutico de los pacientes de 13 meses a 16 años de edad con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio.
4. Identificar las características psicológicas relacionadas al no cumplimiento terapéutico de los padres y pacientes de 13 meses a 16 años de edad con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio.

## VII. HIPÓTESIS

1. La frecuencia de no cumplimiento terapéutico de los pacientes pediátrico de 13 meses a 16 años de edad con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es igual ó mayor al 10%.
2. El nivel socioeconómico de la familia, el nivel educativo y la edad de los padres, son factores sociodemográficos que se encuentran relacionados con el no cumplimiento terapéutico en los pacientes de 13 meses a 16 años con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio.
3. Las características biológicas asociados con el no cumplimiento terapéutico en niños con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio son: ser paciente del sexo masculino y adolescente.
4. El locus de control externo y el coeficiente intelectual, tanto en los padres como en los pacientes, son factores psicológicos que se encuentran relacionados al no cumplimiento terapéutico en niños con diagnóstico de LLA que reciben tratamiento ambulatorio.

## VIII. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

### LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un centro de concentración de tercer nivel de atención médica, y proporciona atención a los pacientes referidos de hospitales generales de zona y de unidades de medicina familiar de los estados de Querétaro, Chiapas, Guerrero, Morelos y el sur del Distrito Federal.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría. Los casos fueron los pacientes que tuvieron no cumplimiento terapéutico; mientras que los *controles* fueron definidos como los pacientes que tuvieron adecuado cumplimiento terapéutico.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes con edad de 13 meses a 16 años.
2. De uno u otro sexo.
3. Con diagnóstico confirmado de LLA por médula ósea.
4. En tratamiento en la fase de mantenimiento.
5. Consentimiento informado del padre o tutor, por escrito.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes tratados previamente en otra unidad médica.
2. Pacientes con imposibilidad para responder a los cuestionarios, por daño neurológico previo a su diagnóstico, o por no hablar español.
3. Padre o tutor con imposibilidad de responder a los cuestionarios, por no hablar español.

### CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes en quienes se indicara tratamiento paliativo con menos de dos meses de seguimiento.
2. Pacientes con menos de dos meses de vigilancia, por cambio de adscripción o fallecimiento.

## DEFINICION DE VARIABLES

### VARIABLE DEPENDIENTE

#### *Cumplimiento terapéutico*

Esta variable tuvo dos formas de evaluación:

A) *Cumplimiento* a las citas programadas en el servicio de quimioterapia.

Definición operacional: por consenso, el grupo de médicos del servicio de Hematología consideró que la inasistencia al servicio de quimioterapia de más del 10% a sus citas programadas se definiría como no cumplimiento terapéutico.

Tipo de variable: nominal

Categorías: *no cumplimiento terapéutico*, pacientes que durante el periodo de vigilancia tuvieran inasistencia a sus citas programadas en más 10% o más. *Cumplimiento terapéutico*, pacientes con inasistencia a sus citas programadas inferior al 10%.

B) Determinación de la concentración sérica de prednisona en sangre.

Definición operacional: concentración sérica de prednisona mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Tipo de variable: nominal

Categorías: *no cumplimiento terapéutico*, cuando a un paciente en quien se indicó prednisona administrada por vía oral, se encontrara alguna concentración sérica inferior a 3 ng/dL de prednisona, en una o más ocasiones. *Cumplimiento terapéutico*, cuando dos determinaciones de la concentración sérica de prednisona fueron superiores a 3 ng/dL, en los momentos que su médico había indicado que se ingiriera este medicamento por vía oral.

Para los fines del análisis el cumplimiento terapéutico se consideró en forma independiente y en conjunto con las dos forma de evaluación, tanto por asistencia la asistencia a citas como por la determinación de la concentración sérica de prednisona.



## VARIABLES INDEPENDIENTES

**Nombre:** *sexo del paciente.*

**Definición operacional:** características fenotípicas de los individuos.

**Tipo de variable:** cualitativa, nominal.

**Categorías:** masculino y femenino.

**Fuente:** historia clínica inicial.

**Nombre:** *edad del paciente.*

**Definición operacional:** Se consideraron dos grupos de pacientes, adolescentes y los no adolescentes.

**Categoría:** adolescente, los pacientes con edad igual o mayor de 11 años; no adolescente, los niños menores de 11 años

**Tipo de variable:** cualitativa, nominal, dicotómica.

**Fuente:** expediente clínico.

**Nombre:** *edad de los padres.*

**Definición operacional:** número de años cumplidos en el momento del estudio.

**Tipo de variable:** cuantitativa de intervalo.

**Categoría:** años.

**Fuente:** interrogatorio directo

**Nombre:** *escolaridad de los padres o tutores.*

**Definición operacional:** años cursados en la escuela.

**Tipo de variable:** cualitativa, ordinal.

**Categoría:** se consideró como número de años de educación; analfabetas, sin escolaridad o un año de estudio; primaria incompleta, dos a cinco años; primaria completa, con 6 años; secundaria incompleta, de seis a ocho años; secundaria completa, nueve años; preparatoria incompleta de nueve a 11 años; preparatoria completa, 12 años; profesional, más de 12 años de educación.

**Fuente:** interrogatorio directo.

**Nombre:** *nivel socioeconómico*

**Definición operacional:** se utilizó la escala propuesta por Broffman y col. <sup>72</sup>; para clasificar a cada familia se incluyó la escolaridad del jefe de familia, el índice de hacinamiento, la disposición de excretas y la forma de obtención del agua.

**Tipo de variable:** cualitativa, ordinal.

**Categoría:** alto, medio, bajo.

**Fuente:** Interrogatorio directo.

Nombre: *coeficiente intelectual*.

Definición operacional: puntaje total obtenido mediante la suma de la capacidad para pensar, actuar en forma propositiva y para conducirse en forma eficiente en su medio ambiente. Para la evaluación de estas capacidades se utilizó las escalas de inteligencia de David Wechsler. Estos instrumentos están validados para su aplicación en español y pueden ser aplicables a sujetos mayores de tres años. De acuerdo con la edad del sujeto, los instrumentos utilizados son diferentes: Escala de Inteligencia para Adultos (WAIS), Escala de Inteligencia para Niños Escolares y Adolescentes Revisión Mexicana (WISC-RM) y la Escala de Inteligencia para Preescolares (WPPSI) <sup>73</sup>.

Cada una de estas escalas está constituida por una escala verbal y una escala de ejecución, que al sumarse dan una puntuación final, para determinar el coeficiente intelectual en forma global.

Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.

Categoría: normal, coeficiente intelectual igual o mayor de 90 puntos; inferior, menor de 89 puntos.

Fuente: escalas de WAIS, WISC-RM y WPPSI.

Nombre: *locus de control*.

Definición conceptual: Capacidad que posee el ser humano para controlar su medio ambiente; plantea la existencia de un control de reforzamiento interno-externo, el cual es el grado con que un individuo considera que los reforzamientos que experimenta son contingentes a su conducta.

Definición operacional: Tipo de locus de control obtenido a través del Inventario de locus de control de Rotter, validado para población mexicana <sup>74</sup>. Un individuo con *locus de control interno* es aquel que considera que los reforzamientos son contingentes a sus conductas, capacidades o habilidades; mientras que un individuo con *locus de control externo* es el que supone que los reforzamientos no están bajo su control, sino, que éstos son controlados por otros factores, tales como: el poder de otros o bien la suerte.

Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.

Categoría: locus de control interno y externo.

Fuente: Inventario de locus de control de Rotter para población mexicana.

Nombre: *estrategias de afrontamiento*.

Definición conceptual: esfuerzos cognitivos y conductuales en constante cambio para manejar las demandas específicas externas y/o internas que no se consideran como impuestas o excedentes a los recursos de la persona.

Definición operacional: Tipo de estilos de afrontamiento obtenido a través del Inventario de Modos de Afrontamiento de Lázarus y Folkman <sup>75</sup>.

Tipo de variable: cualitativa.

Categorías: confrontativo, autocontrol, soporte social, responsabilidad, resolución de problemas y reevaluación positiva, distanciamiento y/o escape-evitación.

Escala: cualitativa, nominal.

Fuente: Escala de Estrategias de Afrontamiento.

Nombre: *Funcionalidad familiar*.

Definición conceptual: se considera funcional a la organización que le permite a una familia alcanzar de la manera más adecuada posible las metas propuestas. Es una mezcla de sentimientos, comportamientos y expectativas entre cada miembro de una familia, con lo cual a cada uno se desarrollan como individuos y les crea un sentimiento de no estar aislados y de poder contar con el apoyo de los otros miembros de la familia. Cuando existen crisis en grupo, cada miembro acepta un papel para hacerle frente; la familia necesariamente cambia para adaptarse a las circunstancias. En una familia funcional, también cada miembro conoce las fuerzas positivas y las debilidades de los otros, sin explotarlas; cada miembro apoya a los otros cuando alguno lo solicita. Hay cierta igualdad en el nivel humano, que permite el cambio cuando se necesita funcionar de una manera satisfactoria.

Para evaluar la funcionalidad de una familia se consideran varios factores: la expresión de sentimientos, la comunicación, las funciones o roles familiares; los límites y rebelión, también la existencia de patología (s) individual (es) y la satisfacción.

Definición operacional: El marco de referencia utilizado para la medición de la funcionalidad familiar es el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM IV) mismo que define funcionalidad familiar a partir de la Escala de Evaluación Global de la Actividad Relacional (EEGAR) <sup>76</sup>. Una *familia funcional* se consideró cuando se cumplió con una puntuación de 81-100, lo cual indica que la unidad relacional funciona satisfactoriamente a la luz de las autovaloraciones que efectúan los participantes y las opiniones de los observadores. *Familia disfuncional*, la evaluación tiene una variación entre 61-80; lo que considera que la unidad relacional es, de algún modo, insatisfactoria; en este modelo, muchas dificultades se resuelven con el tiempo, pero no del todo.

Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías: Familia disfuncional y Familia funcional.

Fuente: Evaluación a través del familiograma y entrevista semi-estructurada.

**Nombre:** *estructura familiar*.

**Definición:** anatomía o esqueleto sobre la que descansa la unidad familiar.

**Definición operacional:** En este estudio se consideraron dos categorías: *Familia nuclear*, de acuerdo con el modelo tradicional es la integrada por ambos padres y los hijos; sin importar si estaba conformada por uno o dos padres. *Familia no nuclear*, familias donde se integran algún miembro de las familias de origen, lo también llamado “familias extensas” <sup>76</sup>.

**Tipo de variable:** cualitativa, nominal, dicotómica.

**Categorías:** Familia no nuclear, familia nuclear.

**Fuente:** Evaluación a través del familiograma.

## IX.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

### *Selección de pacientes.*

Se eligieron pacientes de 13 meses a 16 años de edad con diagnóstico reciente de LLA, sin tratamiento previo, que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre enero de 1996 y septiembre de 1998. Todos los pacientes que recibieron inducción a la remisión y consolidación, que se alcanzaron remisión completa y que pasaron a la a la fase de mantenimiento fueron los que se les inició la vigilancia.

### *Evaluación del cumplimiento terapéutico.*

El esquema de tratamiento de los pacientes con LLA que se atienden en el Hospital de Pediatría consta de tres fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento durante el mantenimiento se indica refuerzos del tratamiento; la duración total del tratamiento es de 36 meses, en caso de no existir complicaciones.

La fase de tratamiento del mantenimiento se divide de dos formas, la aplicación de medicamentos en la sala de quimioterapia y tratamiento ambulatorio por vía oral. Se considera que aproximadamente el 90% del tratamiento es supervisado, por ser medicamentos necesariamente aplicados dentro del hospital en la sala de quimioterapia; el resto de los medicamentos serán los que se administran en su domicilio. Los medicamentos que se dan en la sala de quimioterapia (QT) son los que requieren administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal; estos medicamentos por lo general son: vincristina, etopósido, arabinósido de citosina, ciclofosfamida, daunorubicina, l-asparaginasa y metotrexate. El tratamiento ambulatorio por vía oral consiste en la administración en el domicilio del paciente de prednisona o 6-mercaptopurina.

El esquema del tratamiento de mantenimiento en los pacientes con LLA de riesgo habitual se basa en ciclos; cada ciclo tiene una duración de cuatro semanas. En la primera semana se indica tratamiento continuo de prednisona por vía oral durante siete días, el primer día de esta semana se aplica vincristina por vía intravenosa en la sala de QT; una vez por semana se solicita acudan a la aplicación intramuscular de metotrexate. Diariamente se indica la ingestión de 6-mercaptopurina por vía oral, una vez al día; al

completar cuatro semanas de tratamiento, el ciclo reinicia de igual forma que empezó. Además, cada seis semanas se administra QT intratecal como tratamiento profiláctico para como evitar recaídas al sistema nervioso central.

De acuerdo con las indicaciones del médico tratante, todos los pacientes tienen citas programadas al servicio de QT para la aplicación de los diferentes fármacos. Las citas a este servicio se registran en un *carpet* específicamente diseñado; las citas a consulta externa para la evaluación médica, para la toma de muestras en el laboratorio y para la toma de estudios de gabinete, se registran en un formato diferente.

#### *Determinación de concentración sérica de prednisona.*

Previo estandarización de la técnica (Apéndice 1), la determinación de la concentración sérica de prednisona se realizó mediante cromatografía de alta resolución (HPLC). Para su medición, se obtuvieron dos muestras de sangre; el esquema indicado de prednisona se identificó en el expediente médico, de acuerdo con el periodo de administración de los ciclos de prednisona se programó la toma de dos muestras. Se eligieron los días que asistiría al servicio de QT, y en los casos que coincidiera la aplicación de fármacos por vía intravenosa con la toma diaria de prednisona, se tomaron las muestras sanguíneas; con esto, se logró disminuir el número de punciones. Con el fin de evitar que la ingestión de la prednisona no fuera diferente a lo que habitualmente se realiza en su domicilio, tanto los familiares como los pacientes desconocían cuando se iban a tomar las muestras sanguíneas para la determinación de su concentración sanguínea. En general, la primera muestra sanguínea se tomó el día de inicio de la toma de prednisona y; la segunda, entre el quinto y séptimo día de haber iniciado su administración. El protocolo de estudio consistió en tomar en dos ciclos diferentes de prednisona las muestras sanguíneas; los ciclos elegidos no fueron continuos, por lo menos pasó un ciclo entre cada medición del cumplimiento por ésta técnica.

Antes de tomar cada una de las tomas de muestras sanguíneas se verificó que al paciente se le hubiera otorgado la receta por prednisona en la consulta externa de Hematología y, además, que el medicamento les fuera surtido en la farmacia.

La toma de las muestras sanguíneas las obtuvo una sólo persona, quien fue una enfermera pasante de servicio social. La recolección de las muestras se realizó en los turnos matutino y vespertino de cualquier día de la semana (incluyendo sábado o

domingo). La sangre obtenida de cada paciente se centrifugó para la extracción del suero, posteriormente se guardó en congelación a -70° C hasta su procesamiento.

La química encargada de la determinación de la concentración de prednisona no conocía la información de cada paciente en el momento de hacer su medición. Las muestras sanguíneas se le proporcionaron en tubos marcados sólo con el nombre del paciente, sin que se les dieran elementos para sospechar si la muestra procedía de algún paciente que recibía o no prednisona.

#### *Asistencia a citas programadas al servicio de quimioterapia.*

Una vez identificado al paciente que cumplió los criterios de selección para integrarse al grupo de estudio se revisó el expediente clínico, se anotó en una hoja de recolección de datos, especialmente diseñada para los propósitos de este estudio, los medicamentos indicados y las fechas programadas para su aplicación.

Se realizó vigilancia permanente en el servicio de QT para corroborar la asistencia y aplicación del medicamento indicado. La vigilancia terminó cuando concluyó el tratamiento, falleció el paciente o pasaron por lo menos dos meses desde el inicio de la fase de mantenimiento. Cuando algún paciente no acudió a alguna de las citas programadas se investigó y anotó su posible causa; sólo se consideró como inasistencia cuando el paciente no acudió por una causa diferente a su hospitalización por enfermedad intercurrente, hubiera cambiado la cita, o bien, porque existiera suspensión temporal del tratamiento por indicación del médico tratante.

No hubo conocimiento del médico tratante, de las enfermeras en el servicio de QT o del mismo paciente o sus familiares que estaba en vigilancia de su asistencia a citas.

*Evaluación de los factores asociados al cumplimiento terapéutico.*

Todas las variables independientes relacionadas con el cumplimiento terapéutico se completaron dentro de los primeros cuatro meses después de haberse integrado al grupo de estudio cada paciente. En el momento que se registraron no se conocía la condición de cada paciente, esto es, la definición de los casos y controles fue después de haber realizado cada evaluación, o bien, cuando concluyó el estudio.

Para evitar la posible influencia del conocimiento de la clasificación de cada paciente, las personas involucradas en la recolección de la información, no conocían a que grupo correspondía cada paciente. La evaluación psicológica y la de los factores sociodemográficos, de la enfermedad, las características de los padres, de la familia se realizó en forma independiente de la vigilancia de la asistencia al servicio de QT y de la toma de las muestras sanguíneas.

Debido a que la evaluación psicológica requiere de un tiempo prolongado para su realización, se llevó a cabo en diferentes días. Dicha evaluación se hizo sin la presencia de los padres o pacientes; la evaluación del coeficiente intelectual de los padres solamente se midió cuando tenían instrucción primaria, por lo menos; en los niños, la escala de WPSSI se aplica en niños mayores de tres años.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. *Análisis descriptivo*: para las variables cualitativas se utilizó porcentajes; en las variables cuantitativas se estimó el tipo de distribución; cuando las variables continuas no tuvieron distribución normal se utilizó mediana, como medida de resumen y, los límites mínimo y máximo, como medida de dispersión; mientras que para las cuantitativas continuas con distribución normal promedio e intervalos de confianza al 95% y desviación estándar respectivamente.
2. *Análisis inferencial*: para evaluar los factores de riesgo asociados al no cumplimiento, en cada factor se realizó cálculo de razón de momios (RM) con intervalo de confianza al 95% (IC95%). El cálculo se hizo en forma independiente para la evaluación de cumplimiento en relación a la asistencia a QT y para la determinación de la concentración sérica de prednisona; un análisis posterior incluyó la suma de las dos formas de evaluación.
3. *Análisis multivariado*: para el control de las posibles variables de confusión y así, determinar las variables independientes que se asocian a no cumplimiento, se utilizó un modelo de regresión logística; las variables que se incluyeron en el modelo se obtuvieron cuando un factor tenía RM mayor de 2.5, independientemente del valor de p o del IC95%. En el modelo que se obtuvo al incluir este grupo de variables independientes, se le agregaron algunos factores, que aunque no cumplieron el criterio estadístico, se habían considerado previamente en las hipótesis de trabajo. El modelo final fue el que consideró a estos dos grupos de variables.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de muestra para un estudio de casos y controles, tomando en cuenta una proporción de un caso con un control, considerando un 25% de diferencia en la exposición entre los casos y controles; alfa del 95% y beta del 80%. El resultado fue de 36 casos y 36 controles<sup>77,78</sup>.

## X. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio se integró un grupo de 77 pacientes con diagnóstico reciente de LLA. Las principales características de los pacientes se resumen en el cuadro 1; la frecuencia de LLA de riesgo habitual y de riesgo alto fue de 38 y 39 casos respectivamente, la mediana de edad al diagnóstico para los pacientes fue de 67 meses, con extremos de 21 a 174, siendo 10 (13%) adolescentes; hubo predominio del sexo masculino (59.7%). En cuanto a la escolaridad, la mayoría de los pacientes mayores de seis años se encontraban cursando la instrucción primaria (19/31) y dos pacientes no tenían algún tipo de educación formal.

También en el cuadro 1 se describen algunas características de las familias de los niños incluidos; así, la mediana de edad de los padres fue de 36 años; mientras que para las madres fue de 33. Considerando como un sólo grupo a los padres y a las madres, la mediana de años de escolaridad fue de nueve. En relación con el número de hijos, más del 50% tenían entre uno y dos hijos; 44/77 (57.1%) familias se clasificaron con nivel socioeconómico alto, conviene llamar la atención que no se encontró ninguna familia de nivel bajo; la mayoría de los pacientes y sus familias (63.6%) residían en el Distrito Federal.

En la *evaluación psicológica* se describe en el cuadro 2, se encontró que, con respecto a la estructura, predominaron las familias no nucleares (43/77), 38 fueron extensas y cinco de un sólo padre. Tomando en cuenta la funcionalidad familiar; 40, fueron funcionales y 37 familias disfuncionales.

El coeficiente intelectual (CI) se evaluó tanto en los pacientes como en sus padres; considerando solamente el CI global (que suma el CI verbal y de ejecución), para ambos padres fue normal en 29 (50.87%) e inferior 28 (49.12%); para los pacientes el CI fue normal en 34/42 (84.9%).

El locus de control externo fue más frecuente entre los padres, encontrándose en 58 de los 72 padres (madre o padre) evaluados. El tipo de afrontamiento se evaluó en 64 padres; se determinó que en la mayoría predomina el tipo que puede ayudarlos a tratar

de hacer frente a las contingencias de manera propositiva, como el soporte social (23.4%), la resolución de problemas (18.8%) y la reevaluación positiva (32.8%).

La evaluación del locus de control entre los pacientes se realizó en 17 pacientes, que fue el total de escolares y adolescentes dentro del grupo estudiado; en 15 casos (88.2%) el tipo de locus fue externo y en dos, interno; las dos pacientes con locus de control interno fueron adolescentes del sexo femenino (Cuadro2).

### FRECUENCIA DE NO CUMPLIMIENTO

La evaluación del cumplimiento con la asistencia programada para la aplicación de quimioterapia se realizó en 77 pacientes; mientras que la evaluación a través de concentración sérica de prednisona se hizo en 43 de los 77; de estos 43 pacientes a 36 se les realizaron dos mediciones; a siete únicamente la primera toma, en cuatro por suspensión electiva del tratamiento y en tres porque cambiaron de tratamiento.

#### *Asistencia al servicio de quimioterapia.*

Para conocer la frecuencia de asistencia a las citas programadas al servicio de QT, los 77 pacientes se vigilaron entre 104 y 938 días, siendo la mediana de 489 días o aproximadamente 16 meses. De esta manera, la frecuencia de asistencia al total de las citas (número de citas/número de asistencia) varió desde el 23 hasta el 100%; mientras que 11.4% fue la mediana de inasistencia a las citas programadas. Cuarenta y un pacientes tuvieron más del 10% de la falta de cumplimiento a la asistencia de sus citas programadas a la aplicación de QT en el hospital, que es el 53.2% (IC95%, 38-68.4%) del total de los pacientes que mostraron no cumplimiento terapéutico para esta forma de evaluación.

#### *Determinación de la concentración sérica de prednisona.*

En los 36 pacientes a quienes se les realizaron las dos determinaciones de prednisona en sangre se encontró que en 19/36, las dos determinaciones fueron negativas, lo que corresponde al 52.7% (IC95%, 36.5-68.9%) de no cumplimiento terapéutico; en ocho

pacientes (22.2%), la segunda muestra fue negativa. De los siete pacientes en quienes se les realizó una sólo determinación; en cuatro, no se detectaron concentraciones séricas de prednisona (57.1%)

Tomando en cuenta una o dos determinaciones negativas, en los 36 pacientes en quienes se evaluó en dos momentos la concentración sérica de prednisona, el no cumplimiento terapéutico ocurrió en 27/36 (75%; IC95%, 60.9-89.1%)

#### *Cumplimiento con asistencia a citas y con determinación sérica de prednisona.*

Cuando se incluyeron las dos formas de evaluación del cumplimiento terapéutico, en los 36 pacientes con las dos determinaciones de prednisona, se encontraron dos casos más, esto es, sujetos que no asistieron regularmente a las citas para la aplicación de QT; de esta forma, considerando una o las dos determinaciones negativas de prednisona en sangre más inasistencia a más del 10% a sus citas programadas se encontró que 29/36 (80.5%; IC95%, 68.8-92.2%) pacientes cumplieron el criterio de no cumplimiento. Por lo anterior, en realidad sólo siete pacientes (19.5%) mostraron una adecuada adherencia terapéutica al régimen establecido por su médico tratante.

Según la asistencia a citas a QT, 14/36 pacientes (38.8%; IC95%, 22.9-54.7%) tuvieron el criterio de casos ya que no hubo cumplimiento terapéutico. De estos 14, nueve pacientes tuvieron las dos determinaciones en sangre negativas; tres, una determinación negativa; y solamente dos pacientes tuvieron las dos mediciones de prednisona positivas.

En contraste, de los 19 pacientes que tuvieron dos determinaciones de prednisona negativas, tomando en criterio de asistencia a QT sólo 9/19 (47.3%) se habían considerado como casos. De los ocho pacientes con una determinación negativa, tres (37.5%) se habían clasificado dentro del grupo de no cumplimiento, según el criterio de asistencia a citas programadas.

## FACTORES ASOCIADOS AL NO CUMPLIMIENTO.

La evaluación de los factores asociados a no cumplimiento terapéutico se realizó considerando dos grupos: el primero, con los 77 pacientes en quienes se vigiló la asistencia a las citas para aplicación de QT; y el segundo grupo con los 36 pacientes en quienes se realizaron las dos mediciones de prednisona en sangre.

### *Asistencia a citas programas a QT.*

En el cuadro 3 se describe el análisis bivariado y multivariado de la comparación de los 41 casos y 36 controles que integraron este grupo. De los factores relacionados con el paciente se encontró que ser adolescente fue el factor con mayor asociación y, en menor magnitud, tener leucemia de alto riesgo. Ninguno de los factores considerados de los padres se asoció con el no cumplimiento. De los aspectos familiares, la familia disfuncional, la familia no nuclear, el nivel socioeconómico medio y tener un lugar de residencia diferente del Distrito Federal fueron los factores con mayor fuerza de asociación para el no cumplimiento.

Con respecto a las características psicológicas, el CI global (CIG) de los 42 pacientes evaluados mostró ser inferior en ocho pacientes, siendo cinco casos y tres controles; con CIG normal fueron 34; de estos 18 fueron casos y 16 controles; con estos resultados no se encontró asociación entre el CIG del paciente y el cumplimiento terapéutico. El CIG evaluado en 57 padres, mostró que en 28 fue inferior; 13 de estos sujetos se encontró en el grupo de casos y 15 en de los controles; 29 tuvieron CIG normal, siendo 21 casos y ocho controles. Con estos datos, el CIG inferior de los padres se encontró como factor protector para no cumplimiento en niños con LLA bajo tratamiento ambulatorio (RM = 0.33; IC95%, 0.09 - 1.13).

Como ya se mencionó, de los 17 pacientes en quienes se evaluó el locus de control, en 15 tuvieron locus de control externo; de estos, 11 fueron casos y cuatro controles. Los dos pacientes con locus de control interno fueron controles; para este factor la RM fue de 7.2 (IC95%, 0.45-235.52). En 72 padres (padre y/o madre) se evaluó el locus de control, 58 (80.5%) fueron tuvieron locus de control externo; en 37/58 correspondieron al grupo de casos, llamando la atención que en este grupo no hubo padres con locus de control

interno; mientras que en el grupo de controles, hubo 14 padres con locus de control interno y 21 externo. Con estos datos, el locus de control externo se asoció al no cumplimiento en forma significativa (RM = 25.91; IC95%, 3.17-561.7).

El estilo de afrontamiento se evaluó en 64 padres, en 21 predominó la reevaluación positiva. Hubo ocho padres de pacientes con no cumplimiento donde tuvieron reevaluación positiva y, siete, soporte social y resolución de problemas.

En el análisis multivariado, los factores que se asociaron al no cumplimiento fueron: familia disfuncional, familia no nuclear, nivel socioeconómico medio, ser adolescente, residir en un lugar diferente al Distrito Federal y el locus de control externo de los pacientes.

#### *Determinación de la concentración sérica de prednisona*

Como se muestra en cuadro 7, el grupo estuvo integrado por 27 casos y 9 controles, de las características del paciente se encontraron algunas diferencias con la evaluación respecto a la asistencia a QT; así, ser adolescente no fue un factor de riesgo y los pacientes del sexo masculino tuvieron mayor riesgo de no cumplimiento. Entre los factores relacionados con los padres tampoco se identificó alguno asociado al no cumplimiento. La familia disfuncional, la familia no nuclear, el locus externo de los padres, familias con más de tres hijos y, el nivel socioeconómico medio, fueron variables asociadas al no cumplimiento.

En cuanto al CIG de los pacientes, que se evaluó en 18/36 pacientes de este grupo, se encontraron cinco, con CIG inferior; todos estos eran casos. Trece pacientes tuvieron con CIG normal, de estos, diez fueron casos y tres controles; con esta información la RM obtenida fue de 2.18 (IC95%, 0.15 - 64.23). La evaluación del CI se realizó en 26 padres, en 14 se encontró el CIG inferior y en 12, normal; de estos se encontró que para los casos hubo ocho padres con CIG normal y diez con CIG inferiores. En el grupo de los controles, cuatro padres se calificaron con CIG normal y cuatro de CIG inferior, como se muestra en el cuadro 4, no se encontró asociación del CI con el cumplimiento terapéutico.

Solamente en cinco de estos pacientes se evaluó el locus de control, en todos estos pacientes el locus del control fue externo; lo cinco pacientes eran del grupo de casos.

Del locus de control de los padres en 21/34 fue externo, siendo 19 casos y dos controles; este factor se asoció en forma significativa con el no cumplimiento terapéutico (RM = 13.30; IC95%, 1.65 - 137.34). El tipo de afrontamiento predominante fue la reevaluación positiva en 8/30 y 7/30 fue soporte social; de los casos se encontraron siete padres cuyo tipo de afrontamiento fue soporte social y en cinco reevaluación positiva.

En el análisis multivariado los factores que se asociaron al no cumplimiento fueron: familia disfuncional, familia no nuclear, nivel socioeconómico medio, pacientes del sexo masculino y el locus de control externo tanto de los padres como de los pacientes.

*Factores asociados al no cumplimiento con asistencia a citas y determinación de prednisona.*

De manera exploratoria se realizó un análisis bivariado comparando las características de los nueve pacientes que cumplieron los dos criterios de no cumplimiento con los siete, que cumplieron con ambas formas de evaluación del cumplimiento terapéutico. Este análisis se hizo con el fin de establecer la existencia de alguna diferencia de los resultados descritos hasta este momento, tomando en cuenta que los sujetos con un comportamiento extremo, es decir, sujetos con no cumplimiento con las dos formas de evaluación y aquéllos con cumplimiento total, podrían tener factores de riesgo diferentes, que los encontrados en forma independiente de las dos formas de evaluación del cumplimiento. Los resultados obtenidos mostraron consistencia con algunos factores de riesgo ya establecidos como el nivel socioeconómico medio (RM = 72; IC95%, 2.75 - 111), familia no nuclear (RM = 21; IC95%, 1.04 - 968) y, la familia disfuncional (RM = 21; IC95%, 1.38 - 723). Otros factores como ser adolescente y el lugar de residencia diferente del Distrito Federal, aunque tuvieron RM, el IC95% los mostró no significativos (RM = 3; IC95%, 0.19 - 93.82 y RM = 3.13; IC95%, 0.25 - 45.61, respectivamente).

En forma interesante, se encontró que 9/10 de los sujetos que no cumplieron con la ingestión de prednisona en las veces que se midió, pero que sin embargo, asistieron al total de la aplicación de la QT eran del sexo masculino; 8/10 provenían de familias disfuncionales y eran residentes del Distrito Federal y, que 7/10 eran familias no nucleares.

## XI. DISCUSIÓN.

Por las modificaciones en el pronóstico de una enfermedad, el cumplimiento terapéutico es uno de los aspectos que deben ser considerados cuando se administra un tratamiento; se ha propuesto que la falta de adherencia terapéutica produce complicaciones de la enfermedad <sup>1,8</sup>. En pacientes con cáncer, este mismo concepto ha sido asociado como factor pronóstico, sin embargo, la información que existe donde se relacione el cumplimiento con el pronóstico es mínima <sup>38</sup>.

### *Frecuencia de no cumplimiento terapéutico.*

El esquema de tratamiento en el Hospital de Pediatría, al igual que en otros centros hospitalarios de todo el mundo, está compuesto por tratamiento administrado vía parenteral y por tratamiento ambulatorio por vía oral. Tomando en cuenta el número de fármacos indicados, aproximadamente el 90% son aplicados en el servicio de QT y sólo el 10% se indican para su administración en forma ambulatoria por vía bucal. De la información que se tiene disponible, el cumplimiento terapéutico en niños con cáncer, ha sido evaluado mediante la percepción del médico tratante y del mismo paciente; también se ha evaluado con métodos cuantitativos, con determinaciones séricas o urinarias de los metabolitos de la prednisona o 6-mercaptopurina <sup>41-48</sup>; sin embargo, la medición del cumplimiento con asistencia a la aplicación de fármacos por vía parenteral, sólo se ha informado en adultos <sup>27</sup>. Para determinar en forma global de la frecuencia de no cumplimiento, en este estudio se evaluó de dos formas: asistencia a las citas programadas para la aplicación de QT en el hospital y, con la determinación de concentración sérica de prednisona. Los resultados obtenidos indican que, en los 77 pacientes que se vigilaron por lo menos tres meses (104 días), el no cumplimiento a las citas para aplicación de medicamentos, fue de alrededor del 50%, este porcentaje es similar a los estudios de adultos con cáncer, donde la frecuencia de no cumplimiento para la aplicación de QT parenteral puede llegar a ser del 100% <sup>26,27,29</sup>. Tomando en cuenta el tipo de enfermedad, podría parecer muy alto que alrededor de la mitad de los pacientes no asisten a las citas para la aplicación de su tratamiento, pero en realidad, la frecuencia de inasistencia en el grupo de pacientes estudiado, en promedio fue del



alrededor del 12%, ya que hubo pacientes que durante la vigilancia no faltaron y otros que fallaron a sus citas en más del 70%.

La evaluación del cumplimiento mediante prednisona, se realizó en 36 pacientes; estos pacientes fueron parte del grupo de los 77, que conformaron el grupo total. Al inicio del estudio se había contemplado evaluar a todos con métodos cuantitativos; sin embargo, para la fecha que se tenía ya estandarizada la medición de la concentración de prednisona con HPLC, algunos pacientes estaban ya estaban en suspensión electiva de tratamiento, estaban en recaída, o bien, habían fallecido, por lo que sólo se tomaron muestras de sangre a 41 pacientes. Por la definición de cumplimiento empleada, solamente se evaluaron a los pacientes que se les determinó la concentración de prednisona en dos ciclos diferentes. Con el grupo final de 36 pacientes, se estableció que la frecuencia de no cumplimiento por determinación de prednisona fue del 52.8% con la primera determinación y, con la segunda, el no cumplimiento se incrementó a 75%. Por métodos cuantitativos, la frecuencia de cumplimiento reportado no ha sido mayor del 52%<sup>38,41-49</sup>; en el presente estudio, haber obtenido una mayor frecuencia de no cumplimiento, puede ser consecuencia de haber hecho dos determinaciones en ciclos diferentes; ya que en los estudios previos, la medición solamente fue efectuada en una sola ocasión, por lo que es posible que en los anteriores estudios el cumplimiento esté sobrestimado. Por lo anterior, se considera que medir en más de una ocasión los fármacos, o sus metabolitos, administrados en regímenes a largo plazo puede ser una mejor alternativa para la detección de un número mayor de pacientes que no llevan a cabo adecuadamente las indicaciones médicas.

Cuando los pacientes con LLA alcanzan desde un principio remisión de su enfermedad y, además se mantienen sin recaídas durante todo el curso, de los aproximadamente tres años de tratamiento, generalmente, su estado físico no se altera y se encuentran asintomáticos. Estas condiciones son las que con mayor frecuencia se asocian a la disminución de la adherencia terapéutica, por lo que estudios transversales en este tipo de enfermedades no parecen ser los más adecuados<sup>1,4,5,8,38</sup>. En un principio, los autores del presente trabajo habían planteado la vigilancia a largo plazo de los pacientes de nuevo diagnóstico, para determinar si el tiempo y la condición clínica subyacente (en este caso, la fase de enfermedad: remisión o recaída) son variables que modifican la

frecuencia del cumplimiento, desafortunadamente este objetivo no se logró, por lo que son necesarios otros estudios para poder confirmar esta hipótesis.

Debido a que en este estudio la frecuencia del cumplimiento terapéutico se determinó con dos métodos diferentes, se decidió considerar ambas para conocer el número de sujetos que no cumplen; de esta forma se observó que el porcentaje de pacientes que llenaron el requisito de no cumplimiento con una y/o con otra forma de evaluación, se incrementó hasta el 80.6%; esta frecuencia sólo se ha descrito en una publicación <sup>42</sup>, donde se usó un método cualitativo. La evaluación del cumplimiento con más de un indicador no está descrita y sugiere que, al incrementar los criterios de no cumplimiento, se identifican más sujetos no cumplidores.

Los resultados del presente estudio sugieren que las dos formas de evaluación del cumplimiento terapéutico deberían considerarse como complementarias, ya que la evaluación con prednisona solamente es un buen indicador del no cumplimiento en forma ambulatoria, y la otra, para el tratamiento intrahospitalario. El estándar de oro para identificar la evaluación del cumplimiento son los métodos cuantitativos <sup>1,8,9,15,17</sup>; sin embargo, tomando en cuenta solamente los 36 pacientes que se pudieron evaluar con los dos criterios de cumplimiento terapéutico, con la determinación de prednisona se detectaron 27 con no cumplimiento, mientras que si la forma de evaluación hubiera sido con la asistencia a QT, sólo 14 pacientes habrían sido clasificados en este grupo. Con la evaluación por asistencia a QT hubo dos casos más de los ya identificados por el método cuantitativo; estos dos pacientes en los dos ciclos de prednisona se obtuvieron concentraciones por arriba del valor de corte, sin embargo, la insistencia a la aplicación de QT fue muy frecuente. Tomando en cuenta los dos criterios para la estimación del no cumplimiento terapéutico es posible que exista sobre-diagnóstico, sin embargo, esto no parece ser un problema ya que en los estudios sobre adherencia terapéutica se espera encontrar al mayor número de sujetos que no cumplan, para poder modificar su conducta e incidir en el pronóstico.

### *Factores asociados al no cumplimiento terapéutico.*

Una de las actividades que realizan los médicos con mayor frecuencia es la prescripción de medicamentos. Si bien es de especial interés conocer el número de sujetos que no llevan a cabo las indicaciones, esto no es suficiente, ya que si se desea modificar el pronóstico, se deben conocer los sujetos que tienen mayor riesgo de presentar no cumplimiento, para así, implementar estrategias para incrementar el cumplimiento terapéutico; estas estrategias deben estar encaminadas hacia la modificación de los factores de riesgo asociados al no cumplimiento <sup>1,9,13,17</sup>.

El cumplimiento terapéutico de alguna forma refleja una conducta, en el presente estudio se realizaron dos formas de medición de este comportamiento; desde un principio se asumió que las circunstancias, o motivos, para que un paciente determinado no asistiera a la aplicación de QT o para que no tomara el tratamiento en su domicilio fuesen distintas, por esta razón la evaluación de los factores del riesgo asociadas a no cumplimiento se realizó de manera independiente, según su forma de medición.

Los factores relacionados con el no cumplimiento en el grupo con asistencia a citas programadas para la aplicación de QT fueron: familia no nuclear, disfunción familiar, originario de un lugar diferente al Distrito Federal, nivel socioeconómico medio y ser adolescente; mientras que, con la determinación de prednisona: pacientes del sexo masculino, disfunción familiar, nivel socioeconómico medio y locus de control externo tanto de los padres como de los pacientes. Esta información es congruente con la hipótesis establecida, los factores asociados al no cumplimiento difieren en los tratamientos ambulatorios de los hospitalarios; de esta manera, las estrategias para mejorar la adherencia deberían adaptarse para cada blanco del tratamiento <sup>13,17</sup>.

En el análisis de los factores de riesgo, de acuerdo con el tamaño de muestra calculado en un principio, sólo se alcanzó una relación aproximada de 1:1 con el grupo de 77 pacientes que tuvieron vigilancia a la asistencia a citas de QT, pero esto no ocurrió con el grupo de 36 pacientes con determinación de prednisona, ya que la mayoría tuvieron

criterio de no cumplimiento teniendo una relación caso-control de 4:1. El resultado de esta desproporción se refleja en lo amplio de los intervalos de confianza para cada factor de riesgo, incluso, algunos resultados, como el CI inferior de los padres y pacientes sólo se obtuvo en el grupo de casos. Este mismo problema surge para otras variables como la escolaridad, el tipo de leucemia, la edad de adolescentes, las cuales posiblemente se asocian al no cumplimiento para prednisona pero el número de pacientes impidió demostrarlo.

Los diferentes factores que se encontraron asociados al no cumplimiento tienen explicación; así, la disfuncionalidad familiar puede influir en el cumplimiento, puesto que al existir desacuerdo entre la pareja, la responsabilidad del tratamiento puede no estar bien identificada, esto es importante en la edad pediátrica, ya que en los niños pequeños la administración de los medicamentos dependen exclusivamente de los padres o de las personas a su cuidado. En los adolescentes, dado que ellos ya intervienen en el proceso de la atención médica, también debe definirse quien tiene la responsabilidad del tratamiento, así como la forma de participación de cada uno de los miembros de la familia; en el presente estudio se confirma lo que estudios anteriores de tipo descriptivo habían señalado, los adolescentes son un grupo de riesgo para el no cumplimiento<sup>38</sup>, se ha atribuido a los cambios físicos y emocionales que sufren los adolescentes, y a la alteración en la imagen corporal con la aplicación de los diferentes fármacos antineoplásicos como las variables que influyen para que un paciente de esta edad no se adhiera a las indicaciones médicas<sup>8,41,44,48,53</sup>. Asistir a la aplicación de quimioterapia, implican procedimientos dolorosos, la aplicación de medicamentos en sitios donde no se respeta el pudor, convivencia con pacientes más pequeños y de diferente sexo; todo estos conduce a los adolescentes a rechazar el tratamiento y de esta manera disminuir el cumplimiento. Estas razones han llevado a la creación de modelos integrales de educación para los padres y los niños con cáncer, así como para la aplicación de QT<sup>53-51</sup>; sin embargo, no se ha establecido si la aplicación de este tipo de intervenciones tiene algún impacto en la frecuencia del cumplimiento terapéutico<sup>38</sup>.

Con relación a la estructura familiar, la familia no nuclear es un factor de riesgo de no cumplimiento por diferentes razones: cuando existe una familia de un sólo padre, quien es el sostén de la familia, o bien, cuando hay más de un hijo, para llevar a cabo un

tratamiento adecuadamente implica tener que recurrir a redes de apoyo que se comprometan con el tratamiento y, sin este compromiso real, el cumplimiento siempre estará disminuido. En las familias extensas, donde por diversas circunstancias se comparte la vivienda con otros miembros de la familia, es posible que los roles no estén bien establecidos y la responsabilidad se diluya, por lo que no existe una red de apoyo real; pero también es posible que, cuando intervienen diferentes personas en el proceso de atención médica, se no interpreten adecuadamente las indicaciones médicas<sup>42,45,48</sup>.

El instrumento que se utilizó para medir el nivel socioeconómico fue el descrito por Broffman y col.<sup>72</sup>; este instrumento, incluye: el índice de hacinamiento, el tipo de piso de la vivienda, forma de abastecimiento del agua potable, el tipo drenaje y escolaridad del jefe de la familia. En la población incluida para la realización de este estudio no se pudo discriminar al nivel socioeconómico bajo del medio, por lo que consideramos que dentro de las familias con nivel socioeconómico medio se encuentran las de nivel bajo. El nivel socioeconómico medio se encontró asociado al no cumplimiento para las dos formas de medición; para la asistencia a la aplicación de QT el valor de RM fue de 15.5, mientras que para prednisona de 8.0. Si agregamos que, cuando la residencia de los pacientes era de un lugar distinto al de la ciudad de México (Distrito Federal), se identificó también como un factor de riesgo, nos lleva a suponer que, independientemente de la ayuda económica que se brinda a todos los familiares para asistir a los hospitales de referencia, como el Hospital de Pediatría, existen otras necesidades que no son suplidas y, entonces no se cumple la asistencia programada, sobretodo en los casos donde los pacientes y sus familias deben de acudir en forma frecuente por las citas programadas (Ejemplo: el jefe de familia puede perder su trabajo), esto sobretodo en las familias provenientes de lugares diferentes a donde se encuentra ubicado este centro de referencia.

Una parte fundamental del presente trabajo fue la inclusión de un grupo de especialistas en Salud Mental (psicólogos y paidopsiquiatras) para la evaluación de las áreas psicológicas tanto de los pacientes como la de sus padres. Estudios anteriores describían la posible influencia de algunas características psicológicas de los padres y de los niños con cáncer para modificar la frecuencia del cumplimiento terapéutico; la mayoría de las observaciones habían sido hechas de una forma no sistemática<sup>41,42,48</sup>, por lo que el diseño del presente estudio permitió confirmar que efectivamente existen

diferencias de las características psicológicas de los grupos de pacientes que cumplen y las de los que no cumplen con las indicaciones médicas. De esta forma se encontró que el CIG inferior o bajo, de los padres y/o de los pacientes, no fue un factor de riesgo para la disminución del cumplimiento terapéutico, a pesar que en otras publicaciones se había considerado que los pacientes que no comprenden los tratamientos tienen menor frecuencia de cumplimiento <sup>41</sup>. Es importante mencionar, que aunque estadísticamente no fue significativo, considerando al grupo de sujetos con la determinación de prednisona, solamente hubo pacientes con CIG inferior en el grupo de casos; mientras que para los padres, la mayor frecuencia de CIG inferior fue también el grupo de pacientes con criterio de no cumplimiento; estos datos sugieren que posiblemente por efecto de tamaño de muestra no se haya demostrado que el CI tiene influencia en el cumplimiento. Ahora bien, asumiendo que se hubiera determinado que el CIG bajo disminuye el cumplimiento, la explicación para este fenómeno estaría dada porque ni los padres ni los pacientes alcanzan a comprender la forma de llevar a cabo las indicaciones del equipo médico.

Otra característica psicológica que se evaluó en este grupo de padres y pacientes con LLA fue el locus de control, que plantea la existencia de un control interno-externo; se refiere como el grado que un individuo considera que los reforzamientos son contingentes a su conducta. Un individuo con locus de control interno considera que los reforzamientos son contingentes capacidades o habilidades; mientras que un individuo con locus de control externo supone que los reforzamientos no están bajo su control, sino que son controlados por otros factores, como el poder de otros o por la suerte. Con base en este concepto, se considera que una persona desarrollará un locus, interno o externo, dependiendo de sus experiencias de pasadas. Esta característica predice las diferentes conductas sociales como: logros en el aprendizaje, conformismo, decisiones, toma de riesgos e influencia social <sup>75</sup>.

La evaluación del locus de control de los padres permitió definir que en el grupo de casos, el locus fue predominantemente externo, y que los 14 padres con locus de control interno se encontraban en el grupo de los pacientes con adecuada adherencia terapéutica. Tener como rasgo de la personalidad un locus de control externo significa

que, una persona piensa que lo que le sucede en la vida diaria no depende de su conducta sino de factores totalmente ajenos; por lo que se podría pensar que el éxito o fracaso terapéutico no depende de ellos, y que lo relacionan más con el médico tratante, la voluntad de Dios o la suerte, entonces este grupo de sujetos tendrán una conducta donde se observe menor cumplimiento. Cuando existen problemas diferentes en la vida cotidiana, un individuo tiene que resolverlos mediante diferentes tipos de afrontamiento, los cuales se expresan como esfuerzos cognitivos y conductuales <sup>75</sup>. Los diferentes tipos de afrontamiento se utilizan de acuerdo a la demanda específica; y a diferencia del locus de control no son predictivos. Un individuo que resuelve sus demandas en forma positiva, utiliza la confrontación y resolución de problemas; mientras en los sujetos con dificultad para resolverlos, predominan el escape, la evitación, el apoyo social. En forma interesante, se encontró que los padres de pacientes que se clasificaron como no cumplidores el tipo de afrontamiento predominante fue la reevaluación positiva, distanciamiento y el confrontativo; este tipo de afrontamiento se pueden relacionar con dependencia religiosa, lo cual, junto con la predominancia del locus de control externo, significa que el éxito del tratamiento es responsabilidad de otros y no del mismo paciente y en este caso, de sus padres.

### *Propuestas para mejorar el cumplimiento terapéutico*

Lo relevante de haber encontrado factores asociados a no cumplimiento terapéutico, con ambas formas de evaluar el cumplimiento, es que se pueden establecer estrategias para mejorarlo y posiblemente para modificar el pronóstico de los niños con LLA. Con los resultados del presente trabajo se proponen programas encaminados a prevenir el no cumplimiento terapéutico, de esta forma la implementación de estos programas se pueden dividir en:

- a) Educación sobre el tratamiento: información suficiente y expedita sobre el tipo, tiempo y efectos colaterales del tratamiento; incluyendo la importancia del cumplimiento terapéutico. En el grupo de adolescentes, implementar un formato especialmente diseñado totalmente diferente al utilizado para la educación de los padres.
- b) Evaluación psicológica al inicio del tratamiento para identificar a la población en riesgo.

## XII. CONCLUSIONES.

1. La frecuencia de no cumplimiento terapéutico en niños con LLA es diferente según la estrategia para su evaluación; así, mediante la cuantificación de la asistencia a citas programadas para la aplicación de QT puede ser de alrededor del 50%; con la determinación de la concentración sérica de prednisona se incrementa hasta el 75%. Tomando en cuenta ambos métodos llega a ser de más del 80%.
2. Los factores de riesgo asociados al no cumplimiento terapéutico en los niños con LLA atendidos en el Hospital de Pediatría son: ser paciente adolescente, del sexo masculino, miembro de una familia no nuclear y/o disfuncional, de origen diferente al Distrito Federal; desde el punto de vista psicológico, el locus de control externo.
3. Por la alta frecuencia de no cumplimiento terapéutico, se deben de realizar estudios para medir el impacto de este tipo de comportamiento, evaluando la morbilidad y mortalidad.
4. Es posible que con la implementación de estrategias de diagnóstico para la identificación de los sujetos que no cumplen con el tratamiento, así como de maniobras educativas se pueda mejorar el cumplimiento terapéutico en niños con LLA y de esta forma mejorar su pronóstico.



### XIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Helping patients follow treatments you prescribe. En: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P, editores. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2<sup>nd</sup>. edition, Ed. Toronto: Little, Brown and Company, 1991:249-81.
2. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:163-8.
3. Matsui D, Klein J, Hermann Ch, Grunau V, McClelland R, Chung D, St-Louis P, Olivieri N, Koren G. Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamis of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalasemia. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:294-8.
4. Kramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Oullette VL. How often is medication taken as prescribed? *JAMA* 1989; 261:3273-7.
5. Davis MS. Variation in patients' compliance with doctors' advice: an empirical analysis of patterns of communication. *AJPH* 1986;58:274-82.
6. Moulding T, Onstad D, Sbarbaro J. Supervision of outpatient drug therapy with the medical monitor. *Ann Intern Med* 1970;73:559-64.
7. Dajani A S. Adherence to physicians' instructions as a factor in managing streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1996;97:976-80.
8. Jay S, Litt IF, Durant RH. Compliance with therapeutic regimens. *J Adolesc Health Care* 1984;5:124-36.
9. Gillum R, Barsky A. Diagnosis and management of patient noncompliance. *JAMA* 1974;228:1563-7.

10. Davis M, Tucker C, Fennell R. Family behavior, adaptation, and treatment adherence of pediatric nephrology patients. *Pediatr Nephrol* 1996;10:160-6.
11. Feinstein A, Spagnuolo M, Jonas S, Kloth H, Tursky E, Levitt M. Prophylaxis of recurrent rheumatic fever. *JAMA* 1986;206:565-8.
12. Fink D, Malloy J, Cohen M, Greycloud MA, Martin F. Effective patient care in the pediatric ambulatory setting: a study of the acute care clinic. *J Pediatr* 1969;43:927-35.
13. Sackett D, Haynes RB, Gibson E, Hackett B, Taylor DW, Roberts R, Johnson A. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975;31:1206-7.
14. Mattar ME, Markello J, Yaffe S. Inadequacies in the pharmacological management of ambulatory children. *J Pediatr* 1975;87:137-41.
15. Reyes H, Guiscafre H, Muñoz O, Perez-Cuevas R, Martinez H, Gutierrez G. Antibiotic noncompliance and waste in upper respiratory and acute diarrhea. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1297-304.
16. Gilberth J, Evans C, Haynes R, Tugwell. Predicting compliance with a regimen of digoxin therapy in family practice. *CMAJ* 1980;123:119-22.
17. Florenzano U, Roessier B, Scharazer Z, Soto Z, Cantú A. Permanencia en tratamiento antihipertensivo: comparación de dos sistemas de seguimiento. *BoI Oficina Sanit Panam* 1981;91:428-439.
18. Rovelli , Palmeri D, Vossler E, Bartus S, Hull D. Compliance in organ transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1989;21:833-4.

19. Cramer J, Scheyer R, Mattson R. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990;150:1509-10.
20. Conn H, Grace N, Bosch J, Groszmann RJ, Rodes J. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: a multicenter, randomized clinical trial. *Hepatology* 1991;13:902-12.
21. Garduño-Espinoza J, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A, Ortega-Alvarez M, Alvarez-Espinosa A, Vega-Perez V, Muñoz-Hernández O. Frecuencia y factores de riesgo asociados al incumplimiento con metronidazol. *Rev Inv Clin* 1992;44:235-40.
22. Manjarrez-Morales E, Serrano-Montes V, Cano-Perez G, Verduzco-Guerrero E, Escandon-Romero C, Escobedo de la Peña J. Principales causas de abandono del tratamiento contra la tuberculosis pulmonar. *Gac Med Mex* 1993;129:57-62.
23. Silagy Ch, McNeil J, Donnan G, Tonkin A, Worsam B, Champion K. Adverse effects of low-dose aspirin in healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:84-9.
24. Auslander W, Thompson S, Dreitzer D, White N, Santiago J. Disparity in glycemic control and adherence between African-American and Caucasian youths with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1569-75.
25. Reyes H, Muñoz O, Guiscafre H, Perez R, Libreros V, Guitierrez G. Cumplimiento terapéutico y desperdicio de medicamentos. *Gac Med Mex* 1992;128:543-8.
26. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80:1302-1309.
27. Lewis C, Linet M, Abeloff M. Compliance with cancer therapy by patients and physicians. *Am J Med* 1983;74:673-8.
28. Homedes N, Ugalde A. Estudios sobre el cumplimiento de paciente en países en desarrollo. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994;116:518-34.

29. Lebovitz AH, Strain JJ, Scheifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe M. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer* 1990;65:17-22.
30. Waisbren, SE, Hamilton BD, James PJ, Shiloh S, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: women's adherence to medical recommendations. *Am J Public Health* 1995;85:136-41.
31. Favaro, A, Santonastaso, P. Effects of parents' psychological characteristics and eating behavior on childhood obesity and dietary compliance. *J Psychosom Res* 1995;39:145-51.
32. Weinstein A, Faust D. Maintaining theophylline compliance/adherence in severely asthmatic children: the role of psychological functioning of child and family. *Ann Allergy, Asthma & Immunol* 1997;76:311-8.
33. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 1997;11:597-9.
34. Simoni J, Asarnow JR, Munford PR, Koprowski C, Belin T, Salusky IB. Psychological distress and treatment adherence among children on dialysis. *Pediatric Nephrol* 1997;11:604-6.
35. Jay SM, DuRant RH, Shoffitt T, Linder ChW, Litt IF. Effect of peer counselors on adolescent compliance in use of oral contraceptives. *Pediatrics* 1984;73:126-31.
36. Wandstrat TL, Kapla B. Pharmacoeconomic impact of factors affecting compliance with antibiotic in the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:27-9.
37. Blowey D, Hébert D, Arbus G, Pool R, Korus M, Koren G. Compliance with cyclosporine in adolescent renal transplant recipients. *Pediatric Nephrol* 1997;11:547-51.

38. Villasís-Keever MA, Garduño-Espinosa J. Cumplimiento terapéutico en niños con cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:706-12.
39. Morris, A., Boyle, D, McMahon, A, McDonald, T, Newton, R. Adherence to insulin treatment, glycemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:1505-10.
40. Shope J. Medication compliance. *Pediatr Clin North Am* 1981;28:5-21.
41. Smith SD, Cairns NU, Sturgeon JK, Lansky SB. Poor drug compliance in adolescent with leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:297-300.
42. MacDougall LG, Wilson TD, Cohn R, Shuenyane EN, McElligott SE. Compliance with chemotherapy in childhood leukemia in Africa. *S Afr Med J* 1989;75:481-4.
43. Smith SD, Rosen D, Trueworthy RC, Lowaman JT. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer* 1979;43:169-73.
44. Dolgin M, Katz E, Doctors SR, Siegel SE. Caregivers' perceptions of medical compliance in adolescents with cancer. *J Adolesc Health Care* 1986;7:22-7.
45. Tebbi CK, Cummings M, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J. Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer* 1986;58:1179-84.
46. Festa R, Tamaroff M, Chasalow F, Lanzkowsky P. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. I. Laboratory assessment. *J Pediatr* 1992; 120:807-11.
47. McDougall LG, McElligott SE, Ross E, Greeff MC, Poole JE. Pattern of 6-mercaptopurine urinary excretion in children with acute lymphoblastic leukemia: urinary assays as a measure of drug compliance. *Ther Drug Monit* 1992; 14:371-5.

48. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr* 1992; 120:812-7.
49. Fujimoto T. Current progress in cancer chemotherapy for childhood cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19: 579-82.
50. Lansky SB, Vats T, Cairns UN. Refusal of treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1:277-82.
51. Lansky SB, Smith SB, Cairns UN, Cairns GF. Psychological correlates of compliance. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5:87-92.
52. Edin OB, Stiller CA, Gerard MP. Improved survival for childhood acute lymphoblastic leukemia: possible effect of protocol compliance. *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 5: 83-91.
53. Jamison RN, Lewis S, Burish TG. Cooperation with treatment in adolescent cancer patients. *J Adolesc Health Care* 1986; 7: 162-7.
54. Berde C, Ablin A, Glazar J, Shapiro B, Weisman S, Zelzer P. Report of the Subcommittee on disease-related pain in childhood cancer. *Pediatrics* 1990; 86 (suppl):818-25.
55. Zeltzer LK, Altman A, Cohen D, LeBaron S, Munuksela L, Schechter NL. Report of the Subcommittee on the management of pain associated with procedures in children with cancer. *Pediatrics* 1990; 86 (suppl): 826-31.
56. Zeltzer LK, Dolgin MJ, LeBaron S, LeBaron C. A randomized controlled study of behavioral intervention for chemotherapy distress in children with cancer. *Pediatrics* 1991; 88:34-42.

57. Manne SL, Redd Wh, Jacobsen PB, Gorfinkle K, Schorr O. Behavioral intervention to reduced child and parent distress during venopuncture. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58:34-42.
58. Blubond-Langer M, Perkel D, Goertzel T, Nelson K, McGeary J. Children's knowledge of cancer and its treatment: impact of an oncology camp experience. *J Pediatr* 1990;116:207-13.
59. Dolgin MJ, Katz ER, McGinty K, Siegel SE. Anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients. *Pediatrics* 1985; 75: 547-52.
60. Zappa SC, Nabors SB. Use of ethyl chloride topical anesthetic to reduce procedural pain in pediatric oncology patients. *Cancer Nurs* 1992;15: 130-6.
61. Dolgin MJ, Katz ER, Zeltzer LK, Landsverk J. Behavioral distress in pediatric patients with cancer receiving chemotherapy. *Pediatrics* 1989;84: 103-10.
62. Poplack D, Balis F, Zimm S. The pharmacology of orally administered chemotherapy. A reappraisal. *Cancer* 1989;58: 473-80.
63. Hopkins N. Validation of the simultaneous determination of methylprednisolone and methylprednisolone acetate in human by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992; 577:87- 93.
64. Jusko W, Pyszczynski N, Bushway M, Ambrosio R, Mis S. Fifteen years of the operation of a high-performance liquid chromatogram assay for prednisolone, cortisol and prednisone in plasma. *J Chromatogr B* 1994; 658: 47-54.
65. Lensmeyer G, Onsager C, Carlson Y, Wiebe D. use of practice-loaded membranes to extracted steroids for high-performance liquid chromatography analyses improved analyte stability and detection *J Chromatogr A* 1995;691: 239-46.

66. Hirata H, Kasama T, Sawai Y, Fike R. Simultaneous determination of deflacort metabolites II and III, cortisol, cortisone, prednisolone and prednisone in human serum by reserved-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 1994;658: 55-61.
67. Tebbi CK, Richards M, Cummings M, Zevon MA, Mallon J. The role of parent-adolescent concordance in compliance with cancer chemotherapy. *Adolescence* 1988; 23: 597-611.
68. Lancaster D, Lennard L, Lilleyman J S. Profile of non-compliance in lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1997;76: 365-6.
69. Fajardo A, Mejía M, Gómez A, Mendoza H, Garduño J, Martínez C. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex*; 1995; 52: 507-15.
70. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré J, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999; 6: 75-88.
71. Lansky SB, List MA, Ritter-Steur C, Hart MJ. Psychiatric and psychological support of the child and adolescent with cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincot Co. 1993:1127-39.
72. Brofman M, Guiscafré H, Castro V, Castro R, Gutiérrez G. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la comunidad. *Arch Invest Med* 1988;19: 351-60.
73. Weschler D. Escala de inteligencia para el nivel escolar Wescheler. En: Adaptación y estandarización de Gómez- Palacio M. *El Manual Moderno*; México. 1984.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



74. Rotter N. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. En: Psychological Monographs 80 Whole. 1996; 609 – 700.
75. Lazarus R, Folkman S. Estrés y procesos cognitivos. En: Martínez-Roca. México, 1984.
76. Escala de evaluación global de la actividad relacional (EEGAR). En: Manuel Valdez Viyar, Coordinador de la Edición Española, Manual DSM-IV. Editorial Masson. México. 1995:774.
77. Mejía M, Fajardo A, Gómez A, Cuevas M, Hernández Garduño J, Navarrete S, Velásquez L, Martínez C. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex 1995; 52: 381 - 91.
78. Young M, Bresnitz E, Strom B. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. Ann Intern Med. 1983; 99:248-51.

**Cuadro 1. Características generales de la población.**

CARACTERÍSTICAS	n=77 (%)	MEDIANA (MIN - MAX)
<b>EDAD DEL PACIENTE (meses)</b>		67(21-174)
Lactantes (0 - 18)	5(6.5)	
Preescolares (19 -72)	37(48.1)	
Escolares (73 - 131)	25(32.5)	
Adolescentes (132 y más)	10(13)	
<b>SEXO</b>		
Femenino	31(40.3)	
Masculino	46(59.7)	
<b>ESCOLARIDAD DEL PACIENTE EN MAYORES DE 6 AÑOS</b>		
Preescolar	3(3.9)	
Primaria	19(24.7)	
Secundaria	6(7.8)	
Preparatoria	1(1.3)	
Sin escolaridad	2(2.6)	
<b>CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA</b>		
Leucemia de riesgo alto	38 (49.4)	
Leucemia de riesgo habitual	39 (50.6)	
<b>EDAD DE LA MADRE</b>		33(20-54)
<b>EDAD DEL PADRE</b>		36(22-63)
<b>ESCOLARIDAD DE LA MADRE AL DIAGNÓSTICO</b>		
Años		9(0-17)
Analfabeta y primaria incompleta	5(6.5)	
Primaria	23(29.9)	
Secundaria	21(27.3)	
Técnica o preparatoria	25(32.5)	
Profesional	3(3.9)	
<b>ESCOLARIDAD DEL PADRE AL DIAGNÓSTICO</b>		
Años		9(0-17)
Analfabeta y primaria incompleta	3(3.9)	
Primaria	17(22.1)	
Secundaria	22(28.6)	
Técnica o preparatoria	30(39)	
Profesional	5(6.5)	
<b>LUGAR DE RESIDENCIA</b>		
Distrito Federal	49(63.6)	
Chiapas	7(9.1)	
Estado de México	4(5.2)	
Guerrero	2(2.6)	
Morelos	9(11.7)	
Otros	6(7.8)	
<b>NIVEL SOCIOECONÓMICO</b>		
Medio	33(42.9)	
Alto	44(57.1)	
<b>NÚMERO DE HIJOS</b>		1(1-8)
1 - 2	22(53.21)	
3 - 4	14(34.2)	
5 - 8	5(12.1)	

**Cuadro 2. Características psicológicas de la población.**

CARACTERÍSTICAS	n n (%)	MEDIANA (MIN - MAX)
COEFICIENTE INTELECTUAL VERBAL DEL PACIENTE	53	105(64-141)
Inferior	11(20.8)	
Normal	42(79.2)	
COEFICIENTE INTELECTUAL DE EJECUCIÓN DEL PACIENTE	53	110(11 - 137)*
Inferior	7(13.2)	
Normal	46(86.8)	
COEFICIENTE INTELECTUAL TOTAL DEL PACIENTE	42	10(65 - 141)*
Inferior	8(19)	
Normal	34(81)	
LOCUS DE CONTROL PACIENTE	17	70(43 - 79)*
Interno	2(11.8)	
Externo	15(88.2)	
ESTRUCTURA FAMILIAR	77	
No nuclear	43(55.8)	
Nuclear	34(44.2)	
FUNCIONALIDAD FAMILIAR	77	
Disfuncional	37(48.1)	
Funcional	40(51.9)	
COEFICIENTE INTELECTUAL VERBAL DE LOS PADRES	64	87.5(57 - 124)*
Inferior	35(54.7)	
Normal	29(45.3)	
COEFICIENTE INTELECTUAL DE EJECUCIÓN DE LOS PADRES	64	93(60 - 135)*
Inferior	21(32.8)	
Normal	43(67.2)	
COEFICIENTE INTELECTUAL TOTAL DE LOS PADRES	64	90(59 - 130)*
Inferior	31(48.4)	
Normal	33(51.6)	
LOCUS DE CONTROL DE LOS PADRES	72	
Interno	14(19.4)	
Externo	58(80.6)	
TIPOS DE AFRONTAMIENTOS DE LOS PADRES	64	
Confrontativo	6(9.4)	
Distanciamiento	2(3.1)	
Auto - control	4(6.3)	
Soporte social	15(23.4)	
Responsabilidad	4(6.3)	
Resolución de problemas	12(18.8)	
Reevaluación positiva	21(32.8)	

**Cuadro 3. Análisis bivariado y multivariado de los factores asociados de no cumplimiento de acuerdo con la asistencia de citas programadas**

FACTOR	CASO (%) n=41	CONTROL (%) n=36	RM CRUDO (IC)	RM AJUSTADO (IC)+
Edad del paciente adolescente	8(19.51)	2(5.6)	4.1(.7-30.95)	3.5(0.43-28.44)****
Sexo masculino	25 (61)	21 (58.3)	0.9( .32-2.49)	
Leucemia de riesgo alto	24(58.5)	14(38.9)	2.22(.8-6.21)	
Coficiente intelectual total inferior del paciente	5(21.7)	3(15.8)	1.5(.24-9.67)	1.48(0.25-9.53)
Locus de control externo del paciente	11(26.83)	4(11.11)	0(0-2.27)	
Familia disfuncional	31(75.6)	6(16.7)	15.5(4.4-58)	27.8(5.1-151.1)++
Familia no nuclear	34(82.9)	9(25)	14.57(4-53)	10.3(1.9-55)
Numero de hijos 3 – 8	19(46.3)	19(52.8)	77(.29-2.09)	
Escolaridad de la madre analfabeta	4(9.8)	1(2.8)	3.8(.37-93.4)	
Escolaridad del padre analfabeta	2(4.9)	1(2.8)	1.8(0.1-52.4)	
Nivel socioeconómico medio	26 (63.4)	7 (19.4)	7.2(2.3-23.8)	15.5(1.6 – 142)**
Lugar de residencia diferente a los estados	18(43.9)	10(27.8)	2.03(.71-5.9)	2.55 (1.5 -6.98)
Coficiente intelectual total de los padres	13(38.2)	15(65.2)	0.33( .09-1.1)	
Locus de control externo de los padres	37(90.2-)	21(86.1)	0(0-0.24)	
Afrontamiento confrontativo de los padres	14(41.2)	6(20.1)	-	

+Regresión Logística

++Ajustado por escolaridad, edad, coeficiente intelectual total, ci de ejecución y ci verbal de los padres, familia y lugar de residencia

\*Ajustado por escolaridad, edad, coeficiente intelectual total, ci de ejecución y ci verbal de los padres, familia, lugar de residencia y NSE

\*\*Ajustado por coeficiente intelectual, escolaridad de los padres, familia, lugar de residencia y nivel socioeconómico

\*\*\*Ajustado por lugar de residencia, edades de los padres, escolaridad de los padres,

\*\*\*\*Ajustado por sexo, locus externo, ci total y ci de ejecución del paciente

Cuadro 4. Análisis bivariado y multivariado de los factores asociados de no cumplimiento de acuerdo con la determinación de prednisona.

FACTOR	CASO (%) n=27	CONTROL (%) n=9	RM CRUDO (IC)	RM AJUSTAD (IC)*
Edad del paciente adolescente	2(7.4)	1(11.1)	0.64(.04-20.9)	
Sexo masculino	19(70.4)	4(44.4)	2.97(.49-18.9)	8.7(.86-88.6)**
Leucemia de riesgo alto	9(33.3)	4(44.4)	0.63(.10-3.78)	
Coeficiente intelectual total inferior del paciente	5(33.3)	0		
Locus de control externo paciente	5(33.3)	0		10.5(1.5-3.7)+
Familia disfuncional	13(48.1)	1(11.1)	7.4(.72-184.2)	8.749 (1.03 25.68)
Familia no nuclear	16(59.3)	3(33.3)	2.91(.48-19.4)	
Numero de hijos 3 – 8	13(48.1)	2(22.2)	3.25(0.5-27.8)	
Escolaridad de la madre analfabeta	10(37.0)	4(44.4)	0.74(0.12-4.4)	
Escolaridad del padre analfabeta	6(22.32)	3(33.3)	0.57(.08-4.08)	
Nivel socioeconómico medio	12(44.4)	0		8.3(1.48-46.9)*
Lugar de residencia los estados	9(33.3)	3(33.3)	1(0.16-6.71)	
Coeficiente intelectual total inferior de los padres	10(55.6)	4(50.0)	1.25(.17-1.07)	
Locus de control externo de los padres	19(70.37)	2(22.23)	13.3 (1.62- 139)	10.5(1.5-73.7)***

+ Regresión Logística

\* Ajustado por escolaridad del padre y nivel socioeconómico

\*\* Ajustado por estructura familiar

\*\*\* Ajustado por nivel socioeconómico, lugar de residencia, edad y escolaridad de los padres, CI verbal, c i de ejecución y ci total de los padres.

## APENDICE 1

### VALIDACIÓN DE UN MÉTODO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PREDNISONA Y PREDNISOLONA EN SUERO POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN.

La terapia con glucocorticoides es ampliamente utilizada en el tratamiento de enfermedades de origen endocrino, reumático, hematológico, oncológico, así como en otros padecimientos <sup>1-6</sup>. En el transcurso de los años 70's fueron publicados diversos métodos que utilizan la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) para la determinación de corticosteroides <sup>7,12-16</sup>. Esta técnica ofrece ventajas; permite separar los componentes de una mezcla con mayor eficiencia y rapidez, así como la detección y cuantificación de pequeñas cantidades de analitos <sup>8-13</sup>.

Algunos de estos avances y ciertas modificaciones que se hicieron al método propuesto por Lensmeyer y col. <sup>13</sup> se tomaron en consideración en el presente estudio para proceder a la determinación de los niveles de prednisona y prednisolona en el grupo de pacientes que corresponden a una población pediátrica; esto debido a que el procedimiento de HPLC ofrece un método preciso, sensible y eficiente para la determinación simultánea de prednisona y prednisolona en suero <sup>13</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue la validación de un método que permitiera la cuantificación de esteroides en suero con precisión, sensibilidad y especificidad. Los parámetros que se tomaron en consideración para el análisis fueron la linealidad, precisión, exactitud, recuperación, especificidad, límite de detección y límite de cuantificación.

El desarrollo de este procedimiento cromatográfico provee un método isocrático, preciso y sensible para la determinación simultánea de prednisona y prednisolona en suero. Las modificaciones propuestas en este estudio ofrecen una alternativa para laboratorios con equipos de HPLC de operación sencilla, inyector manual, así también, el uso de una columna analítica de menor longitud.

En este estudio se emplearon controles alto, medio y bajo, de concentraciones conocidas de prednisona y prednisolona, se corrieron por duplicado antes y después de cada ensayo de monitoreo en especímenes de pacientes.

El estudio se realizó en las siguientes fases:

1. Implementación y estandarización del método.
2. Límites de detección con estándares conocidos de concentración de prednisona y prednisolona en suero.
3. Límites de detección y curvas de cinética en pacientes hospitalizados sin problema hematológico, hemodinámicamente estables, en quienes recibían diferentes drogas tanto intravenosas como por vía oral, incluyendo prednisona.
4. Límites de detección y curvas de cinética en pacientes hospitalizados con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión en quienes se administraron dosis conocidas de prednisona.

Después de las diferentes fase se determinó que el límite de detección mínimo fue de 3.5ng/dl después de las siguientes 24 horas de la haber ingerido la primera toma de prednisona y hasta antes de la siguiente administración. Esta concentración se obtuvo con la ingestión de las dosis mínimas de prednisona utilizadas en otras enfermedades (como lupus eritematoso sistémico) que son 5 mg/m<sup>2</sup>SC; las dosis mínima que se administran a los pacientes con LLA son de 30-40 mg/m<sup>2</sup>SC.

## Referencias

1. RH Williams. Tratado de Endocrinología, 6ª edición, Editorial Interamericana, pp. 270.
2. WA Colburn y RH Buller. Steroids 1973;22:687-698.
3. RD Armstrong, J English, T Gibson y col. Ann Rheum Dis 1981;40:571.
4. JJ Miller y R Valdés. Clin Chem 1991;37:144.
5. GL Lensmeyer, IJ Carlson, DA Wiebe y D DeVos. Clin Chem 1992;38:945.
6. DC Turnell, JD Cooper, B Green, G Hughes y DJ Wright. Clin. Chem 1998;34:1816.
7. JQ Rose y WJ Jusko. J. Chromatogr 1979;162:273.
8. CA Burtis, ER Ashwood. En: Tietz ed. Textbook on Clinical Chemistry, 2ª edición (1994).
9. V Garg, R Blum, KD Wilner y WJ Jusko. J Clin Pharmacol 1992;32:222.
10. AM Dove, SJ Szeffler, MR Hill, WJ Jusko, GL Larsen y FJ Accurso. J Pediatr 1992;120:789.
11. US Pharmacopea National Formula, 23 edición, 1995, pág. 1285.
12. WJ Jusko, NA Pyszczynski, MS Bushway, R D'Ambrosio, SM Miss. J.Chromatogr B; 1994;658:47.
13. G L Lensmeyer, C. Onsager, IH Carlson, DA Wiebe. J. Chromatogr A;1995;691:239.