

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a red and white robe, possibly a saint or scholar, holding a book. Above him is a golden crown or mitre. The seal is surrounded by a Latin inscription: "LETTERAS OPIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTIVATA IN TERTIA MILENARIA".

**ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB
EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

**JORGE ESTUARDO ACEITUNO MELGAR
JENIFFER PAMELA DE LA CRÚZ QUIÑÓNEZ**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.402.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Jorge Estuardo Aceituno Melgar

Carné Universitario No.: 200710147

El (la) Doctor(a): Jeniffer Pamela de la Cruz Quiñónez

Carné Universitario No.: 200710285

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Que fue asesorado: Dr. Jhohan Estuardo Vásquez Díaz

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.

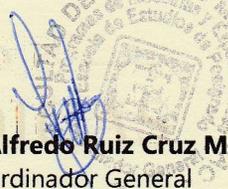
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 8 de agosto de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dra. Cifuentes:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan el doctor **JORGE ESTUARDO ACEITUNO MELGAR**, Carné No. 200710147 y la doctora **JENIFFER PAMELA DE LA CRUZ QUIÑÓNEZ**, Carné No. 200710285 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: **"ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que los doctores **Aceituno Melgar y De La Cruz Quiñónez** han incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Jhohan Estuardo Vásquez Díaz
Medicina Interna - Hematología
Colegiado 13,869

Dr. Jhohan Estuardo Vásquez Díaz
MSc. Hematología y Transplante de Médula Ósea
Asesor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 22 de agosto de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dra. Cifuentes:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **JORGE ESTUARDO ACEITUNO MELGAR**, Carné No. 200710147 y la doctora **JENIFFER PAMELA DE LA CRUZ QUIÑÓNEZ**, Carné No. 200710285 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **Aceituno Melgar** y la Dra. **De La Cruz Quiñónez**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
MSc. Medicina Interna y Reumatología
Revisora de Tesis



A: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado, MSc.
Docente responsable Investigación.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 23 de Agosto 2017

Fecha de dictamen: 28 de Agosto de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

JORGE ESTUARDO ACEITUÑO MELGAR

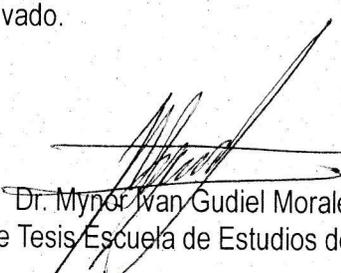
JENIFFER PAMELA DE LA CRUZ QUIÑONES

Título:

ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Sugerencias de la revisión:

- Solicite examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por iluminar nuestros pasos a lo largo de nuestra carrera como médicos.

A la Virgen María, por ser nuestra Buena Madre.

A nuestros padres, por ser el apoyo incondicional en nuestras vidas.

A nuestros hermanos, fraternalmente.

A nuestros pacientes, el motivo de nuestra profesión.

A nuestra Alma Mater, por brindarnos las herramientas necesarias para desempeñarnos como profesionales.

A nuestro querido Hospital General San Juan de Dios, por ser nuestra segunda casa.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1 Leucemia mieloide crónica	4
2.2. Adherencia al tratamiento	10
III. OBJETIVOS	17
IV. MATERIALES Y METODOS	18
4.1 Tipo de investigación	18
4.2 Población y muestra	18
4.3 Selección de los sujetos a estudio	18
4.4 Variables estudiadas	19
4.5 Operacionalización de variables	20
4.6 Instrumentos utilizados para la recolección de datos	22
4.7 Procedimiento para la recolección de datos	22
4.8 Procedimiento de análisis de datos	22
4.9 Aspectos éticos de la investigación	22
V. RESULTADOS	24
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	27
6.1 Conclusiones	29
6.2 Recomendaciones	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
VIII. ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1 Características Generales	24
Tabla 2 Consumo de imatinib, efectos adversos y motivo de suspensión del tratamiento	25
Tabla 3 Respuestas al cuestionario Morisky - Green	26
Tabla 4 Características demográficas y adherencia al tratamiento	26

RESUMEN

Antecedentes: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica y en adultos es el tercer cáncer más frecuente. **Objetivos:** Describir la adherencia al tratamiento con imatinib en los pacientes con diagnóstico de LMC. **Método:** Se entrevistó a 119 pacientes con diagnóstico de LMC, tratados con imatinib seleccionados en forma consecutiva, se aplicó el cuestionario de Morisky – Green para evaluar la adherencia al tratamiento. **Resultados:** La mediana de la edad fue 50 años, el 62.20 % (n = 74) eran mujeres, 60.50% (n = 72) procedía del interior del país, la mediana de escolaridad según años aprobados fue 6 años y el 52.10% (n = 62) era de estrato económico medio. La mediana del tiempo de consumo de imatinib fue 5 años; 92.44% (n = 110) refirió haber presentado algún efecto adverso al imatinib y el más frecuente fue náusea con 31.73%. El 54.60% refirió haber suspendido en algún momento el imatinib y el motivo principal fue por comprar de otro medicamento. De acuerdo al cuestionario de Morisky – Green, el 50.40% (n = 60) fue no adherente al tratamiento. El motivo principal para la no adherencia fue porque se olvida tomar en algún momento el tratamiento. Al relacionar las características de los pacientes con la adherencia al tratamiento, los que residían en la capital el 53.19% fueron no adherentes, mientras que en los del interior fue el 48.61% (p = 0.017). Con las demás características no se encontró diferencia significativa. **Conclusiones:** El 50.40% fue no adherente al tratamiento. **Palabras clave:** Leucemia granulocítica, inhibidor de tirosina quinasas, adherencia al tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica que es producto de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, también llamado cromosoma Philadelphia - Ph', el gen de la fusión resultante - BCR/ABL - desregula la actividad cinasa intracelular y permite que se desarrolle la enfermedad en tres fases, conocida como crónica, acelerada o crisis blástica (1).

En los adultos, el cáncer más frecuente es la leucemia mieloide aguda, seguida por la leucemia linfocítica crónica, la LMC y la leucemia linfocítica aguda(2). Anualmente se describe que la incidencia de LMC es de 1.5 por 100 000 personas por año, reportando incidencia más alta en hombres que en mujeres, con una razón 2.0:1.2. A partir de la cuarta década de la vida la incidencia aumenta rápidamente (2).

La LMC representa entre el 15 - 20% de todos los tipos de leucemias. El 75% de las muertes por esta enfermedad corresponden a adultos mayores de 55 años (2). Se calcula que en el año 2016 la Sociedad Americana contra el Cáncer tuvo una incidencia de 8220 nuevos casos de LMC, 4610 hombres y 3610 mujeres, y que 1070 personas morirían a causa de LMC, 570 hombres y 500 mujeres (3).

Para tratar la LMC, el imatinib es un fármaco desarrollado para actuar sobre la causa molecular y es un tratamiento que se administra por vía oral, eficaz y generalmente bien tolerado. Está indicado para el tratamiento de pacientes con LMC que se encuentran en crisis blástica, acelerada o en fase crónica (4).

Se ha detectado que la falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico es un problema prevalente y relevante, especialmente en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas como la LMC. Bajo este contexto, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas, dentro de las que se mencionan fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento en los costos sanitarios (5).

El término *adherencia*, se define como el grado en el que el actuar del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente. Por tanto,

hacer ver la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear un clima de diálogo que facilite la toma de decisiones compartidas y no sólo la del médico(5). Se ha descrito que es difícil controlar la adherencia y monitorizar efectos adversos de tratamientos antineoplásicos orales (6).

En España, el 72% de pacientes con tratamiento antineoplásico oral se consideró totalmente adherente, en tanto que el 28% se encontraba en el grupo de no adherencia. El tiempo desde el diagnóstico y la presencia de efectos adversos fueron las variables que afectaron a la adherencia. No se pudo demostrar relación entre adherencia y respuesta al tratamiento (6). Otro estudio que analizó la adherencia y la toxicidad a inhibidores de tirocin - kinasa, concluyeron que casi un tercio de los pacientes analizados fueron considerados como no adherentes (7).

Se ha demostrado que la falta de adherencia se asocia a falta de respuesta al tratamiento (8). En el caso de la LMC, los pacientes tratados con imatinib durante algunos años, la pobre adherencia puede ser la razón predominante para no obtener la respuesta citológica completa (9)(10).

La reducción del seguimiento médico y de los costos relacionados al servicio de salud relacionados a la mala adherencia, así como factores demográficos y de salud, se encuentra asociada a la buena adherencia al imatinib en pacientes con LMC (11). Se ha demostrado que la prevalencia de depresión y depresión moderada - severa influyen significativamente en la adherencia (12).

En el Hospital General San Juan de Dios, se atienden aproximadamente a 158 pacientes con diagnóstico de LMC. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), en su "Plan Estratégico 2014 - 2019" define siete ejes fundamentales de acción, uno de ellos incluye contar con una estrategia nacional que favorezca el desarrollo de intervenciones que privilegien un enfoque de atención de carácter preventivo en las enfermedades catastróficas, dentro del cual incluye al cáncer. Con la presente investigación se podrá contribuir a elaborar estrategias de evaluación de adherencia de la LMC, ya que la no adherencia puede ser una causa de falla terapéutica, pudiendo así prevenir esta situación.

El presente es un estudio descriptivo transversal que se realizó con el objetivo de describir la adherencia al tratamiento con imatinib en los pacientes con diagnóstico de LMC, que asisten a la consulta externa de Hematología del Hospital General San Juan de Dios. Se entrevistó a 122 pacientes con diagnóstico de LMC y tratamiento con imatinib; se excluyó 3 pacientes por no querer participar en la investigación o información incompleta. Dentro de los resultados se encontró que la mayoría de los pacientes es no adherente y que la única característica estadísticamente significativa que puede influir en la no adherencia es vivir en la ciudad capital.

Los datos recolectados en la presente investigación sirven para establecer la adherencia y factores asociados en el tratamiento con imatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, siendo información propia de nuestro Hospital que se puede extrapolar para establecer la situación actual de Guatemala en este tema. Para el Hospital General San Juan de Dios, esta investigación es de importancia, ya que la no adherencia al tratamiento, puede ser una causa de falla terapéutica.

Con los resultados obtenidos en la investigación se benefician tanto los pacientes como los médicos, ya que se identificaron los aspectos que hay que reforzar en el plan educacional al momento de prescribir imatinib. Además, se llenó un espacio vacío en la literatura actual, ya que no se contaba con ningún estudio que involucre los aspectos que se abarcaron en la investigación, y permitió comparar los datos obtenidos con los datos reportados en otros países.

II. ANTECEDENTES

2.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una patología mieloproliferativa crónica se da por la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Philadelphia- Ph⁺), el gen de fusión resultante – BCR/ABL – desregula la actividad kinasa intracelular; esta patología se desarrolla en 3 fases, fase crónica, acelerada o crisis blástica; cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticos bien definidas (1).

Sin un manejo terapéutico adecuado, la LMC tiene una sobrevida media de 4 años. En las últimas décadas, han surgido tratamientos blanco-moleculares como inhibidores de tirosina Kinasa (ITK), lo cual evidencia que el avance en el conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia, ha permitido ser una ventaja significativa en la sobrevida de la población con esta patología (1).

A partir del año 2000 surge la introducción de imatinib, como primer inhibidor de tirosina kinasa, generó un cambio en el seguimiento de la LMC. Consecuentemente a su desarrollo, las necesidades de mejorar su eficacia y optimizar el manejo de los pacientes se han desarrollado nuevas formulaciones dentro de los ITK – Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib y Ponatinib (1).

Han surgido avances en el monitoreo de la LMC, gracias a la evolución de las técnicas genéticas y moleculares, dentro de ellas, la evaluación de la carga tumoral por medio de la cuantificación de Bcr/Abl y su actual posibilidad de detectar hasta 4.5 log de reducción de transcritos. Así mismo también es posible evaluar mecanismos de resistencia a través de la detección de mutaciones en el gen translocado y la descripción de nuevos potenciales sitios de acción. Todo ello muestra el progreso en el abordaje de estos pacientes (1).

2.1.1 EFECTOS DE LA ONCOPROTEÍNA BCR - ABL.

Todas las personas presentan una proteína ABL, y los pacientes con LMC expresan la fusión BCR-ABL. La alteración en la proteína ABL promueve la proliferación, la resistencia a la apoptosis y altera la adhesión de las células. Secundario a esta translocación surge la

unión de una actividad enzimática tipo tirosin-kinasa aportada por la proteína ABL que tiene un sitio de unión al ATP y sus sustratos. Los sitios tirosin-kinasa, los cuales son fisiológicos, pueden ser de dos clases: unos que se encuentran como proteínas transmembrana con un sitio extracelular para unión a un ligando y un lugar con acción catalítica intracelular a fin de funcionar como receptores; y otros que no son receptores, no se encuentran unidos a la membrana en su lugar se encuentran en el citosol, el núcleo y en la superficie interna de la membrana plasmática. En las tirosinkinasa, el dominio kinasa, tiene una estructura N-terminal que logra la unión del ATP y el magnesio, y un extremo C-terminal que tiene un asa de activación. Generalmente la tirosin-kinasa dada por el ABL se mantiene inactiva y es activada por señales intracelulares. Los pacientes con patologías oncogénicas puede ocurrir una fusión entre el sitio tirosin-kinasa con su proteína, lo cual promueve la autofosforilación lo cual logra crear sitios de unión anómalos para proteínas, y permitiendo ser independientes de ligando lo que explicaría su actividad continua, aunque sí dependería de ATP (2).

2.1.2 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

En el ciclo de la LMC se presentan tres estadios característicos (2):

1. FASE CRÓNICA:

- a. Clínica: Sintomático (Fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia) o asintomático.
- b. Sangre periférica: Plaquetas normales o aumentadas ($>450.000 \times \text{mm}^3$), leucocitosis neutrofilica, con precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos), Blastos 1-3%, eosinofilia, basofilia. Así mismo también, fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) ausente o disminuida, LDH aumentada e hiperuricemia.
- c. Medula ósea: escasos blastos ($<2\%$) predominio de mielocitos y metamielocitos, hiper celularidad, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie leucopoyética, aumento de la relación M/E (6-15/1). Blastos + Promielocitos (PM) $< 10\%$ de la celularidad total.
Leve aumento de fibras de reticulina en MO.
- d. Fase Crónica Temprana (FCT): después de transcurridos menos de doce meses desde el diagnóstico y no haya recibido tratamiento con la excepción de hidroxurea (1).

2. FASE ACELERADA:

- a. Clínica: Esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento, aumento de fosfatasa alcalina, asociado a fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos.
- b. Sangre periférica: Trombocitopenia (<100.000), anemia y leucocitosis resistentes al tratamiento.
Trombocitosis/trombocitopenia independiente del tratamiento.
Basofilia>20%
Blastos 10% a 19%
- c. Médula Osea: Hipercelular. Blastos 10% a 19% (1).

3. CRISIS BLÁSTICA:

- a. Sangre Periférica y/o Médula Ósea: Blastos mayor o igual a 20% en sangre periférica y/o médula ósea y/o proliferación de blastosextramedulares y/o clusters de blastos en médula ósea definido por biopsia
Pueden presentar distintos fenotipos:

<u>Fenotipo blástico</u>	<u>Prevalencia</u>
Mieloide	60%
Linfoide (mejor pronóstico)	25%
Megacariocítico	10-15%
Eritroide	1%
Mixto	5% (1)

2.1.3 ESTUDIOS CITOGENÉTICOS.

El estudio citogenético presenta una alta especificidad y baja sensibilidad, por lo tanto se recomienda su realización en el momento del diagnóstico y hasta alcanzar la respuesta citogenética completa (RCC). Se debe realizar en médula ósea (1-2ml del primer aspirado) extraída con heparina. En un 95% de los casos logra detectar la t (9; 22) (q34; q11), y el 5% restante puede mostrar variantes de la clásica translocación o cromosoma Ph⁺ enmascarado o críptico. Así mismo si el estudio citogenético se lleva a cabo con fines diagnósticos y se observa el cromosoma Ph⁺ la lectura de 20 metafases es suficiente (1).

En caso de que el cariotipo es normal o hay insuficiente número de metafases, se debería concluir el estudio con FISH y PCR. Y en el caso de que el estudio citogenético es de

seguimiento se deben analizar de 20 a 25 metafases a fin de definir el tipo de respuesta citogenética alcanzado (1).

En la LMC el clon Ph⁺ positivo puede lograr nuevas alteraciones citogenéticas además del clásico cromosoma Ph lo cual se nombra como evolución clonal. Y se ve asociado este mecanismo con la evolución de la enfermedad (1).

2.1.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.

La estratificación permite determinar el riesgo en el momento previo al tratamiento además de ser una ayuda pronóstica (1).

Modelo de Sokal. Es un sistema de puntuación propuesto por Sokal et al en 1984 que discrimina tres grupos pronósticos referidos al tratamiento.

Modelo Hasford. Permite evaluar la supervivencia a los 69 meses (13).

**TABLA No. 1
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LMC (1)**

Modelo	Variables Evaluadas	Estratificación del Riesgo
SOKAL	Edad Esplenomegalia Recuento de plaquetas Blastos	Bajo Intermedio Alto
HASFORD	Edad Bazo Recuento de plaquetas Basófilos Eosinófilos	Bajo Intermedio Alto

2.1.5 TRATAMIENTO.

Según las respuestas dadas por el estudio aleatorizado de imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa selectivo, comparado con Interferon α y bajas dosis de Citarabina (estudio IRIS), se establece a imatinib como tratamiento estándar en pacientes con LGC en fase crónica. El estudio IRIS en su actualización muestra según los resultados iniciales, con una supervivencia libre de progresión del 84% y una supervivencia global del 88% después de 6 años (14).

El Imatinib en una dosis inicial en fase crónica es de 400mg vía oral cada día. Iniciar la dosis con 600 u 800 mg al día, no presenta indicación alguna, ya que se ha mostrado falla de esta superioridad al compararla con 400 mg al día. La hidroxureasa sugiere únicamente como método paliativo en fases iniciales debido a la leucocitosis (14).

Imatinib. Siendo este el primer inhibidor sintético múltiple de tirosin-kinasa (ABL, BCR-ABL, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y c-kit) elaborado para inhibir la proteína de sustrato del BCR-ABL, que ha mostrado eficacia en pacientes con LMC (autorizado por la FDA en mayo del 2001) o tumores gastrointestinales (autorizado por la FDA desde febrero de 2002) (2).

El imatinib en su unión logra en los sitios de unión de ATP, la conformación BCR-ABL kinasa inactivos, alcanzando así una inhibición del crecimiento e induciendo apoptosis de las células que expresan esta conformación. Este medicamento, desde el 2001, para el tratamiento de los pacientes con LMC en fase crónica ha tomado fuerza, a una dosis de 400 mg día, y en fase acelerada y fase blástica tipo mielóide, dosis de 600 mg día cuando ha fallado en estos pacientes el uso del interferón-alfa (2).

Este fármaco posee una rápida absorción, logra unas altas concentraciones posterior a dos horas de su administración por vía oral y posee un metabolismo hepático, a través de citocromo P450 e isoforma CYP 3A4, y en menor medida por otras isoformas. El punto clave en el tratamiento con imatinib es lograr una respuesta hematológica completa (normalización completa del hemograma con disminución en el recuento de leucocitos menor a 10×10^9 , recuento de plaquetas menor a 450×10^9 , ausencia de células inmaduras como mielocitos, promielocitos, o blastos en sangre periférica, y no evidencia de signos o síntomas de enfermedad, con reducción de esplenomegalia) a los tres meses de seguimiento (2).

IRIS, es un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, y cruzado que presentaba los siguientes objetivos: comparar el tiempo hasta el fallo en el tratamiento, así como la supervivencia global en pacientes con leucemia mielóide crónica Filadelfia positiva, fase crónica sin tratamiento previo con imatinib, comparado con interferón alfa combinado con citarabina; comparar calidad de vida y enfermedad y las toxicidades relacionadas en los pacientes tratados con estos dos regímenes; comparar la tasa y la duración de la

respuesta hematológica, y la respuesta citogenética mayor en estos dos grupos de pacientes; comparar la tasa y la duración de la respuesta citogenética mayor, y respuesta hematológica completa en los pacientes cuyo entrecruzamiento los lleva a recibir imatinib o interferón alfa combinado con citarabina; y comparar la tolerabilidad y la seguridad de estos dos regímenes así como la farmacocinética de imatinib en este grupo de pacientes. se realizó usando a los pacientes aleatorizados a uno de dos brazos: I (553 pacientes) estos pacientes recibieron imatinib vía oral una vez al día y II (553 pacientes), quienes recibieron interferón Alfa (IFN-A) subcutáneos diariamente. Así mismo en este grupo los pacientes recibieron citarabina subcutánea diariamente por 10 días al mes. La citarabina fue descontinuada cuando los pacientes alcanzaron respuesta citogenética completa confirmada en dos tomas consecutivas con un rango no mayor a tres meses. Los estudios se repitieron mensualmente en ausencia de progresión a fase acelerada o blástica o toxicidad inaceptable (2).

En algunos casos con pacientes sin respuesta hematológicas completa a los seis meses, ausencia de respuesta citogenética mayor a los dos años o pérdida de la respuesta hematológica completa (sin progresión a fase acelerada o blástica) descontinuaron el tratamiento en el brazo en el que originalmente estaban e iniciaban su tratamiento en el otro brazo. Con una mediana de seguimiento de 60 meses, las tasas acumulativas de respuesta citogenética completa entre los pacientes que reciben imatinib fue de 69 % al mes 12, y 87 % a los 60 meses. Aproximadamente el 7 % de los pacientes progresó a fase acelerada o blástica, y el estimado de sobrevida libre de progresión a los 60 meses, es de 89 % para el grupo de pacientes que recibió imatinib como terapia Inicial (2).

CRITERIOS SEGÚN LOS TIPOS DE RESPUESTA EN FASE CRONICA (14)(1)

TIPO DE RESPUESTA	DESCRIPCIÓN
HEMATOLÓGICA	
Completa	Recuento de Glóbulos Blancos $<10 \times 10^9/L$ Basófilos $<5\%$ Plaquetas $<450 \times 10^9/L$ Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP Ausencia de esplenomegalia
Parcial	Recuento leucocitario normal con persistencia de esplenomegalia o células inmaduras o trombocitosis $< 50\%$ comparado con los niveles antes del tratamiento.

CITOGÉNÉTICA	
Completa	0% células Ph+
Parcial	1 - 35% células Ph+
Menor	36 - 65% células Ph+
Mínima	66 - 95% células Ph+
Nula	96 - 100% células Ph+
MOLECULAR	
Completa	Transcritos indetectables de BCR - ABL por RT – PCR
Mayor	Relación de BCL - ABL a ABL < 0.1% de la escala internacional.

2.2 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Generalmente se emplea el término *cumplimiento* para determinar el grado en el que un paciente sigue las recomendaciones del prescriptor, dicho término ha sido puesto en cuestión, ya que implica que el paciente presenta un rol pasivo en su tratamiento, limitándose únicamente a tomar el medicamento como se lo han prescrito. Y por otro lado, el término *incumplimiento* culpabiliza la falla al seguir las instrucciones médicas por parte del paciente. Por lo anterior se prefiere el término *adherencia*, que establece el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones dadas por el profesional sanitario y acordadas por este y el paciente. Lo cual, da relevancia a la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear un clima de diálogo que mejore la toma de decisiones compartidas (5).

Los fármacos antineoplásicos orales han presentado ventajas en cuanto a costo, comodidad y mejora potencial en la calidad de vida en comparación al tratamiento endovenoso, sin embargo resulta más difícil determinar la adherencia y monitorizar los efectos adversos (6).

Un estudio con el objetivo conocer la adherencia real, fue realizado en España, en pacientes con antineoplásicos orales, a fin de analizar la influencia de las características del paciente y del tratamiento, así mismo identificar motivos de la falta de adherencia, oportunidades de mejora en la atención farmacéutica y evaluar la posible relación adherencia y respuesta al tratamiento. Se analizaron un total de 141 pacientes. En los resultados se obtuvo que un 72% de los pacientes se consideró totalmente adherente, por otro lado en un 28% se detectó algún tipo de no adherencia. El tiempo desde el diagnóstico y la presencia de efectos adversos fueron las variables que afectaron a la adherencia. No fue posible demostrar relación entre adherencia y respuesta al

tratamiento. Dentro de sus conclusiones se determinó que la adherencia al tratamiento antineoplásico oral fue 72%, identificando oportunidades de mejora en la atención farmacéutica dirigidas a potenciar la adherencia de los pacientes y prevenir los efectos adversos (6).

En los pacientes oncológicos, la adherencia al tratamiento antineoplásico oral varía entre 16 y 100%, dependiendo del tratamiento y del método usado en la medida de la adherencia (15). En estas enfermedades la adherencia se ha estudiado principalmente en pacientes con cáncer de mama y terapia hormonal adyuvante como tamoxifeno (con tasas de adherencia que oscilan entre 50-98%), y pacientes con LMC en tratamiento con imatinib, a los que la falta de adherencia se relaciona a la falta de respuesta (8).

Un estudio realizado en Europa, en 87 pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica en tratamiento con imatinib 400 mg/día, con una media de 59.7 meses, alcanzaron una respuesta citogenética completa, con el fin de determinar la adherencia monitorizada durante 3 meses. La adherencia se relacionó con los niveles de respuesta molecular. Dicho estudio concluye que en los pacientes con LMC tratados con imatinib durante varios años, la baja adherencia puede ser la razón principal para no obtener la respuesta citológica completa (9).

Otro estudio también realizado en España correlacionó la adherencia y la toxicidad del tratamiento con inhibidores de tirosin- cinasa en pacientes con diagnóstico de LMC. Fue un estudio observacional retrospectivo de 18 meses de duración (enero 2011-junio 2012) en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMC en tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib. Dentro de las variables empleadas fueron sexo, edad de diagnóstico, años de tratamiento y reacciones adversas. La adherencia se evaluó mediante un sistema combinado dado en un autocuestionario y el registro de dispensaciones. Se tomaron un total de 25 pacientes. El 92.0% experimentaron reacciones adversas a imatinib; 83.3% a dasatinib y 66.7% a nilotinib. La adherencia media fue de 71.3%. Se identificaron como posibles parámetros de falta de adherencia el sexo femenino (55.6% vs. 66.7%, $p = 0.586$), mayores de 50 años (55.6% vs. 83.3%, $p = 0.125$), más de cuatro años de duración de tratamiento (70.0% vs. 57.1%, $p = 0.521$) y la presencia de determinados efectos adversos (trastornos gastrointestinales y dolor

musculoesquelético). Se concluyó que aproximadamente un tercio de los pacientes en tratamiento fueron considerados no adherentes (7).

La buena adherencia al imatinib en pacientes con LMC se relaciona con una reducción sustancial del seguimiento médico y de los costos de servicios de salud asociados a la mala adherencia, factores demográficos y de salud (11).

En la India, en un estudio realizado, se evaluó la adherencia al imatinib determinando las características individuales del paciente, la conducta, y factores psicológicos relacionados al tratamiento que influyen en la adherencia al mismo. Se concluyó que el 75% de la población es adherente. La prevalencia de depresión y depresión moderada - severa, influyen significativamente en la adherencia al tratamiento (12).

En Taiwán, se realizó un estudio similar donde se evaluaron los efectos de la adherencia a largo plazo en tratamiento con imatinib en la respuesta clínica al tratamiento y la mortalidad. Sus resultados fueron una diferencia significativa en la supervivencia a los 4 años ($p = 0.0076$) entre el grupo adherente (91%) con respecto al no adherente (72%). El análisis de regresión logística mostró que la adherencia al imatinib fue el único factor que tuvo un impacto significativamente en la respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor a los 18 meses (10).

Es más prevalente la no adherencia que lo que los pacientes con LMC, médicos y miembros de la familia suelen pensar. Se asocia con una pobre respuesta al tratamiento antineoplásico con imatinib (8).

En el período 2010-2012, en Guatemala se realizó el proyecto de investigación FODECYT 24-2010, "Cuantificación por tiempo real de los distintos transcritos de BCR-ABL y su utilización para el estudio de enfermedad mínima residual en Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloide Crónica", en el cual se tomaron a 30 pacientes con diagnóstico de LMC y que estaban en tratamiento con imatinib o nilotinib; a los cuales les realizaron 4 monitoreos trimestralmente, haciendo un total de 120 determinaciones. En sus conclusiones indican que el 39% de pacientes presentó una respuesta óptima, un 25% presentó una respuesta subóptima al tratamiento, y un 36% tiene fallo al tratamiento. Un 64% alcanzaron una respuesta citológica completa, un 43% tienen una respuesta

molecular mayor y un 36% que presentó fallo al tratamiento no alcanzó respuesta citogenética completa. Los resultados obtenidos en la cuantificación al gen BCR-ABL, comparables con los reportados en estudios similares; en cuanto a la edad, la edad media en Guatemala es menor de 39 años, menor que la reportada en el resto de países, en donde la incidencia oscila entre de los 50 - 60 años (16).

El estudio “Detección de mutaciones en el gen quimérico BCR-ABL1, como causa al tratamiento con imatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica” realizado por parte de INVEGEM, en Guatemala en el año 2014, la finalidad era detectar la presencia de mutaciones en el gen BCR-ABL1 en pacientes con LMC que no han alcanzado una respuesta óptima al tratamiento con imatinib. Se tomaron a 30 pacientes que no habían alcanzado una respuesta citológica completa como candidatos para evaluar mutaciones. Se encontró a tres pacientes con mutaciones, las cuales fueron: G250E, E453K y la T315I. Lo reportado en otros países, según la frecuencia de mutaciones (4%) de Guatemala es muy poca. Y en otros países se reporta hasta un 50% de mutaciones como causa de resistencia. Recomiendan que este aspecto debe estudiarse con mayor profundidad en futuros estudios. Una de las causas de esta baja frecuencia, puede ser que los pacientes tengan una baja adherencia al tratamiento, y por ello presenten porcentajes de BCR-ABL 1 que corresponden a fallo de terapia, pero en realidad reflejen la toma de medicamento por parte de los pacientes (17).

2.2.1 EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA.

El paciente generalmente puede dar directamente los datos de su comportamiento en cuanto la adherencia mediante diversas fórmulas. Una empleada con frecuencia en los ensayos clínicos controlados es la del retorno de los envases o blisters. El recuento de los comprimidos no utilizados determinará el porcentaje de cumplimiento en un periodo establecido. Sin embargo éste es un procedimiento que no puede asegurar si el paciente se ha tomado la medicación de forma correcta y a la hora prescrita. Además tampoco se puede asegurar que el paciente retorne todos los envases con comprimidos no utilizados, por lo que entre los pacientes con bajo cumplimiento el recuento de comprimidos es sospechosamente erróneo (18).

Otro sistema utilizado con frecuencia es la información proporcionada por el propio paciente o patient-self-report que relaciona dos tipos de preguntas referidas a la dificultad y a los comprimidos olvidados en el último mes. El cumplimiento se valora mediante la fórmula: $30 \text{ comprimidos olvidados} \times 100$ (18).

También es útil emplear el cuestionario de cumplimiento preguntando: ¿está el paciente siguiendo el tratamiento?, y si no lo hace, ¿cuál ha sido la razón para el abandono? Finalmente el cuestionario de forma autorreferida más utilizado es el de Morisky-Green validado en su versión española. Este es un cuestionario que se ha utilizado en numerosos estudios de adherencia de fármacos antihipertensivos y antirretrovirales para SIDA. Así mismo también en osteoporosis en algunos estudios se ha empleado para demostrar la efectividad de diversos métodos para incrementar la adherencia al tratamiento (18).

CUESTIONARIO DE MORISKY - GREEN

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?
2. ¿Toma la medicación a la hora indicada?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?
4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?

2.2.2 FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA

Los factores que pueden influir en la falta de adherencia a un tratamiento crónico pueden ser diversos. Lo cual es un problema complejo, influido por múltiples factores. Para abordarlo, la clave está en identificar cuáles son estos factores, lo que permitirá diseñar estrategias de ayuda individuales.

En un estudio realizado en la India, sobre los factores que influyen en la adherencia al tratamiento con imatinib, intentaron explorar los diferentes motivos de la no adherencia para ello evaluaron la edad, el sexo, el estado económico y la puntuación de Sokal. Tomando dichas características individuales del paciente y los factores psicológicos que influyen en la adhesión. La mayoría de los encuestados eran hombres (63%) y la

edad media fue de 41.08 años (rango 18-70) y la duración media del tratamiento con imatinib fue de 30 meses (rango 3- 101) (12).

Con respecto al factor edad, existe evidencia contradictoria en la literatura que correlacione si influye en la adherencia en pacientes con LMC. Un estudio de 87 pacientes de Marin y colaboradores demostró que los pacientes más jóvenes tienen menor tasa de adherencia mientras que los pacientes mayores con una mediana de edad de 53,8 años tenían una tasa de adherencia mayor o igual al 90%; así mismo los pacientes jóvenes también presentaban mayor prevalencia de trastornos psicológicos como depresión (12). Sin embargo otros estudios mencionan que los pacientes con mayor falta de adherencia son mayores de 40 años dado que suelen presentar mayores complicaciones, con seguros médicos con menores coberturas para dichas complicaciones por estadías hospitalarias más prolongadas, que representan mayores costos (11).

Un estudio realizado en Estados Unidos en 267 pacientes mostró adherencia a estar influenciado por el género, la no adherencia fue significativamente mayor en las mujeres. El estudio ADAGIO muestra que pacientes de sexo femenino y aquellos con alta complejidad del cáncer presentaron el doble de probabilidades de interrumpir el tratamiento (8). Sin embargo otros estudios demuestran que la diferencia en géneros no es significativa (12).

Otras literaturas también mencionan que el comportamiento de adherencia es influenciado no solo por características del paciente sino que también por el clínico y el sistema sanitario; sin embargo los factores económicos y sociales, suelen prevalecer a estos (8).

En la sociedad guatemalteca hay notables contrastes entre el mundo rural y urbano, y entre las diferentes clases económicas, así mismo hay fuertes discrepancias de género, visible en la condición subalterna de la mujer. Según una propuesta de índice para realizar estratificación social a partir de datos estadísticos de la ENCOVI; se elaboró un texto presentado internacionalmente del PNUD, el cual muestra según el ingreso per cápita las estratificaciones económicas según los ingresos monetarios; con lo cual se recalca que los estratos más bajos serán los que menos acceso a salud disponen y así mismo los que más complicaciones en tratamientos crónicos pudiesen presentar (19). El

costo aproximado de un tratamiento con imatinib es de aproximadamente \$30,000 a \$40,000 por año, costo difícil de cubrir por estratos económicos bajo (11).

Con respecto al grado de escolaridad, algunos estudios muestran que la mayoría de los pacientes con mayor problema en la adherencia tienen un grado académico mayor que primaria (12).

Un efecto adverso es definido, según la organización mundial de la salud, como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento. La no adherencia al tratamiento con imatinib puede ser consecuencia de los efectos adversos del fármaco. Dentro de los efectos adversos, diferentes a la toxicidad hematológica, asociados al imatinib se han descrito edema superficial (60%), náusea (50%), calambres musculares (49%), dolor musculoesquelético (47%), diarrea (45%), reacciones cutáneas (40%), fatiga (39%), cefalea (37%), dolor abdominal (37%), dolor articular (31%).

En un estudio donde se evaluó la adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinkinasa en leucemia mieloide crónica, se identificó como posible parámetro de falta de adherencia la presencia de determinados efectos adversos (trastornos gastrointestinales y dolor musculoesquelético).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMARIO

- 3.1.1 Describir la adherencia al tratamiento con imatinib y factores asociados, en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica que asisten a la Consulta Externa de Hematología del Hospital General San Juan de Dios.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo transversal.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA:

4.2.1 Población: Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, en tratamiento con imatinib en la Consulta Externa de Hematología del Hospital General San Juan de Dios.

4.2.2 Muestra: Se entrevistó a 122 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con imatinib seleccionados en forma consecutiva; de marzo a junio de 2017; se excluyeron tres por no querer participar o por datos insuficientes. No fueron incluidos 36 pacientes que no acudieron a su cita.

4.3 SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO:

4.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, en tratamiento con imatinib, que asistieron a evaluación a la Consulta Externa de Hematología del Hospital General San Juan de Dios, de marzo a junio 2017.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio.

4.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que no se presenten a su cita en la Consulta Externa.
- Pacientes que no proporcionaron los datos completos requeridos en la boleta de recolección de datos
- Pacientes que presentaran limitación física (por ejemplo afasia de Broca o Wernicke) y/o mental que impidió el interrogatorio.

4.4 VARIABLES ESTUDIADAS:

- Adherencia al tratamiento
- Edad
- Sexo
- Residencia
- Escolaridad
- Estrato económico
- Número de medicamentos consumidos
- Tiempo de consumo de imatinib
- Efecto adverso asociado al imatinib

4.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medida
Adherencia al tratamiento	Grado en el que el actuar del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente.	De acuerdo al Test de Morisky-Green se clasificó al paciente en: <ul style="list-style-type: none"> • Adherente al tratamiento. • No adherente al tratamiento. 	Cualitativa	Nominal	-Sí (adherente) -No (no adherente)
Características Asociados	Edad Es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido una persona.	Edad en años referida por el paciente.	Cuantitativa	Razón	-Años
	Residencia Estar establecido en un lugar.	Se preguntó en qué departamento está la residencia actual, se clasificó la ubicación de la misma en: Capital: Guatemala. Interior: Alta Verapaz, Baja Verapaz, Chiquimula, El Progreso, Izabal, Zacapa, Jutiapa, Jalapa, Santa Rosa, Chimaltenango, Sacatepéquez, Escuintla, Quetzaltenango, Retalhuleu, San Marcos, Suchitepéquez, Sololá, Totonicapán, Huehuetenango, Quiché, El Petén.	Cualitativa	Nominal	- Capital. - Interior.

<p>Escolaridad</p> <p>Tiempo durante el que una persona asiste a un centro de enseñanza.</p>	<p>Número de años de estudios acumulados que aprobó el sujeto de estudio.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>-Años</p>
<p>Estrato económico</p> <p>Clase económica a la que pertenece una persona de acuerdo a su ingreso económico.</p>	<p>Se preguntó el ingreso económico mensual y se dividió entre el número de habitantes. El promedio de ingreso "per cápita" se catalogó de la siguiente manera:</p> <p>Q 121.90: Muy bajo (\leq Q 150) Q256.15: Bajo (Q 151 a Q 500) Q634.38: Medio - bajo (Q 501 a Q 1000) Q1,558.81: Medio (Q 1001 a Q 3000) Q4658.67: Alto (\geq Q3001)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>-Muy bajo -Bajo -Medio bajo -Medio -Alto</p>
<p>Número de medicamentos consumidos</p>	<p>Número de fármacos que el paciente consumió (además del imatinib), a causa de otras enfermedades.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Número de medicamentos</p>
<p>Tiempo de consumo de imatinib</p>	<p>Número de años que el paciente tenía de consumir imatinib.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>-Años.</p>
<p>Sexo</p>	<p>Sexo al que el paciente pertenecía: masculino o femenino.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>-Masculino -Femenino</p>
<p>Efecto adverso asociado al imatinib</p>	<p>Cualquier respuesta que percibió el paciente como nociva, no intencionada y que se producía a dosis habituales del imatinib (por ejemplo: edema, náuseas, calambres, dolor musculoesquelético, diarrea, reacciones cutáneas, fatiga, cefalea, dolor abdominal, dolor articular).</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>- Sí (sí presentó) - No (no presentó)</p>

4.6 INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6.1 Técnica: encuesta estructurada. (Ver anexos)

4.6.2 Instrumento: La adherencia al tratamiento se evaluó con base al cuestionario de Morisky-Green, para el cual las respuestas correctas fueron:

- ¿Se olvida alguna vez de tomar el imatinib? **NO**
- ¿Toma el imatinib a la hora indicada? **SÍ**
- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el imatinib? **NO**
- Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el imatinib? **NO**

Con una respuesta incorrecta se clasificó como **NO** adherente, de lo contrario adherente.

4.7 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

En la Consulta Externa de Hematología se tiene registrado a 158 pacientes con LMC tratados con imatinib y se citan cada tres meses para seguimiento. Por lo que se planteó hacer el estudio en cuatro meses para cubrir al 100%. De marzo a junio de 2017 se entrevistó a 122 pacientes y se excluyeron a tres por no colaborar o datos incompletos; no acudieron a su cita 36 pacientes. Se informó a los participantes sobre los objetivos y la contribución de su participación, se solicitó consentimiento informado. Posterior a ello se realizó entrevista directa y se registró los datos en el instrumento de recolección de datos.

4.8 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS

Se ingresó y validó (doble ingreso) en el programa Epi-Info™ 3.5.4. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias simples y porcentajes, las variables cuantitativas se usó mediana debido a la distribución no normal. Para la relación de variables cualitativas se usó prueba de Fisher y para las cuantitativas Wilcoxon, se consideró diferencia significativa si $p < 0.05$.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación tomó en cuenta los siguientes puntos:

- Antes de llenar el cuestionario se leyó la hoja de información para el paciente y se llenó el consentimiento informado.

- De acuerdo a los tres principios fundamentales de la ética en investigación con personas, los cuales son: autonomía, beneficencia y justicia, estos principios individuales y colectivos se respetaron a cabalidad, se solicitó consentimiento informado para cada participante.
- Debido a la metodología que se utilizó para la obtención de los datos a través de entrevista directa, este estudio en humanos es categoría I o sin riesgo.
- La medida que se tomó para mantener el anonimato de las respuestas que en el instrumento de recolección de datos se obtuvieron, fue que no se contó con el nombre del paciente dentro de dicho documento.

V. RESULTADOS

Se estudiaron 119 pacientes, el 62.20 % (n = 74) eran mujeres, la mediana de la edad fue 50 años, el 60.50% (n = 72) procedía del interior del país, la mediana de escolaridad según años aprobados fue de 6 años y el 52.10% (n = 62) era de estrato económico medio (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales

Características	No.	(%)
Edad* en años		50 (12 - 82)
Sexo		
	Masculino	45 (37.80)
	Femenino	74 (62.20)
Residencia		
	Capital	47 (39.50)
	Interior	72 (60.50)
Escolaridad años*		6 (0 - 16)
Estrato económico		
	Muy bajo	5 (4.20)
	Bajo	3 (2.50)
	Medio-bajo	16 (13.40)
	Medio	62 (52.10)
	Alto	33 (27.70)

* Mediana

La mediana del tiempo de consumo de imatinib fue de 5 años; 92.44% (n = 110) refirió haber presentado algún efecto adverso al imatinib y el más frecuente fue náusea con 31.73%; el 28.60% (n = 34) tomaba otro medicamento además de imatinib y de estos el 58.82% (n = 20) consumía sólo un medicamento además del imatinib. El 54.60% refirió haber suspendido en algún momento el imatinib y el motivo principal fue por comprar de otro medicamento (Tabla 2).

Tabla 2. Consumo de imatinib, efectos adversos y motivo de suspensión del tratamiento

Características	No.	(%)
Tiempo* en años de consumo de imatinib		5 (< 1 – 15)
Efectos adversos al imatinib		
Náusea	73	(31.73)
Calambres	34	(14.78)
Diarrea	30	(13.04)
Edema	28	(12.17)
Cefalea	23	(10.00)
Dolor articular	18	(7.82)
Reacción cutánea	11	(4.78)
Dolor abdominal	7	(3.04)
Otro	6	(2.60)
Toma de otros medicamentos además del imatinib		
Sí	34	(28.60)
No	85	(71.40)
Número de medicamentos que consume además de imatinib		
1	20	(58.82)
2	8	(23.53)
3	6	(17.65)
Suspensión de imatinib en algún momento		
Sí	65	(54.60)
No	54	(45.40)
Motivos de suspensión de imatinib		
Compra de otros medicamentos	34	(33.66)
No había en farmacia	18	(17.82)
Indicación médica	15	(14.85)
Efecto adverso	13	(12.87)
Embarazo	4	(3.96)
Falta de dinero	3	(2.97)
Otros	14	(13.86)

* Mediana

Con respecto a la adherencia al tratamiento con imatinib según el cuestionario de Morisky – Green, el 50.40% (n = 60) fue no adherente al tratamiento. Los motivos principales para la no adherencia fueron: olvidar tomar en algún momento el tratamiento y por sentirse bien deja alguna vez de tomar el imatinib (Tabla 3).

Tabla 3. Respuestas al cuestionario Morinsky - Green

	Respuestas			
	Sí		No	
	No.	(%)	No.	(%)
1 ¿Se olvida alguna vez tomar el imatinib?	47	(39.5)	72	(60.5)
2 ¿Toma el imatinib a la hora indicada?	116	(97.5)	3	(2.5)
3 Cuando se encuentra bien, ¿Deja alguna vez de tomar el imatinib?	65	(54.6)	54	(45.4)
4 Si alguna vez se siente mal ¿Deja de toma el imatinib?	15	(12.6)	104	(87.4)

Al relacionar las características de los pacientes con la adherencia al tratamiento, se halló que en los que residían en la capital el 53.19% fueron no adherentes, mientras que en los del interior el 48.61% ($p = 0.017$). Con las características restantes no se encontró diferencias significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas y adherencia al tratamiento

Características	Adherencia al tratamiento				Valor p
	Sí (N = 59)		No (N= 60)		
	No.	(%)	No.	(%)	
Edad* en años	50		42		0.887
Sexo					
	Masculino	24 (53.33)	21 (46.67)		0.527
	Femenino	35 (47.30)	39 (52.70)		
Residencia					
	Capital	22 (46.80)	25 (53.19)		0.017
	Interior	37 (51.39)	35 (48.61)		
Escolaridad* (años)	6		8		0.161
Estrato económico					
	Muy bajo	3 (60)	2 (40)		0.443
	Bajo	3 (100)	0 (0)		
	Medio-Bajo	8 (50)	8 (50)		
	Medio	28 (45.16)	34 (54.84)		
	Allto	17 (27.42)	16 (25.80)		
Años* de consumo de imatinib	60		60		0.968

* Mediana

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En este estudio se encontró que la mitad de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) tratados con imatinib no son adherentes al tratamiento y la característica que se encontró como posiblemente asociada a ello fue ser residente en la ciudad capital. La mayoría indicó haber suspendido el tratamiento con imatinib en algún momento y el principal motivo de ello fue la compra de otros medicamentos. Se documentó además que la mayoría de los pacientes presentó efectos adversos asociados al imatinib y el más frecuente fue náusea. La importancia que tienen estos resultados es que la no adherencia al tratamiento con imatinib puede ser una causa importante para no obtener respuesta hematológica, citogenética y molecular en LMC (9,10).

En los pacientes con cáncer en general, la adherencia al tratamiento antineoplásico oral oscila entre 16 y 100%, dependiendo del tratamiento y del método empleado para medir la adherencia (15). En los pacientes con cáncer de mama y terapia hormonal con tamoxifeno en los que se ha estudiado la adherencia, se encuentran tasas de adherencia entre el 50 a 98%; mientras que en pacientes con LMC tratados con imatinib se describe que la falta de adherencia se asocia a falta de respuesta (8). Algunos estudios comparan la asociación entre la adherencia y la respuesta citológica y/o molecular concluyendo que existe una relación directamente proporcional entre las variables, es decir a mayor adherencia mayor respuesta al tratamiento (8–10). La aplicación de métodos directos para evaluar la respuesta al tratamiento resulta en un largo período de tiempo, existiendo la posibilidad que se pierda el seguimiento de los pacientes a largo plazo.

Para la evaluación de la adherencia se empleó el cuestionario de forma autorreferida más utilizado, Morisky-Green ya que en comparación con otros métodos es breve, fácil de aplicar y presenta la ventaja que proporciona información sobre las causas del incumplimiento. Las principales respuestas que permitieron evaluar la no adherencia en el estudio fueron: olvidar tomar en algún momento el tratamiento, que el olvido se presenta a por encontrarse bien. Este procedimiento es un método muy fiable si el paciente se confiesa mal cumplidor y, por tanto, poseen un alto valor predictivo positivo y alta especificidad (5) (18).

En estudio previo sobre los determinantes para la no adherencia al uso del imatinib en LMC, se encontró la edad, sexo masculino, la duración del tratamiento con imatinib y el estado

funcional del paciente (8). Sin embargo, en dicho estudio no incluyeron lugar de residencia que es la única variable que resultó estadísticamente significativa en el presente estudio como posible característica asociada a la no adherencia. Según los datos obtenidos en esta investigación, el residir en la ciudad capital puede ser un factor para la no adherencia; aunque este dato puede estar sesgado, ya que posiblemente los pacientes no indiquen con veracidad su residencia real.

Otras publicaciones han encontrado que el ingreso económico es importante para la adherencia al tratamiento (12). En este estudio, el estrato económico no fue una característica con significancia estadística para la no adherencia, sin embargo sí fue motivo por el cual varios pacientes indicaron que suspendieron temporalmente el tratamiento, pues preferían comprar otros medicamentos en lugar del imatinib, dado que éste en el mercado tiene un costo muy alto cuando no es proporcionado de forma gratuita, gracias al programa de apoyo que existe para pacientes con LMC.

Es conocido que los inhibidores de tirosin - kinasa como el imatinib presentan efectos adversos importantes, dichos efectos son causa de la no adherencia al tratamiento. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran trastornos gastrointestinales y músculo esqueléticos (7). Sin embargo, en este estudio la aparición de efectos adversos no comprometió la adherencia al tratamiento. Es difícil atribuir un efecto adverso a un fármaco cuando se toma más de un medicamento por otras comorbilidades asociadas, dado que la mayoría de efectos adversos son síntomas no específicos.

Dentro de las limitantes que tuvo este estudio se encuentran que hubo pacientes con diagnóstico de LMC y tratamiento con imatinib, que no acudieron a su cita y no pudieron ser incluidos en el estudio por la metodología de entrevista directa del mismo.

Esta investigación concluyó que la mitad de los pacientes tratados en el Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de LMC en tratamiento con imatinib son no adherentes y la única característica posiblemente asociada a la no adherencia fue residir en la ciudad capital.

6.1 CONCLUSIONES

- El 50.40% de los pacientes tratados en el Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de LMC en tratamiento con imatinib son no adherentes al tratamiento.
- La única característica posiblemente asociada a la no adherencia fue residir en la ciudad capital.
- La aparición de efectos adversos por el tratamiento con imatinib no comprometió la adherencia al tratamiento.
- Los efectos adversos por imatinib más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales y músculo esqueléticos.
- El estrato económico no fue una característica con significancia estadística para la no adherencia.

6.2 RECOMENDACIONES

AL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS Y UNIDADES DE HEMATOLOGÍA DE OTRAS INSTITUCIONES:

- Realizar sesiones secuenciales de educación al paciente.
- Resolver dudas e inquietudes durante el curso del tratamiento.
- Proporcionar a lo largo del tratamiento información oral y escrita sobre el medicamento y sus efectos adversos.
- Posterior a proporcionar educación al paciente realizar cuestionarios aptos según el nivel académico del paciente para analizar el grado de conocimiento que el paciente tiene sobre su enfermedad, tratamiento y efectos del mismo.
- Selección de métodos para evaluar el incumplimiento que sean sencillos, eficaces y rápidos.
- Informar al paciente de las repercusiones de la no adherencia al tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beligoy L, Bordone J, Conti R, Freitas J, Larripa I, Milone J, et al. Leucemia Mieloide Crónica. Soc Argentina Hematol [Internet]. 2012;1:28. Available from: http://www.sah.org.ar/docs/203-230.4.SAH_GUIA2012_LeucemiaCronica.pdf
2. Morales C, Torres V, Valencia JE, Ribón G, Manrique RD. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. Revista CES MEDICINA [Internet]. 2010;16(30):1–22. Available from: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/1053>
3. Saglio, G; Shah N. Leucemia mieloide (mielógena) crónica. Am Cancer Soc [Internet]. 2015;1:48. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002304-pdf.pdf>
4. Carretero M. Medicamentos de vanguardia, Imatinib. Actual científica Medicam Vanguard [Internet]. 2005;24:106–8. Available from: www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13042376-S300?Similares
5. Agierrezabala, José Ramón; Aguado, Miriam; Aizpurua, Iñigo; Alfonso, Iciar; Armendáriz, María; Barrondo, Sergio; Bengoa A. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Inf Farmacoter la Comarc [Internet]. 2011;19(1):1–6. Available from: www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/.../infac_v19_n1.pdf?
6. Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Pineiro-Corrales G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. Farm Hosp [Internet]. 2014;38(6):475–81. Available from: http://www.sefh.es/fh/142_FHVOL38N6_05.pdf
7. González Rosa V, Gutiérrez Nicolás F, Gavira Moreno R, Viña Romero MM, Moreno Carvajal MT, Gázquez Pérez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. Farm Hosp [Internet]. 2013;37(6):434–40. Available from: http://www.sefh.es/fh/136_Vol37n6002.pdf
8. Noens L, Lierde M Van, Bock R De, Verhoef G, Zachée P, Martiat P, et al. therapy in patients with chronic myeloid leukemia : the ADAGIO study Prevalence , determinants , and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia : the ADAGIO study. Blood J [Internet]. 2014;113(22):5401–11. Available from: www.bloodjournal.org
9. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol

- [Internet]. 2010;28(14):2381–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385986>
10. Chen T-C, Chen L-C, Huang Y-B, Chang C-S, Chen T-C, Huang ÁY-B, et al. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014;36:172–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24242992>
 11. Halpern, Rachel; Barghout, Victoria; Zarotsky, Victoria; Williams D. Costs and Utilization Associated with Imatinib. *Health Econ* [Internet]. 2009;16(5):215–23. Available from: http://turner-white.com/pdf/jcom_may09_myeloid.pdf
 12. Kapoor J, Agrawal N, Ahmad R, Sharma SK, Gupta A, Bhurani D. Factors influencing adherence to Imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients: A Cross-Sectional Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2015;7(1):2015013. Available from: http://www.mjhid.org/index.php/mjhid/article/view/2015.013/html_11
 13. Bernal, Luis Palomera; Castellano, Pilar Giraldo; Franco García ME. Guía clínica de actuación en LMC [Internet]. Primera. Ballesteros F, editor. Zaragoza, España: Imprenta Iburgüen, S.C.; 2003. 35 p. Available from: http://www.fehha.org/pub/publicaciones/docs/guia_LMC.pdf
 14. Méndez JRL, Ceballos EC, Salazar GG, Alfaro CC, Pérez CM, Tovar JO, et al. Onco-Guía: Leucemia Granulocítica Crónica. *Oncoguía* [Internet]. 2012;1:108–10. Available from: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1327325605.pdf>
 15. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2009;59(1):56–66. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20004/pdf>
 16. Carranza C. Cuantificación por pcr en tiempo real de los distintos transcritos de bcr-abl y su utilización para el estudio de enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica. *Proy FODECYT No 24-2010* [Internet]. 2012;1(24):182. Available from: [www.sah.org.ar/.../09 - Cuantificacion de transcritos.pdf?](http://www.sah.org.ar/.../09 - Cuantificacion de transcritos.pdf)
 17. Carranza C, Alvarez D. Detección de mutaciones en el gen quimérico BCR-ABL1 , como causa de resistencia al tratamiento con Imatinib ; en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Dir Gen Investig DIGI-USAC* [Internet]. 2014;1:79. Available from: <http://digi.usac.edu.gt/bvirtual/informes/puiis/INF-2014-26.pdf>.
 18. Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. Tools to measure treatment

adherence. *An Med Interna* [Internet]. 2007;24(3):138–41. Available from:
<http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v24n3/revision1.pdf>

VIII. ANEXOS

8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INFORMACIÓN A PACIENTE:

El Dr. Jorge Estuardo Aceituno Melgar y Jeniffer Pamela de la Cruz Quiñónez, Residentes de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, actualmente se encuentran realizando la investigación titulada ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Se invita a formar parte del estudio a pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica que consumen imatinib, que asisten a la consulta externa de Hematología del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses octubre a diciembre del año 2016.

Con base a la información proporcionada, se podrá establecer la adherencia y los factores asociados a la adherencia al tratamiento con imatinib. Los datos brindados por el paciente serán confidenciales, en ningún momento se verá afectado por los resultados de la investigación.

El procedimiento que se llevará a cabo es el siguiente:

- Se realizará la entrevista directa con la cual se llenará el cuestionario.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar como si no, continuarán todos los servicios que recibe en esta Institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

He sido invitado/invitada a participar en la investigación "ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA". Entiendo cómo se llevará a cabo la investigación.

He leído o me han leído la información proporcionada y la he comprendido. He tenido la oportunidad de preguntar por más información y se me han aclarado dudas sobre la misma. ACEPTA voluntariamente participar en esta investigación como paciente y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento, sin ser afectado de ninguna manera en la atención que se me brinda en el Hospital General San Juan de Dios.

Yo, _____ de _____ años de edad, identificándome con carné del Hospital General San Juan de Dios número _____, autorizo la participación voluntaria en el estudio que forma parte del trabajo de investigación del Dr. Jorge Estuardo Aceituno Melgar y la Dra. Jeniffer Pamela de la Cruz Quiñónez.

Por lo anterior expuesto, firmo a continuación (firma o huella digital):

Guatemala, _____ de _____ de 2017.

HC: _____

Iniciales: _____

Investigador: _____

Código No. _____

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTE

1. Edad: _____ años
2. Género: _____ Masculino
_____ Femenino
3. Escolaridad: _____ años aprobados
4. Departamento de Residencia:

5. Número de personas que integran la familia:
_____ personas (incluido el o la paciente).
6. Ingreso económico mensual
_____ Quetzales
_____ Per cápita (**USO EXCLUSIVO INVESTIGADOR**)
_____ Estrato Socio-económico (**USO EXCLUSIVO INVESTIGADOR**)
5. ¿Toma algún medicamento diferente al imatinib? 5.1. ¿Cuánto tiempo tiene de tomar imatinib?
_____ Sí _____ Meses
_____ No
6. Si la respuesta anterior fue sí, indique el número de medicamentos:
_____ Medicamentos
7. ¿Ha dejado de tomar el imatinib en algún momento?
_____ Sí
_____ No
8. Si la respuesta anterior fue sí, ¿Por qué?
_____ Falta de dinero
_____ Decidí comprar otros medicamentos
_____ No había en la farmacia
_____ Indicación médica
_____ Efecto adverso. ¿Cuál? (Marque con una X)
- Edema
 - Náusea
 - Calambres
 - Diarrea
 - Reacción cutánea
 - Fatiga
 - Cefalea
 - Dolor abdominal
 - Dolor articular
- Otro: _____

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Pregunta	Sí	No
¿Se olvida alguna vez de tomar el Imatinib?		
¿Toma el Imatinib a la hora indicada?		
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el imatinib?		
Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el imatinib?		

PERMISO DE AUTOR

Los autores conceden permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “ADHERENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.