



Universidad Veracruzana

UNIVERSIDAD VERACRUZANA



HEALTHCARE Y SEGURIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION VERACRUZ NORTE. VERACRUZ, VERACRUZ
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 14
CENTRO MEDICO NACIONAL "ADOLFO RUIZ CORTINES"

"APEGO AL TRATAMIENTO ORAL CON IMATINIB Y FACTORES
ASOCIADOS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
IMSS NO. 14."

TESIS

PARA OBTENER EL POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dra. Karina Guadalupe Bastida Hernández.

ASESOR CLÍNICO: DR. MARIO ALBERTO MARTINEZ RAMÍREZ.

ASESOR METODOLÓGICO: LIC. MIGUEL ÁNGEL PEDRAZA ZÁRATE.

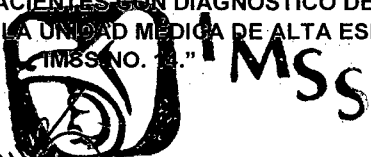
Veracruz, Ver., Febrero del 2014.



2014

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION VERACRUZ NORTE. VERACRUZ, VERACRUZ
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 14
CENTRO MEDICO NACIONAL "ADOLFO RUIZ CORTINES"**

**"APEGO AL TRATAMIENTO ORAL CON IMATINIB Y FACTORES
ASOCIADOS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**



Kier
DRA. KARINA GUADALUPE BASTIDA PEÑANDEZ
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO GRADO DE LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**DIRECCION DE EDUCACION
INVESTIGACION EN SALUD
VERACRUZ, VFR**

[Signature]
DR. LUIS PEREPA TORALES
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

[Signature]
DR. GUSTAVO MARTÍNEZ MIER
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

[Signature]
DRA. ROCIO QUIROZ MORENO
JEFA DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

[Signature]
LIC. EN NUTRICIÓN MIGUEL ANGEL PEDRAZA ZARATE
ASESOR METODOLÓGICO

[Signature]
DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO

**No. DE REGISTRO DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN
R-2013-3001-73**



2014

Carta Dictamen

Página 1 de 1

MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud,
Gobernación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3001
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES NO. 14, CENTRO MEDICO NACIONAL LIC. ADOLFO RUIZ CORTINES, VERACRUZ,
NORTE

FECHA 23/12/2013

LIC. MIGUEL ANGEL PEDRAZA ZÁRATE

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"Apego al tratamiento oral con imatinib y factores asociados en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica de la Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS No. 14."

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3001-73

ATENTAMENTE

DR. MARIO RAMÓN MUÑOZ RODRÍGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3001

IMSS

SEGURIDAD Y SERVIDAD SOCIAL



ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	5
Antecedentes científicos.....	6
Material y métodos	11
Resultados	14
Tablas y gráficos.....	17
Discusión	25
Conclusiones	28
Referencias bibliográficas.....	29
Anexos	31
Agradecimientos	33

RESUMEN:

OBJETIVO: Evaluar el porcentaje de apego al tratamiento oral con imatinib en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica de la Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS No. 14.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, prospectivo, descriptivo y observacional, periodo; septiembre de 2012 a febrero 2013, se evaluaron 49 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica seguimiento en consulta externa de hematología de la UMAE IMSS No 14, y que recibieron al menos 30 días de tratamiento con imatinib y aceptaron participar en el estudio.

RESULTADOS: De los 49 pacientes con LMC la frecuencia de hombres y mujeres fue de 27 y 22 sujetos respectivamente; la media de edad fue de 53.1 ± 13.74 años. La media de puntaje del Test de Morisky Green para apego a tratamiento fue de 10.61 ± 2.03 , la prevalencia de apego a tratamiento con Imatinib fue 61.22%. La edad del paciente y el nivel socioeconómico fueron variables que se correlacionaron directamente con el apego al tratamiento, así como también el olvido de la dosis y el haber presentado algún efecto adverso ($p < 0.05$). Variables como el género, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de residencia, tiempo de diagnóstico de LMC y tiempo de tratamiento con imatinib no mostraron diferencias estadísticas.

CONCLUSIONES: La prevalencia de apego al tratamiento con Imatinib fue de un 61%. Factores influyentes al tratamiento con Imatinib en pacientes con LMC son: edad del paciente, nivel socioeconómico, el olvido de la toma de alguna dosis, la suspensión de alguna dosis por alguna razón diferente al olvido, y la presencia de efectos adversos ligados al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Imatinib, Apego al tratamiento, Leucemia mieloide crónica.

INTRODUCCION:

Los inhibidores de la tirosina cinasa han atestiguado en la última década el tratamiento exitoso de enfermedades crónicas, y la leucemia mieloide crónica (LMC) ha sido una de las enfermedades de las cuales se ha tenido mayor beneficio terapéutico, especialmente en el caso de Imatinib.

El estudio de adherencia al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa en general es un tema relativamente nuevo. Existen estudios precedentes en la evaluación de apego al tratamiento en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas como diabetes o hipertensión arterial, e incluso en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, sin embargo son muy pocos los estudios que se han realizado en cuanto a apego al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, específicamente imatinib, en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) de poblaciones Europeas, pero no existe evidencia publicada en población latinoamericana y/o mexicana que evalúe este fenómeno.

En dichos estudios se ha visto que la adherencia al tratamiento se ve influida por situaciones de índole social y económico e incluso intrínsecas al tratamiento (como efectos adversos), así como en otros estudios se ha visto el impacto negativo de la pobre adherencia sobre los costos en salud, respuesta subóptima al tratamiento, resistencia al tratamiento e incluso recaída de la enfermedad.

Es por ello que se ha decidido la realización de este trabajo, cuyo objetivo es evaluar mediante el cuestionario de Morisky Green modificado el apego a tratamiento con Imatinib en pacientes con LMC y los factores que influyen en el mismo.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un enfermedad de las células madre hematopoyéticas, que se origina partir de la translocación t(9:22)(q34;q11), conocida como cromosoma Filadelfia (1) el cual resulta de la formación del oncogén BCR-ABL de la yuxtaposición del gen ABL del cromosoma 9 y el gen BCR del cromosoma 22. Diversos estudios sobre BCR-ABL han conducido hacia métodos más sensibles para detectar enfermedad residual y con alto valor pronóstico, así mismo para desarrollar terapias "blanco" dirigidas a inhibir la actividad anormal de la tirosina cinasa resultante de la actividad del la fusión BCR-ABL (2).

El Imatinib es una droga de molécula pequeña, cuya acción radica en localizar e inhibir la tirosina cinasa BCR-ABL por unión competitiva en el sitio de enlace ATP. En los pacientes de reciente diagnóstico en fase crónica de LMC, el tratamiento con imatinib tiene un alto grado de remisión citogenética (más del 87% en el estudio IRIS) y remisión molecular con cantidades bajas o indetectables de la mutación BCR-ABL.(3)

Desde la introducción del inhibidor de la tirocina cinasa imatinib, el pronóstico de la LMC ha cambiado drásticamente. Hoy en día, la supervivencia esperada a 5 años es de al menos 88% en estos pacientes tratados en la primera fase crónica de la enfermedad. (4)

Las dosis recomendadas de imatinib son 400mg al día en la fase crónica y de 600mg/día en la fase acelerada y la crisis blástica, administrada vía oral, con algún alimento y un vaso de agua. (5)

2014

Por lo general se ha observado que los efectos adversos con imatinib son leves. La toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia) es el efecto adverso más frecuente (16.7% en el estudio IRIS) seguido de elevación de enzimas hepáticas (5.3%) y edema periférico (4.5%). De los efectos secundarios no hematológicos el más frecuentemente reportado ha sido el "rash" cutáneo, registrándose frecuencias que oscilan entre 19% al 66%. (6,7) Se ha visto que la no adherencia al tratamiento es frecuente entre los pacientes con leucemia mieloide crónica a los cuales se les ha prescrito imatinib, lo cual resulta en una respuesta clínica reducida y altos costos en los cuidados de la salud.

En cuanto a adherencia al tratamiento, podemos entender como tal el cumplimiento de las indicaciones prescritas por el médico tratante. (8)

Para la evaluación de la adherencia al tratamiento como tal, existen métodos establecidos para tal fin. Estos se clasifican en tres grupos:

Métodos objetivos directos: Se utilizan técnicas de laboratorio para medir niveles de fármacos o metabolitos, frecuentemente por medio de líquidos como sangre u orina. La presencia en estos líquidos corporales sólo expresa que el medicamento ha sido ingerido, por lo que podemos tener falsos positivos y estar ante un cumplidor de bata blanca; por lo general son objetivos y específicos; sin embargo, obtienen índices de incumplimiento más elevados que los métodos indirectos, no tienen mucha utilidad ya que son caros y se requiere de infraestructura.

Métodos objetivos indirectos: En ellos se valora la no adherencia a partir de las circunstancias que se relacionan con el grado de control de la enfermedad. Los más utilizados son: el recuento de comprimidos, asistencia a citas



programadas, valoración de la eficacia terapéutica alcanzada, valoración de los efectos adversos de los medicamentos.

Métodos subjetivos: en éstos se emplean cuestionarios, técnicas de entrevista, el juicio del médico y la impresión clínica. Dentro de las técnicas de entrevista encontramos cuestionarios validados que analizan el grado de conocimiento que el enfermo tiene acerca de su enfermedad; se ha demostrado que a mayor conocimiento de la enfermedad mayor adherencia al tratamiento. (12)

Existen varios estudios cuyo objetivo ha sido el evaluar la adherencia al tratamiento desarrollados en grupos de pacientes con padecimientos crónico-degenerativos, en los cuales se ha demostrado que sólo entre el 40% y el 50% de los pacientes que inician un nuevo tratamiento farmacológico mantienen la medicación a los 6 meses de haberlo hecho. Greenberg et al, desarrollaron un metanálisis en el cual se correlacionó la frecuencia de la dosis y otros factores sobre el apego a tratamiento, hallando en un 70% de adherencia a tratamiento en aquellos regímenes de monodosis/día o dos tomas al día, con respecto a los regímenes divididos en tres o cuatro dosis al día; no relacionándose con factores socioculturales del paciente como ingreso económico, clase social, ocupación y nivel educativo.

El estudio de adherencia a Inhibidores de la tirosina cinasa en pacientes con LMC es relativamente nuevo y la mayoría han reportado adherencia únicamente a imatinib.

El estudio "Evaluación de Adherencia con Glivec: Indicadores y Resultados, ADAGIO por sus siglas en inglés (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes)" fue prospectivo a 90 días, observacional en el cual se emplearon historias clínicas, auto-reporte y conteo de comprimidos para

2014

evaluar la adherencia (13). En dicho estudio se estimó la adherencia entre 169 pacientes en un 92.8% fueron adherentes a tratamiento con imatinib durante el primer mes después del diagnóstico, y 87.4% después de 12 meses de tratamiento. Los pacientes también reportaron altas tasas de adherencia que indicaron en una escala visual análoga (EVA) de 100 puntos, siendo el puntaje de adherencia de 95.3 basal y de 95.7 a los 90 días de seguimiento. Sin embargo la evaluación por una escala diseñada para adherencia arrojó resultados algo diferentes del conteo de comprimidos. El empleo de la Escala Basel para Evaluación de Adherencia (14) indicó que aproximadamente un tercio de los pacientes no fueron adherentes en los 30 días antes y los 90 días durante el estudio. Basado en el conteo de comprimidos, un promedio de 90.9% tomó su imatinib prescrito; sin embargo un 71% de los pacientes tomaron menos de lo prescrito y un 14.8% tomó más medicamento de lo prescrito (más del 202%). Únicamente 14.2% de los pacientes tomaron su medicación como se prescribió (13).

En un estudio reciente desarrollado por Eliasson y cols., se observó que los pacientes en tratamiento con imatinib revelaron una gran variedad de razones tanto intencionales como no intencionales para la no adherencia al tratamiento. Los factores que aparentemente se encontró que favorecían la no adherencia al tratamiento para tal estudio fueron los efectos colaterales farmacológicos y el olvido de la toma del medicamento. (9)

En un estudio del Reino Unido, la ingesta diaria de imatinib se evaluó mediante la monitorización electrónica de las veces que el frasco del medicamento era abierto, aquellos que tomaron menos del 90% de su tratamiento se

2014

consideraron no adherentes, que para efectos de ese estudio lo constituyó una población del 26% (10, 11).

El objetivo de este trabajo es evaluar el porcentaje de adherencia al tratamiento con imatinib en la población de pacientes con LMC de la UMAE IMSS No. 14, mediante la aplicación del test validado de Morisky Green sobre adherencia al tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

El presente, es un estudio transversal, prospectivo, descriptivo y observacional realizado del mes de septiembre del 2012 a febrero 2013.

Se evaluaron 49 pacientes con diagnóstico establecido de leucemia mieloide crónica que llevan su seguimiento en la consulta externa al servicio de hematología de la UMAE IMSS No 14 de Veracruz, y que cuenten con al menos 30 días de tratamiento con imatinib y aceptaran participar en el estudio.

Se excluyeron aquellos pacientes en tratamiento con algún inhibidor de tirosina cinasa diferente a imatinib, que tuvieran una cronología de uso de imatinib menor a 30 días, o los que se negaron a responder el cuestionario de apego al tratamiento.

El muestreo fue de tipo no probabilístico a conveniencia. Se enlistaron a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que llevan su seguimiento en la consulta externa al servicio de hematología de la UMAE IMSS No 14, y que estuvieran en tratamiento vigente con Imatinib.

Para tal fin y previo consentimiento informado de aceptación para participar en el estudio, el día que acudían a consulta de control por hematología, se les aplicó un cuestionario que constaba de 2 partes, la primera donde se interrogaban variables socio-demográficas tales como: Nombre, edad, género, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de residencia y dos ítems más donde debían especificar el tiempo de diagnóstico de la enfermedad y el tiempo que llevaban de tratamiento con imatinib en meses o años. La segunda parte del cuestionario constaba del Test de Morisky Green de 9 ítems que evalúa apego al tratamiento a Imatinib, dicho test se compone de 8 ítems con opción de

respuesta dicotómica "sí/no" en los cuales se indaga sobre el olvido de la toma de la dosis correspondiente, la frecuencia de olvido de la misma, la suspensión por efectos adversos o por negligencia y un último ítem con cinco opciones de respuesta que otorgan un valor de 1 a 5 puntos, el rango de resultado es de 1 a 13 puntos, siendo mayor el apego a mayor puntaje obtenido, se consideró buen apego al tratamiento a la obtención de un puntaje en la escala de Morisky mayor o igual a 11 y no apego cuando el resultado era menor o igual a 10 puntos, como se ha realizado en estudios previos de evaluación de apego a imatinib y terapias antirretrovirales. (16).

Se añadió un ítem final al cuestionario ajeno al test de Morisky Green, en el cual directamente se les preguntó a los participantes los días que dejaron de tomar su Imatinib en el último mes, donde respondieron con el número de días que lo dejaron de hacer.

Para fines de estudio se clasificó a los pacientes en grupos; el primero aquellos con apego y un segundo sin apego al tratamiento. Con dicha clasificación se realizó la comparación de las variables demográficas, así como el tiempo de diagnóstico y tiempo de tratamiento con imatinib.

Se analizó de forma individual los resultados obtenidos en los ítems 1, 2 y 3 del test de Morisky, ya que el primer ítem evalúa el olvido de toma de dosis, el segundo la omisión de la toma por motivo ajeno al olvido y el tercer ítem la omisión de la toma por ocurrencia de efectos adversos.

El análisis de datos se realizó empleando el programa estadístico Epi Info versión 7.0 mediante estadísticas descriptivas utilizando frecuencias, mediana y media aritmética para las variables numéricas, además se realizó un análisis



2014

bivariado utilizando prueba de Chi cuadrada para analizar los factores asociados al apego a tratamiento.



RESULTADOS:

De los datos analizados en la muestra de 49 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se encontró que la frecuencia de hombres y mujeres fue de 27 y 22 sujetos respectivamente (55.1% y 44.9%). (Grafico I)

La media de edad fue de 53.1 ± 13.74 años con límites de 25 a 77 años.

En cuanto a nivel de escolaridad, 3 individuos fueron analfabetas (6.12%), 11 individuos con primaria incompleta (22.45%), 4 individuos con primaria completa (8.16%), 2 individuos con secundaria incompleta (4.08%), 10 individuos con primaria completa (20.41%), uno con bachillerato incompleto (2.04%), 6 individuos con bachillerato completo (12.24%), siete con nivel de licenciatura (14.29%) y 5 con carrera técnica (10.20%). (Grafico II)

El Estado Civil prevalente de la población fue casado con un 61.22%, seguido de viudez y unión libre con 12.24% respectivamente, el estado civil soltero tuvo un 10.20% y los individuos divorciados un 4.08%. (Grafico III)

En la variable ocupación, el grupo de individuos con trabajo remunerado fue de 28 (57.14%) vs los que no tienen un trabajo remunerado (42.86%).(Grafico IV)

El lugar de residencia se consideró para efectos de este estudio en los que viven en el Puerto de Veracruz y zona conurbada vs los que proceden de municipios más lejanos, distribuyéndose la población en 57.14% y 42.86% respectivamente. (Grafico V)

El nivel socioeconómico fue distribuido de acuerdo al ingreso promedio mensual de la población basándose en los niveles socioeconómicos considerados para la población mexicana, quedando 18 individuos con nivel socioeconómico bajo (36.73%), 22 individuos con nivel socioeconómico medio (44.9%) y 9 con nivel socioeconómico alto (18.37%). (Grafico VI)

2014

La media de tiempo de diagnóstico con Leucemia mieloide crónica fue de 5.55 años \pm 5.06 SD, con límites de 0.08 a 24 años.

En cuanto al tiempo de tratamiento con Imatinib la media fue de 4.35 años \pm 3.29 SD, con un tiempo mínimo de 0.08 a 16 años como máximo.

La media de puntaje en el Test de Morisky Green para apego a tratamiento fue de 10.61 \pm 2.03 SD, intervalo de 6 hasta 13 puntos y la prevalencia de apego a tratamiento fue de 61.22%

En cuanto a olvido de alguna dosis de Imatinib, el 69.39% (34 individuos) reconoció haber olvidado alguna toma de su medicamento vs el 30.61% (15 individuos) que aseguraron no haber olvidado ninguna de sus dosis.

La media de edad de los pacientes con apego al tratamiento fue de 56.23 \pm 12.30 años en comparación con aquellos que no tuvieron buen apego a tratamiento con una media de edad de 48.15 \pm 14.75 años ($p=0.043$, IC 95%). (Tabla I)

Variables sociodemográficas como el género, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de residencia el tiempo de diagnóstico de LMC y tiempo de tratamiento con Imatinib no tuvieron significancia estadística para adherencia al tratamiento ($p > 0.05$ IC 95%). (Tabla I)

Los pacientes con nivel socioeconómico alto tuvieron un apego al tratamiento del 100% con respecto a los de nivel medio o bajo (36 y 72% respectivamente) ($p= 0.005$, IC 95%). (Tabla I)

Los individuos que no olvidaron alguna de sus dosis tuvieron apego a tratamiento con Imatinib en un 85.29% vs aquellos que tuvieron olvido de alguna de las dosis con un 6.67% de apego al tratamiento. ($p < 0.001$). (Tabla II)



Aquellos pacientes que reconocieron haber suspendido alguna o algunas de las dosis por alguna razón diferente al olvido, tuvieron un apego del 30.77% vs aquellos que no suspendieron su tratamiento (72.22%). ($p=0.0093$, IC 95%) (Tabla II)

En el 100% de los casos que no tuvieron apego al tratamiento revelaron haber presentado algún tipo de efecto adverso relacionado con Imatinib vs aquellos que no presentaron efectos adversos y además tuvieron un buen apego a tratamiento (66.67%) ($p=0.0094$, IC 95%). (Tabla II)

La media de días de suspensión del medicamento en los pacientes con pobre adherencia fue mayor con respecto de los que tuvieron mayor apego a tratamiento (8.21 ± 13.10 vs 1.3 ± 5.4) ($p=0.01$, IC 95%)(Tabla II).

CUADROS Y GRAFICAS

Grafica I. Sexo de la población estudiada

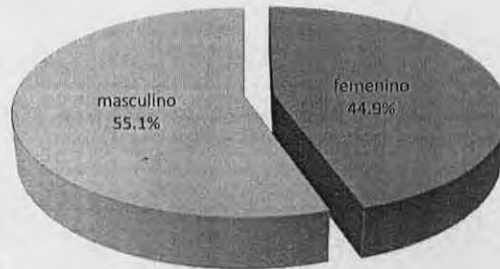
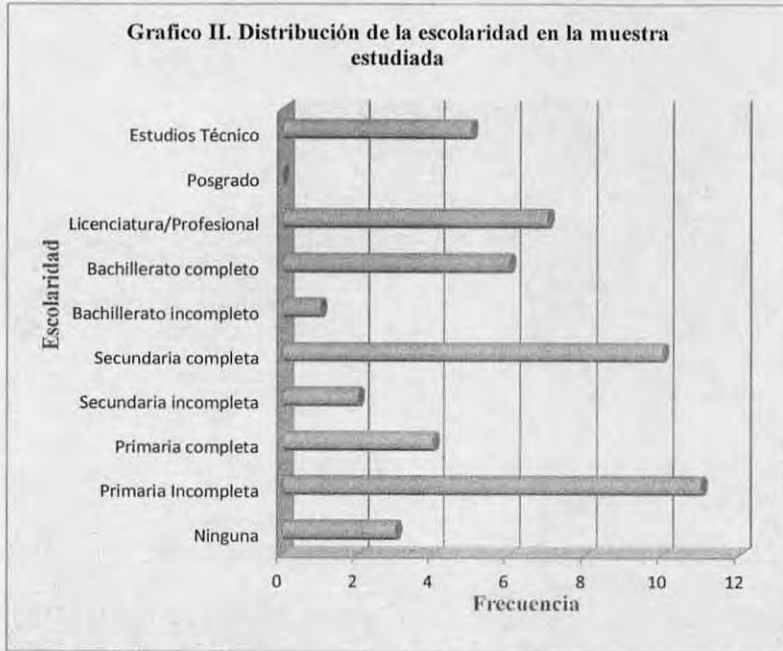


Grafico II. Distribución de la escolaridad en la muestra estudiada



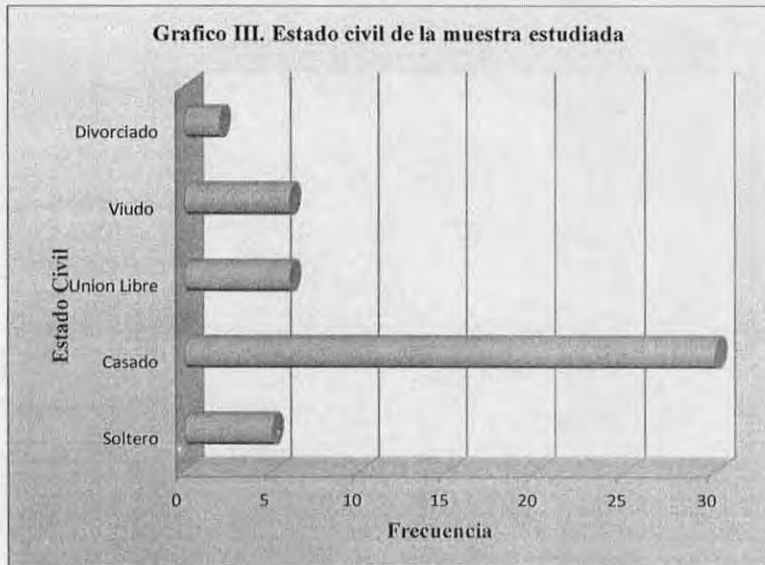


Gráfico IV. Residencia de la muestra estudiada

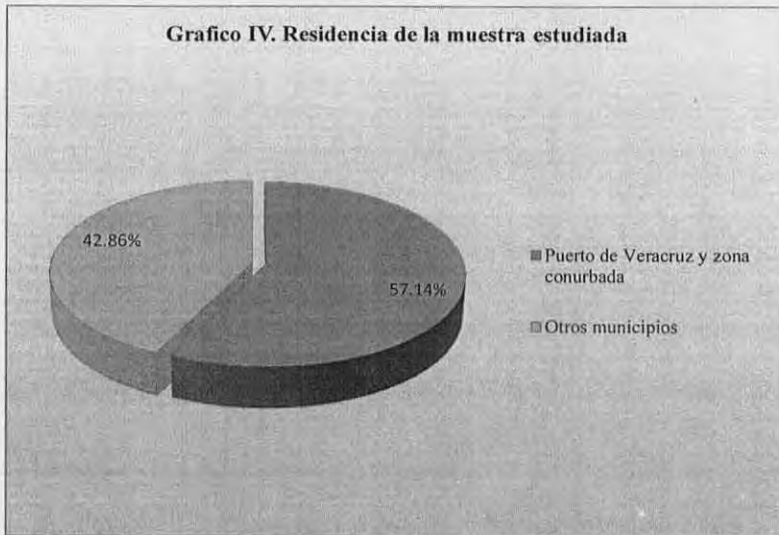
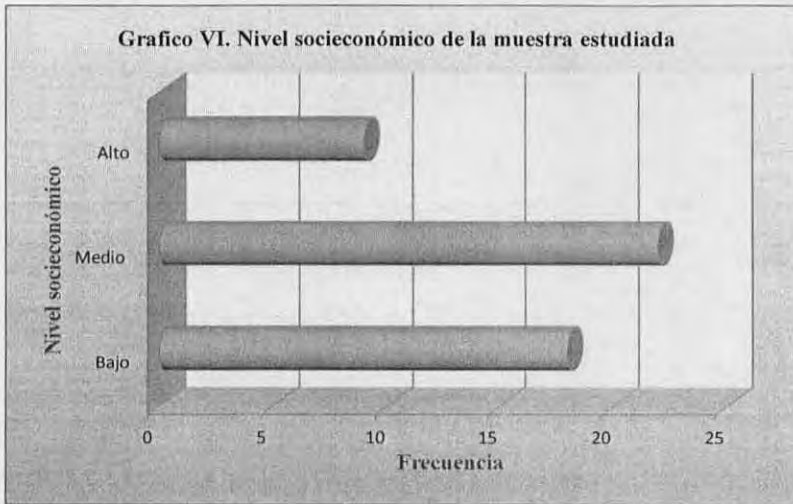


Grafico V. Ocupación de la muestra estudiada



Tabla I. Características de la muestra estudiada



2014

Característica	Sin apego a Tratamiento n= 19	Con apego a tratamiento n= 30	Frecuencia (%) n= 49
Genero			
Masculino	10	17	27(55.1)
Femenino	9	13	22 (44.9)
Edad*	48.15 ± 14.75	56.23 ± 12.30	
Escolaridad			
Ninguna	1	2	3 (6.1)
Primaria Incompleta	4	7	11(22.4)
Primaria completa	0	4	4 (8.1)
Secundaria incompleta	1	1	2 (4.0)
Secundaria completa	6	4	10 (20.4)
Bachillerato incompleto	1	0	1 (2.0)
Bachillerato completo	2	4	6 (12.24)
Licenciatura/Profesional	1	6	7 (14.2)
Posgrado	0	0	0
Estudios Técnico	3	2	5 (10.2)
Estado Civil			
Soltero	2	3	5 (10.2)
Casado	11	19	30 (61.22)
Unión Libre	4	2	6 (12.24)
Viudo	2	4	6 (12.24)
Divorciado	0	2	2 (4.0)
Residencia			
Puerto de Veracruz y zona conurbada	11	17	28 (57.14)
Otros Municipios	8	13	21(42.86)
Ocupación			
Trabaja	14	14	28(57.14)
No trabaja	5	16	21(42.86)
Nivel Socioeconómico*			
Nivel bajo	5	13	18(36.73)
Nivel medio	14	8	22(44.89)
Nivel alto	0	9	9(18.36)
Tiempo de Diagnóstico de LMC	5.7 ± 4.1	6.4 ± 5.6	
Tiempo de Tratamiento con Imitinib	4.47 ± 3.2	4.1 ± 3.5	

*= P< 0.05

2014

Tabla II. Resultados de escala de adherencia al tratamiento de Morisky-Green (MMAS)*

	Items	Sin apego al tratamiento n= 19	Con apego al tratamiento n=30	Frecuencia n=49 (%)	P
1	¿Usted a veces olvida tomar su Imatinib?				0.00
	si	14	1	15 (30.61)	
	no	5	29	34 (69.38)	
2	A veces las personas dejan de tomar su medicamento por otras razones diferentes al olvido. En las últimas 2 semanas pasadas, ¿hubo algún día que no tomara su Imatinib?				0.00
	si	9	4	13 (25.53)	
	no	10	26	36 (73.46)	
3	¿Alguna vez ha cortado o suspendido su tratamiento con Imatinib sin avisar a su médico, porque usted se ha sentido peor cuando lo toma?				0.00
	si	4	0	4 (8.16)	
	no	15	30	46 (91.83)	
4	Cuando usted viaja o sale de casa, ¿algunas veces olvida llevar con usted su medicamento?				0.00
	si	7	1	8 (16.32)	
	no	12	29	41 (83.67)	
5	¿Tomó su Imatinib el día de ayer?				0.04
	si	15	29	44 (89.79)	
	no	4	1	5 (10.20)	
6	¿Tiene usted alguna rutina especial o sistema de recordatorio para ayudarle a tomar su Imatinib?				0.37
	si	7	15	22 (44.89)	
	no	12	15	27 (55.10)	
7	¿Usted a veces deja de tomar su Imatinib si siente que su enfermedad está bajo control?				0.07
	si	2	0	2 (4.08)	
	no	17	30	47 (95.91)	
8	El tomar el Imatinib todos los días es un inconveniente real para algunas personas. ¿alguna vez usted se ha sentido fastidiado de apearse a su plan de tratamiento?				0.00
	si	13	5	18 (36.73)	
	no	6	25	31 (63.26)	
9	¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad para recordar tomar su Imatinib?				0.00
	todo el tiempo	0	0	0	
	generalmente	0	0	0	
	a veces	7	0	7 (14.28)	
	de vez en cuando	9	2	11 (22.44)	
	nunca	3	28	31 (63.26)	
10	En los últimos 30 días, ¿cuántos días ha dejado de tomar su medicamento Imatinib?				0.01
	Media	8.21 ± 13.10	1.3 ± 5.4		

*La media de puntaje en el Test de Morisky Green para apego al tratamiento fue de 10.61 ± 2.03 SD, rango de 7 puntos.

DISCUSION

Los resultados del presente estudio muestran que la adherencia al tratamiento con Imatinib en los pacientes con LMC de la consulta externa de hematología de la UMAE IMSS No 14 es buena. Los pacientes fueron entrevistados, y la adherencia fue evaluada de una forma estandarizada utilizando la Escala de Adherencia a Tratamiento de Morisky (EATM) (15-16). Los pacientes tuvieron una media de calificación de Morisky de 10.61.

En este estudio, la adherencia fue auto-reportada y los resultados no se verificaron posteriormente por algún tipo de prueba objetiva (conteo de comprimidos, concentración plasmática de fármaco, etc).

La EATM es una herramienta de escrutinio comúnmente utilizada para adherencia y la mayor experiencia ha resultado de su empleo en tratamientos de enfermedades crónicas cardiovasculares. Se considera como un método confiable con valor predictivo para identificar pacientes no adherentes (15-16).

En el estudio sobre adherencia al tratamiento con imatinib desarrollado por Söderberg et al, se mejoró esta escala incrementando de ocho a nueve ítems con la finalidad de añadirle consistencia y peso estadístico (11).

La prevalencia de apego a tratamiento con Imatinib fue de 61.22% en este estudio, resultado que apoya nuestra hipótesis inicial, sin embargo no es completamente posible correlacionar nuestro resultado con trabajos anteriores ya que el método empleado para evaluar en apego al tratamiento ha variado de acuerdo al autor. Aunque se correlaciona fuertemente con el estudio de Söderberg, donde se empleó la misma EATM de nueve ítems obteniendo una

2014

prevalencia de apego a tratamiento de más del 90%, sin embargo la población para tal estudio fue inferior a la nuestra.

En el análisis bivariado se encontró que la edad es un factor asociado que influye directamente en el apego al tratamiento, a mayor edad existe mayor apego a tratamiento.

Las variables sociodemográficas como el género, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de residencia y otras variables como el tiempo de diagnóstico de LMC y tiempo de tratamiento con Imatinib no se consideran factores influyentes en la adherencia a tratamiento para efectos de este estudio. Sin embargo se encontró que el nivel socioeconómico es una variable que influye fuertemente en el apego al tratamiento con Imatinib, puesto que a mejor nivel socioeconómico existe mejor adherencia al tratamiento.

Otros factores investigados en este estudio fueron el olvido de alguna dosis y la suspensión del tratamiento independientemente del olvido, de las cuales se observó fuerte influencia sobre la adherencia al tratamiento con imatinib. También se observó que en el 100% de los casos que no tuvieron apego al tratamiento revelaron haber presentado algún tipo de efecto adverso relacionado con Imatinib vs aquellos que no presentaron efectos adversos y además tuvieron un buen apego a tratamiento (66.67%) siendo este factor sumamente influyente sobre el apego al tratamiento en los pacientes con LMC. Estos resultados son comparables con los obtenidos en estudios previos realizados con inhibidores de la tirosina cinasa, donde algunos predictores de pobre adherencia al tratamiento han sido: edad joven, exposición corta a Imatinib, la toma concomitante de otros fármacos, dosis mayor de 400mg, el presentar efectos secundarios y el vivir solo.

2014

El estudio del Hospital Hammersmith encontró que los efectos adversos comunes y la ingesta de Imatinib independientemente de los alimentos se asociaron con significativamente más baja adherencia, sin embargo en nuestro estudio y en relación a la ocupación de alguna rutina o recordatorio para tomar el medicamento, se observó que independientemente que los pacientes con LMC cuenten con ello o no, éste factor no influye directamente en el apego al tratamiento con Imatinib a diferencia de otros estudios.

Una limitante en este trabajo lo constituyen la posibilidad de haber omitido algunos factores que potencialmente pudieran influir en el apego a tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidades y que pudieron haberse pasado por alto. Sin embargo, también constituye un parteaguas en el estudio de la adherencia al tratamiento con imatinib oral y los factores que influyen en el mismo, pues son necesarios estudios complementarios donde incluso se pueda evaluar la respuesta molecular y citogenética y cómo se ven influidas por la adherencia al tratamiento, inclusive, en un futuro no lejano podría ensayarse con otros inhibidores de la tirosina cinasa ya disponibles en nuestro medio, pero que por factores de costos económicos no se han difundido tan ampliamente como el pionero de los inhibidores de la tirosina cinasa, el Imatinib.



CONCLUSIONES

La prevalencia de apego al tratamiento con Imatinib en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica de la Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS No. 14 es del 61%.

Los factores que influyen fuertemente en el apego al tratamiento oral con Imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica son: edad del paciente, nivel socioeconómico, el olvido de la toma de alguna dosis, la suspensión de alguna dosis por alguna razón diferente al olvido, y la presencia de efectos adversos ligados al tratamiento.



BIBLIOGRAFIA

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–50
2. Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed. 2008.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–37.
4. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Muller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA (2009) Six-year followup of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 23:1054–1061
5. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia. National Institute for Clinical Excellence October 2003; 8-10.
6. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105: 2640–53.
7. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *Journal of the American of Dermatology* 2003; 48: 201-206.
8. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL: *Compliance in health care*. Baltimore, Johns Hopkins University Press 1979; pp 1-7.



2014

9. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res.* 2011 May;35(5):626-30.
10. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, et. al. (2010) Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J ClinOncol* 28:2381–2388.
11. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia—a single-center observational study. *Ann Hematol* (2012) 91:679–685.
12. Peralta ML, Carbajal P. Adherencia al tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua* (2008) 17:84-88.
13. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: The ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401–5411.
14. Cleemput I, Dobbels F. Measuring patient-reported outcomes in solid organ transplant recipients: An overview of instruments developed to date. *Pharmacoeconomics* 2007;25:269–286.
15. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in an out patient setting. *J Clin Hypertens* 10: 348–354.
16. Morisky DE, DiMatteo MR (2011) Improving the measurement of self reported medication non adherence: response to authors. *J Clin Epidemiol* 64: 255–257, discussion 258–263.



ANEXO I

INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN.

Nombre:

Edad:

Sexo: (Mujer) (Hombre)

Escolaridad:

Estado civil:

Ocupación:

Lugar de residencia:

Tiempo de diagnóstico de LMC:

Año de inicio de tratamiento con Imatinib:

Escala de adherencia a tratamiento de nueve items de Morisky-Green(MMAS).

1. ¿Usted a veces olvida tomar su Imatinib?
SI NO
2. A veces las personas dejan de tomar su medicamento por otras razones diferentes al olvido. En las últimas 2 semanas pasadas, ¿hubo algún día que no tomara su Imatinib?
SI NO
3. ¿Alguna vez ha cortado o suspendido su tratamiento con Imatinib sin avisar a su médico, porque usted se ha sentido peor cuando lo toma?
SI NO
4. Cuando usted viaja o sale de casa, ¿algunas veces olvida llevar con usted su medicamento?
SI NO
5. ¿Tomó su Imatinib el día de ayer?
SI NO
6. ¿Tiene usted alguna rutina especial o sistema de recordatorio para ayudarle a tomar su Imatinib?
SI NO
7. ¿Usted a veces deja de tomar su Imatinib si siente que su enfermedad está bajo control?
SI NO
8. El tomar el Imatinib todos los días es un inconveniente real para algunas personas. ¿alguna vez usted se ha sentido fastidiado de apegarse a su plan de tratamiento?
SI NO
9. ¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad para recordar tomar su Imatinib?
Nunca/raramente 0
De vez en cuando 1
A veces..... 2
Generalmente 3
Todo el tiempo 4

10. En los últimos 30 días, ¿cuántos días ha dejado de tomar su medicamento imatinib?



2014

ANEXO II

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y fecha

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:
**"APEGO AL TRATAMIENTO ORAL CON IMATINIB Y FACTORES ASOCIADOS EN LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DE LA UNIDAD
MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD IMSS NO. 14."**

Registrado ante el comité Local de Investigación en Salud o la CNIC

El objetivo del estudio: Evaluar el porcentaje de apego al tratamiento oral con imatinib en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica de la Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS No. 14, así como los factores influyentes sobre el apego a tratamiento.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: La participación en este estudio no pone en riesgo ninguna de las funciones vitales ni la vida del participante, únicamente deberá responder de la forma más honesta posible el cuestionario que se le otorgará al haber aceptado participar en el estudio, no interferirá con sus consultas en el servicio de hematología ni influirá directamente sobre su tratamiento actual con Inhibidores de la tirosina cinasa.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma, matrícula del investigador principal

Testigos _____



AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, porque sin su gran apoyo incondicional no sería la persona que soy ahora.

A mi tía Isela por desvelarse junto conmigo en muchas noches de tareas infinitas.

A mi abuela Aida, por sus sabios consejos y por enseñarme a ver la vida desde otra perspectiva.

A mi esposo Alberto, por recorrer este largo camino a mi lado y comprenderme a la perfección.

A mi pequeña Aimée "memé", por venir a este mundo a darle sentido a mi vida.

A mi tío Dr. Miguel Angel Gil, por ser un gran médico y un ejemplo al cual seguí.

Al Dr. Mario Alberto Martínez, por su asesoría en este trabajo y por haber compartido sus enseñanzas y experiencia en el campo de la hematología.