

# **Trabajo Final para Aplicar al Título de Especialista en Hematología**

**Análisis de los efectos de las interrupciones en el tratamiento con inhibidores de Tirosina Quinasa en cuanto a logro y mantenimiento de la respuesta molecular en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica**



**Rolando Humberto Martínez Cordero**  
**Residente de Hematología**

**Departamento de Medicina Interna – Facultad de Medicina**  
**Universidad Nacional de Colombia**

**Noviembre de 2015**

**Trabajo Final para Aplicar al Título de Especialista en Hematología**

**Análisis de los efectos de las interrupciones en el  
tratamiento con inhibidores de Tirosina Quinasa en  
cuanto a logro y mantenimiento de la respuesta  
molecular en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica**

**Humberto Martínez Cordero**

**Director:**

**Doctor Leonardo José Enciso Olivera M.D. MSc.**

**Programa de investigación e innovación en Leucemia aguda y  
Crónica PILAC**

**Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia**

**Departamento de Medicina Interna – Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Noviembre de 2015**

*A mi hijo Juan David y a mi esposa Mónica  
por ser la inspiración y el soporte de mis sueños*

*A mis padres y mis hermanos  
ejemplo de lucha, honestidad y servicio*

## **Agradecimientos**

A mi Universidad Nacional de Colombia de la cual me siento tan orgulloso y a la cual en el futuro espero pertenecer y así retribuir lo que tanto me ha dado.

Al Doctor Leonardo Enciso Olivera y docentes del Instituto Nacional de Cancerología, por sus enseñanzas pero sobre todo por su ejemplo de integridad, excelencia y academia.

A los Doctores Marco Antonio Grajales y Octavio Martínez Betancour por sus orientaciones, por la academia y por brindarme la confianza para estar aquí.

A la Doctora Diana Gil por su paciencia y por sus consejos para sacar adelante los proyectos académicos emprendidos.

Finalmente a los pacientes a quienes nos debemos y por quienes esperamos trabajar e investigar, hoy y siempre.

# **Tabla de Contenido**

**1. Resumen**

**2. Marco Teórico**

**3. Planteamiento del Problema y Justificación Científica**

**4. Objetivos del Trabajo**

**4.1 Objetivo General**

**4.2 Objetivos Específicos**

**5. Metodología**

**5.1 Diseño**

**5.2 Población**

**5.3 Criterios de inclusión**

**5.4 Criterios de exclusión**

**5.5 Métodos**

**5.6 Variables Clínicas y paraclínicas de Medición**

**5.8 Instrumentos de Registro**

**5.9 Análisis Estadístico**

**5.10 Costos y Financiación**

**5.11 Consideraciones Éticas**

**6. Resultados**

**7. Discusión**

**Bibliografía**

**Anexos**

**Anexo 1. Instrumento**

## 1. Resumen

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad que puede mostrar un comportamiento benigno durando en fase crónica una gran cantidad de tiempo, gracias al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITK). Para alcanzar los resultados mostrados en los estudios se requiere que se cumplan unas condiciones rigurosas de adherencia con mínimas interrupciones del tratamiento.

**Objetivos:** Demostrar que las interrupciones del tratamiento con ITK en los pacientes con LMC se relacionan con la imposibilidad de alcanzar respuesta molecular o de perder la respuesta una vez alcanzada.

**Metodología:** Es un estudio de corte transversal conducido en el Instituto Nacional de Cancerología con los pacientes tratados en la consulta externa del servicio de hematología reclutando 37 pacientes en esta etapa del estudio.

**Resultados:** Se encontró que el perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de LMC en nuestro medio es igual al mostrado en otros estudios, sin embargo se documenta que existen una significativa mayor proporción de pacientes en segunda línea de tratamiento o mayor, además encontramos que las interrupciones por mas de 60 y 45 días se relacionan con la imposibilidad de alcanzar respuesta molecular y con pérdida de la respuesta una vez alcanzada, respectivamente. Una causa frecuente de interrupción del tratamiento fue el no suministro por las empresas aseguradoras.

**Conclusión:** Las interrupciones del tratamiento se relacionan con peores desenlaces en la LMC. Se requiere documentar detalladamente el perfil de adherencia con los pacientes en cada consulta y además llamar la atención de aseguradoras y organismos de control para el adecuado suministro de los tratamientos.

**Palabras Clave:** Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Cumplimiento de la Medicación , Inhibidores enzimáticos, Proteínas Tirosina Quinasas

## 1. Abstract

**Introduction:** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a disease that may show benign behavior lasting in chronic phase long time because the treatment with Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI). To achieve the results shown in the studies is required that the treatment be strictly fulfilled without treatment interruption.

**Objetivos:** To show that the treatment interruptions with Tyrosin Kinease Inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia is related with impossibility of achieve molecular response or lose the response after reaching.

**Metodología:** This is a cross-sectional clinical trial conducted in the National Cancer center of Colombia with out-patients treated in hematology service including 37 patients at this stage of trial.

**Resultados:** It was found that the clinical profile of patients diagnosed with chronic myeloid leukemia in our country is equal to that shown in other studies, but it is documented that there are a significant higher proportion of patients in second-line treatment or greater, also found that interruptions for more than 60 and 45 days relate to the impossibility of achieving molecular response and loss of response after reaching respectively. A frequent cause of treatment discontinuation was not supply by insurance companies.

**Conclusión:** Treatment interruptions are associated with worse outcomes in CML. It is required to document in detail the profile of adherence with patients at each visit and also draw the attention of insurers and regulatory agencies to supply adequate treatments.

**Palabras Clave:** Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive, patient adherence, Protein-Tyrosine Kinases, Inhibitors

## 2. Marco Teórico

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se caracteriza por una anomalía cromosómica consistente en el cromosoma Philadelphia (*Ph*), el cual deriva en la formación de un gen de fusión llamado *BCR-ABL* que codifica una oncoproteína de fusión P210 con actividad tirosina quinasa que explica la fisiopatología y el comportamiento de la enfermedad. Antes del advenimiento de los medicamentos inhibidores de tirosina quinasa, que son considerados un avance histórico en el tratamiento de la enfermedad con el clásico estudio IRIS, la LMC era inexorablemente fatal, la mediana de supervivencia se situaba en 4 años.

El Imatinib fue el primer miembro de una nueva clase de medicamentos que actúan por medio de la inhibición específica de la enzima que codifica este gen de fusión.<sup>1</sup> Es un análogo trifosfato de adenosina que inhibe selectivamente la actividad aumentada de la Quinasa de *ABL* e induce respuestas citogenéticas durables en la mayoría de los pacientes con un perfil de efectos adversos relativamente benigno. En la actualidad existen medicamentos inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación que son más potentes e inclusive pueden superar la resistencia al tratamiento dada por mutaciones del receptor.

En aproximadamente el 75% de los pacientes, el cromosoma *Ph* permanece indetectable si se alcanzan 2 años de terapia (un estado llamado respuesta citogenética completa CCyR). Se considera que lo anterior es lo que explica el conocido incremento de la prevalencia de la enfermedad a nivel mundial. El alcanzar esta respuesta es el mayor objetivo de la terapia dado que está asociado con supervivencia prolongada. En pacientes que alcanzan la CCyR, el transcrito *BCR-ABL* puede ser monitorizado para valorar y cuantificar la leucemia residual y

los resultados son expresados en la escala internacional. (IS por sus siglas en ingles)<sup>2</sup>

La respuesta molecular completa sostenida es alcanzada por un 10% de los pacientes y algunos grupos consideran que esto puede ser el equivalente a la cura, dado que sería posible discontinuar el tratamiento con bajo riesgo de recaída subsecuente. No obstante lo anterior, estudios moleculares demuestran que se requieren impactar en otros procesos fisiopatológicos para poder erradicar el clon leucémico desde la célula madre. El mecanismo que con mayor importancia se estudia en la actualidad es el de la autofagia.<sup>3</sup>

Las razones para evidenciar diferentes respuestas en distintos pacientes estarían en parte relacionadas con la heterogeneidad intrínseca de la LMC que se refleja en las características clínicas de la forma de presentación de la enfermedad y que se resumen en escalas de estratificación de riesgo. En la actualidad existen tres que se usan de forma frecuente como lo son Sokal, Euroscore y Eutos las dos últimas desarrolladas por Hasford y colaboradores.<sup>4</sup>

No obstante lo anterior la adherencia a los tratamientos también define el grado de respuestas alcanzadas. En la actualidad hay varios estudios diseñados para determinar si la adherencia al Imatinib se correlaciona con el grado de respuesta molecular. Muchos de estos ensayos usan métodos directos como los dispositivos electrónicos no disponibles en nuestro medio.

Un estudio realizado por Osterberg y Blaschke,<sup>5</sup> demuestra que la capacidad de los médicos para reconocer la falta de adherencia es pobre, y las intervenciones

---

para mejorar la adherencia han tenido resultados mixtos denotando con algunos de ellos que las intervenciones exitosas generalmente son sustancialmente complejas y costosas. Por otra parte la mala adherencia a los regímenes de medicación representa un sustancial riesgo de empeoramiento de la enfermedad, muerte, y el aumento los costos de atención de salud. De todos los ingresos hospitalarios relacionados con la medicación entre 33 a 69 % son debido a la mala adherencia, con un coste resultante de aproximadamente US\$100 mil millones el año.

La adherencia a la medicación por tanto, predice mejores resultados y menos costos, y es por eso que la recolección de datos de adherencia en los pacientes es ahora considerada una parte esencial de los ensayos clínicos no solo en LMC sino en todas las neoplasias hematológicas.

Un estudio publicado por Noens y colaboradores conocido como el ADAGIO (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes Prevalence, determinants, and outcomes of non adherence to imatinib)<sup>6</sup>, evalúa prospectivamente en un periodo de 90 días la prevalencia de no adherencia al Imatinib en pacientes con LMC y muestra además como esta adherencia se correlaciona con la respuesta. Solo el 14% de los pacientes era perfectamente adherente del 100% prescrito. En promedio los pacientes con respuestas sub-óptimas tenían significativamente más altos porcentajes de medicamento no tomado (23%) que aquellos con respuesta óptima. Argumentan que la falta de adherencia es más prevalente de lo que creemos los médicos y además insisten en que esto debería ser evaluado rutinariamente en los pacientes con LMC, dado que existe una asociación de esta con pobres respuestas al tratamiento.

Lo mismo es demostrado por Marín y colaboradores en donde se demuestra que no se alcanzaron respuestas moleculares cuando la adherencia fue menor al 80%,

y la adherencia fue el único predictor independiente para la imposibilidad de alcanzar respuestas moleculares mayores.<sup>7</sup>

Existen situaciones que ocasionan interrupciones prolongadas en el tratamiento y que no permiten una adherencia óptima a los medicamentos inhibidores de tirosina quinasa, independientemente de intención de los pacientes. Por lo anterior un paciente con interrupciones de tratamiento se considerará siempre no adherente sin importar la causa, con la salvedad de que muchas veces será por barreras que le dificultan serlo. Ejemplos de lo anterior son las vicisitudes en el suministro de medicamentos por parte de las empresas de aseguramiento, la falta de educación sobre la enfermedad, la pobre introspección, la mala relación médico paciente, tratamiento de enfermedad en fases asintomáticas y alteraciones cognitivas. Una revisión sistemática muestra como en 35 años no se han modificado las estadísticas en cuanto a no adherencia, manteniéndose en la preocupante cifra del 59% al igual que la proporción de hospitalizaciones derivada del incumplimiento de los tratamientos que se sitúa entre 33 y 69%.<sup>8</sup>

En la evaluación de la adherencia se cuenta con métodos directos e indirectos. Los primeros considerados la herramienta ideal para evaluar adherencia, a pesar de ser más exactos, también tienen sus desventajas, pues son más costosos y en muchas ocasiones invasivos como la medición de marcadores biológicos o niveles de medicina en sangre. Los métodos indirectos a pesar de ser menos exactos también tienen ventajas pues por su bajo costo y su fácil implementación son los más usados en la actualidad. Existen como ejemplos el auto reporte y las escalas de adherencia, infortunadamente no validadas en español específicamente para LMC. Dos herramientas que son muy útiles, validadas en español para evaluar adherencia son Morisky Green Levine y SMAQ que podrían ser de gran utilidad en LMC, las cuales son usadas en este estudio.<sup>9 10</sup>

---

### **3. Planteamiento del Problema y Justificación Científica**

La LMC es una enfermedad que gracias al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa puede mostrar un comportamiento benigno durando en fase crónica una gran cantidad de tiempo.

Como lo han mostrado varios estudios clínicos no solo el comportamiento de la enfermedad al inicio marca el pronóstico en estos pacientes, puesto que las interrupciones del tratamiento juegan un papel fundamental en la probabilidad de no alcanzar respuestas óptimas y/o mantenerlas.

La iniciativa de realizar este proyecto surge de la necesidad de documentar la relevancia de las interrupciones la terapia con inhibidores de tirosina quinasa en los pacientes con LMC en nuestro medio con respecto a controlar la enfermedad, pues en la práctica diaria una gran proporción de pacientes que por múltiples motivos no son adherentes o tienen barreras para serlo, pierden la respuesta o no la mantienen y en algunos casos progresan fases conocidas como acelerada y blástica con las consabidas consecuencias de esta situación como requerimiento de hospitalización, aumento de los costos de atención y aumento de la probabilidad de muerte.

En nuestro estudio además evaluar el comportamiento de las respuestas con relación a la interrupción de la medicación, describiremos las características demográficas, clínicas y moleculares de los pacientes con LMC atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología e identificaremos el porcentaje de pacientes con adherencias óptima y sub-óptima, datos hasta ahora desconocidos hasta en la población colombiana.

## **4. Objetivos del Trabajo**

### **4.1 Objetivo General**

- Determinar si existe asociación entre las interrupciones del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de tiempo comprendido entre julio y septiembre de 2015 y no haber alcanzado una respuesta molecular y/o haber perdido la respuesta alcanzada.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Describir las características demográficas, clínicas, citogenéticas y moleculares de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica atendidos en Instituto Nacional de Cancerología.
- Identificar el perfil de adherencia a la medicación de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica
- Formar parte del registro Colombiano sobre Leucemia Mieloide Crónica

## **5. Metodología**

### **5.1 Diseño**

Estudio de corte transversal

### **5.2 Población y Muestra**

Los datos fueron tomados de la entrevista sobre adherencia y de la historia clínica institucional de todos los pacientes con LMC. En esta etapa del estudio se cuenta con el reclutamiento de 37 pacientes. Esta información se almacenó en una base de datos de Excel que permanecerá online (Google Drive) disponible para todo el equipo de investigación (no para público en general). Los instrumentos en físico se almacenaron en un archivador físico y la base de datos también se almacenó en el disco duro del computador del investigador principal.

### **5.3 Criterios de Inclusión**

- Pacientes Mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica
- Haber sido atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología
- Disponibilidad de historia clínica Institucional
- Disponibilidad de datos para poder evaluar una respuesta dentro de los 90 días anteriores a la atención. Esto es PCR para el transcrito BCR-ABL, citogenética o hemograma si son útiles para evaluar pérdida de respuesta.

### **5.4 Criterios de Exclusión**

- Pacientes con otras neoplasias
- Diagnóstico de malabsorción
- Imposibilidad para evaluar adherencia

## 5.5 Métodos

La información correspondiente a las variables del estudio fue consignada en un instrumento diseñado para tal fin. Los investigadores se encargaron de analizar los instrumentos con la información recolectada durante las consultas rutinarias en el Instituto Nacional de Cancerología, se procedió a revisar en el sistema digital de historias clínicas de la institución SAP y se verificó que se cumplan los criterios de inclusión.

Esta información fue grabada en una base de datos en formato Excel que permitió el alistamiento de las variables para su análisis estadístico en el programa R y SPSS 20.

## 5.6 Variables Clínicas y paraclínicas de Medición

Variable	Definición	Tipo	Nivel operativo
Edad	Edad al momento de diagnóstico de la enfermedad	Continua	Años
Sexo		Categórica	Masculino o Femenino
Vive solo	Que el paciente refiera vivir solo	Categórica	Si o No
Vive acompañado	Que el paciente refiera vivir con alguna persona	Categórica	Si o No
Escolaridad	Que el paciente refiera nivel de estudios	Categórica	Analfabeta Primaria incompleta Primaria completa

			Secundaria Secundaria incompleta Universitario Post-grado
Comorbilidades	Que el paciente refiera si padece de alguna enfermedad adicional a LMC	Categórica	Si o No
Número de medicamentos tomados por día (no ITK)	Que el paciente refiera el numero de medicamentos que toma por día diferentes a inhibidores de tirosina kinasa	Categórica	1 a 2 3 a 4 > a 4
Número de veces que toma medicamentos en el día (diferentes a ITK)	Que el paciente refiera el numero de veces que toma medicamentos al día diferentes a inhibidores de tirosina kinasa	Categórica	1 a 2 3 a 4 > a 4
Patologías diferentes a LMC	Que el paciente refiera las patologías que padece diferentes a Leucemia mieloide crónica.	Categórica	
Fecha de diagnóstico	Fecha en que se realizo el diagnóstico de LMC	Continua	Mes/año
Tiempo desde el diagnóstico	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la evaluación	Continua	Años
Riesgo al diagnóstico	Riesgo al diagnóstico	Categórica	Bajo Intermedio Alto Desconocido

Tratamiento con ITK desde el inicio	Si el paciente recibió tratamiento con ITK desde el momento del diagnóstico.	Categórica	Si o no
Tratamiento al inicio diferente a ITK	Si el paciente no recibió al inicio del tratamiento ITK, cual recibió interferón u otro	Categórica	
Fase de la enfermedad en el momento de la evaluación	Fase en la que se encuentra el paciente al momento del diagnóstico	Categórica	Crónica Acelerada Blástica
Línea de tratamiento en el momento de la evaluación	En que línea de tratamiento se encuentra el paciente en el momento de la evaluación	Categórica	Primera línea Segunda línea o mayor
Respuesta en el momento de la evaluación	Tipo de respuesta alcanzada por el paciente en el momento de la evaluación.	Categórica	Hematológica Citogenética mayor (1 a 10%) Citogenética completa (0.1 a 1%) Respuesta molecular mayor (<0,1%) Respuesta molecular completa
Alcanzo transcrito menor al 10% al tercer mes	Alcanzó nivel de transcrito menor al 10% al tercer mes de iniciada la 1 línea de tratamiento	Categórica	Si No Desconocido
Respuesta óptima a 6 meses en 1 línea	Respuesta óptima a 6 meses en 1 Línea (BCR ABL <1%)	Categórica	Si No Desconocido
Respuesta óptima a 12 meses en 1 línea	Respuesta óptima a 12 meses en 1 Línea (BCR	Categórica	Si

	ABL <1%)		No Desconocido
Pérdida de respuesta	Si se identifica que el paciente pierde la respuesta alcanzada en el ultimo control	Categórica	Si o no
Dosis de tratamiento de primera línea (ITK)	Dosis de ITK que el paciente recibió en primera línea	Continua	Miligramos /día
Cambio de tratamiento	Si se realizo cambio en el tratamiento que venia recibiendo en primera línea	Categórica	Si o no
Motivo del cambio de tratamiento de primera línea	Motivo por el cual se realizo el cambio del medicamento de primera línea	Categórica	Toxicidad Falla
Tipo de toxicidad	Si el motivo de cambio del tratamiento en primera línea fue toxicidad, describir cual fue la que presento	Categórica	
Línea de fallo		Categórica	
Medicamento usado en el momento de la evaluación	Nombre genérico del medicamento usada al momento de la evaluación	Categórica	
Dosis de medicamento usado en el momento de la evaluación	Dosis de medicamento usada al momento de la evaluación	Continua	Miligramos/día
Olvida alguna vez de tomar el medicamento	Si el paciente refiere que olvida alguna vez tomar el medicamento ITK	Categórica	Si o no

Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación	Si el paciente refiere que descuida la hora en que debe tomar la medicación	Categórica	Si o no
Si se encuentra bien, deja de tomar la medicación.	Si al preguntar al paciente que de encontrarse bien, deja de tomar la medicación.	Categórica	Si o no
Si alguna vez se siente mal, deja de tomar la medicación.	Si al preguntar al paciente que de encontrarse mal, deja de tomar la medicación.	Categórica	Si o no
Adherente según Morisky Green Levine	Si se marco como Sí a alguno de las de los cuatro ítems anteriores, se califica como no adherente	Categórica	Si o no
Olvida tomar la medicación	Si el paciente refiere que alguna vez olvida tomar la medicación.	Categórica	Si o no
Toma siempre los fármacos a la hora indicada	Si el paciente refiere que toma siempre los fármacos a la hora indicada	Categórica	Si o no
Olvida la medicación durante el fin de semana	Si el paciente refiere que olvida la medicación durante el fin de semana	Categórica	Si o no
Cuántas veces dejo de tomar una dosis, en la última semana.	El numero de veces que dejo de tomar una dosis, en la última semana	Categórica	Tomo todas (95 -100% adherente) No tomo de 1 a 2 (85-94%) No tomo de 3 a 5 (65 a 84%) No tomo mas de 6 dosis (< 64%)
Desde la última visita, días completos que no tomo la medicación	El numero de días completos que no tomo la medicación, desde la	Continua	Días

	ultima visita		
Adherente según Cuestionario SMAQ adaptado	Se considera no adherente si la 1 contesta sí, si la 2 contesta no, si la 3 contesta si, si la 4 contesta C o D y en la 5 más de dos días  Califique no adherente si cualquier respuesta no adherente	Categórica	Si o no
Problema con la entrega del medicamento por la EPS en algún momento de su tratamiento	Si el paciente refiere que tuvo problemas con la entrega del medicamento por parte de la EPS	Categórica	Si o no
Días en que dejo de tomar el medicamento por falta de suministro por la EPS	Se le pregunta al paciente el numero de días que dejo de tomar el medicamento por falta de suministro por parte de su EPS	Continua	Días

## 5.7 Instrumentos de Registro

Se elaboró un instrumento de registro para consignar los datos extraídos de la entrevista en el momento del control rutinario de los pacientes con LMC y de su historia clínica sistematizada, en un legajador se archivan el instrumento correspondiente a cada paciente y posteriormente los ítems y resultados encontrados son consignados en una base de datos en google drive accesible para el investigador y co-investigadores.

## **5.8 Análisis Estadístico**

Se realizó análisis descriptivo de la población con las medidas nombradas anteriormente para cada tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en cuanto logro de la respuesta molecular y perdida de la respuesta en pacientes con LMC. Se realizó tablas de contingencia evaluando los efectos de las interrupciones en el tratamiento a 30, 45 y 60 días en cuanto a logro de la respuesta molecular y perdida de la respuesta obtenida, desde el último control utilizando chi cuadrado y sus respectivas significancias.

## **5.10 Costos y Financiación**

Debido a que la información se obtiene de registros clínicos y los exámenes paraclínicos hacen parte del seguimiento de acuerdo a los protocolos de manejo de la IPS no se requirió financiación.

## **5.11 Consideraciones Éticas**

El estudio tuvo en cuenta las consideraciones éticas de la declaración de Helsinki y la resolución N° 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos. En el Artículo 11 de esta resolución se disponen los riesgos de la investigación en humanos, y según dicha clasificación este proyecto se encuentra como “Investigación sin riesgo”, que incluye técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

La información obtenida de las historias clínicas es de carácter confidencial y así mismo los resultados obtenidos al final del estudio serán utilizados únicamente con fines científicos.

Además de la reglamentación nacional, se requerirá aceptación por parte del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, atendiendo cualquier recomendación sugerida por dicha Institución.

## 6. Resultados

Se incluyeron en total 37 pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología que cumplieron criterios de inclusión, de los cuales 17 fueron mujeres (45.9%). El promedio de edad fue de 52.57 años, el promedio de años de educación fue de 8.45 años con una minoría de pacientes que tenía educación superior (13.5%). Casi todos los pacientes (89.2%) viven acompañados. Un poco menos de la mitad de los pacientes tenían alguna comorbilidad y la mayoría de estos tomaban medicamentos de una a dos veces en el día.

En cuanto a la historia de la enfermedad, el promedio de años desde el diagnóstico fue de 7.36 años (DE 4.6 años), la mayoría de pacientes tenía 5 o más años y tan solo un 5.4% estaban dentro del primer año de haber sido diagnosticados. En un alto porcentaje (64.9%) no se conoció el riesgo al diagnóstico. La mayoría recibieron tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa desde el diagnóstico de la enfermedad y la totalidad de estos inició tratamiento con Imatinib. De los pacientes que no recibieron inhibidor de tirosina quinasa al inicio, la mayor proporción fue prescrita con hidroxiúrea (78.5%).

Virtualmente todos los pacientes se encontraron en fase crónica de la enfermedad y ninguno se encontró que estuviera en crisis blástica. Llama la atención que la gran mayoría de los pacientes se encuentran en una segunda o tercera línea de tratamiento y solo un 16.2% se encuentran en primera línea con Imatinib. El 100% de los pacientes inició tratamiento con Imatinib.

**Tabla1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes en la evaluación

---

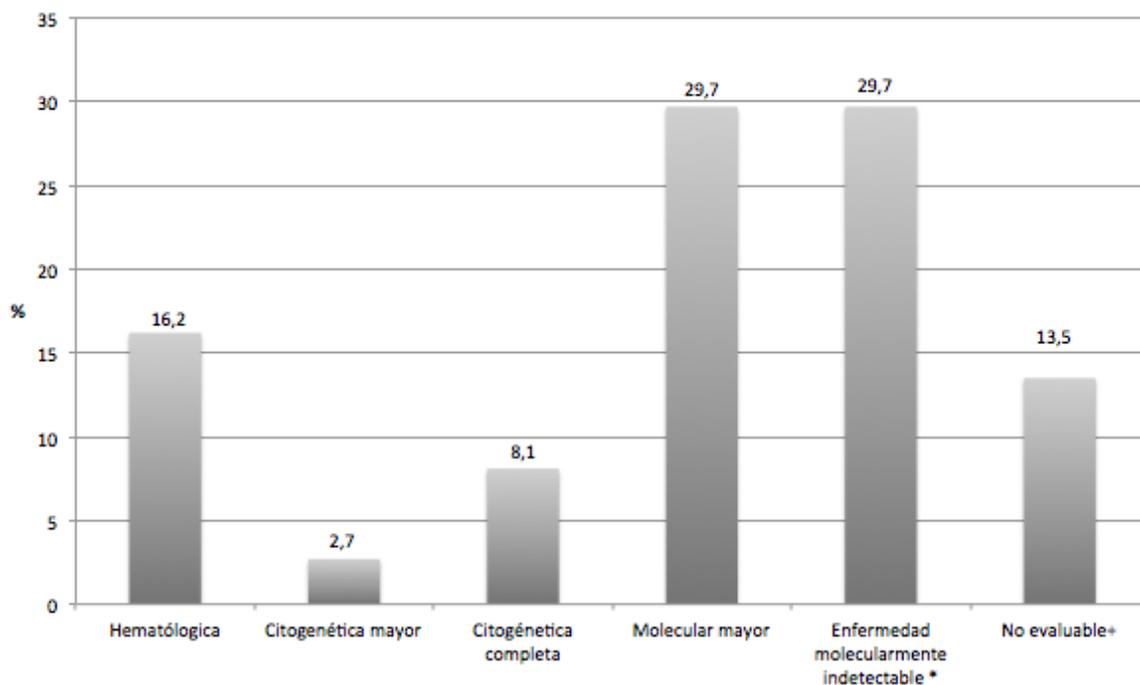
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>	
Edad	Promedio 52.57 años (DE 14.3 años)
Menores de 40 años	24%
Entre 41 y 59 años	41%
Mayores de 60 años	35%
Sexo	
Mujeres	45.9%
Hombres	54.1%
Años Educativos	Promedio 8.45 años (DE 4 años)
Menos de 5 años	38%
De 6 a 11 años	49%
Mas de 11 años	13%
Vive acompañado	89.2%
Pacientes con una o mas comorbilidades	48.6%
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	
Años desde el diagnóstico	Promedio 7.36 años (DE 4.6 años)
Riesgo al diagnóstico	
Alto	16.2%
Bajo	18.9%
Desconocido	64.9%
Tratamiento ITK inicial	62.2%
Fase de la enfermedad	
Crónica	94.6%
Acelerada	5.4%
Blástica	0%
Línea de tratamiento	
Primera línea	16.2%
Segunda línea o mayor	83.8%

---

DE: Desviación estándar

ITK: Inhibidor de tirosina quinasa

La respuesta en el momento de la valoración fue como se describe en la figura 1, con un 55.4% que se encuentra en respuesta molecular mayor o enfermedad molecularmente indetectable, 5 pacientes fueron no evaluables por encontrarse en fase acelerada o en pérdida de la respuesta hematológica.



**Figura 1. Respuesta en el momento de la evaluación.**

\* Indica enfermedad molecularmente indetectable con el nivel de sensibilidad disponible

+ Indica los pacientes no evaluables por encontrarse en fase acelerada o pérdida de la respuesta hematológica

En la mayoría de pacientes se desconoce si alcanzaron o no respuesta óptima a 3 y 6 meses (73% y 70.6% respectivamente) y la respuesta óptima a 12 meses no se conoció en mas de la mitad de los pacientes (51.4%) por lo que en esta fase de reclutamiento de pacientes no es posible analizar los datos por estar disponibles en la mayoría de ellos. Se evaluó el porcentaje de pacientes que han perdido la respuesta desde el último control siendo un 32.4% los que lo hicieron.

**Tabla 2.** *Respuestas óptimas y pérdida de la respuesta en el momento de la evaluación*

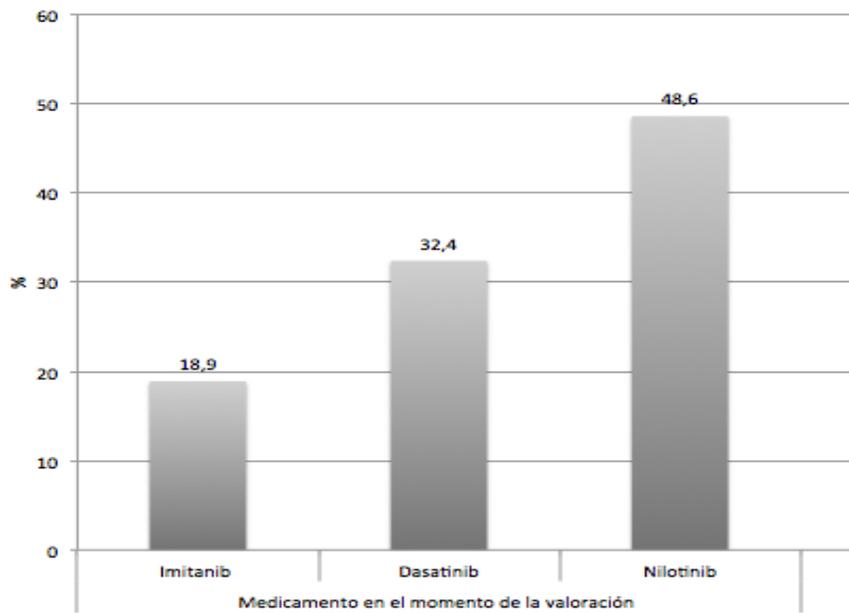
---

Respuesta óptima a 3 meses	
Si	10.8%
No	16.2%
Desconocido	73%
Respuesta óptima a 6 meses	
Si	13.5%
No	16.2%
Desconocido	70.3%
Respuesta óptima a 12 meses	
Si	21.6%
No	27.0%
Desconocido	51.4%
Pérdida de la respuesta desde el último control	32.4%

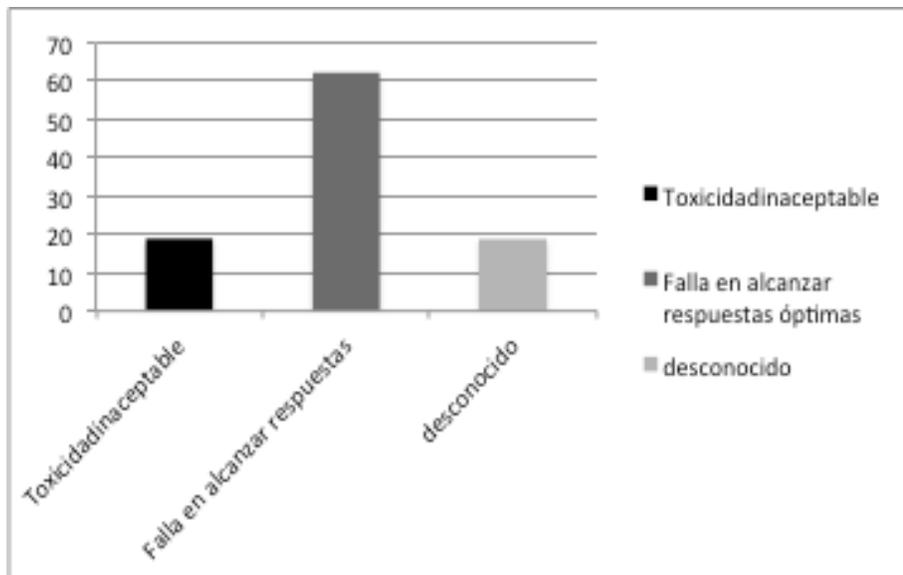
---

Se muestra el porcentaje de pacientes que han logrado respuestas óptimas a 3, 6 y 12 meses. Se indica además el porcentaje de pacientes que han perdido la respuesta en la que se encontraban en el último control.

Como se comentó el Imatinib fue el tratamiento de primera línea en el 100% de los pacientes sin embargo, la mayoría (81.1%) han cambiado la terapia a una segunda y tercera línea. La mayoría lo han requerido por falla en alcanzar respuestas óptimas según en concepto del médico tratante y un 18.9% por toxicidad inaceptable.

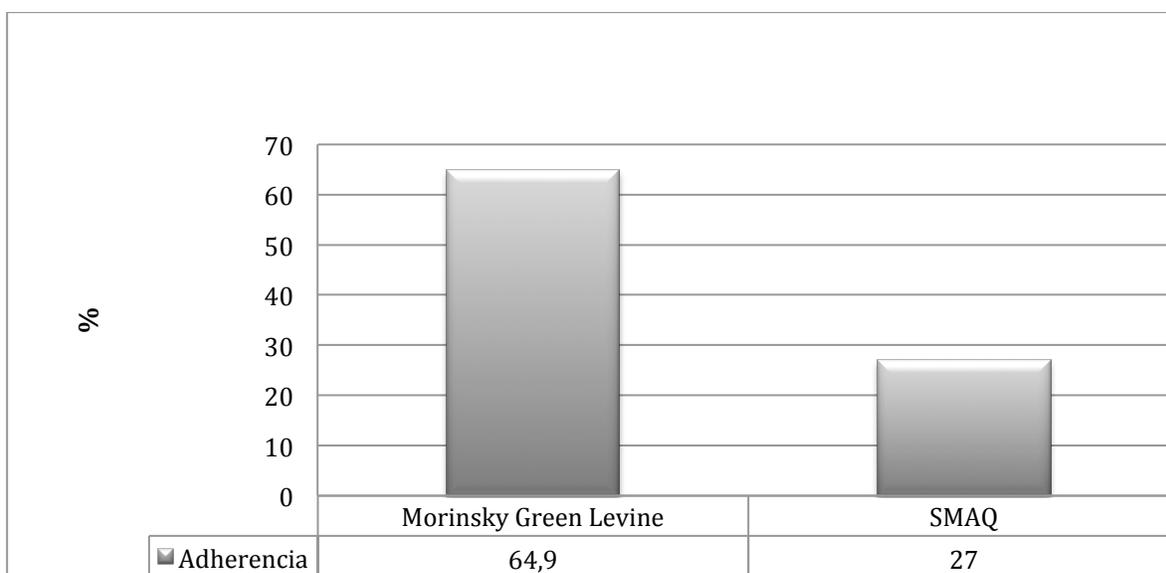


**Figura 2.** Medicamento inhibidor de tirosina quinasa usado en el momento de la valoración.



**Figura 3.** Se indica el motivo que causó el cambio del tratamiento a una línea superior

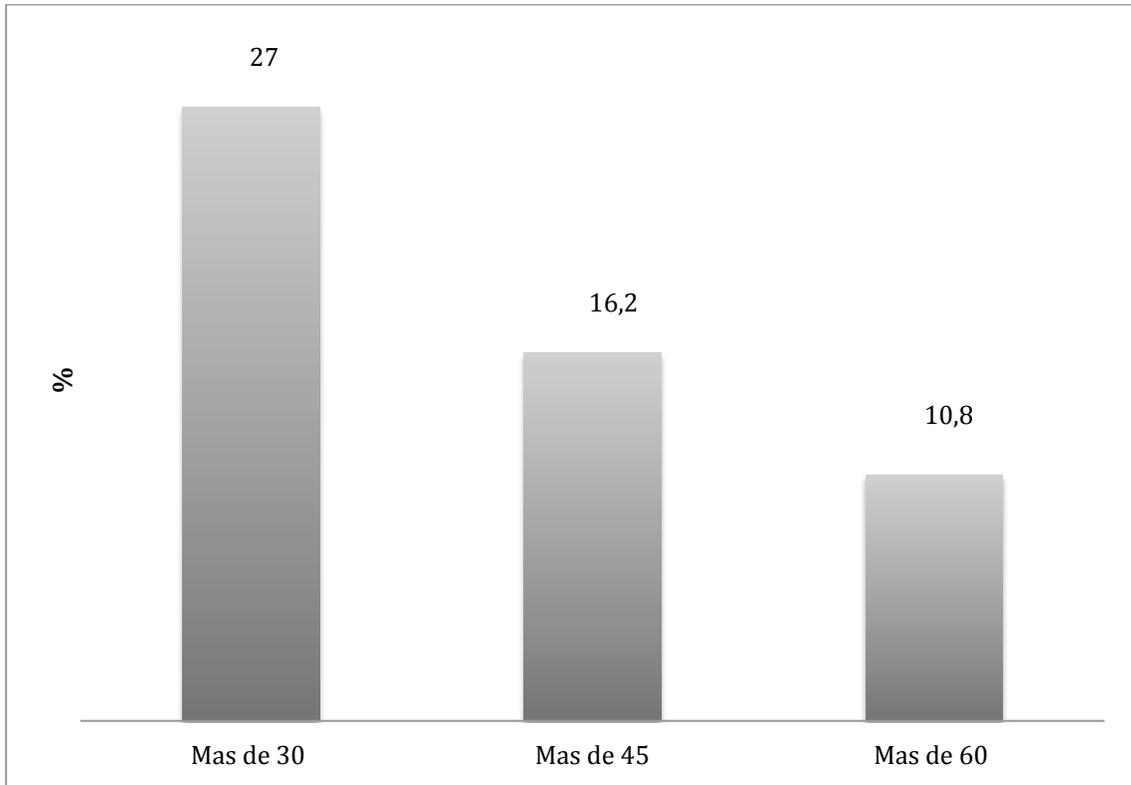
En cuanto a la adherencia, por la escala de Morisky Green Levine la mayor proporción de pacientes fueron adherentes (64.9%) y por la escala de SMAQ, que además de forma indirecta evalúa las barreras para la adherencia, la mayoría clasificaron como no adherentes (73%). La barrera para la adherencia principal fue la falta de disponibilidad del medicamento por no entrega del mismo por parte de su asegurador (86.5%) con una mediana de demora de 30 días (2 a 180 días).



**Figura 4. Porcentaje de adherencia a la terapia usando las dos escalas.** Se muestra un menor porcentaje de adherencia usando la escala de SMAQ evalúa de forma indirecta las barreras para la adherencia.

Llama la atención que a pesar de ser clasificados en SMAQ como no adherentes y principalmente por barrera, cuando el paciente dispone del medicamento y se evalúa el porcentaje en el que los pacientes son adherentes, mas de la mitad de los pacientes (56.8%) se encuentran con una adherencia entre el 95 y 100%.

De los pacientes que presentaron interrupciones en el tratamiento medido por la pregunta numero 5 de la escala de SMAQ un 27% lo hizo por mas de 30 días, un 13.5% por mas de 45 días y un 10.8% lo hizo por mas de 60 días.



**Figura 5. Días completos de medicamento inhibidor de tirosina quinasa no tomado.**  
 Detalla usando la pregunta número 5 de la escala de SMAQ los días completos de interrupción de la terapia.

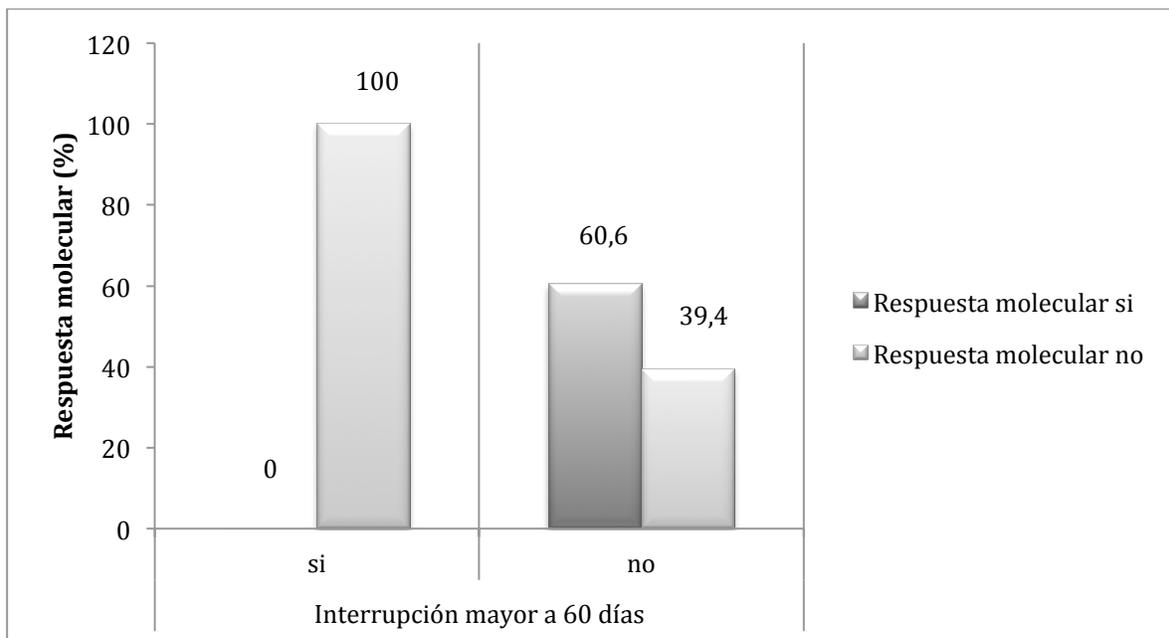
**Tabla 3. Porcentaje de pacientes con barrera para la adherencia por entrega del medicamento y número de días de medicamento no entregado**

Problemas con la entrega del medicamento por aseguradora	86.5%
Días de demora de entrega del medicamento por parte de la aseguradora	Mediana de 30 días (2-180)

Se muestra el porcentaje de pacientes que han tenido dificultades con la entrega del medicamento por parte de su empresa aseguradora y el tiempo de demora para la entrega del medicamento

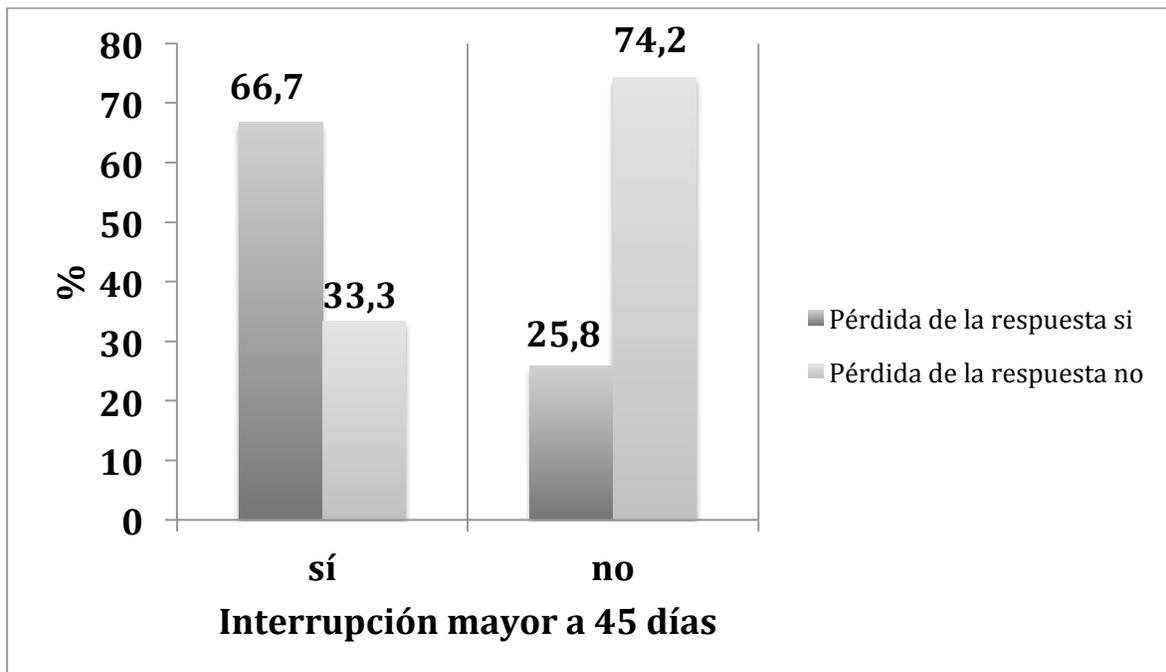
Las interrupciones en el tratamiento medidas como días completos de medicamento no tomado desde el último control se contrastaron con la respuesta actual. Encontramos que la interrupción de la terapia por encima de 60 días se relaciona de manera significativa con no encontrarse en respuesta molecular mayor o completa.

Se sugiere que la probabilidad de encontrarse en respuesta molecular es menor en los pacientes que han interrumpido la terapia por encima de 60 días.



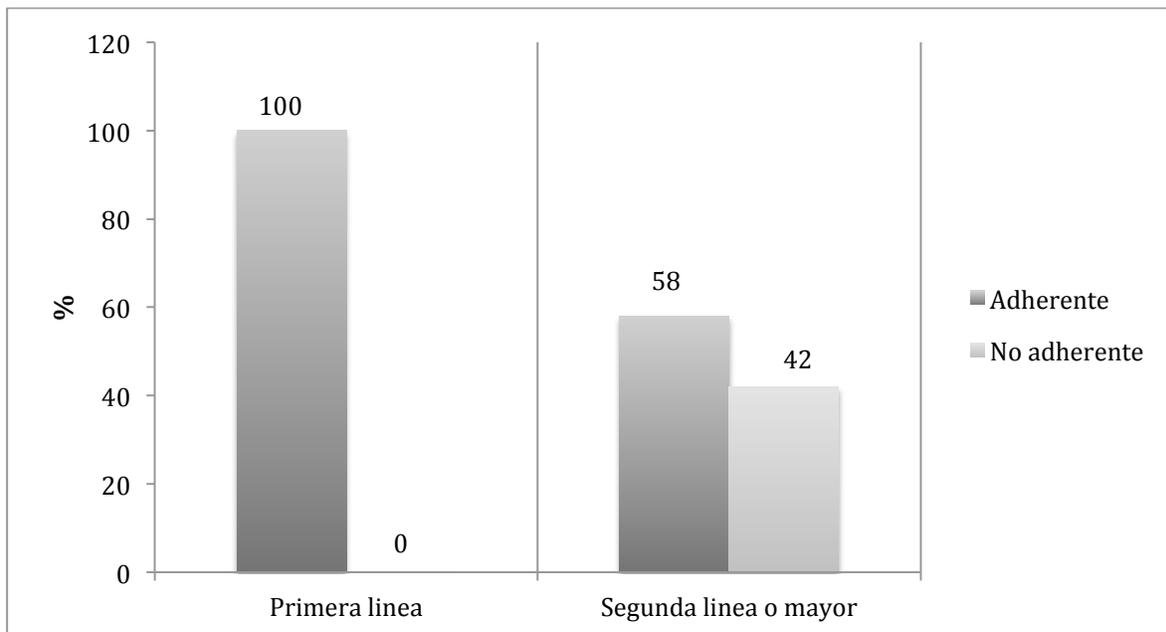
**Figura 6. Respuesta molecular en pacientes con interrupción y sin interrupción de la terapia superior a 60 días.** Ningún paciente con interrupción mayor a 60 días se encontró que hubiera alcanzado respuesta molecular mientras que de los que no lo hicieron la alcanzaron el 60.6%.  
Chi cuadrado=5,27 p=0.022

Se contrastó además la interrupción del tratamiento con la pérdida de la respuesta desde el último control. Se encontró que los pacientes que han interrumpido la terapia por encima de 45 días tienen con mayor frecuencia pérdida de la respuesta en la que se encontraban.



**Figura 7. Pérdida de la respuesta en pacientes con interrupción y sin interrupción de la terapia superior a 45 días.** Hubo con una diferencia estadísticamente significativa, mayor proporción de pacientes que perdieron la respuesta entre los que habían suspendido la terapia por encima de 45 días.  
Chi cuadrado=3.830 p=0.05

En cuanto a adherencia por tipo de medicamento, llama la atención que es mas frecuente que los pacientes que tienen Imatinib que es usado exclusivamente en primera línea sean mas adherentes por escala de Morisky Green Levine pero no por escala de SMAQ en donde se encuentran perfiles de adherencia similares para cada medicamento. Se sugiere que un perfil de adherencia adecuado se relaciona con probabilidad de permanecer en primera línea teniendo respuestas óptimas sin requerimiento de cambio de línea de tratamiento.



**Figura 7. Adherencia por escala de Morisky Green Levine con respecto a la línea de tratamiento en la que se encuentra el paciente.** Hubo con una diferencia estadísticamente significativa, mayor proporción de pacientes adherentes en primera línea que en líneas superior.  
Chi cuadrado= 3,879 p=0,049

Se encontró dentro de los pacientes que son estrictamente adherentes con escala de SMAQ y que tienen más de un año de diagnóstico, 2 pacientes no alcanzan por lo menos respuesta citogenética. Con base en la observación de que esta escala es estricta en cuanto a evaluación de adherencia, creemos que sería necesario en este caso estudiar estos pacientes para definir si portan la mutación del receptor T315i u otra similar.

Este estudio continuará el reclutamiento y será parte del registro Colombiano sobre LMC, lo cual logrará establecer en una mayor cantidad de pacientes las características y el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio.

## 7. Discusión

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de tirosina quinasa marcó un hito histórico en el tratamiento del cáncer y es quizás el logro mas importante hasta el momento en cuanto a terapias dirigidas o blancos moleculares.<sup>1</sup> No obstante lo anterior, para obtener los mismos resultados demostrados en los estudios se requieren condiciones que permitan que el tratamiento sea cumplido de forma estricta.

Varios estudios muestran que la capacidad de los médicos y familiares para reconocer la falta de adherencia es pobre y en muchos casos se asume de forma equivocada que los pacientes cumplen 100% con el tratamiento prescrito. Hay que reconocer sin embargo, que en general las intervenciones para determinar con exactitud lo anterior son costosas y muchas veces muy complejas y no disponibles en nuestro medio.<sup>5</sup>

Estudios recientes determinan que hay falta de adherencia cuando hay datos de interrupción del tratamiento de tan solo una semana, denotando que cuando esto sucede la probabilidad de alcanzar respuestas óptimas es mas baja que los pacientes adherentes e incluso puede afectarse la supervivencia.<sup>11</sup>

Esta análisis que es el primero en Colombia, evalúa los efectos de las interrupciones del tratamiento en cuanto a logro y mantenimiento de las respuestas en Leucemia Mieloide Crónica y además determina el perfil de adherencia medido por escalas en estos pacientes y su correlación con variables de importancia clínica.

En cuanto a las características demográficas encontramos datos similares a las series internacionales con relación a la edad, proporción de pacientes de sexo

femenino y nivel educativo, porcentaje de pacientes con comorbilidad y una proporción discretamente mas alta de pacientes que viven acompañados.<sup>6 7</sup>

Las características en cuanto a historia de la enfermedad nuestro estudio muestra en promedio mas años desde el diagnóstico (7.36 años DE 4.6 años versus 4.7 años DE 4.4 años).<sup>6 7</sup>

Encontramos que la terapia prescrita con mas frecuencia en nuestro estudio cuando no se usaron inhibidores de tirosina quinasa fue la hidroxiúrea mientras que en otras series se describe el interferón. Al igual que otras series ninguno de nuestros pacientes tiene trasplante previo. Se desconoce el riesgo al diagnóstico en mas de la mitad de nuestros pacientes.<sup>6 7</sup>

La proporción de pacientes que se diagnosticaron en fase crónica es similar a otras series (94.6% versus 98.2%) sin embargo es importante recalcar que de forma diferente a lo encontrado en otros estudios la mayoría de nuestros pacientes se encuentran en una segunda línea o superior (83.8% versus 6.7%) y la mayoría (62.2%) pasaron a una segunda y tercera línea por fallo en el tratamiento. Es importante recalcar que a pesar de que el perfil de adherencia sub-óptima puede explicar en gran magnitud los hallazgos, son necesarios otros estudios que ayuden a evaluar este aspecto diferencial entre nuestros pacientes, pues esta situación genera incremento en los costos de atención en la enfermedad.

A pesar de que los métodos para evaluación de la adherencia son diferentes en nuestro estudio y en las series internacionales, hay una diferencia importante en los perfiles determinados.<sup>6 7 11</sup> Se encontraron dos rasgos de adherencia que corresponden cada uno a la escala con la cual se evaluó. Por la escala de Morisky Green Levine encontramos un porcentaje de adherencia del 64.9% y un 27% por la escala de SMAQ que evalúa de forma indirecta las barreras para la adherencia dado que determina de forma cuantitativa la cantidad de medicamento no tomado independientemente de cual sea la causa. Lo anterior contrasta de forma determinante con lo encontrado en algunos estudios que generalmente la sitúa por encima del 80% aunque en otros que son también estrictos es igual de baja a lo

encontrado por nosotros. Es importante recalcar que una de las principales barreras para la adherencia es el no suministro de los medicamentos por el asegurador.<sup>6</sup>

En nuestros análisis encontramos que los pacientes que interrumpen la terapia por más de 60 días tienen mayor probabilidad de no alcanzar respuesta molecular mayor o superior pero además encontramos que cuando se suspende la terapia por más de 45 días existe mayor probabilidad de perder la respuesta en la que estaba una vez alcanzada. Otros autores han encontrado que la suspensión de tan solo una semana determina desenlaces peores en LMC.<sup>11</sup>

Encontramos además que los pacientes que tienen un perfil de adherencia mejor tienen mayor probabilidad de permanecer en primera línea de tratamiento lo cual se confirma debido a que los pacientes que tienen Imatinib como tratamiento muestran un perfil de adherencia superior por escala de Morisky Green Levine.

Encontramos que existe sin embargo un grupo de pacientes que son estrictamente adherentes y no alcanzan respuesta molecular o la pierden. Se requieren estudios posteriores para determinar si son susceptibles de estudiar mutaciones del receptor T315I.<sup>12</sup>

En conclusión el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica ha marcado un hito en la historia de las terapias antineoplásicas dirigidas sin embargo la adherencia al tratamiento permanece como uno de los principales retos para alcanzar los mismos resultados que han mostrado los estudios. En la evaluación rutinaria de los pacientes con la enfermedad debe incluirse de forma categórica la evaluación de las interrupciones en el tratamiento y es necesario además llamar la atención de entidades gubernamentales y aseguradoras para que los tratamientos sean suministrados de forma ininterrumpida y con esto lograr mejorar los desenlaces así como disminuir la morbilidad, mortalidad y los costos de la atención de esta enfermedad.



## Bibliografía

1. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gattmann M, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003, 348:994-1004.
2. Zhen C, Wang YL. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: international standardization of BCR-ABL1 quantitation. *J Mol Diagn.* 2013;15(5):556-64
3. Helgason G, Karvela M, Holyoake TL. Kill one bird with two stones: potential efficacy of BCR-ABL and autophagy inhibition in CML. *Blood.* 2011; 118(8): 2035-2043)
4. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment : The EUTOS score. *Blood* 2011; 118(3):686-92
5. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *Nejm* 2005; 353(5):487-97
6. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z et al. Prevalence, determinants, and outcomes of non-adherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113(22):5401-11
7. Marín 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.* 2010 May 10; 28(14):2381-8.
8. Silva G, Galeano E, Correa J. Adherencia al tratamiento Implicaciones de la no-adherencia. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 268-273)
9. Val Jimenez A, Amorós Ballesteros G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromá M. Descriptive study of patient compliance in pharmacological

antihypertensive treatment and validation of the Morisk and Green test. *Aten. Primaria*. 1992; 10(5): 767-770.

10. Knobel S, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16(4): 605-13.

11. Prasanth G, Tenali G, Biswajit D, Rejiv R, Khrisnarathiram K, Sanju C et al. Nonadherence to Imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.* 2011; 86:471-474

12. Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, Dong H, Elenitoba-Johnson K, Press R, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2009;11(1):4-11.



## Anexos

### Anexo1. Instrumento

#### Instrumento de recolección de datos estudio

#### “Análisis de los efectos de las interrupciones en el tratamiento con inhibidores de Tirosina Quinasa en cuanto a logro y mantenimiento de la respuesta molecular en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica”

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo M\_\_F\_\_ años escolar \_\_\_\_\_ Vive Solo\_ Acompañado \_

Comorbilidades: No\_\_ Sí\_\_ Numero de Medicamentos tomados por día (No ITK) 1 a 2\_\_\_\_ 3 a 4 \_\_\_\_ más de 4 \_\_\_\_  
No. de veces que toma medicamentos en el día (diferentes a ITK) 1 a 2 veces\_\_\_\_ 3 a 4 veces\_\_\_\_ más de 4 veces\_\_\_\_  
Patologías no LMC 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico de LMC \_\_\_\_\_ tiempo en años \_\_\_\_ Riesgo Alto\_\_\_\_ intermedio\_\_\_\_ bajo \_\_\_\_ Desco\_\_\_\_  
Tratamiento con ITK desde el inicio Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_ ¿sino Cuál recibió? Interferón\_\_\_\_ ¿Otro? Cual \_\_\_\_\_

Fase actual de la enfermedad Crónica\_\_\_\_ Acelerada\_\_\_\_ Blástica \_\_\_\_\_

Paciente con enfermedad en: Primera línea \_\_\_\_\_ Segunda línea de tratamiento o mayor \_\_\_\_\_

¿Parámetro de respuesta actual? Escoja según nivel de PCR

Hematológica \_\_\_\_\_ Citogenética mayor (1.0 a 10%) \_\_\_\_\_ Citogenética completa (0.1 a 1%) \_\_\_\_\_

Respuesta molecular mayor (menor de 0.1%) \_\_\_\_\_ Respuesta molecular completa (Enf. no detectable) \_\_\_\_\_

Alcanzó nivel de transcrito menor al 10% al tercer mes de iniciada la 1 línea de tratamiento Sí\_\_\_\_ No\_\_ Desco\_\_\_\_

Respuesta óptima a 6 meses en 1 Línea (BCR ABL <1%) sí\_\_ No\_\_ Desco, 12 meses (BCR-ABL < 0.1%) Sí\_\_ No\_\_  
Desco\_\_

¿Ha tenido pérdida de la respuesta desde el último control? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_

Tratamiento 1 línea usado Imatinib dosis \_\_\_\_\_ Dasatinib dosis \_\_\_\_\_ Nilotinib dosis \_\_\_\_\_

Cambio de tratamiento Si \_\_ No\_\_ Motivo: Toxicidad ¿cuál? \_\_\_\_\_ Fallo del TTO \_\_\_\_\_ Línea de fallo I N D

Medicamento, dosis actual \_\_\_\_\_ 1ª Línea \_\_\_\_ 2ª Línea \_\_\_\_ 3ª Línea \_\_\_\_

#### Parámetros de adherencia

Morisky Green Levine traducido y validado

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?	Sí__ No__
2. ¿Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación?	Sí__ No__
3. Si se encuentra bien ¿Deja de tomar la medicación?	Sí__ No__
4. Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomar la medicación?	Sí__ No__
Si Respondió Sí a alguna de las preguntas, califique como no adherente	Adherente

	Sí__ No__
--	-----------

Cuestionario SMAQ adaptado

¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	Sí__ No__
¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	Sí__ No__
¿Olvido la medicación durante el fin de semana?	Sí__ No__
En la última semana ¿Cuántas veces dejo de tomar una dosis?	A. Tome todas (95 a 100% adherente) B. No tome de 1 a 2 (85 a 94%) C. No tome de 3 a 5 (65 a 84%) D. No tome más de 6 dosis (menos de 64%)
Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomo la medicación?	Total días _____
Se considera no adherente si la 1 contesta sí, si la 2 contesta no, si la 3 contesta si, si la 4 contesta C o D y en la 5 más de dos días  Califique no adherente si cualquier respuesta no adherente	Adherente Sí_____ No_____
Tuvo problema con la entrega del medicamento por la EPS en algún momento de su tratamiento	Sí__ No__ cuantos días dejó de tomarlo por esto _____

