



## ORIGINALES

## Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica

V. González Rosa<sup>1</sup>, F. Gutiérrez Nicolás<sup>2</sup>, R. Gavira Moreno<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> M. Viña Romero<sup>3</sup>, M.<sup>a</sup> T. Moreno Carvajal<sup>1</sup> y R. Gázquez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Jerez de la Frontera. Cádiz. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. <sup>3</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la adherencia y la toxicidad del tratamiento con inhibidores de tirosinquinasa (TKIs) en pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

**Método:** Estudio observacional retrospectivo de 18 meses de duración (enero 2011-junio 2012) en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMC en un hospital de segundo nivel (550 camas) en tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib. Las variables recogidas fueron sexo, edad de diagnóstico, años de tratamiento y reacciones adversas. La adherencia se valoró mediante un sistema combinado basado en el autocuestionario SMAQ y el registro de dispensaciones.

**Resultados:** Se incluyeron 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).

**Conclusiones:** Casi un tercio de los pacientes en tratamiento fueron considerados no adherentes. A pesar de que el tamaño muestral no nos ha permitido establecer relaciones estadísticamente significativas entre la adherencia y las variables analizadas, la relevancia clínica de estos resultados muestran la importancia de realizar futuros estudios con poblaciones mayores que confirmen las tendencias establecidas en este estudio.

### Adherence and toxicity to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia

#### Abstract

**Objective:** To analyze adherence and toxicity of tyrosine kinase inhibitor (TKIs) therapy in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML).

**Method:** A 18-months retrospective observational study (January 2011-June 2012) which included all patients diagnosed with CML in a secondary hospital (550 beds) and were treated with imatinib, dasatinib or nilotinib. It was collected the following variables: sex, age at diagnosis, years of treatment and side effects. Adherence was evaluated using SMAQ questionnaire and recording dispensations.

**Results:** 25 patients were included and all but two (92.0%) experienced side effects to imatinib, 83.3% to dasatinib and 66.7% to nilotinib. The average adherence was 71.3%. There was identified as possible parameters of lack of adherence the female patients (55.6 % vs. 66.7%,  $p = 0.586$ ), older than 50 (55.6 % vs. 83.3 %,  $p = 0.125$ ), more than four years of treatment (70.0 % vs. 57.1 %,  $p = 0.521$ ) and the presence of certain side effects (gastrointestinal disorders and musculoskeletal pain).

**Conclusions:** Almost one third of patients were considered non-adherent to therapy. Although the sample size did not allow us to establish a statistically significant relation between adherence and the variables analyzed, the clinical relevance of these results show the importance of future studies with larger populations to confirm the trends established in this study.

#### PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Leucemia mieloide crónica; TKIs

#### KEYWORDS

Treatment adherence; Chronic myeloid leukemia; TKIs

Farm Hosp. 2013;37(6):434-440

Farm Hosp. 2013;37(6):434-440

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: virgirw@hotmail.com (Virginia González Rosa).

## Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo clonal de la médula ósea que se caracteriza por la sobreproducción de células mieloides, fundamentalmente granulocitos maduros (neutrófilos, eosinófilos y basófilos)<sup>1</sup>. Las células proliferantes de la LMC casi siempre presentan el conocido como cromosoma Philadelphia (Ph) y/o un reordenamiento del gen BCR-ABL, como consecuencia de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 lo que produce una proteína con actividad tirosinquinasa<sup>2</sup> que desencadena diversas vías de transducción de señales de control sobre el crecimiento y la proliferación celular mediante fosforilación de las proteínas<sup>3</sup>. La regulación anómala de esas vías de señalización es el principal factor que rige la fase crónica de la LMC<sup>4</sup>.

Los primeros tratamientos para la LMC, hace unos 50 años, consistían en terapias poco eficaces como la radioterapia, el busulfan o la hidroxiurea, los cuales tuvieron escaso éxito terapéutico. Sin embargo, a principios de los 90 el uso de la citorreducción en combinación con interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) y Ara-C supuso un importante cambio en el pronóstico de estos pacientes<sup>5</sup>. El IFN- $\alpha$  fue introducido como el primer agente capaz de eliminar la actividad del cromosoma Ph en las células mieloides (calificado como «respuesta citogenética»). Pero, dado el papel crucial del gen BCR-ABL en la patogénesis de la LMC, inhibir la actividad tirosinquinasa mediante terapias dirigidas se ha mostrado como una estrategia terapéutica de mayor viabilidad. Por otra parte, la mayoría de los fármacos anti-neoplásicos se han diseñado para la administración intravenosa, sin embargo, en los últimos años el desarrollo galénico ha permitido disponer en el mercado de formulaciones de inhibidores de tirosinquinasa (TKIs) para la administración oral, lo que ha supuesto un cambio fundamental en el tratamiento de esta patología<sup>6,7</sup>. El primer TKI que se desarrolló fue el imatinib (Glivec®) aprobado por la FDA en 2001 para el tratamiento de la LMC desplazando el uso del IFN- $\alpha$ <sup>8</sup>. El desarrollo de los llamados TKIs de segunda generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib) ha aportado nuevas opciones para los pacientes con LMC, especialmente a aquellos que habían desarrollado resistencia o algún tipo de intolerancia a imatinib. Dasatinib se presentó como una alternativa eficaz en caso de resistencia a imatinib<sup>9,10</sup> y nilotinib, con una potencia 30 veces superior a imatinib<sup>11</sup>. Fue autorizado para el tratamiento de pacientes en fase crónica de la LMC, o bien en fase crónica o acelerada que hayan presentado resistencia o intolerancia a imatinib<sup>12</sup>. Bosutinib ha demostrado eficacia clínica en pacientes con LMC en fase crónica en quienes resultó ineficaz el tratamiento previo con imatinib, y ha recibido la aprobación de la FDA en enero de 2012<sup>13</sup>.

A pesar de la alta selectividad de estos fármacos por las tirosinquinasas de las células tumorales, la toxicidad y los posibles efectos adversos derivados de su uso precisan de un manejo y un seguimiento multidisciplinar<sup>14</sup>.

En muchas ocasiones, la aparición de estos efectos adversos puede comprometer la adherencia al tratamiento y por tanto la eficacia del mismo<sup>15</sup>. Se han detectado diversos factores que condicionan la falta de adherencia en los tratamientos crónicos: 1) relacionados con el paciente (falta de confianza en los beneficios asociados a la toma de medicación, dificultad para acceder a la asistencia médica o a los medicamentos, presencia de depresión o deterioro cognitivo, etc.), y 2) relacionadas con la medicación, principalmente los efectos adversos y la complejidad del régimen terapéutico<sup>16</sup>, siendo la educación de salud para el paciente fundamental para fomentar una terapia óptima. Del mismo modo, es esencial que el paciente sea capaz de identificar y comunicar los efectos adversos asociados a la medicación para que los profesionales sanitarios puedan ayudarle a minimizar o eliminar sus consecuencias.

En relación a trastornos crónicos, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios<sup>17</sup>. Por parte de los profesionales sanitarios la medida de la adherencia debe de ser uno de los objetivos a evaluar en cada una de las visitas de control y/o retirada de la medicación<sup>18</sup>. Así, podemos afirmar que, en muchas ocasiones, los efectos adversos son responsables de la interrupción de la terapia antileucémica y por lo tanto, su manejo y control se consideran puntos fundamentales para optimizar la adherencia y por consiguiente la respuesta terapéutica<sup>19</sup>.

El objetivo del presente estudio es describir la adherencia al tratamiento con TKIs en los pacientes diagnosticados de LMC, así como los efectos adversos (toxicidad) derivados de dicho tratamiento y analizar si existe relación entre éstos y la falta de cumplimiento terapéutico.

## Método

Estudio observacional retrospectivo de 18 meses de duración (enero 2011-junio 2012) en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de LMC por el Servicio de Hematología en un hospital de segundo nivel (550 camas) y en cuyo tratamiento se incorporó algún inhibidor de tirosinquinasa (imatinib, dasatinib y/o nilotinib). Los pacientes fueron localizados empleando la aplicación informática Oncofarm® y los datos clínicos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas recogiendo las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, duración del tratamiento, reacciones adversas y medidas utilizadas para paliar las mismas. En todo momento se aplicó la Ley Orgánica 15/1999 para la protección de datos personales.

Para la valoración de la adherencia se emplearon dos métodos: 1) El cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*), inicialmente validado para valorar la adherencia al tratamiento de los pacientes con infección por VIH<sup>20</sup>, aunque también se ha empleado en

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes

	Nº pacientes	%
<b>Sexo</b>		
Hombres	16	64
Mujeres	9	36
<b>Edad</b>		
< 50 años	7	28
> 50 años	18	72
<b>Duración de tratamiento con TKI</b>		
< 4 años	10	40
> 4 años	15	60

la valoración de la adherencia en otros procesos crónicos<sup>21</sup>. Se consideraron pacientes no adherentes aquellos en los que se confirmó al menos una de las siguientes circunstancias: a) olvidar alguna vez la toma de medicación, b) no tomar el fármaco a la misma hora, c) dejar de tomar la medicación por sentirse mal, d) olvidar tomar la medicación durante el fin de semana o e) cualquier olvido de administración en la última semana, así como no tomar la medicación más de 2 días completos desde la última visita. 2) El registro de dispensaciones de tratamiento en la Unidad de Pacientes Externos (UPE) a través del programa DiPex® el cual se llevó a cabo a partir del cálculo del porcentaje de la medicación dispensada utilizando para ello la fórmula: [(dosis totales prescritas-dosis no dispensadas) × 100/dosis totales prescritas]. Se consideraron pacientes adherentes al tratamiento aquellos con porcentaje de adherencia mayor o igual al 90%<sup>22</sup>. Se determinó la diferencia de adherencia según sexo, edad y tiempo en tratamiento.

El análisis de los datos se realizó de manera descriptiva y de forma estratificada en relación con la adherencia de los pacientes (adherentes vs. no adherentes), y los efectos secundarios comunicados por el paciente. Los valores obtenidos se compararon mediante el test *t* de Student

aplicando una corrección de Yates y el análisis de variables continuas respecto a las categorías se ejecutó mediante un ANOVA de un factor. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba *ji cuadrado* y se consideró un nivel de significación de al menos 0,05 para todas las pruebas estadísticas.

## Resultados

Se incluyeron un total de 25 pacientes de los cuales 16 (64%) eran hombres. El 72% de los pacientes tenía más de 50 años y el 60% llevaba más de 4 años en tratamiento con un TKI (Tabla 1). La mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años (25-88) y la mediana de duración del tratamiento con imatinib, dasatinib y nilotinib fue de 69 (3-149), 12 (3-24) y 18 meses (5-23), respectivamente.

Todos los pacientes recibieron imatinib en primera línea para el tratamiento de la LMC. En segunda línea, seis pacientes recibieron dasatinib y un paciente nilotinib. En tercera línea dos pacientes recibieron nilotinib. Las causas que condicionaron estos cambios de tratamiento se encuentran descritas en la tabla 2.

Todos los pacientes excepto dos (92,0%) experimentaron reacciones adversas a imatinib; el 83,3% a dasatinib y un 66,7% a nilotinib. En la tabla 3 se describen las distintas reacciones adversas, su incidencia, así como las medidas correctoras aplicadas (si fueron necesarias) en cada caso.

En los pacientes tratados con imatinib las reacciones adversas más frecuentes fueron: a) edema periorbital (18) que no precisó tratamiento en ningún caso; b) dolor abdominal y dispepsia que se resolvió en la UPE mediante el proceso de entrevista y Atención Farmacéutica indicando al paciente la toma del fármaco con un gran vaso de agua en la comida principal, y la comunicación al médico para la prescripción de omeprazol y/o procinéticos; c) dolor musculoesquelético que precisó en todos los casos de la administración de analgésicos; d) rash cutáneo que precisó en 5 casos de tratamiento con corticoides y antihistamínicos siendo necesario en un caso la disminución de dosis de imatinib; e) edemas de miembros

**Tabla 2.** Cambios de tratamiento y motivo

	Motivo de cambio a 2ª línea	2ª línea de tratamiento	Motivo de cambio a 3ª línea	3ª línea de tratamiento
Paciente 1	Falta de eficacia	Dasatinib	Derrame pleural	Nilotinib
Paciente 2	Falta de eficacia	Dasatinib		
Paciente 3	Cardiopatía isquémica	Dasatinib	Derrame pleural	Nilotinib
Paciente 4	Citopenias	Dasatinib		
Paciente 5	Molestias oculares e hiperemia conjuntival	Dasatinib		
Paciente 6	Rash cutáneo	Nilotinib*		
Paciente 7	Falta de eficacia	Dasatinib		

\*No dasatinib como 2ª línea debido a la presencia de hemorragia digestiva alta en este paciente.

**Tabla 3.** Reacciones adversas y medidas correctoras

	Pacientes (%) (n = 25)	Medidas correctoras	Pacientes (%)
<b>Imatinib</b>			
Edema periorbital	72,0	–	
Dolor abdominal y dispepsia	68,0	Toma del fármaco con la comida y un gran vaso de agua	100
Dolor musculoesquelético	56,0	Analgésicos	100
Rash cutáneo	48,0	Corticoides y antihistamínicos	41,7
		Disminución dosis imatinib	8,3
Edemas miembros inferiores	40,0	Furosemida	40,0
Plaquetopenia	28,0	–	
Hipofosfatemia	24,0	Suplementos de fósforo	
Neutropenia	20,0	Filgrastim	40,0
		Retirada de imatinib	60,0
Calambres musculares	12,0	Suplementos de calcio y/o magnesio	100
Cefalea	8,0	–	
Alopecia	4,0	–	
Cardiopatía isquémica	4,0	Atorvastatina	100
Edema perioral	4,0	Corticoides IV	100
<b>Dasatinib</b>			
Derrame pleural	50,0	Retirada de dasatinib	66,7
		Furosemida	33,3
Cefalea	16,7		
Anemia	16,7		
<b>Nilotinib</b>			
Rash cutáneo	100		
Edema periorbitario	33,3		
Edema miembros inferiores	33,3		
Claudicación intermitente	33,3	Pentoxifilina	100

inferiores tratados con furosemida en 4 casos; f) plaquetopenia leve que no requirió tratamiento; g) hipofosfatemia tratada con suplementos de fósforo; h) neutropenia que fue tratada con G-CSF en dos casos y en otros 3 casos fue necesaria la retirada temporal de imatinib; i) calambres musculares tratados con suplementos de calcio y/o magnesio; j) alopecia; k) cefalea leve que no precisó tratamiento; l) cardiopatía isquémica que está descrita en la bibliografía como poco frecuente pero grave<sup>23</sup> precisó el cambio de tratamiento a dasatinib y comenzar tratamiento con atorvastatina y m) edema perioral tratado con corticoides IV en el Servicio de Urgencias.

Respecto a dasatinib, el derrame pleural se presentó como la reacción adversa predominante: 3 de los 6 pacientes desarrollaron este efecto adverso de grado 3, que provocó la retirada del fármaco en dos casos<sup>24</sup> y el comienzo de tratamiento con nilotinib; y el empleo de furosemida en otro caso. Además, dos de los citados pacientes requirieron atención médica en urgencias. También se produjo anemia en un caso y cefalea en un paciente que no requirió tratamiento.

Nilotinib produjo rash como reacción adversa más significativa, edema periorbital, edema de miembros infe-

riores y claudicación intermitente (en tratamiento con pentoxifilina).

El cese del tratamiento con imatinib fue debido a efectos adversos en más de la mitad de los pacientes (57,2%) y posterior comienzo con dasatinib y nilotinib en un 85,8% y 14,2% de los casos respectivamente.

En relación a los resultados de adherencia, el cuestionario SMAQ determinó una adherencia del 62,5%. La tabla 4 muestra el porcentaje de *no adherencia* a cada pregunta del cuestionario. Las principales preguntas que condicionaron la falta de adherencia de los pacientes fueron las preguntas 1 (¿Alguna vez olvida tomar la medicación?), 2 (¿Toma siempre la medicación a la hora indicada?) y 4 (¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?), contestadas con un perfil de no adherencia en el 29,0% (pregunta 1) y 12,5% (preguntas 2 y 4) de los pacientes, respectivamente. Según el registro de dispensaciones, el 80% de pacientes retiran, al menos, el 90% de la medicación en la UPE y el 64% retira al menos el 95% de la misma.

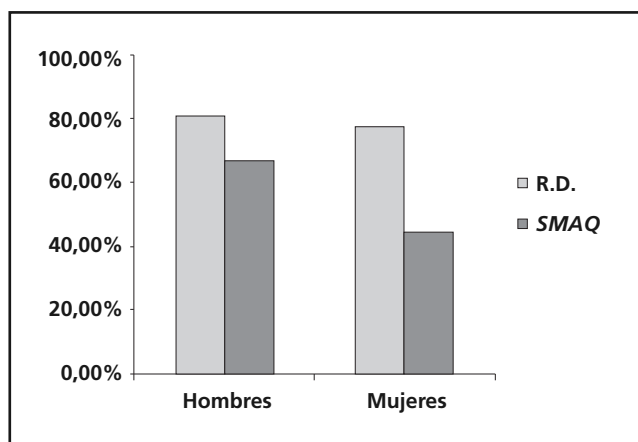
Se analizó si alguna de las variables registradas (sexo, edad, duración del tratamiento, presencia de reacciones adversas) estaba relacionada con la adherencia al trata-

**Tabla 4.** Adherencia al tratamiento según el cuestionario SMAQ

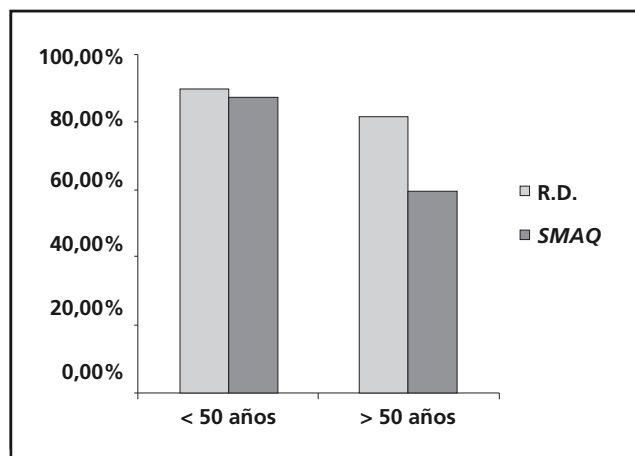
	Total (n = 24)* (%)
<b>Adherencia al tratamiento</b>	
Olvida tomar la medicación (alguna vez)	29
Toma siempre los fármacos a la hora indicada	12,5
Deja los fármacos si se siente mal	4
Olvidó tomar la medicación durante el último fin de semana	12,5
En la última semana, no olvidó tomar la dosis	0
Días completos, desde la última visita, que no tomó la medicación	0
<b>Indicador de adherencia</b>	
Adherente	62,5
No adherente	37,5

\*El número de pacientes a los que se realizó la encuesta es de 24 en lugar de 25 que se incluyeron en el estudio puesto que un paciente falleció antes de poder realizársela.

miento. Numéricamente, los pacientes de sexo masculino presentaron un porcentaje de adherencia más alto (66,7% vs. 55,6%,  $p = 0,586$ ) (Figura 1). En los pacientes con una edad superior a los 50 años se evidenció una tendencia a la pérdida de la adherencia (83,3% vs. 55,6%) ( $p = 0,125$ ) (Figura 2). En cuanto a la duración del tratamiento, el grupo de pacientes que llevaba menos de cuatro años con TKIs presentó una adherencia del 70,0%, frente al 57,1% obtenido en los que llevaban más de cuatro años de terapia ( $p = 0,521$ ) (Figura 3). En ninguno de los tres casos esta diferencia alcanzó la signi-



**Figura 1.** Adherencia según sexo y medida de adherencia. Se representa el % de adherencia según el sexo de los pacientes medida por el registro de dispensaciones >90% (R.D.) y por la encuesta SMAQ. \*Un paciente falleció antes de poder realizar la encuesta SMAQ.

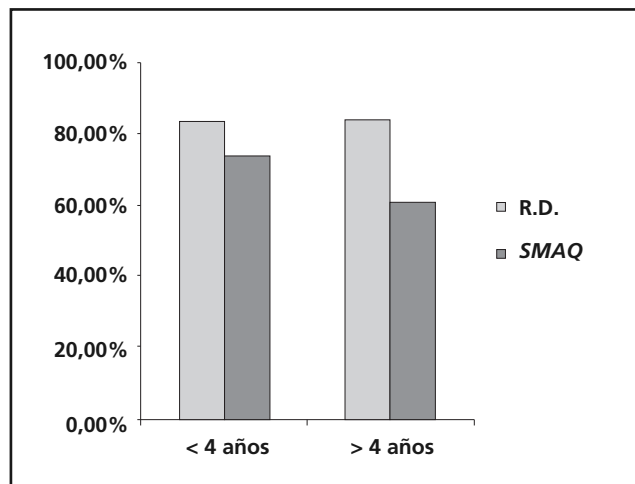


**Figura 2.** Se representa el % de adherencia según la edad de los pacientes medida por el registro de dispensaciones >90% (R.D.) y por la encuesta SMAQ. \*Un paciente falleció antes de poder realizar la encuesta SMAQ.

ficación estadística. Del mismo modo, ninguno de los efectos secundarios determinó significativamente la adherencia, aunque sí fueron más frecuentes en el grupo de no adherentes los trastornos gastrointestinales (80,0% vs. 64,28%,  $p = 0,402$ ), el dolor musculoesquelético (70,0% vs. 42,8%,  $p = 0,188$ ) y la hipofosfatemia (40% vs. 14,3%,  $p = 0,151$ ).

### Discusión

Resulta evidente que la adherencia condiciona la efectividad de los tratamientos ante distintas patologías, no obstante la medida resulta complicada y controvertida pues no existe un método ideal que permita valorarla. Se ha barajado que la mejor aproximación resulta de combinar una medida directa, como la valoración de las concen-



**Figura 3.** Se representa el % de adherencia según la duración del tratamiento medida por el registro de dispensaciones >90% (R.D.) y por la encuesta SMAQ. \*Un paciente falleció antes de poder realizar la encuesta SMAQ.

traciones plasmáticas con algún método indirecto, sin embargo; la aplicación de métodos directos en la actualidad es poco viable para la mayoría de los hospitales. Con el fin de resolver este problema, en el presente estudio mostramos un sistema de evaluación combinado de dos métodos indirectos. Al combinar varios métodos minimizamos las principales limitaciones de cada uno de ellos: la retirada de la medicación no implica el correcto cumplimiento del régimen posológico pudiendo presentar varios sesgos que sobrestiman la adherencia. Con respecto a las encuestas, a pesar de ser métodos sencillos y económicos, especialmente útiles si el individuo se identifica como no adherente, por sí solas son muy subjetivas y tienen baja sensibilidad. En nuestro estudio hemos combinado el registro de dispensaciones con una encuesta de autoevaluación, la SMAQ. De tal forma que consideramos como paciente no adherente aquel que mostró un perfil de falta de adherencia en las respuestas de la encuesta o que retiró menos del 90% de la medicación necesaria.

La medida de la adherencia cuantificada por el registro de dispensaciones indicó que el 80% de los pacientes eran adherentes: ligeramente mayor en hombres (81,3%) que en mujeres (77,8%); sin embargo, la obtenida mediante el cuestionario SMAQ presentó valores inferiores de adherencia (62,5%; 66,7% en hombres, 55,6% en mujeres). Como ya se ha indicado anteriormente uno de los inconvenientes de cuantificar la adherencia por medio de la retirada de la medicación es que sobrestima su valor. Por otro lado, si comparamos los resultados de adherencia del cuestionario SMAQ con el registro de dispensaciones superior al 95%, los valores son similares (62,5%; 64,0% respectivamente). Esta similitud es razonable, teniendo en cuenta que el cuestionario SMAQ fue diseñado para pacientes VIH donde se exige una adherencia de al menos el 95%<sup>25</sup>. Lo destacado de estos resultados es que casi un tercio de los pacientes confirmó haber olvidado tomar la medicación alguna vez, comprometiendo la eficacia del tratamiento.

En relación a los grupos de edad, los pacientes con edad superior a los 50 años mostraron una adherencia inferior a los menores de 50 años (83,3% vs 55,6%). Aunque no mostró significación estadística se trata de una diferencia de casi el 30%, en términos absolutos. Esta pérdida de adherencia en la mayoría de los casos es debida al olvido de la toma de la medicación en pacientes ancianos (pregunta 1 del cuestionario SMAQ), por ello consideramos conveniente la elaboración de «pastilleros» de medicación desde las consultas de UPEs que faciliten el cumplimiento al paciente y valorar, posteriormente, si esta medida resulta o no eficaz<sup>26</sup>. En cuanto a la duración del tratamiento, los pacientes que llevan menos de 4 años en tratamiento también presentaron una adherencia numéricamente mayor que los que llevan más de 4 años (70,0% vs. 57,1%). Podemos interpretar esta desigualdad como el resultado de una cierta indiferencia que presenta el paciente a cumplir el régimen posológico, a medida que avanza la duración de trata-

miento. Como ha sucedido con otros parámetros el escaso tamaño muestral no ha permitido obtener una significación estadística, sin embargo, consideramos que una diferencia absoluta de casi el 15% puede tener importancia clínica. Por ese motivo, pensamos que la duración del tratamiento ha de ser un punto a tener en cuenta durante la atención farmacéutica, tanto para identificar a los pacientes que más tiempo llevan en tratamiento como para hacer especial hincapié sobre la importancia de la adherencia.

Respecto a los efectos adversos, es conocido que los TKIs presentan multitud de efectos adversos y nuestra población de estudio no fue una excepción. Todos los pacientes excepto dos presentaron alguna reacción adversa (RAM) de carácter significativo con imatinib. Para el manejo de estas reacciones adversas se siguieron las recomendaciones de la última actualización de las guías de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*<sup>27</sup>, la cual indica que en caso de aparición de efectos adversos de grado 3-4 se interrumpa el tratamiento y se reanude a dosis más bajas cuando se haya resuelto la toxicidad. Para el caso de efectos adversos leves o moderados se recomienda que éstos se controlen con algún tratamiento específico o determinados cuidados de soporte<sup>28</sup>.

Aunque en nuestro estudio no se produjo ningún caso, es conveniente destacar que nilotinib y dasatinib se deben utilizar con precaución o incluso evitar en pacientes con «síndrome QT largo», hipopotasemia o hipomagnesemia de manera que los niveles séricos de estos iones deben ser corregidos antes de comenzar el tratamiento y evitar en la medida de lo posible toda aquella medicación que altere el intervalo QT. Concretamente en el caso de nilotinib se recomienda realizar un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento y regularmente durante el mismo<sup>29</sup>.

A pesar del reducido número de pacientes con el que se ha realizado el presente estudio, lo que ha impedido establecer conclusiones estadísticamente significativas, hemos querido aportar nuevos datos sobre la escasa y dispar bibliografía que existe sobre el uso de los TKIs y la adherencia al tratamiento, ya que la existente arroja datos muy distintos que van desde el 16% hasta el 100%<sup>30</sup>. Para mejorar la adherencia de una forma significativa sería necesario la realización de una buena educación sanitaria, mediante una comunicación adecuada que motive al paciente. Asimismo, es indiscutible que el seguimiento farmacoterapéutico actúa directamente sobre los resultados clínicos, y al resolver los problemas de necesidad, efectividad o seguridad de la farmacoterapia vamos a conseguir alcanzar el objetivo terapéutico. El conocimiento farmacoterapéutico del farmacéutico lo indica como el profesional adecuado para coordinar las necesidades específicas de los pacientes y educar en el uso correcto de los medicamentos y el cumplimiento de los tratamientos. Además, debido a la perspectiva de frecuentes RAM asociadas al tratamiento junto con el hecho de que la adherencia está condicionada por la aparición de éstas,

consideramos que la coordinación de un equipo multidisciplinar entre farmacia, onco-hematología y enfermería permite una precoz detección de efectos adversos y por tanto, aplicar las medidas correctoras lo antes posible. Esta actitud ayudaría a mantener la calidad de vida del paciente y en gran medida facilitar la adherencia y por tanto el éxito terapéutico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Declaración de publicación preliminar

Parte de este manuscrito ha sido publicado en el 57º Congreso Nacional de la SEFH bajo el título: «Evaluación y manejo de la toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica» con número de póster 731.

### Bibliografía

- Richard C, León J. *Biología y tratamiento de las leucemias*. Barcelona: Esteve, 2003.
- Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour E. Mutant BCR-ABL clones in chronic myeloid leukemia. *Haematol*. 2011;96(3):347-9.
- Bumbea H, Vladareanu AM, Voican I, Cisleanu D, Barsan L, Onisai M. Chronic myeloid leukemia therapy in the era of tyrosine kinase inhibitors-the first molecular targeted treatment. *J Med Life*. 2010;3(2):162-6.
- 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*. 2010;28(14):2381-8.
- Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *Oncologist*. 2001;6(3):233-8.
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66.
- O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002;87(9):933-7.
- Glivec® (imatinib mesilato): ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf)
- Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer*. 2009;115(7):1381-94.
- Sprycel® (dasatinib): ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf)
- Fava C, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. Development and targeted use of nilotinib in chronic myeloid leukemia. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:233-43.
- Tasigna® (nilotinib): ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf)
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Drugs Today (Barc)* 2012;48(3):177-88.
- Steeegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2351-61
- Hochhaus A. Educational session: managing chronic myeloid leukemia as a chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:128-35.
- Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Megan Cornelison A, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2012;87(7):687-91.
- Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:113-20.
- Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, Simoni JM et al. A randomized controlled trial compared the effects of counselling and alarm device on adherence and virologic outcomes. *Plos Med*. 2011;8(3):e1000422.
- Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol*. 2012;10(1):14-24.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez 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.
- Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D. Grupo de Estudio Vaten. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrologia*. 2011;31(6):690-6.
- Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nacher I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS*. 1998;12(9):1112-3.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *J Cardiol*. 2010; 144(1):3-15.
- Galinsky I, Buchanan S. Practical management of dasatinib for maximum patient benefit. *Clin J Oncol Nurs*. 2009;13(3):329-35.
- Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1): 21-30.
- Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;1:36-46.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2012. Fort Washington,PA: National Comprehensive Cancer Network; 2011.
- Wong SF, Mirshahidi H. Use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: management of patients and practical applications for pharmacy practitioners. *Ann Pharmacother* 2011;45(6): 787-97
- Larson RA, Hochhaus A, Saglio G. Cardiac safety profile of imatinib and nilotinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from ENESTnd. *Blood*. 2010; 116:2291. ASH Annual Meeting Abstracts.
- Fontanals Martínez S, Creus Barón N, Martín Conde M, Ribas Sala J, March Pujol M. Adherencia al tratamiento quimioterápico oral. *Atención Farmacéutica*. 2011;13(1):24-33.