

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Oncología

Universidad Nacional Autónoma de México

“ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB DE PACIENTES CON GIST

Dr. David Suárez García
Residente de 5to año de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores CP:
06720, Distrito Federal. Teléfono: 55789790 Ext: 21960
E mail: davisayo@hotmail.com

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del Servicio de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores CP:
06720, Distrito Federal. Teléfono: 55789790 Ext: 21960
E mail: drsilva@mexis.com

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores CP:
06720, Distrito Federal. Teléfono: 55789790 Ext: 21960
E mail: gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) han despertado un gran interés por el desarrollo de terapia blanco molecular. Más del 80% de los pacientes se benefician de una terapia con inhibidor de tirosin kinasa, y la sobrevida media desde el diagnóstico de enfermedad metastásica es alrededor de 5 años.

Diversos estudios han evaluado la correlación entre la continuidad de tratamiento con imatinib y el tiempo a la progresión en pacientes con GIST avanzado. La adherencia a tratamiento juega una relación íntima con los niveles de imatinib y por ende, con el tiempo a la progresión de la enfermedad.

Al momento no se han realizado estudios donde se valore la adherencia al tratamiento con imatinib en una población específica de pacientes con GIST. A la fecha no hay información disponible de ello en nuestro país y considerando que nuestra población tiene una idiosincrasia particular y un bagaje cultural específico que puede afectar el apego, es de nuestro interés conocer la adherencia al tratamiento con imatinib en esta población específica y determinar qué factores influyen en la adherencia al tratamiento que nos permitan tomar acciones para mejorar el apego al mismo y lograr mejores resultados con el tratamiento.

Se estudiará una serie de casos consecutivos de pacientes con reporte histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica, que se encuentren en tratamiento activo con imatinib. Se localizará al paciente vía telefónica o a aquel que acuda a su consulta de seguimiento en Oncología Médica para invitarlo a participar en el estudio, enfatizando que su participación será voluntaria y confidencial, y a quienes nos otorguen su consentimiento se les pedirá que respondan el cuestionario de Morisky-Green/Batalla, que consta de un apartado de datos generales (factores de adherencia) y siete reactivos específicos para evaluar el apego al tratamiento con Imatinib.

ANTECEDENTES

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son el tipo más común de tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal, pero apenas representan entre el 1 y 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales. [1]

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos de Norteamérica se estima una prevalencia aproximada de 15-20 casos por millón, pero esta cifra ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico y los patólogos tienen presente estos tumores. [2]

Debido a su prevalencia, al menos con las cifras con las que hoy contamos, los GIST deben ser considerados tumores raros: los estándares aceptados consideran que una enfermedad es rara cuando la prevalencia es menor de un caso entre cada 2,000 personas. Para el caso de los tumores, los indicadores señalan como rara a una neoplasia que se presenta en menos de 3 de cada 100,000 individuos.[3]

Ha sido complejo determinar la incidencia de los GIST porque aún se desconoce; sin embargo, todos los reportes coinciden en que los actuales datos están por debajo de las cifras reales. En la década de los ochenta se estimaba que en los Estados Unidos podría haber 150 nuevos casos al año, pero en la presente década se ha considerado que podrían ser hasta 10,000 nuevos casos los reportados anualmente. [3]

Entre 1,458 casos reportados en el National Cancer Institute en los Estados Unidos, de 1992 al 2000, se encontró esta patología en pacientes de 20 a 98 años, con una media de 62.9 años: 54% eran hombres. [4]

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo y factores causales no han sido identificados, aunque la Neurofibromatosis tipo I confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores del estroma gastrointestinal, al igual que dos síndromes tumorales: Triada de Carney y síndrome de tumor del estroma gastrointestinal familiar. GIST no parecen estar relacionados con otros tumores. [5]

PRESENTACION CLINICA

Los tumores del estroma gastrointestinal no tienen predilección de uno u otro sexo, y si bien pueden ocurrir en una edad amplia de distribución, aproximadamente el 75% se diagnostican en pacientes mayores de 50 años (mediana 58 años). Estos tumores pueden surgir en cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero sus localizaciones más frecuentes son el estómago (50%) y el intestino delgado (25%). Aproximadamente el 10% se originan en el colon y el recto [6]

Estos tumores también se pueden desarrollar en el mesenterio, epiplón, retroperitoneo y la pelvis, hasta en un 10% de los casos. Los pacientes generalmente se presentan con síntomas inespecíficos, incluyendo saciedad precoz, distensión abdominal, hemorragia, cansancio por anemia u obstrucción.[6]

Los tumores agresivos del estroma gastrointestinal tienen un patrón definido de metástasis al hígado o a la cavidad abdominal (por lo general como innumerables nódulos en el peritoneo).

Es importante destacar que estos tumores raramente metastatizan a los ganglios linfáticos. La diseminación extra abdominal es principalmente a los pulmones y los huesos, pero es raro, excepto en los casos más avanzados. [6]

MUTACIONES EN ONCOGENES DE CINASA

El 75-80% de tumores del estroma gastrointestinal tienen mutaciones KIT. La mayoría corresponden al dominio yuxtamembrana (exón 11) y consisten en deleciones o inserciones, o mutaciones sin sentido (o combinaciones de las mismas).[7]

Las mutaciones también se producen en la matriz extracelular dominios de KIT (exones 8 y 9), y en la quinasa I y II (exones 13 y 17). Del 20-25% de tumores del estroma gastrointestinal que no tienen mutaciones en KIT, cerca de un tercio (8%) tienen mutaciones en una tirosina quinasa del receptor homólogo, el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). En total, alrededor del 85-90% de los GIST, tienen una mutación en uno de estos dos genes de cinasa.[8]

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Los tumores del estroma gastrointestinal con frecuencia se descubren de manera incidental por Tomografía computada (TC) o la endoscopia. La ecografía endoscópica es muy precisa en la localización de las lesiones en la pared, y la Tomografía por Emisión de Positrones con 18 Fluoro-desoxiglucosa (PET-CY) es útil para la estadificación preoperatoria de tales tumores.

Aunque la TC muestra mayor detalle anatómico, el PET puede revelar metástasis pequeñas y establecer la base de la actividad metabólica, que más tarde puede ayudar a la evaluación del tratamiento. La resonancia magnética no ofrece ninguna ventaja en los GIST, excepto en la región ano-rectal, donde ofrece más detalles anatómicos, que pueden ser necesarios para planear una cirugía apropiada.[9, 10]

TRATAMIENTO

En general, la cirugía es el tratamiento de elección para los GIST. Algunos principios quirúrgicos aplican a este tipo de tumores: Todos los GIST de 2 cm o mayores deben ser resecados.[11] La meta del tratamiento es una resección completa con una pseudocápsula intacta. El tumor debe de ser manejado

cuidadosamente para evitar la ruptura. La resección completa es posible en la mayoría de los GIST localizados, pero solo 50% permanece libre de recurrencia por 5 o más años. [12]

Antes del 2001, la cirugía era la única modalidad de tratamiento para los GIST. En aproximadamente 50% de los pacientes, la resección no era posible, y la mediana de supervivencia oscilaba entre 10 a 23 meses.[13]

Mejorías dramáticas han ocurrido con el reconocimiento de la activación mutacional de KIT y PDGFRA, que estimulan el crecimiento celular de los GIST. Esto llevó al desarrollo de terapias sistémicas efectivas en forma de moléculas pequeñas, inhibidores de la tirosina kinasa, como el imatinib.[14]

El imatinib es un medicamento que actúa por medio de la inhibición específica de la enzima tirosina kinasa, que se presenta como característica particular de las células de tumores del estroma gastrointestinal, de modo que ejerce inhibición no específica y destruye las células en división activa.[14]

Los efectos adversos tales como edema, náusea, rash y dolor músculo esquelético son comunes (10-40%) pero leves. La toxicidad cardíaca, hepática y pulmonar son efectos secundarios muy raros (menores a 2%).[15]

Desde el reporte inicial de un paciente con GIST rápidamente progresivo, quien mostró una respuesta dramática al mes de iniciar tratamiento con imatinib, muchos estudios han confirmado la utilidad de este agente.[16]

En un estudio fase I de 35 pacientes con GIST que recibieron imatinib a dosis de 400 a 1000 mg diariamente, hubo 18 respuestas parciales y 11 pacientes con enfermedad estable por periodos prolongados (>36 meses). [17]

En un estudio subsecuente fase II, 147 pacientes recibieron 400 ó 600 mg de imatinib al día, el 54 % tuvo respuesta radiológica.[18]

A pesar de la alta tasa de respuesta a tratamiento con Imatinib (50-60%), en la mayoría de pacientes con GIST metastásico o inoperable, las respuestas completas son raras (menos del 10%), y la mayoría de los pacientes que responden inicialmente adquieren resistencia al tratamiento, debido a mutaciones adicionales de KIT. El tiempo medio a la progresión es aproximadamente 2 a 3 años desde el inicio del tratamiento con imatinib.

Tanto la tasa de respuesta objetiva como el tiempo a la progresión, se ven influenciados por el tipo de mutación de KIT, siendo las más sensibles a tratamiento con Imatinib la del exón 11,13 y 17, y las de menor sensibilidad al fármaco las del exón 9 y 18.[18]

IMPACTO DE LA DOSIS

Al menos 2 ensayos clínicos han fallado en demostrar mayor eficacia con dosis altas de imatinib, y ambos muestran mayores efectos adversos.

En el estudio Europeo de 946 pacientes con GIST avanzado, fueron aleatorizados a recibir 400 mg u 800 mg por día de imatinib; la tasa de respuesta radiológica fue similar (50 vs 54 %), y la sobrevida a 2 años de 69 vs 74%, respectivamente (p=0.08). Así mismo se sugiere que el beneficio de las dosis altas se observa preferentemente en pacientes con mutaciones del exón 9.[19]

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración óptima del tratamiento con imatinib en pacientes que responden aun es desconocida. Esta pregunta fue evaluada en un estudio Francés que aleatorizó pacientes con GIST avanzado y que no tuvieran progresión de la enfermedad después de un año de tratamiento con imatinib a continuar tratamiento o interrupción hasta la progresión. Este estudio fue cerrado prematuramente debido a que fue evidente que el riesgo de progresión fue más alto cuando se interrumpía la terapia. De los 32 pacientes quienes interrumpieron el tratamiento, 26 progresaron y necesitaron reintroducir el tratamiento, comparado con solo 8 de los 26 que continuaron el tratamiento (81 vs 21 %; p=0.0001). La sobrevida libre de progresión fue 18 vs 6 meses (p=<0.0001).

Así, la interrupción de imatinib resulta en una rápida progresión en la mayoría de los pacientes con GIST avanzado, y no se recomienda la suspensión del tratamiento, a menos que exista una toxicidad significativa.[20,21]

CORRELACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A IMATINIB Y LA RESPUESTA

En GIST, importantes hallazgos han surgido de estudios donde se analiza la relación entre la farmacocinética del imatinib y la respuesta al tratamiento, también se ha observado correlación entre los niveles en suero y los efectos secundarios.

Los resultados del análisis farmacocinético realizado por Widmer y cols. en Suiza, han determinado que existe una relación entre los niveles de suero de imatinib y la respuesta al mismo, concluyendo que una adecuada exposición al fármaco es importante para mantener una respuesta terapéutica, así como la correlación entre exposición a imatinib y efectos secundarios.[22]

En un análisis posterior de 58 pacientes con GIST, se evaluó la farmacocinética de imatinib, estimando la exposición al fármaco. Los resultados mostraron que una concentración más alta de imatinib (expresada en AUC: Area debajo de la curva) fue un predictor significativo de respuesta, ($p= 0.026$). [23, 24]

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB

Debido a que el tratamiento con imatinib requiere de una administración diaria, el mantener una adecuada adherencia toma una alta significancia en pacientes con GIST, toda vez que la discontinuación de imatinib se asocia con pérdida de la remisión y un corto tiempo a la progresión.

Las terapias orales, como imatinib, se han vuelto más frecuentes en Oncología. Aunque estas terapias ofrecen la ventaja de poder autoadministrarse en casa, la evidencia sugiere que la adherencia al tratamiento oral en cáncer, se encuentra muy lejos de lo óptimo. [25]

Estudios recientes han examinado la adherencia al tratamiento (definida como la dosis tomada versus la dosis prescrita) con imatinib de pacientes con GIST y Leucemia Mieloide Crónica (LMC), en todos sorpresivamente se han

documentado altas tasas de no adherencia. En el estudio de Tsang y cols., se investigó la adherencia a imatinib de pacientes con GIST y LMC, y se encontró que la adherencia fue de 75% y que la adherencia al 100% sólo se encontró en la mitad de los pacientes.[26]

Los factores encontrados relacionados a la no adherencia fueron edad avanzada (mayor de 51 años), género (mujer), alto número de medicamentos concomitantes y complicaciones relacionadas a la enfermedad o al tratamiento.

Todos los estudios realizados de adherencia al tratamiento con imatinib se han realizado en pacientes con LMC e incluyen algunos pacientes con GIST. Al momento no se han realizado estudios donde se valore la adherencia al tratamiento con imatinib en una población específica de pacientes con GIST, y no se han tenido muestras representativas donde se valore la adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes con GIST que aporten información específica de cuáles son los factores relacionados a la adherencia en este tipo de neoplasia.

Aunque la medición de las concentraciones séricas de imatinib constituye el estándar de oro para evaluar apego a tratamiento, no es un recurso regularmente disponible, lo cual ha limitado su aplicación con este propósito. Por otro lado, se dispone de una amplia gama de cuestionarios de valoración indirecta del cumplimiento terapéutico, susceptibles de ser utilizados en la valoración de éste. Entre los más utilizados se encuentra el de Morisky-Green, [27] el cual es breve y muy fácil de aplicar, presenta una alta especificidad, alto valor predictivo positivo y escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión, además que es económico. Las desventajas que presenta es que subestima al buen cumplidor y sobrestima el no cumplimiento, tiene baja sensibilidad y bajo valor predictivo negativo, desventajas que son compensadas cuando se combina el cuestionario de Batalla, [28] que es breve, comprensible, económico y muy fácil de aplicar; presenta una buena sensibilidad y de entre sus desventajas se encuentran que tiende a sobrestimar el cumplimiento y tiene baja especificidad.

Ambos test han sido previamente validados en diferentes enfermedades crónicas y se ha propuesto su uso combinado dada la facilidad de utilización, como método más práctico, ágil e idóneo para valorar el cumplimiento terapéutico y para intentar obtener un conocimiento del cumplimiento lo más exacto y cercano a la realidad, por la alta especificidad y alto valor predictivo positivo del primero y la buena sensibilidad del segundo.

Por lo anterior es imprescindible determinar la adherencia al tratamiento de los pacientes con GIST que se encuentran bajo medicación con imatinib y determinar los factores que influyen en la misma, que permitan mejorar la adherencia y lograr los mejores resultados de su tratamiento.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de adherencia y cuáles son los factores que influyen en el apego al tratamiento de pacientes con GIST avanzado y en adyuvancia con imatinib?

Justificación

En la actualidad, existe una correlación directa entre la continuidad del tratamiento con imatinib y el tiempo a la progresión en pacientes con GIST avanzado. La adherencia a tratamiento juega una relación íntima con los niveles de imatinib y por ende, con el tiempo a la progresión de la enfermedad. Puesto que no siempre es posible medir las concentraciones séricas de imatinib, como estándar de adherencia, su medición clínica ha mostrado una relación positiva con las tasas de respuesta. A la fecha no hay información disponible de ello en nuestro país y considerando que nuestra población tiene una idiosincrasia particular y un bagaje cultural específico que puede afectar el apego, es de nuestro interés conocer la adherencia al tratamiento con imatinib en esta población específica y determinar qué factores influyen en la adherencia al tratamiento que nos permitan tomar acciones para mejorar el apego al mismo y lograr mejores resultados con el tratamiento.

Hipótesis

La adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes con GIST avanzado y en adyuvancia será menor al 100% y mayor al 50%. Los factores que influyen en la misma serán edad > 60 años, estado socioeconómico bajo, presencia de comorbilidades, tratamientos complementarios y efectos secundarios del medicamento.

Objetivos

1. Medir la frecuencia de adherencia a imatinib en pacientes con GIST.
2. Determinar si la edad > 60 años, el estado socioeconómico bajo, la presencia de comorbilidades, la presencia de tratamientos complementarios y efectos secundarios a imatinib son factores que influyen en la adherencia al tratamiento en esta población.

Material y métodos

Diseño de estudio

Transversal prospectivo

Universo de trabajo

Pacientes con reporte del departamento de patología del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica, que se encuentren en tratamiento activo con imatinib.

Tipo de muestra

El muestreo será no probabilístico (casos consecutivos), de pacientes que cumplan los criterios de selección y reciban atención médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de inclusión

- Pacientes con reporte histopatológico confirmatorio de GIST
- Con cualquier etapa clínica
- En tratamiento con imatinib.
- Hombre o mujer
- Mayor de 18 años
- Que reciban atención en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

B. Criterios de exclusión

- Pacientes que no acepten participar

C. Criterios de eliminación

- Pacientes que respondan menos del 80 % del cuestionario

Definición operacional de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo \ escala de medición
Apego al tratamiento	El cumplimiento del paciente con la ingestión indicada de imatinib (ver procedimiento y anexo 2)	Cualitativa dicotómica 0. No apego 1. Apego
Sociodemográficas		
Estado socioeconómico	Estatus socio económico identificado por el paciente	Cualitativa
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta
Clínicas		
Estadio clínico	Es la extensión de la enfermedad de acuerdo a la clasificación TNM (anexo 3)	Cualitativa ordinal
Presencia de comorbilidades	Presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad primaria (Ver anexo 2)	Cualitativa nominal 1. Ausencia 2. Presencia
Efectos secundarios a medicamento	Acción no deseable al administrar el medicamento (Ver anexo 2)	Cualitativa nominal 0. Ausencia 1. Presencia

Procedimiento

Se realizará una búsqueda de los pacientes que se encuentren bajo tratamiento vigente con imatinib, en la base de datos de medicamentos de alto costo (tratamientos especializados) que se integra en el servicio de Oncología Médica.

Se localizará al paciente vía telefónica o a aquel que acuda a su consulta de seguimiento en Oncología Médica, para invitarlo a participar en el estudio enfatizando que su participación será voluntaria y confidencial, y a quienes nos otorguen su consentimiento se les pedirá que respondan el cuestionario de Morisky-Green/Batalla (Anexo 2), que consta de un apartado de datos generales y siete reactivos específicos al apego al tratamiento con Imatinib. Para los cuatro primeros reactivos en donde se obtenga una respuesta negativa, a cada una se otorgará el valor de +1 y para cada respuesta positiva un valor de -1.

Y para los últimos tres reactivos en donde se obtenga una respuesta positiva, cada una tendrá un valor de -1 y cada respuesta negativa de +1. De manera que la sumatoria algebraica nos otorga un valor de +1, lo cual representará apego a tratamiento. Cualquier resultado <1 ó >1 será tomado como no apego al tratamiento.

Análisis estadístico

Se utilizará el programa SPSS v. 12 para la construcción de la base de datos y el análisis estadístico. Se describirán frecuencias simples de las variables estudiadas y posteriormente, en un análisis univariado, se medirá el efecto de cada una de las variables consideradas como potenciales factores que influyen en el apego al tratamiento.

ASPECTOS ÉTICOS

La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki.

Considerando que es un estudio de riesgo menor al mínimo y por su diseño se solicitará consentimiento informado de tipo verbal (que se basa en la Ley General de Salud en Materia de Investigación, capítulo I, artículo 23) para la aplicación del cuestionario auto administrado dirigido a los pacientes y/o cuidadores.

La revisión del expediente clínico físicos se utilizará para verificar los criterios de selección y apoyo o confirmación de las variables estudiadas.

Se solicitará la evaluación de este protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

RECURSOS

Humanos

Personal de archivo, radiología, patología y el equipo médico de la consulta externa de oncología médica.

Dr. David Suárez García, Residente de Oncología Médica

Dr. Juan Alejandro Silva, Jefe del Servicio de Oncología Médica

Dr. Gabriel González Ávila, Director de Educación e Investigación

Financieros

Se aplicará un cuestionario, el cual será financiado por el investigador.

No se elabora presupuesto ya que no se generarán gastos adicionales al tratamiento habitual de estos pacientes.

Físicos

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. No se requerirá uso de alguna área adicional fuera de la institución

RESULTADOS

Se identificaron 84 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, las características de ellos se muestran en la tabla 1.

Encontramos que el 48.8 % (41 pacientes) mostraron falta de apego al tratamiento con imatinib (Tabla 2).

De acuerdo con el cuestionario de Morisky-Green/Batalla, los factores que determinan el no apego a tratamiento con Imatinib de pacientes con GIST fueron: Olvido a tomar al medicamento en 53.7% (n=22), Olvido a tomarlo a las horas indicadas en 34% (n=14), dejar de tomarlo cuando le sienta mal en 26.8% (n=11) ; así como el desconocimiento sin el GIST se puede contralar con Imatinib en un 14.6% (6 pacientes) y el desconocimiento sobre los órganos que se pueden dañar por tener el GIST descontrolado en un 43.9% (18 pacientes). Tabla 3

No se encontró relación entre factores generales (Género, estado socioeconómico, escolaridad, comorbilidades y efectos secundarios) y la falta de apego a tratamiento con Imatinib (Tabla 4).

En el análisis de regresión logística bivariado, solo la variable “Olvido a tomar el medicamento” tuvo relación con la falta de apego al tratamiento estadísticamente significativa (Tabla 5).

Cuando se analizó la relación entre tiempo apego y tiempo tomando el imatinib, no hubo ninguna relación estadísticamente significativa, sin embargo, hubo una tendencia a mayor tiempo de toma de imatinib entre los pacientes con apego 22.2 ± 20.8 en comparación con 17.1 ± 17.2 con los pacientes sin apego.

Tabla 1. Características clínicas de 84 pacientes con GIST en tratamiento con Imatinib

Características	n (%)
Género: M/H (%)	48(57.1) / 36 (42.9)
Edad (años) Promedio±DE	56.5±14.3
Estado Socioeconómico	
1. Alto	0 (0)
2. Mediano	50 (59.5)
3. Bajo	34 (40.5)
Escolaridad	
1. Licenciatura	18 (21.4)
2. Bachillerato	16 (19.1)
3. Secundaria	23 (27.4)
4. Primaria	27 (32.1)
Comorbilidades	39 (46.4)
1. Hipertensión	21 (25)
2. Diabetes	16 (19)
3. Cardiopatía	5 (6)
4. Enfermedad psiquiátrica	0 (0)
5. Otras	10 (11.9)
Efectos secundarios	77 (91.7)
1. Náusea y vómito	40 (47.6)
2. Diarrea	43 (51.2)
3. Edema	38 (45.2)
4. Eritema	19 (22.6)
5. Artralgias	31 (36.9)
6. Fatiga	37 (44)

Tabla 2. Frecuencia de apego a tratamiento con Imatinib de 84 pacientes con GIST.

Apego n (%)	No apego n (%)
43 (51.2)	41 (48.8)

Tabla 3. Factores que determinan el no apego a tratamiento con Imatinib de pacientes con GIST, de acuerdo al cuestionario de apego (Morisky-Green/Batalla)

Cuestionamiento *	No apego al tratamiento con Imatinib n (%)	Valor de p	RR (IC 95%)
¿Ha olvidado alguna vez tomar el Imatinib?	22 (53.7)	0.000	-
¿Olvida tomar el Imatinib a las horas indicadas?	14 (34)	0.002	3.3(1.1-9.6)
Cuando usted se encuentra bien ¿deja de tomar el Imatinib?	3 (7.3)	0.11	0.46(0.3-0.5)
Si alguna vez le sienta mal ¿deja de tomar el Imatinib?	11 (26.8)	0.000	-
¿El tumor que usted tiene es una enfermedad para toda la vida?	22 (53.7)	0.65	1.4 (0.9-2.2)
¿Se puede controlar con Imatinib?	6 (14.6)	0.01	2.2 (1.7-2.8)
Cite 2 o más órganos que se pueden dañar por tener el tumor descontrolado	18 (43.9)	0.003	1.9 (1.3-2.9)

- Considerándose una respuesta negativa como factor de riesgo para no apego.

Tabla 4. Efecto de factores generales en la falta de apego a tratamiento con Imatinib de pacientes con GIST.

Característica	No apego n (%)	Valor de p ^{&}	RR (IC 95%)
Género: M/H (%)	27 (65.9)/14 (34.1)	0.88	1.4 (0.8-2.3)
Estado socioeconómico		0.51	
1. Alto	-	-	-
2. Mediano	24 (58.5)	-	-
3. Bajo	17 (41.5)	-	-
Escolaridad		0.685	
1. Licenciatura	7 (16.8)	-	-
2. Bachillerato	9 (22)	-	-
3. Secundaria	12 (29.3)	-	-
4. Primaria	13 (31.7)	-	-
Comorbilidades			
1. Hipertensión	8 (19.5)	0.18	1.3 (0.7-2.4)
2. Diabetes	6 (14.6)	0.23	1.3 (0.7-2.6)
3. Cardiopatía	2 (4.9)	0.50	1.2 (0.4-3.6)
4. Enfermedad psiquiátrica	0 (0)	-	-
5. Otras	5 (12.2)	0.60	0.9 (0.5-1.8)
Efectos secundarios	40 (97.6)	0.62	1.7 (1.2-2.6)
1. Náusea y vómito	20 (48.8)	0.50	1.05 (0.6-1.5)
2. Diarrea	22 (53.7)	0.40	1.09 (0.7-1.6)
3. Edema	23 (56.1)	0.49	1.05 (0.6-1.5)
4. Eritema	8 (19.5)	0.34	1.2 (0.6-2.1)
5. Artralgias	17 (41.5)	0.26	1.2 (0.7-1.9)
6. Fatiga	16 (39)	0.24	1.2 (0.7-1.9)

[&] Chi cuadrada de tendencia lineal.

Tabla 5. Factores de riesgo de falta de apego a tratamiento con Imatinib en un análisis de regresión logística bimodal.

Variable	Valor de p	β	ES
¿Ha olvidado alguna vez tomar el Imatinib?	0.000	-22.0	8569.1

Tabla 6. Efecto del tiempo de tratamiento en la frecuencia de apego

Grupo	Meses tomando el tratamiento	Valor de p
Apego (n=43)	23.2±20.8	0.139
No Apego (n=41)	17.1±17.2	-

DISCUSIÓN

Las terapias orales, como imatinib, se han vuelto más frecuentes en Oncología. Aunque estas terapias ofrecen la ventaja de poder autoadministrarse, la evidencia sugiere que la adherencia al tratamiento oral en cáncer, se encuentra muy lejos de lo óptimo. [25]

Estudios recientes han examinado la adherencia al tratamiento (definida como la dosis tomada versus la dosis prescrita) con imatinib de pacientes con GIST y Leucemia Mieloide Crónica (LMC), en todos sorpresivamente se han documentado altas tasas de no adherencia. En el estudio de Tsang y cols., se investigó la adherencia a imatinib de pacientes con GIST y LMC, y se encontró que la adherencia fue de 75% y que la adherencia al 100% sólo se encontró en la mitad de los pacientes.[26]

Los factores encontrados relacionados a la no adherencia fueron edad avanzada (mayor de 51 años), género (mujer), alto número de medicamentos concomitantes y complicaciones relacionadas a la enfermedad o al tratamiento.

Todos los estudios realizados de adherencia al tratamiento con imatinib se han realizado en pacientes con LMC e incluyen algunos pacientes con GIST. Al momento no se han realizado estudios donde se valore la adherencia al tratamiento con imatinib en una población específica de pacientes con GIST, y no se han tenido muestras representativas donde se valore la adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes con GIST que aporten información específica de cuáles son los factores relacionados a la adherencia en este tipo de neoplasia.

Se dispone de una amplia gama de cuestionarios de valoración indirecta del cumplimiento terapéutico, susceptibles de ser utilizados en la valoración de éste.

Entre los más utilizados se encuentra el de Morisky-Green, [27] el cual es breve y muy fácil de aplicar, presenta una alta especificidad, alto valor predictivo

positivo y escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión, además que es económico. Las desventajas que presenta es que subestima al buen cumplidor y sobrestima el no cumplimiento, tiene baja sensibilidad y bajo valor predictivo negativo, desventajas que son compensadas cuando se combina el cuestionario de Batalla, [28] que es breve, comprensible, económico y muy fácil de aplicar; presenta una buena sensibilidad y de entre sus desventajas se encuentran que tiende a sobrestimar el cumplimiento y tiene baja especificidad.

Ambos test han sido previamente validados en diferentes enfermedades crónicas y se ha propuesto su uso combinado dada la facilidad de utilización, como método más práctico, ágil e idóneo para valorar el cumplimiento terapéutico y para intentar obtener un conocimiento del cumplimiento lo más exacto y cercano a la realidad, por la alta especificidad y alto valor predictivo positivo del primero y la buena sensibilidad del segundo.

En este estudio se utilizó el cuestionario de Morisky-Green/Batalla para determinar la adherencia al tratamiento de los pacientes con GIST que se encuentran bajo tratamiento con Imatinib y determinar los factores que influyen en la misma.

Se encontró que de 84 pacientes, el 48.8% (41 pacientes) mostró falta de apego a tratamiento (Tabla 2)

Entre los factores que determinan el no apego a tratamiento con Imatinib de pacientes con GIST se encontró el “Olvido a tomar al medicamento” en 53.7% (22 pacientes). Cuando se correlacionó la falta de apego con las comorbilidades, no se encontró una relación estadísticamente significativa, no hubo relación con enfermedades psiquiátricas, probablemente la ingesta de otros medicamentos (mismo que no se midió, pero que se intuye por tener comorbilidades) pueda influir en el olvido al tomar el Imatinib. Así mismo puede influir en el olvido al tomar el Imatinib, la falta de entendimiento sobre la importancia de tomarlo, o simplemente la falta de interés o motivación por parte de paciente.

Otro factor que se encontró fue “dejar de tomarlo cuando le sienta mal” en un 26.8% (11 pacientes), sin embargo no se encontró relación entre efectos secundarios del medicamento y la falta de apego al tratamiento. Es posible que se encuentren implicados otros factores no de origen físico, si no emocional.

El desconocimiento si “¿el GIST se puede contralar con Imatinib?” se encontró en un 14.6% (6 pacientes) y el desconocimiento sobre los “órganos que se pueden dañar por tener el GIST descontrolado” en un 43.9% (18 pacientes). Cuando se analizó el nivel de escolaridad y la falta de apego a tratamiento, no hubo correlación alguna, así como tampoco con el estado socioeconómico. Probablemente el desconocimiento se deba a la falta de entendimiento debido al nivel de estrés al que está sometido el paciente al recibir información sobre el estado y pronóstico de su enfermedad y del tratamiento a seguir, así como la manera de emitir la información por parte del personal de salud. (Tabla 3)

Finalmente en el análisis de regresión logística bivariado, solo la variable “Olvido a tomar el medicamento” tuvo relación con la falta de apego al tratamiento estadísticamente significativa (Tabla 5). Esto hace que se generen hipótesis sobre otras causas que puedan influir en la falta de apego a tratamiento, por ejemplo, estados de depresión no detectados, falta en la claridad de la explicación que se otorga al paciente sobre el tratamiento de su enfermedad por parte de personal de salud, por mencionar algunos.

Posiblemente el tener acceso a una línea telefónica de orientación para el paciente o un folleto informativo sobre la enfermedad y la importancia del apego al tratamiento ayuden a elevar el porcentaje de apego al tratamiento con Imatinib de pacientes con GIST.

Cronograma de Actividades

ANEXO 1

Actividades	2012												2013
	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene
Elaboración de protocolo.	X	X	X	X	X	X							
Evaluación por el comité local de investigación							X	X					
Recolección de información									X	X			
Procesamiento de información.										X	X		
Análisis e interpretación de resultados											X	X	
Difusión													X
Publicación													X



Folio: _____

Instrucciones: Este es un cuestionario completamente anónimo y únicamente será contestado si usted está de acuerdo, por lo que lo invitamos a responder con veracidad. Para cada pregunta marque con una "X" la que considere su respuesta:

- A. ¿Cuál es su edad en años?: _____
- B. ¿Cuál es su sexo: 1. Mujer /___/ 2. Hombre /___/
- C. ¿Cuál es su estado socioeconómico:
 1. Alto /___/ 2. Mediano /___/ 3. Bajo /___/
- D. ¿Hasta qué año ha estudiado?
 1. Licenciatura o mayor /___/ 2. Bachillerato /___/
 3. Secundaria /___/ 4. Primaria /___/
- E. ¿Padece alguna de las siguientes enfermedades?:
 1. Diabetes /___/ 2. Hipertensión arterial /___/ 3. Enfermedad renal
 4. /___/ Enfermedad cardíaca 5. /___/ Enfermedad psiquiátrica 6. /___/ Asma
 7. /___/ Artritis 8. /___/ Otra: ¿Cuál? _____
- F. ¿Cuántos meses tiene tomando el imatinib?: _____
- G. ¿Ha olvidado alguna vez tomar el Imatinib?: 1. No /___/ 2. Si /___/
- H. ¿Olvida tomar el Imatinib a las horas indicadas?: 1. No /___/ 2. Si /___/
- I. Cuando usted se encuentra bien, ¿deja de tomar el Imatinib?: 1. No /___/ 2. Si /___/
- J. Si alguna vez le sienta mal, ¿Deja de tomar el Imatinib?: 1. No /___/ 2. Si /___/
- K. ¿El tumor que usted tiene es una enfermedad para toda la vida?: 1. No /___/ 2. Si /___/
- L. ¿Se puede controlar con Imatinib?: 1. No /___/ 2. Si /___/
- M. Cite 2 o más órganos que se pueden dañar por tener el tumor descontrolado:

- N. ¿Tiene alguna de las siguientes molestias cuando toma el imatinib?:
1. Náusea y vómito /___/
 2. Diarrea /___/
 3. Hinchazón del cuerpo /___/
 4. Manchas o ronchas en la piel /___/
 5. Dolor de articulaciones /___/
 6. Fatiga /___/

¡Muchas gracias por su colaboración!

Anexo 3
Estadificación TNM de GIST

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de un tumor primario.
T1	Tumor de ≤ 2 cm.
T2	Tumor de >2 cm, pero no >5 cm.
T3	Tumor de >5 cm, pero no >10 cm.
T4	Tumor de >10 cm en su dimensión mayor.
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Grupo	T	N	M	Tasa mitótica
Estadio IA	T1 o T2	N0	M0	Baja
Estadio IB	T3	N0	M0	Baja
Estadio II	T1	N0	M0	Alta
	T2	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baja
Estadio IIIA	T3	N0	M0	Alta
Estadio IIIB	T4	N0	M0	Alta
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier tasa
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier tasa

Referencias

1. Blay JY. New paradigms in gastrointestinal stromal tumour management. *Ann Oncol* 2009; 20 (Supplement 1): i18–i24.
2. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007;369:1731–41
3. Azcoitia-Moraila F. Gastrointestinal stromal tumors. Definition and epidemiology. *Cirujano General* 2008;30(Supl 1):
4. Blay JY. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treatment Reviews* 2011;37: 373–384.
5. Corless CL. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22:3813-3825.
6. Poveda A. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST). *Cir Esp.* 2008;84(Supl 1):1-21.
7. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342-4349.
8. Heinrich MC, Corless CL. Molecular Correlates of Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764-4774.
9. Choi H. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.
10. Casali PG. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;21 (Suppl 5): v98–v102.
11. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comprehensive Cancer Network* 2007;5(2 suppl):S-1.

12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70.
13. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51
14. Ganjoo KN, Patel S. Current and Emerging Pharmacological Treatments for Gastrointestinal Stromal Tumour, *Drugs* 2011; 71 (3):321-330.
15. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer* 2006; 42:2277.
16. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472.
17. Van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002;38:Suppl 5:S83.
18. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1127.
19. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626.
20. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1107.

21. Adenis A, Cassier PA, Bui BN, et al. Does interruption of imatinib in responding patients after three years of treatment influence outcome of patients with advanced GIST included in the BFR14 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:558s.
22. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3141–7.
23. Bui BN, Italiano A, Miranova A, Bouchet S, Molimard M. Trough imatinib plasma levels in patients treated for advanced gastrointestinal stromal tumors evidence of large interpatient variations under treatment with standard doses. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2008;26:10564.
24. Von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST), *Cancer Treat Rev* 37 (2011) 291–299.
25. Feng W, Henk H, Thomas S, et al. Compliance and persistency with imatinib. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2006;24:6038.
26. Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2006;24:6119.
27. Rodriguez MA, García E, Amariles P. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria*. 2008;40(8):413-7.