



Original

## Adherencia y calidad de vida en los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con antineoplásicos orales



María Ochagavía Sufrategui<sup>a,\*</sup>, María Ángeles Gil Lemus<sup>b</sup>, Lucrecia Yáñez San Segundo<sup>c</sup>, Carlos Antonio Amado Diago<sup>d</sup>, Sara Barbadillo Villanueva<sup>a</sup>, Virginia Martínez Callejo<sup>a</sup>, María Victoria Villacañas Palomares<sup>a</sup> y Marta Valero Domínguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de junio de 2022

Aceptado el 7 de agosto de 2022

On-line el 2 January 2023

#### Palabras clave:

Leucemia linfocítica crónica

Antineoplásicos orales

Adherencia terapéutica

Calidad de vida

### R E S U M E N

**Objetivos:** evaluar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con antineoplásicos orales. Comparar la adherencia y la calidad de vida según el fármaco recibido y según la línea de tratamiento.

**Método:** estudio descriptivo prospectivo realizado de junio a noviembre de 2021 en un hospital terciario. Se incluyeron pacientes con leucemia linfocítica crónica, atendidos en la consulta de Farmacia Oncológica y tratados con antineoplásicos orales desde al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Se estimó la adherencia mediante el cuestionario *Morisky's 8 item Medication Adherence Scale* y el recuento de medicación sobrante, considerándose adherentes si su tasa de adherencia era  $\geq 90\%$ . Para evaluar la calidad de vida, se utilizó el cuestionario EQ-5D-3L del grupo EuroQol, la escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* y el QLQ-C30 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer. Se programaron 2 entrevistas: en el momento de la inclusión y a los 3 meses. Se revisó la historia clínica, recogiendo variables demográficas y clínicas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® 25.0.

**Resultados:** se incluyeron 23 pacientes, todos fueron adherentes según el recuento de medicación, 20 presentaron adherencia alta, y 3 media, según *Morisky's 8 item Medication Adherence Scale*. Los resultados del cuestionario EQ-5D-3L mostraron que los pacientes eran autónomos para su cuidado personal y sus actividades cotidianas, el 69,6% no tenían problemas de movilidad, el 78,3% no tenía ansiedad/depresión y el 56,5% presentaba algún tipo de dolor. Dieciocho pacientes no tenían fatiga, y 5 presentaron fatiga leve/moderada según los resultados de la escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*. Los pacientes tenían un nivel funcional alto/saludable, una calidad de vida buena y un bajo nivel de sintomatología según los resultados del cuestionario QLQ-C30. El análisis por subgrupos de tratamiento y línea de tratamiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la adherencia y en la calidad de vida.

**Conclusiones:** los pacientes con leucemia linfocítica crónica en tratamiento con antineoplásico oral presentan una elevada tasa de adherencia al mismo y refieren tener una buena calidad de vida.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Adherence and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with oral antineoplastic drugs

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chronic lymphocytic leukemia

Antineoplastic agents

Treatment adherence

Quality of life

**Objective:** To evaluate adherence and quality of life to oral antineoplastic treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. To compare adherence and QoL according to treatment subgroups and treatment-line subgroups.

**Methods:** We conducted a descriptive prospective study from June to November 2021 in a tertiary care hospital. Patients treated at the Oncology Pharmacy with a diagnosis of chronic lymphocytic leukemia and treatment with

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.ochagavia@scsalud.es](mailto:maria.ochagavia@scsalud.es) (M. Ochagavía Sufrategui).

oral antineoplastics for at least 6 months before inclusion in the study were included. Adherence was assessed using Morisky's 8 item Medication Adherence Scale and leftover pills counts, considering adherents if their adherence rate was  $\geq 90\%$ . Quality of life was assessed with Euro-Qol EQ-5D-3L questionnaire, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale and QLQ-C30 questionnaire from European Organization for Research and Treatment of Cancer. Two interviews were scheduled: at the time of inclusion and at 3 months. Variable collected: demographic data, clinical data (disease and treatment); and response (scores obtained from questionnaires and adherence rate). The data statistical analysis was carried out with SPSS® 25.0 software.

**Results:** Twenty three patients were included, all of them showed an adherence rate higher than 90%; 20 patients were considered high adherent, and 3 patients medium adherent to treatment according to Morisky's 8 item Medication Adherence Scale. The results of the EQ-5D-3L questionnaire showed that the patients were all of them autonomous in their personal care and daily activities, 69.6% did not have any mobility problems and 78.3% did not have anxiety/depression; 56.5% had some type of pain. Eighteen patients had no fatigue, and 5 had mild/moderate fatigue according to Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale. The results of the EORTC QLQ-C30 questionnaire showed that patients had a high/healthy functional level, a good quality of life and a low level of symptoms. Analysis by treatment subgroups and by treatment-line subgroups did not show statistically significant differences in adherence or quality of life.

**Conclusions:** Patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia and treated with oral antineoplastic therapies showed a high adherence rate and referred a good quality of life.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en los adultos en Occidente, con una incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes y año<sup>1</sup>. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años<sup>1</sup> y al afectar más a los pacientes mayores, es habitual que presenten al menos una comorbilidad grave<sup>2</sup>.

Presenta un curso clínico muy variable, desde una enfermedad indolente y estable hasta formas más agresivas, con determinadas alteraciones citogenéticas, que conllevan un peor pronóstico<sup>3,4</sup>. En el 80-85% de los casos en el momento del diagnóstico, el paciente se encuentra asintomático, y únicamente aquellos con la enfermedad activa (15-20%) cumplen criterios de tratamiento<sup>5</sup>.

En los últimos años se han incorporado nuevas opciones de tratamiento de la LLC que han modificado las recomendaciones de tratamiento en las guías clínicas, incluyéndolas como opción de tratamiento en primera línea y en la recaída. Se trata de los antineoplásicos orales, fármacos inhibidores: de la tirosina cinasa de Bruton (ibrutinib y acalabrutinib), de la fosfatidilinositol 3 cinasa (idelalisib) y de la proteína antiapoptótica B cell lymphoma (venetoclax).

El uso de estos nuevos fármacos conlleva una administración diaria en el domicilio, una mayor duración del tratamiento y posibles efectos adversos derivados de su uso, factores que pueden dificultar la adherencia terapéutica. Este aspecto adquiere una relevancia especialmente importante, ya que la falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta y supervivencia, y está asociada a un aumento de los costes sanitarios debido a consultas e ingresos hospitalarios, estando considerado por la Organización Mundial de la Salud como un problema de salud pública<sup>6</sup>.

Por otro lado, los síntomas relacionados con la enfermedad, los efectos adversos de los tratamientos y el hecho de conocer que se trata de una enfermedad incurable, puede tener un impacto elevado en la calidad de vida de los pacientes con LLC. Medirla nos ayudará a conocer el impacto que la enfermedad y su tratamiento tienen sobre la percepción de su bienestar.

Hay estudios publicados que evalúan la adherencia a los antineoplásicos orales en otras neoplasias hematológicas, como la leucemia mieloide crónica (LMC)<sup>7,8</sup> y el mieloma múltiple<sup>9,10</sup>, y estudios que evalúan la calidad de vida de los pacientes con LLC sin tratamiento o con los tratamientos convencionales<sup>11,12</sup>, pero son escasos los estudios que han evaluado la adherencia y la calidad de vida de dichos pacientes con los nuevos antineoplásicos orales<sup>13</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la adherencia y la calidad de vida con el tratamiento antineoplásico oral de los pacientes con LLC.

Los objetivos secundarios fueron comparar la adherencia y la calidad de vida según el fármaco recibido y según la línea de tratamiento.

## Métodos

Estudio descriptivo prospectivo realizado de junio a noviembre de 2021 en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en la consulta de Farmacia Oncológica con diagnóstico de LLC y tratamiento con antineoplásicos orales (ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib o venetoclax) desde al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Se excluyeron aquellos en tratamiento con muestras de investigación clínica en el contexto de un ensayo clínico. El estudio se llevó a cabo previa autorización del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos Autónomo.

La adherencia se midió a través de 2 métodos: 1) el cuestionario de adherencia estandarizado 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)<sup>14</sup> y 2) el recuento de medicación<sup>15</sup>, aplicándose, en este último caso la siguiente fórmula para calcular la tasa de adherencia:

$$\frac{\text{número de unidades dispensadas} - \text{número de unidades remanentes}}{(\text{número prescrito de unidades por día} \times \text{número de días entre las dos visitas})} \times 100$$

Se consideró adherentes terapéuticos a aquellos pacientes cuya adherencia fue  $\geq 90\%$ . Dicho umbral se seleccionó con base en la bibliografía publicada, y más concretamente, con base en el estudio de Marin *et al.*<sup>8</sup>.

La medida de la calidad de vida se realizó mediante 3 cuestionarios: QLQ-C30 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)<sup>16,17</sup>, EQ-5D-3L desarrollado por el Grupo EuroQol<sup>18</sup> y Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Escala FACIT-F)<sup>19</sup>.

Se programaron 2 entrevistas telefónicas: la primera en el momento de la inclusión para realizar los cuestionarios, obtener datos demográficos y preguntar por el remanente de medicación; la segunda, a los 3 meses, para conocer el remanente de medicación y calcular la tasa de adherencia.

Se revisó la historia clínica electrónica, recogiendo los siguientes datos: variables sociodemográficas (sexo, edad), clínicas (comorbilidades según escala Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-G)<sup>20</sup>, estado cognitivo según test de Pfeiffer<sup>21</sup>, tratamiento actual y previos, tiempo desde inicio del tratamiento actual, efectos adversos según escala Common Terminology Criteria for Adverse Events<sup>22</sup> (CTCAE) v5.0 y medicaciones concomitantes.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje. A su vez, las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar para variables con distribución paramétrica y mediana (rango intercuartílico) para variables no paramétricas. Para evaluar la distribución de los datos se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de variables entre grupos se realizó mediante el test de la T de Student en las variables paramétricas y el test de la U de Mann-Whitney en las no paramétricas. Para el análisis de correlaciones entre 2 variables cualitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para datos paramétricos y el coeficiente de correlación de Spearman (rho) para datos no paramétricos. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

Para el análisis estadístico se utilizó la versión 25.0 del programa estadístico SPSS® Software (IBM) para PC.

## Resultados

Se identificaron 28 pacientes candidatos a participar en el estudio. Antes de poder firmar el consentimiento, 2 pacientes fallecieron y a 3 se les modificó el tratamiento. La muestra final estaba formada por 23 pacientes: 15 hombres y 8 mujeres, con una media de edad de 69,7 ( $\pm 8,02$ ) años, 6,13 ( $\pm 4,14$ ) puntos de media en la escala CIRS-G y sin deterioro cognitivo en 18 pacientes, siendo moderado-leve en 5, según el test de Pfeiffer. La mediana de tratamientos concomitantes fue 5 (rango: 1-12) y la mediana de tratamientos previos para la LLC fue 1 (rango: 0-5). Dieciocho pacientes estaban en tratamiento con ibrutinib (8 pacientes en primera línea) y 5 con venetoclax (ninguno en primera línea). Ninguno con acalabrutinib ni idelalisib. La media de tiempo con dichos antineoplásicos orales, en el momento de inclusión en el estudio, era 1,57 ( $\pm 0,98$ ) años.

Durante la realización del estudio, 14 pacientes no presentaron ningún efecto adverso al tratamiento (EA). El resto de los pacientes presentaban EA todos ellos grado 1-2: hipertensión arterial (3 pacientes), hematuria (2), mielotoxicidad (1), estreñimiento (1), y epistaxis y trastornos musculoesqueléticos (1).

Según los resultados obtenidos en el test MMAS-8, 20 pacientes (86,9%) presentaron adherencia alta y 3 pacientes (13,1%) adherencia media. La [tabla 1](#) muestra el porcentaje de no adherencia a cada una de las preguntas 1 a 7 del cuestionario y el porcentaje de respuestas a la pregunta 8. Las principales preguntas que condicionaron la falta de adherencia fueron la pregunta uno (¿Olvida tomar su medicina algunas veces?), la 4 (Cuando viaja o sale de casa, ¿olvida llevar sus medicinas algunas veces?) y la 8 (¿Con qué frecuencia le es difícil recordar que debe tomar todas sus medicinas?).

El valor medio de la tasa de adherencia según el método del recuento de medicación sobrante fue de 98,07% ( $\pm 2,21$ ). Todos los pacientes se consideraron adherentes al tratamiento, ya que su tasa de adherencia fue  $> 90\%$ . Si analizamos en detalle los porcentajes de adherencia, 20 pacientes presentaron una tasa  $> 95\%$  y 3 pacientes, entre el 90-95%. Estos 3 pacientes fueron los mismos cuyo resultado en el test MMAS-8 fue de adherencia media.

Los resultados del cuestionario EQ-5D-3L ([tabla 2](#)) mostraron que todos los pacientes eran autónomos para su cuidado personal y el 91,3% (21 pacientes) para sus actividades cotidianas, el 69,6% (16 pacientes) no tenía ningún problema de movilidad, el 78,3% (18 pacientes) no tenía ansiedad/depresión y el 56,5% (13 pacientes) presentaba algún tipo de dolor. Ningún paciente manifestó tener «muchos problemas» en ninguna de las 5 dimensiones evaluadas.

Los resultados del cuestionario EORTC QLQ-C30 ([tabla 3](#)) mostraron que las puntuaciones en las escalas funcionales fueron altas, por lo que el nivel funcional era alto/saludable. Tres de las escalas funcionales obtuvieron una mediana de puntuación máxima (100 puntos), lo que

**Tabla 1**

Adherencia al tratamiento según el test MMAS-8

	Total (n = 23) (%)
1. ¿Olvida tomar su medicina algunas veces?	13,04
2. Algunas veces las personas no se toman su medicina por razones diferentes al olvido. Piense en las 2 semanas pasadas, ¿dejó de tomar su medicina algún día?	0
3. ¿Alguna vez ha tomado menos pastillas, o ha dejado de tomarlas sin decírselo al doctor porque se sentía peor cuando las tomaba?	0
4. Cuando viaja o sale de casa, ¿olvida llevar sus medicinas algunas veces?	4,35
5. ¿Se tomó sus medicinas ayer?	0
6. Cuando siente que sus síntomas están bajo control ¿deja de tomar su medicina algunas veces?	0
7. Tomar las medicinas todos los días es realmente incómodo para algunas personas, ¿siente usted que es un fastidio lidiar con su plan de tratamiento?	0
8. ¿Con qué frecuencia le es difícil recordar que debe tomar todas sus medicinas?	
a) Nunca/raramente	86,95
b) De vez en cuando	4,35
c) A veces	8,7
d) Normalmente	0
e) Siempre	0
<i>Puntuación del cuestionario MMAS-8:</i>	
Adherencia alta: 0 puntos	
Adherencia media: 1-2 puntos	
Adherencia baja: 3-8	

indica que los pacientes podían realizar sus actividades cotidianas sin impedimentos (mediana 100 puntos; rango: 100-100), que ni la enfermedad ni el tratamiento interferían en su actividad social/familiar (100; rango: 100-100) y que el grado de nerviosismo, preocupación, irritabilidad o sintomatología valorado en esta escala era muy bajo (100; rango: 83-100). El resultado de la escala de estado global de salud/calidad de vida fue de 66,5 puntos (rango: 58-83) sobre 100, lo que indica que dicho estado era bueno. En lo referente a la escala e ítems relacionados con los síntomas, se obtuvieron puntuaciones muy bajas, lo que indica que los pacientes tenían un bajo nivel de sintomatología/problemas: fatiga 11,11 (0-22,22), dolor 16,66 (0-49,99) y náuseas/vómitos 16,66 (0-33) e incluso que no presentaban síntomas como disnea (0; 0-0), insomnio (0; 0-6,38), anorexia (0; 0-0) o diarrea (0; 0-0).

La media de la puntuación obtenida en la escala FACIT-T fue 46 ( $\pm 4,77$ ), es decir, ausencia de fatiga ([tabla 4](#)).

Cuando se realizó el análisis por subgrupos de tratamiento (ibrutinib vs. venetoclax) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia, ni cuando se estimó con el cuestionario MMAS-8 (ibrutinib: 15 pacientes con adherencia alta y 3 con adherencia media; venetoclax: 5 pacientes con adherencia alta;  $p = 0,083$ ), ni por el método del recuento de medicación sobrante ( $97,96 \pm 1,46$  vs.  $98,1 \pm 2,41$ ;  $p = 0,908$ ). En cuanto a la calidad de vida, tampoco se obtuvieron diferencias en el cuestionario EORTC ([tabla 3](#)) ni en la escala FACIT-F ( $45,78 \pm 5,31$  vs.  $46,8 \pm 2,05$ ;  $p = 0,518$ ). Cuando se analizaron los mismos datos según líneas de tratamiento (*primera línea vs. resto de líneas*), tampoco se obtuvieron diferencias en la adherencia según el

**Tabla 2**

Resultados cuestionario EQ-5D-3L

	Total (n = 23) (%)		
	No	Algunos/Moderados	Muchos
Movilidad	69,6	39,4	0
Cuidado personal	100	0	0
Actividades cotidianas	91,3	8,7	0
Dolor/malestar	43,5	56,5	0
Ansiedad/depresión	78,3	21,7	0

**Tabla 3**  
Resultados del cuestionario EORTC QLQ-C30

	Análisis por subgrupos (p < 0,05; Prueba de U Mann-Whitney)						
	Mediana (rango intercuartílico)	Ibrutinib Mediana (rango intercuartílico)	Venetoclax Mediana (rango intercuartílico)	p	1ª línea Mediana (rango intercuartílico)	Otras líneas Mediana (rango intercuartílico)	p
<b>Escalas funcionales</b>							
Funcionamiento físico	93,2 (79,8-100)	100 (91,66-100)	73,33 (69,99-86,66)	0,19	100 (88,33-100)	93,33 (73,33-100)	0,265
Actividades cotidianas	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (83,33-100)	0,638	100 (100-100)	100 (100-100)	0,825
Rol emocional	100 (83-100)	100 (83,33-100)	83,33 (66,66-100)	0,257	100 (88,33-100)	100 (66,66-100)	0,728
Función cognitiva	83 (66,5-100)	83,33 (66,66-100)	83,33 (74,99-100)	0,801	88,33 (70,83-100)	83,33 (66,66-100)	0,875
Función social	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (83,33-100)	0,538	100 (100-100)	100 (100-100)	0,632
Escala de salud global/calidad de vida	66,5 (58-83)	66,64 (56,23-83,33)	74,98 (58,31-79,15)	0,914	70,81 (60,39-83,33)	66,64 (49,98-83,33)	1
<b>Escala de síntomas</b>							
Fatiga	11,11 (0-22,22)	11,11 (0-24,99)	11,11 (0-44,44)	0,857	0 (0-11,11)	11,11 (11,11-44,44)	0,47
Dolor	16,66 (0-49,99)	0 (0-20,83)	16,66 (8,33-33,33)	0,325	11,11 (0-29,19)	0 (0-33,33)	0,636
Náuseas/vómitos	16,66 (0-33)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,857	0 (0-0)	0 (0-0)	0,636
<b>Preguntas de un solo ítem</b>							
Disnea	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,325	0 (0-0)	0 (0-0)	0,825
Insomnio	0 (0-6,38)	0 (0-10,58)	0 (0-10,58)	0,745	0 (0-33,33)	0 (0-33,33)	0,548
Anorexia	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1	0 (24,99)	0 (0-0)	0,636
Estreñimiento	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,587	0 (0-0)	0 (0-0)	1
Diarrea	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,587	0 (0-0)	0 (0-0)	0,975
Impacto económico	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1	0 (0-0)	0 (0-0)	1

cuestionario MMAS-8 (Primera línea: 8 pacientes con adherencia alta; resto de líneas: 12 pacientes con adherencia alta y 3 con adherencia media;  $p = 0,082$ ) ni según el recuento de medicación ( $97,52 \pm 2,42$  vs.  $99,09 \pm 1,33$ ;  $p = 0,106$ ); tampoco en la calidad de vida según EORTC QLQ-C30 (tabla 3) ni en la fatiga ( $45 \pm 5,3$  vs.  $47,88 \pm 2,99$ ;  $p = 0,178$ ).

## Discusión

Nuestro estudio evaluó la adherencia y la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de LLC y en tratamiento, durante al menos 6 meses, con los nuevos antineoplásicos orales. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes en tratamiento con ibrutinib o venetoclax presentaban adherencia alta, según el cuestionario MMAS-8 y el recuento de medicación; referían tener una buena calidad de vida, según los cuestionarios EQ-5D-3L y EORTC QLQ-C30, y sin fatiga, según la escala FACIT-F.

La incorporación de los antineoplásicos orales al tratamiento de la LLC ha supuesto un avance en términos de eficacia, ya que son capaces de controlar la enfermedad, incluso en los pacientes con factores genéticos y/o moleculares adversos. La gravedad asociada a las enfermedades neoplásicas nos puede hacer presuponer que las tasas de adherencia van a ser óptimas; sin embargo, la variabilidad es muy elevada y las tasas de adherencia publicadas en los pacientes oncohematológicos oscilan entre el 14 y el 100%<sup>23</sup>.

En el contexto de la LLC, el estudio publicado por Garner *et al.*<sup>13</sup> tiene como objetivo conocer el impacto de la adherencia en los resultados en salud en la vida real de los pacientes con LLC en tratamiento con ibrutinib durante al menos 6 meses. Calculan la tasa de adherencia a partir de los registros de dispensación y consideran adherentes a los pacientes con una tasa > 95%. La media de la tasa de adherencia de sus pacientes es 91,7%. Los autores concluyen que, aunque sus datos son

limitados, el haber obtenido una adherencia menor de lo esperada, justifica el hecho de establecer programas de manejo de la quimioterapia oral, que aborden factores como información sobre el medicamento, manejo de los efectos adversos, revisión de interacciones y favorecer la comunicación con otros especialistas, que ayuden a superar las barreras de no-adherencia, siendo los farmacéuticos los que están en una posición privilegiada para establecer dichos programas. El hecho de que nuestros pacientes presentaran una muy buena tolerancia al tratamiento y que recibieran atención farmacéutica en cada una de sus consultas en farmacia, podrían ser alguno de los factores que han podido contribuir a los buenos resultados de adherencia obtenidos.

Por otro lado, la calidad de vida es un aspecto cada vez más relevante en el ámbito de los pacientes onco-hematológicos, porque esta información nos va a permitir evaluar, no solo el impacto de la enfermedad en la vida diaria del paciente, sino también el impacto de cualquier intervención terapéutica, pudiendo analizar así las posibles diferencias entre los tratamientos.

El estudio más reciente que ha evaluado la calidad de vida en los pacientes con LLC y que ya incluye a los pacientes en tratamiento con uno de los nuevos antineoplásicos orales (ibrutinib), es el realizado por Youron *et al.*<sup>24</sup>. En este estudio, los autores evalúan la calidad de vida en los pacientes con LLC, mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el módulo QLQ-CLL17<sup>25</sup>, y la comparan con una población sana control. Los pacientes completan los cuestionarios una vez a lo largo del estudio, excepto aquellos en tratamiento con quimioinmunoterapia, que lo completan al iniciarla y finalizarla. Los autores concluyen que los pacientes en tratamiento con ibrutinib tienen mejor puntuación en el rol social, menos fatiga y pérdida de apetito en comparación con los tratados con quimioterapia. Además, estos pacientes tienen puntuaciones más bajas en los ítems de «preocupaciones sobre su salud y su funcionalidad en el futuro» que los pacientes en tratamiento con quimioterapia, según el cuestionario QLQ-CLL17.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio, presentaron mejores puntuaciones en todas las escalas funcionales excepto en la función cognitiva, que los de Youron *et al.* La edad media de ambas muestras es diferente, siendo más jóvenes los pacientes del estudio de Youron (59; rango: 44-70) que los del nuestro ( $69,7 \pm 8,02$ ). La edad podría explicar las diferencias en el estado cognitivo, sin embargo, no explicaría las mejores puntuaciones funcionales obtenidas en nuestra muestra. En cuanto a la sintomatología, los pacientes de nuestro estudio presentaron mejores resultados, llegando a puntuar con 0 puntos algunos síntomas.

**Tabla 4**  
Grados de fatiga según resultados de la escala FACIT-F

Grado de fatiga (puntuación)	Total (n = 23) (%)
Fatiga ausente (45-52 puntos)	78,26
Fatiga leve (31-44 puntos)	17,39
Fatiga moderada (21-30 puntos)	4,35
Fatiga grave (0-20 puntos)	0



El único ítem en el que nuestros pacientes obtuvieron resultados inferiores a los de Youron *et al.* fue el de estado de salud global. Esta puntuación más alta en dicho estudio podría deberse a que excluye a los pacientes con comorbilidades graves, a diferencia del nuestro, en el que participaron todos los pacientes candidatos.

Como fortalezas del estudio cabe destacar que utilizamos la combinación de 2 métodos de medida de la adherencia, tal y como se recomienda en la bibliografía<sup>15</sup>, de forma que nos permitió obtener información complementaria y fiable, y minimizar las limitaciones de cada uno de ellos. Así mismo, aunque en los pacientes crónicos se considera aceptable un porcentaje de adherencia  $\geq 80\%$ , incluso en las enfermedades oncológicas, como se describe en el estudio de Dashputre *et al.*<sup>26</sup>, seleccionamos como umbral una tasa de adherencia que fuera  $\geq 90\%$ , con base en el estudio publicado por Marin *et al.*<sup>8</sup>, estudio considerado de referencia en oncohematología porque relaciona adherencia con resultado terapéutico, en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib y respuesta citogenética completa. La selección de los cuestionarios de calidad de vida en nuestro estudio (EORTC QLQ-C30, el EQ-5D-3L y la escala FACIT-F) se realizó con base en la bibliografía publicada y por ser los cuestionarios utilizados habitualmente en los ensayos clínicos de LLC<sup>27</sup>. Finalmente, la principal fortaleza de este estudio es que son los primeros datos disponibles en la población española, y se realizó en colaboración con el Servicio de Hematología, como punto de partida para diseñar un estudio multicéntrico, con un mayor tamaño muestral, que nos permitiera no solo conocer la tasa de adherencia y la calidad de vida, sino también los factores que influyen en ellas, así como poder realizar análisis con mayor potencia estadística.

Una posible limitación de la medida de la adherencia según el recuento de medicación es que este se realizó de manera telefónica, siendo preferible realizarlo de manera presencial en la consulta de farmacia. Se realizó telefónicamente porque la mayoría de estos pacientes estaban incluidos en el programa de Telefarmacia de nuestro centro. Dicho programa incluye atención farmacéutica telemática (entrevista telefónica), realizada por un farmacéutico oncológico, previa al envío de medicación. Por lo tanto, para realizar todos los cuestionarios y recuento de medicación en igualdad de condiciones a todos los pacientes, se seleccionó la entrevista telefónica.

Otra limitación de nuestro estudio es que el cuestionario de calidad de vida solo se completó una vez a lo largo del mismo, lo que impide conocer cómo esta se ve afectada por la progresión o mejora de la enfermedad, así como la influencia del tratamiento en la misma a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Respecto al cuestionario QLQ-CLL17<sup>25</sup> (complementario al QLQ-C30 y específico para LLC) no fue incluido en nuestro estudio, porque a la fecha de realización del mismo, se encontraba en proceso de validación por el grupo EORTC.

El tamaño de la muestra y la alta tasa de pacientes adherentes han podido ser los responsables de que no haya diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos de tratamiento y por línea de tratamiento. Así mismo, tampoco nos permitió realizar una aproximación sobre qué factores podían ser predictores de baja adherencia terapéutica o podían influir en la calidad de vida.

Como conclusión, podemos decir que los pacientes diagnosticados de LLC en tratamiento con antineoplásicos orales presentaron una alta tasa de adherencia y refirieron tener una buena calidad de vida, con altas puntuaciones en las escalas funcionales, bajas en la sintomatología y sin fatiga. Entre los factores que han podido contribuir a estos buenos resultados podemos destacar la buena tolerancia al tratamiento de nuestros pacientes, y la atención farmacéutica recibida en cada una de sus consultas.

## Aportación a la literatura científica

Este estudio aporta datos en vida real de la adherencia y calidad de vida de los pacientes con LLC en tratamiento con los nuevos

antineoplásicos orales, siendo relevantes por ser los primeros datos disponibles en la población española.

Los resultados obtenidos en este estudio piloto son de utilidad como punto de partida para diseñar un estudio multicéntrico, con una mayor muestra de pacientes, que nos permita conocer no solo la adherencia y calidad de vida de nuestros pacientes, sino también, qué factores pueden ser predictores de baja adherencia terapéutica y cuáles pueden influir en la calidad de vida.

## Responsabilidades éticas

Proyecto de investigación autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cantabria, con código interno 2021/169 (acta 9/2021 del 14/05/2021).

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

María Ángeles Gil Lemus: trabajó como Advisory Board con Takeda. Dra. Yáñez San Segundo: realiza asesorías, actividades formativas, ponencias y paneles de expertos con Janssen, Astrazeneca, Beigene, Lilly, Abbvie, Gilead, Roche. Dr. Amado Diago: realiza asesorías con Fresenius y actividades formativas y ponencias con Faes Farma.

## Bibliografía

- Hernández JA, González M, Hernández JM. Chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(4):172–8. doi: [10.1016/j.medcli.2009.10.016](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.10.016).
- Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095–100. doi: [10.3324/haematol.2013.096792](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.096792).
- Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3432–8. doi: [10.1172/JCI64101](https://doi.org/10.1172/JCI64101).
- González-Gascón Y, Marín I, Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente A-E, Sanzo C, Aventín A, Puiggros A, et al. A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2016;34(2):84–92. doi: [10.1002/hon.2196](https://doi.org/10.1002/hon.2196).
- Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 7):vii320–5. doi: [10.1093/annonc/mdn460](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn460).
- Ibarra Barrueta O, Navarro Ruiz A. Definición e importancia de la adherencia. In: Barrueta Ibarra, Morillo Verdugo R, Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEPAR de la SEFH, editors. *Lo que debes saber sobre la Adherencia al tratamiento*. 1ª Ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017. p. 5–12.
- García-Queiruga M, Martínez-López LM, Martín-Herranz MI, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chudá T. Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica. *Farm Hosp*. 2016;40(3):141–9. doi: [10.7399/fh.2016.40.3.8905](https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.3.8905).
- Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, 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. doi: [10.1200/JCO.2009.26.3087](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087).
- Mian H, Fiala M, Wildes TM. Adherence to lenalidomide in older adults with newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(2):98.e1–104.e1. doi: [10.1016/j.clml.2019.09.618](https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.618).
- Cransac A, Aho S, Chretien M-L, Giroud M, Caillot D, Boulin M. Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214446. doi: [10.1371/journal.pone.0214446](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446).
- Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255–64. doi: [10.1111/j.1365-2141.2007.06791.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06791.x).
- Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EFM, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015;24(12):2895–906. doi: [10.1007/s11136-015-1039-y](https://doi.org/10.1007/s11136-015-1039-y).
- Garner LM, Kline T, Miller J, Deal A, Zhu A, Sketch MR, et al. Impact of adherence to ibrutinib on clinical outcomes in real-world patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12(1):20–8. doi: [10.6004/jadpro.2021.12.1.2](https://doi.org/10.6004/jadpro.2021.12.1.2).
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:348–54. doi: [10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x).

15. Ibarra Barrueta O, Sánchez-Rubio Fernández J. Estimación de la adherencia. In: Barrueta Ibarra, Morillo Verdugo R, Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH, editors. *Lo que debes saber sobre la Adherencia al tratamiento*. 1ª Ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017. p. 13–29.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
17. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Quality of Life. Cuestionario EORTC QLQ-C30 [Internet]. [consultado 23 mar 2021]. Disponible en: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>.
18. EuroQol Group. Cuestionario EQ-5D-3L [Internet]. [consultado 23 mar 2021]. Disponible en: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>.
19. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Group. Escala FACIT-Fatiga v4. [Internet]. [consultado 23 mar 2021]. Disponible en: <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>.
20. Bernard S, Margaret W, Gurel Lee. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622–6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x.
21. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onis Vilches MC, Aguado Taberne C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(4):129–34. doi: 10.1016/s0025-7753(01)72040-4.
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v5.0. [Internet]. [consultado 30 may 2021]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).
23. Ruddy KB, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:56–66. doi: 10.3322/caac.20004.
24. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):755–62. doi: 10.1111/ejh.13503.
25. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life. Cuestionario EORTC QLQ-CLL17 [Internet]. [consultado 23 mar 2021]. Disponible en: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-cll17/>.
26. Dashputre AA, Gatwood KS, Gatwood J. Medication adherence, health care utilization, and costs among patients initiating oral oncolytics for multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(2):186–96. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.2.186.
27. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289–98. doi: 10.3109/10428194.2011.649479.