



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

ISSN: 2171-8695

Grupo Aula Médica

García-Basas, Lorena; Sánchez-Cuervo, Marina; Gómez de Salazar-López de Silanes, Esther; Pueyo-López, Cristina; Núñez-Torrón-Stock, Claudia; Herrera-Puente, Pilar

Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Farmacia Hospitalaria, vol. 44, no. 3, 2020, May-June, pp. 87-91

Grupo Aula Médica

DOI: <https://doi.org/10.7399/fh.11352>

Available in: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365964773003>

- How to cite
- Complete issue
- More information about this article
- Journal's webpage in [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

The logo for Redalyc, featuring the word 'redalyc' in a stylized font with a red dot above the 'i' and a red line through the 'y'.

Scientific Information System Redalyc

Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean, Spain and Portugal

Project academic non-profit, developed under the open access initiative



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Lorena García-Basas¹, Marina Sánchez-Cuervo¹,
Esther Gómez de Salazar-López de Silanes¹, Cristina Pueyo-López¹,
Claudia Núñez-Torrón-Stock², Pilar Herrera-Puente²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Lorena García Basas
Servicio de Farmacia.
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar Viejo, km 9-100
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:
lgbasas@salud.madrid.org

Recibido el 27 de octubre de 2019;
aceptado el 31 de diciembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11352

Cómo citar este trabajo

García-Basas L, Sánchez-Cuervo M, Gómez de Salazar-López de Silanes E, Pueyo-López C, Núñez-Torrón-Stock C, Herrera-Puente P. Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Farm Hosp. 2020;44(3):87-91.

Resumen

Objetivo: Medir la adherencia a la profilaxis del fallo secundario del implante (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), de la enfermedad injerto contra receptor (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, micofenolato) y de las infecciones (posaconazol, voriconazol, valganciclovir) en el paciente sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Comparar la incidencia de complicaciones agudas en función de la adherencia.

Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018, entre el día 0 y +100 postrasplante. La adherencia a micofenolato, tacrolimus, sirolimus, posaconazol, voriconazol y valganciclovir se evaluó mediante los registros de dispensación del servicio de farmacia, siempre que fuera posible. Se definió como paciente adherente aquel con un porcentaje de adherencia igual o superior al 95%. La evaluación de la adherencia a ciclosporina se realizó mediante medida de los niveles plasmáticos. Se definió como paciente no adherente aquel cuyos niveles plasmáticos de ciclosporina fueran inferiores a 100 ng/ml en alguna medida entre los días 0 y +100, en ausencia de factores asociados que lo justificaran. La asociación entre adherencia

Abstract

Objective: To measure adherence to cyclosporine, tacrolimus and sirolimus prophylaxis against secondary graft failure; cyclosporine, tacrolimus, sirolimus and mycophenolate prophylaxis against graft-versus-host disease; and posaconazole, voriconazole, valganciclovir prophylaxis against infection in patients undergo to transplantation of haematopoietic stem cells; and to analyse the incidence of acute complications based on adherence.

Method: Retrospective observational study of patients who underwent allogeneic haematopoietic stem cell transplantation between May 2017 and May 2018. Analyses were carried out between 0 and +100 days post-engraftment. Whenever possible, adherence to mycophenolate, tacrolimus, sirolimus, posaconazole, voriconazole and valganciclovir was evaluated by means of the dispensation records of the Pharmacy Department of our hospital. To be considered adherent, patients should have proved an adherence rate equal to or higher than 95%. Adherence to cyclosporine was determined based on serum levels. Patients were considered to be non-adherent if their cyclosporine serum concentrations dropped below 100 ng/ml at any time between days 0 and +100, in the absence of any specific justifying circumstances. The association between adherence and the inci-

PALABRAS CLAVE

Trasplante de progenitores hematopoyéticos; Adherencia; Resultados en salud; Complicaciones; Enfermedad crónica; Inmunosupresores; Antiinfecciosos; Atención farmacéutica.

KEYWORDS

Haematopoietic stem cell transplantation; Adherence; Clinical outcomes; Complications; Chronic disease; Immunosuppressants; Anti-infective agents; Pharmaceutical care.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

e incidencia de complicaciones agudas (fallo secundario del implante, enfermedad injerto contra receptor aguda e infección) se estimó mediante la *odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyó a 46 pacientes. Todos comenzaron profilaxis inmunosupresora con ciclosporina; en el 8,7% se cambió a tacrolimus o sirolimus por toxicidad. Todos los pacientes recibieron ciclosporina para la profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor. En el 41,3% de los casos también se administró micofenolato. El 82,6% fueron adherentes a la profilaxis del fallo de injerto. En cuanto a la profilaxis de enfermedad injerto contra receptor, resultó adherente el 80,4%. Todos los pacientes resultaron adherentes a la profilaxis infecciosa. La incidencia de enfermedad injerto contra receptor aguda de los pacientes adherentes a la profilaxis fue del 45,9% frente al 55,6% en los no adherentes (*odds ratio* 0,68; intervalo de confianza del 95% 0,157-2,943; $p = 0,718$).

Conclusiones: Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos presentan una aceptable adherencia a la profilaxis de complicaciones agudas, pero existe un considerable porcentaje de pacientes que no toman su tratamiento adecuadamente. La correcta adherencia a los inmunosupresores parece disminuir el riesgo de sufrir enfermedad injerto contra receptor aguda.

Introducción

El paciente crónico complejo presenta una alta dificultad en su manejo al experimentar necesidades cambiantes que obligan a revaloraciones continuas, un estrecho seguimiento y una utilización ordenada de diversos niveles asistenciales¹. Cuando se habla de pacientes crónicos complejos frecuentemente se piensa en edad avanzada, multimorbilidad y patología de largo tiempo de evolución. Sin embargo, existen más perfiles clínicos característicos de complejidad. El paciente sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (paciente TPH-ALO) es un tipo de paciente hematológico de elevada complejidad debido al gran número de fármacos que componen su régimen terapéutico, una evolución que requiere monitorización continua y una alta susceptibilidad de sufrir complicaciones que pueden acabar en hospitalización, como enfermedad de injerto contra receptor (EICR), infecciones o falta de recuperación de valores en hemoperiferia (fallo de injerto).

El farmacéutico forma parte del equipo multidisciplinar implicado en el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) desde hace varios años, pero su formación y papel específico, así como sus responsabilidades dentro del equipo, no se definieron hasta 2016, cuando el Pharmacy Special Interest Group de la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) creó el *HCT Clinical Pharmacist Role Description Statement* con el objetivo de clarificar las competencias del farmacéutico especialista en el cuidado multidisciplinar del paciente TPH-ALO². Recientemente la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ha publicado las primeras recomendaciones europeas³. En ambos documentos se habla del impacto positivo que el farmacéutico puede ejercer sobre la adherencia del paciente a su tratamiento.

Apenas se encuentran estudios en la literatura especializada que evalúen el beneficio que produce la actividad del farmacéutico sobre la adherencia en TPH^{4,5}. En el paciente TPH-ALO, la falta de adherencia o la toma incorrecta de la medicación pueden derivar en serias complicaciones y eventos graves que incluso requieran hospitalización (en ocasiones en unidades de cuidados intensivos)⁶.

Los datos disponibles en Europa son escasos para servir de base en una propuesta de programa de atención farmacéutica en TPH. En este estudio nos planteamos la hipótesis de que la adherencia al tratamiento de los pacientes TPH-ALO puede verse comprometida por su complejidad y condiciona los resultados en salud de la población, estando relacionada con la incidencia de complicaciones y reingresos. Así, se plantea como objetivo principal medir la adherencia a la profilaxis del rechazo, de la EICR y de las infecciones en el paciente TPH-ALO. También se compara la incidencia de complicaciones agudas y tasas de reingreso por este motivo en función de la adherencia.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del sistema

de gestión del medicamento del Servicio de Farmacia. Se incluyó a todos los pacientes adultos pertenecientes al Servicio de Hematología sometidos a un TPH-ALO desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018. La evaluación de las variables se realizó entre el día 0 y el día +100, periodo considerado como la fase aguda postrasplante, y en la que el control de la aparición de complicaciones tempranas es fundamental.

Results: The study sample was made up by 46 patients, all of whom were started on immunosuppressive cyclosporine prophylaxis; 8.7% needed to be switched to tacrolimus or sirolimus due to toxicity issues. All the patients received cyclosporine as prophylaxis against graft-versus-host disease. Mycophenolate was also administered in 41.3% of cases. A total of 82.6% patients were found to be adherent to their prophylaxis treatment against graft failure and 80.4% were found to be adherent to prophylaxis against graft-versus-host disease. All patients were adherent to anti-infection prophylaxis. The incidence of acute graft-versus-host disease in prophylaxis-adherent patients was 45.9%, compared with 55.6% for non-adherent patients (*odds ratio* 0.68; confidence interval: 95% 0.157-2.943; $p = 0.718$).

Conclusions: Patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation demonstrated acceptable adherence to prophylaxis against acute complications, although a considerable percentage of patients was found not to take their medication as prescribed. Correct adherence to immunosuppressants seems to reduce the risk of developing acute graft-versus-host disease.

integral de gestión del medicamento del Servicio de Farmacia. Se incluyó a todos los pacientes adultos pertenecientes al Servicio de Hematología sometidos a un TPH-ALO desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018. La evaluación de las variables se realizó entre el día 0 y el día +100, periodo considerado como la fase aguda postrasplante, y en la que el control de la aparición de complicaciones tempranas es fundamental.

Se recogieron edad, sexo, enfermedad de base, fuente de progenitores (médula ósea o sangre periférica), intensidad del acondicionamiento (mieloablatoivo o intensidad reducida), grado de compatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, *human leukocyte antigen*), sexo del donante y tratamiento farmacoterapéutico profiláctico. Se evaluó la profilaxis del fallo de implante con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus; la profilaxis de la EICR con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus asociados o no a micofenolato de mofetilo (MMF) y, por último, la profilaxis de infecciones (posaconazol o voriconazol para infecciones fúngicas y valganciclovir para víricas).

La evaluación de la adherencia se realizó mediante los registros de dispensación del Servicio de Farmacia siempre que fue posible. Para ciclosporina, la adherencia se evaluó en función de la medida directa de los niveles plasmáticos de fármaco, puesto que su dispensación para las indicaciones en TPH-ALO se realiza en la oficina de farmacia, en base a su condición de diagnóstico hospitalario.

MMF, sirolimus y tacrolimus se dispensaron en el Servicio de Farmacia, dada su utilización fuera de ficha técnica. Del reducido número de pacientes con sirolimus o tacrolimus, la mayoría lo recogía en su hospital de referencia, lo que obligó a evaluar su adherencia, al igual que con ciclosporina, mediante niveles plasmáticos.

El cálculo de la adherencia según los registros de dispensación se basó en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y de que toma adecuadamente aquella que se le dispensa. Para cada paciente se obtuvieron los registros de dispensación y la cantidad de medicación dispensada en cada fecha durante el periodo de estudio según el programa de pacientes externos Paciwinn®, a partir de los cuales se calculó el porcentaje de adherencia.

La adherencia media en el intervalo de dispensación se definió como la proporción de días que un paciente dispone de suficiente medicación para tomar el 100% de las dosis prescritas, y se calculó con la siguiente fórmula (Figura 1):

$$\text{Adherencia MID (\%)} = \frac{\text{N.º de días de medicación dispensados}}{\text{N.º de días entre dispensaciones}} \times 100$$

Figura 1. Ecuación para el cálculo de la adherencia media en el intervalo de dispensación (MID %).

El número de días de medicación dispensados es la suma del número de días para los que se dispensa medicación, desde la primera dispensación hasta la penúltima. El número de días entre dispensaciones es el total de días transcurridos entre la primera y la última dispensación. Se definió como paciente adherente aquel que alcanzó un porcentaje total de adherencia $\geq 95\%$ ^{7,8}.

Para evaluar la adherencia a ciclosporina, tacrolimus y sirolimus con la medida de las concentraciones plasmáticas, se fijaron niveles límite por debajo de los cuales se clasificó al paciente como no adherente, en ausencia de factores asociados que lo justificasen (por ejemplo, interacción farmacológica o falta de absorción) según el protocolo del Servicio de Hematología. Para ciclosporina, cuyo rango de niveles óptimo tras un TPH-ALO es de 150 a 250 ng/ml, se fijó el límite en 100 ng/ml, considerando su corta vida media (6,3-20,4 horas) y que una reducción de 50 ng/ml por debajo del nivel inferior objetivo, en ausencia de otra justificación clínica, se puede considerar una señal alarmante de posibilidad de baja adherencia. Para tacrolimus se fijó en 5 ng/ml y para sirolimus en 6 ng/ml⁹.

La incidencia de complicaciones agudas derivadas del TPH-ALO se estudió en tres aspectos. En primer lugar, el fallo secundario del implante, definido como la pérdida de al menos dos líneas celulares en pacientes que presentan previamente injerto hematopoyético en ausencia de otras complicaciones que lo justifiquen. En segundo lugar, la aparición de EICR aguda (EICRa), definida como aquella que aparece entre los días 0 y +100 postrasplante y clasificada mediante la utilización de los criterios International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), empleados en la práctica asistencial del centro¹⁰. Por último, se estudiaron los episodios de infección, definida como fiebre mayor de 38 °C o evidencia de infección por cultivo o histología de una o varias localizaciones estériles, incluida la sangre.

Se calculó la tasa de reingreso por dichas complicaciones entre los días 0 y +100 (Figura 2). La tasa de reingreso se definió como el porcentaje de ingresos durante el periodo de estudio después del alta previa del trasplante. Se consideró reingreso a todo ingreso inesperado tras un alta previa en el mismo hospital. Así, el numerador lo constituyó el número de altas de los reingresos en el periodo ≤ 100 días desde la fecha del alta previa. El denominador fue el número de altas de los pacientes en el periodo de cálculo, distinto de *exitus*.

Se comparó la incidencia de complicaciones y tasas de reingreso entre pacientes adherentes y no adherentes.

Para cuantificar la asociación entre la adherencia y la incidencia de complicaciones se calculó una estimación mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se aplicó el mismo cálculo para cuantificar la asociación entre la adherencia y las tasas de reingreso. Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa informático SPSS Statistics® v21.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del centro en junio de 2018.

Resultados

Se incluyó un total de 46 pacientes, el 69,6% ($n = 32$) varones, con edad media $47,7 \pm 12,1$ años. Las variables demográficas y clínicas estudiadas se recogen de forma detallada en la tabla 1, así como todas las combinaciones de fármacos utilizadas para la prevención del fallo de injerto y de la EICR, según los protocolos de acondicionamiento prescritos para cada paciente.

Todos los pacientes comenzaron recibiendo ciclosporina para la prevención del fallo del injerto y de la EICR, pero en cuatro de ellos (8,7%) se cambió a otro inmunosupresor por toxicidad (tres [6,5%] a sirolimus y uno [2,2%] a tacrolimus). El 73,9% ($n = 34$) de los pacientes también recibieron MMF como profilaxis de la EICR, de los cuales el 41,3% ($n = 19$) lo siguió recibiendo al alta.

La profilaxis antiinfecciosa inicial estándar se realizó según protocolo de trasplante con fluconazol, aciclovir y trimetoprim/sulfametoxazol en

todos los casos. Posteriormente, el 41,3% ($n = 19$) de los pacientes recibió como profilaxis secundaria al alta al menos un fármaco de estudio. Se realizó profilaxis antifúngica al alta en el 28,3% ($n = 13$) (61,5% con posaconazol, 30,8% con voriconazol y 7,7% con ambos). En el 21,7% ($n = 10$) de los pacientes se realizó profilaxis antivírica con valganciclovir.

La mediana de tiempo de duración del ingreso para la realización del TPH-ALO fue de $33 \pm 19,4$ días.

Adherencia

El 82,6% ($n = 38$) de los pacientes fue adherente a la profilaxis del fallo del injerto (84,8% a ciclosporina, 100% a sirolimus y 0% a tacrolimus). El 80,4% ($n = 37$) fue adherente a la profilaxis de EICR (84,8% ciclosporina, 100% a sirolimus, 0% a tacrolimus y 84,2% a MMF). Cabe destacar que

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables demográficas y clínicas de la muestra

	n (%)
Total	46 (100,0)
Indicación	
Leucemia mieloide aguda	14 (30,4)
Síndrome mielodisplásico	8 (17,4)
Linfoma no Hodgkin	4 (8,7)
Mielofibrosis	3 (6,5)
Leucemia mieloide crónica	2 (4,3)
Leucemia linfoblástica aguda	2 (4,3)
Aplasia medular	2 (4,3)
Linfoma de Hodgkin	2 (4,3)
Mieloma múltiple	2 (4,3)
Otros	7 (15,4)
Origen de progenitores hematopoyéticos	
Sangre periférica	43 (93,5)
Médula ósea	3 (6,5)
Acondicionamiento	
Intensidad reducida	28 (60,9)
Mieloablatoivo	18 (39,1)
Compatibilidad HLA	
Haploidéntico DE	15 (32,6)
HLA idéntico DE	14 (30,4)
HLA idéntico DNE	13 (28,3)
Mismatch DE	2 (4,3)
Mismatch DNE	2 (4,3)
Sexo donante	
Varón	28 (60,9)
Mujer	18 (39,1)
Compatibilidad HLA donante-receptor	
Positivo-Positivo	30 (65,2)
Positivo-Negativo	8 (17,4)
Negativo-Positivo	4 (8,7)
Negativo-Negativo	4 (8,7)
Profilaxis del rechazo	
CsA	27 (58,7)
CsA + ATG	19 (41,3)
Profilaxis de EICR	
CsA + Cy + MMF	20 (43,5)
CsA + MMF	13 (28,3)
CsA + MTX	12 (26,1)
CsA + MTX + MMF	1 (2,2)

ATG: timoglobulina antitumórica; CsA: ciclosporina; Cy: ciclofosfamida; DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; HLA: antígeno de histocompatibilidad; MMF: micofenolato de metilato; MTX: metotrexato. La administración de los fármacos fue oral, siempre que fuera posible, excepto en el caso de ATG, Cy y MTX, cuya administración fue intravenosa.

$$\text{Tasa de reingreso (\%)} = \frac{\text{N.º de altas de reingresos en } \leq 100 \text{ días}}{\text{N.º de altas distinto de } \textit{exitus}} \times 100$$

Figura 2. Ecuación para el cálculo de la tasa de reingreso (%).

el paciente con tacrolimus, así como dos de los pacientes con sirolimus, lo recogieron en su hospital de referencia. El único paciente con sirolimus para el que se contó con registros de dispensación resultó adherente tanto por niveles plasmáticos como por frecuencia de recogida del medicamento. Todos los pacientes resultaron adherentes a la profilaxis infecciosa.

Complicaciones

No se produjo ningún fallo del implante durante el periodo de estudio.

La incidencia global de EICRa fue del 47,8% ($n = 22$). En la tabla 2 se recoge el tipo y gravedad de las reacciones de EICRa documentadas. La incidencia de EICRa en pacientes no adherentes a la profilaxis al alta fue del 55,6% ($n = 5$), frente al 45,9% ($n = 17$) en adherentes, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (OR = 0,68; IC 95% = 0,157-2,943; $p = 0,718$). La tasa de reingreso por EICRa fue del 18,8%. Todos los reingresos por EICRa se produjeron en pacientes adherentes.

Dado que todos los pacientes experimentaron al menos un episodio de neutropenia febril o infección documentada durante el ingreso del TPH, se recogieron únicamente los episodios que se produjeron tras el alta. El 67,4% ($n = 31$) de los pacientes trasplantados presentó fiebre o infección. Dentro del subgrupo de pacientes que recibió posaconazol, voriconazol o valganciclovir, la incidencia de fiebre o infección documentada alcanzó el 68,4% ($n = 13$). No se pudo comparar la incidencia de aparición de ambos eventos entre adherentes y no adherentes, ya que todos los pacientes se clasificaron como adherentes. La tasa de reingreso por fiebre o infección fue del 75%.

Discusión

Este estudio es el primero en España en evaluar la adherencia de los pacientes sometidos a un TPH-ALO. Los resultados obtenidos sugieren una alta adherencia al tratamiento profiláctico, oscilando entre el 80,4% y el 100,0%. Dichos resultados se encuentran en la misma línea que los estándares de referencia¹¹. Sin embargo, la existencia de un 17,4% y un 19,6% de pacientes no adherentes a la profilaxis del fallo de injerto y de la EICR, respectivamente, pone de manifiesto la complejidad del tratamiento en este grupo de población.

En pacientes crónicos, se considera aceptable un porcentaje de adherencia igual o superior al 80%, si bien esta cifra es discutible y no debería extrapolarse a cualquier situación. Parece lógico pensar que, en enfermedades complejas, el porcentaje de adherencia a la medicación debería ser cercano al 100% para alcanzar resultados en salud óptimos. Los pacientes oncohematológicos son especialmente vulnerables y la falta de adherencia en esta población podría repercutir significativamente sobre su respuesta y supervivencia¹¹.

En el contexto del TPH, Morrison *et al.* revisaron los datos de adherencia publicados hasta el año 2017. Solo cinco estudios (dos en pacientes pediátricos) evaluaban la adherencia al tratamiento oral durante la fase aguda del TPH, con unos porcentajes de cumplimiento que oscilan entre

el 33% y el 94,7%⁵. En otro estudio publicado en 2018 por Lehrer *et al.* se utiliza un cuestionario de ocho ítems para estudiar la adherencia entre el día 60 y el 180 postrasplante, encontrándose escasa adherencia en el 50% de los pacientes¹².

Se ha sugerido que la falta de adherencia a inmunosupresores y al resto de medicación oral podría aumentar el riesgo de desarrollo de EICR, de infección o de recaída de la enfermedad⁵. Sin embargo, no se ha establecido el umbral de adherencia a partir del cual se aumenta el riesgo de desarrollar estos efectos perjudiciales. Gresch *et al.* realizan un análisis secundario de los datos reportados por el estudio PROVIVO, en supervivientes a largo plazo tras un TPH-ALO¹³. Los autores evalúan la relación entre la falta de adherencia y el régimen terapéutico, así como la relación entre la falta de adherencia y el desarrollo de EICR. Este estudio es el primero en establecer una asociación positiva entre la falta de adherencia y la aparición de EICR. La adherencia se evalúa mediante cuestionario y medida de niveles de inmunosupresores en sangre¹⁴.

Los trabajos mencionados anteriormente, al igual que el nuestro, ponen de manifiesto que un porcentaje sustancial de pacientes TPH-ALO presentan problemas de adherencia. Este aspecto parece ser un factor modificable¹⁵ que puede justificar el desarrollo de intervenciones específicas. Chieng *et al.* demuestran que la intervención de un farmacéutico especialista en pacientes ambulatorios postrasplante mediante consultas semanales mejora la adherencia autorreferida¹⁶. Del mismo modo, Corrêa *et al.* determinan que el seguimiento farmacoterapéutico por parte de un farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar del TPH contribuye al mantenimiento de unos niveles adecuados de inmunosupresores en sangre¹⁷. Este efecto positivo de la intervención farmacéutica también se demuestra en otras poblaciones, como el trasplante renal¹⁸.

Ninguno de nuestros pacientes experimentó fallo secundario del implante. No obstante, casi la mitad presentó al menos un episodio de EICRa. La incidencia de EICRa en nuestro estudio es semejante a lo reportado en estudios previos^{19,21}. Pese a no conseguir demostrar la asociación entre la falta de adherencia y el riesgo de aparición de complicaciones, observamos una tendencia a mayor incidencia de EICRa, con una OR de 0,68, entre los pacientes no adherentes al tratamiento inmunosupresor, que debería ser demostrada en futuros estudios prospectivos.

La incidencia de infecciones en pacientes TPH-ALO presenta una gran variabilidad, oscilando entre el 1% y el 65% según estudios realizados en aspergilosis y reactivación de citomegalovirus^{22,25}. En nuestros pacientes, la incidencia de infección tras el alta alcanza el 67,4%, ligeramente superior a los trabajos mencionados.

En 2015 McKenna *et al.* determinaron las causas más frecuentes de reingreso en el periodo agudo postrasplante de pacientes con trasplante autólogo o alogénico. Prácticamente el 40% de los pacientes TPH-ALO reingresa por algún motivo distinto a la recaída de su enfermedad. La causa más frecuente es la fiebre (58%), seguida de la EICR (13,9%)⁶. A pesar de la profilaxis antiinfecciosa recomendada, se detecta variabilidad en el uso, dosis y horario de los antibióticos. Nuestra tasa de reingreso por infección fue del 75% y por EICRa del 18,8%, datos que se aproximan a los reflejados en el estudio anterior.

El carácter retrospectivo de nuestro estudio es una de sus principales limitaciones. También lo es evaluar la adherencia únicamente en términos cuantitativos y mediante un solo método de medida. Referirse a la adherencia como "la cantidad de fármaco que toma un paciente respecto al teórico" no abarca el concepto de adherencia en su totalidad. La Organización Mundial de la Salud define la adherencia como el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario. Esta definición engloba adherencia cuantitativa y cualitativa, que hace referencia a tomar la dosis correcta, a la hora correcta, sin omisiones y cumpliendo las restricciones alimentarias pertinentes. Por ello, es posible que algún paciente haya sido clasificado como adherente cuando en realidad no lo era. Lo ideal es combinar dos métodos de medida: dos indirectos (registro y autocuestionario) o un método indirecto y uno directo (por ejemplo, niveles de fármaco en sangre). La realización de un futuro estudio prospectivo permitirá salvar este problema y detectar el grado de adherencia en nuestra población de una manera más precisa.

Tabla 2. Tipo y gravedad de enfermedad de injerto contra receptor aguda registrados

	n (%)
Total	22 (100,0)
Tipo	
Cutáneo	6 (27,3)
Digestivo	6 (27,3)
Cutáneo y digestivo	5 (22,7)
Digestivo y hepático	2 (9,1)
Cutáneo y hepático	1 (4,5)
Cutáneo, digestivo y hepático	1 (4,5)
Hepático	1 (4,5)
Gravedad	
Grado I	9 (40,9)
Grado II	7 (31,8)
Grado III	4 (18,2)
Grado IV	2 (9,1)

Como principal fortaleza del estudio, cabe destacar que son los primeros datos disponibles en población española en materia de adherencia en TPH-ALO, con un tamaño de muestra aceptable, considerando que en los estudios publicados oscilan entre 6 y 138 pacientes⁵. Además, este estudio fue diseñado y realizado de manera conjunta por los Servicios de Farmacia y Hematología con el fin de establecer un punto de partida para el desarrollo de un programa de atención farmacéutica integral a pacientes TPH-ALO. Dicho programa incluiría no solo la integración del farmacéutico en el equipo, ya implantada desde noviembre de 2017 en nuestro centro, sino también las actividades de conciliación farmacológica al ingreso y al alta, el seguimiento de la adherencia y educación sanitaria, tal y como se indica en las últimas recomendaciones de la EBMT³. Esta medida nos orientará a mejorar la adherencia de los pacientes y con ello los resultados en salud.

En conclusión, la adherencia a la profilaxis de complicaciones agudas en TPH-ALO es superior al 80%, pero todavía existe un considerable porcentaje de pacientes que no toman su tratamiento correctamente. Se observa la tendencia a una mayor incidencia de EICRa entre los pacientes no adherentes al tratamiento profiláctico. Es necesario completar la integración clínica del farmacéutico en el TPH-ALO para mejorar el conocimiento de los pacientes acerca de su tratamiento, optimizar la adherencia terapéutica y, con ello, poder mejorar los resultados en salud de esta población.

Bibliografía

1. Guerra-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pindado MÁ. Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement. *Farm Hosp*. 2018;42(5):197-9. DOI: 10.7399/fh.10899
2. Clemmons AB, Alexander R, DeGregory K, Kennedy L. The hematopoietic cell transplant pharmacist: roles, responsibilities, and recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):914-22. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.803
3. Langebrake C, Admiraal R, van Maarseveen E, Bonnin A, Bauters T; EBMT Working Group. Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):62-9. DOI: 10.1038/s41409-019-0538-9
4. Ho L, Akada K, Messner H, Kuruvilla J, Wright J, Seki JT. Pharmacist's role in improving medication safety for patients in an allogeneic hematopoietic cell transplant ambulatory clinic. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(2):110-7. DOI: 10.4212/cjhp.v66i2.1233
5. Morrison CF, Martsolf DM, Wehrkamp N, Tehan R, Pai ALH. Medication adherence in hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4):562-8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.008
6. McKenna DR, Sullivan MR, Hill JM, Lowrey CH, Brown JR, Hickman J, *et al*. Hospital readmission following transplantation: identifying risk factors and designing preventive measures. *J Community Support Oncol*. 2015;13(9):316-22. DOI: 10.12788/jcsco.0168
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. DOI: 10.1056/NEJMr050100
8. Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, Safren SA, *et al*. Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):e474-85. DOI: 10.1200/JOP.2016.019729
9. Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. Manual de Trasplante Hematopoyético. 5.ª ed. Barcelona: Antares; 2016.
10. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, *et al*. IBMT Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855-64.
11. Morillo Verdugo R, Ibarra Barrueta O, Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFA de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
12. Lehrer J, Brissot E, Ruggeri A, Dulery R, Vekhoff A, Battipaglia G, *et al*. Medication adherence among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a pilot single-center study. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):231-3. DOI: 10.1056/NEJMr050100
13. Kirsch M, Götz A, Halter JP, Schanz U, Stussi G, Dobbels F, *et al*. Differences in health behaviour between recipients of allogeneic haematopoietic SCT and the general population: a matched control study. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1223-30. DOI: 10.1038/bmt.2014.142
14. Gresch B, Kirsch M, Fierz K, Halter JP, Nair G, Denhaerynck K, *et al*. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Presentación en formato póster en el 64.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Sevilla, 17 a 19 de octubre de 2019.

Aportación a la literatura científica

En este estudio se muestra que la adherencia de los pacientes sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico está comprometida por la complejidad del tratamiento y condiciona los resultados en salud.

Conocer los datos reales en la población es necesario para desarrollar programas integrales de atención farmacéutica que permitan optimizar la terapéutica del paciente trasplantado.

- cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):304-6. DOI: 10.1038/bmt.2016.262
15. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panico J, Codina-Jané C. Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018;42(3):128-34. DOI: 10.7399/fh.10961
16. Chieng R, Coutsouvelis J, Poole S, Dooley MJ, Booth D, Wei A. Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3491-5. DOI: 10.1007/s00520-013-1938-9
17. Corrêa PM, Zuckermann J, Fischer GB, Castro MS. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(2):683. DOI: 10.18549/Pharm-Pract.2016.02.683
18. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001;15(5):330-6.
19. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, *et al*. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109
20. Gupta A, Punatar S, Gawande J, Mathew L, Bagal B, Kannan S, *et al*. Risk factors, pattern and clinical outcome of acute graft versus host disease in acute leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplant. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31(4):404-12. DOI: 10.1007/s12288-014-0499-5
21. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, *et al*. Risk factors for acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation with umbilical cord blood and matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):134-40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.008
22. Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lanchero A, *et al*. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1465-72. DOI: 10.1038/bmt.2015.181
23. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, *et al*. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155(3):318-27. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x
24. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, *et al*. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(6):361-70. DOI: 10.1038/bmt.2009.39
25. Figgins B, Hammerstrom A, Ariza-Heredia E, Oran B, Milton DR, Yeh J. Characterization of viral infections after antithymocyte globulin-based conditioning in adults undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1837-43. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.020