

Original research / Investigación original

Compliance with chemotherapy in adult leukemia patients in Benin City, Nigeria

Cumplimiento con la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia en Benin, Nigeria

Caroline Edijana OMOTI, Luke Ome AGADA.

Text in English

Texto en español

RESUMEN*

El objetivo de este estudio es determinar la tasa de cumplimiento, las razones para su abandono y los factores que afectan al cumplimiento. Se siguió a 120 pacientes durante 6 y 18 meses en el Hospital Universitario de Benin. Se registró la razón de abandono. Se comparó a los pacientes cumplidores y no cumplidores en términos de supervivencia y de características personales. La tasa de incumplimiento fue de 65,8%. Las principales razones para el abandono fueron el alto costo de los medicamentos (35,3%), no disponibilidad/escasez de medicamentos (23,5%) y efectos adversos (17,6%). El cumplimiento estaba significativamente asociado con mayores niveles de educación ($p=0,0028$) mientras que niveles socioeconómicos elevados estaban significativamente asociados con buen cumplimiento ($p=0,0001$). La supervivencia se encontró significativamente asociada al cumplimiento en la leucemia mieloide crónica (LMC) ($p=0,006$) mientras ue el riesgo relativo (RR) estaba por debajo de la unidad en todas las leucemias crónicas. El nivel de cumplimiento con la terapia es todavía muy bajo. Se requiere educación sanitaria, y la provisión de tratamientos asequibles, accesibles y apropiados. Se recomienda un abordaje multidisciplinario para mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes

Palabras clave: Cumplimiento. Quimioterapia. Leucemia. Benin.

ABSTRACT†

The aim of this study is to determine the compliance rate, reasons for default and factors affecting compliance. One hundred and twenty patients on chemotherapy for leukaemia were followed up for between 6 months and 18 months at the University of Benin Teaching Hospital. The reasons for default were recorded. Compliant and noncompliant patients were compared in terms of survival and personal characteristics. The non-compliance rate was 65.8%. Major reasons for defaulting were high cost of drugs (35.3%), non-availability/scarcity of drugs (23.5%) and side effects (17.6%). Compliance was significantly associated with higher levels of education ($p= 0.0028$) while higher levels of socioeconomic status were significantly associated with good compliance ($p= 0.0001$). Survival was found to be significantly associated with compliance in chronic myeloid leukaemia (CML) ($P = 0.006$) while the relative risk (RR) was below unity in all the chronic leukaemias. The level of compliance with medical therapy is still very poor. Health education and the provision of affordable, accessible and appropriate medical therapy are required. A multidisciplinary approach to improve compliance of patients with medical therapy is advocated.

Key words: Compliance. Chemotherapy. Leukaemia. Benin.

(English)

INTRODUCTION

Compliance is a problem in the management of chronic diseases in Nigeria. Patient compliance with treatment is paramount in the effectiveness of therapeutic regimens. Without compliance, therapeutic goals cannot be achieved resulting in poorer outcomes. This is because major factors in any successful therapy include the availability of effective medications and compliance with

* Caroline Edijana OMOTI. MBBS, FMC. Investigadora en hematología. Departamento de hematología. Hospital universitario, Universidad de Benin (Nigeria) Luke Ome AGADA. Master en Farmacia. Lecturer, Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Farmacia, Universidad de Benin, Nigeria. Dirección: Department of hematology. University of Benin teaching hospital P.M.B. 1111, Benin City, Nigeria,

† Caroline Edijana OMOTI. MBBS, FMC. Lecturer in hematology. Department of hematology. University of Benin teaching hospital Luke Ome AGADA. BPharm, MSc. Lecturer, Department of Pharmacology and Toxicology. Faculty of Pharmacy, University of Benin, Benin City, Nigeria. Address: Department of hematology. University of Benin teaching hospital P.M.B. 1111, Benin City, Nigeria,

therapy.¹ Also, various factors concerning the patient, disease, health providers and treatment characteristics determine how well a given regimen is adhered to.¹

Compliance is a complex and multifaceted issue that is still poorly understood and requires further investigation as it interrelates with a large number of medical and social factors.¹ It has a myriad of definitions because a significant number of determinants are involved.² Hence, it is often not possible with any degree of certainty, to identify noncompliers or to predict the level of patient adherence to the treatment.¹ The most frequently cited definition for noncompliance is missing doses more than once a week when it should have been taken.³ It should be noted however that compliance is not a dichotomous outcome, but rather it exists on a continuum.⁴

The noncompliance for medical therapy for glaucoma in Nigeria for example has been shown to be as high as 63.2%⁵ and in an earlier study to be 60% or more.⁶ This is in contrast to studies from developed countries which show noncompliance rate of 28-42%.^{3,7} However, there is paucity of information regarding compliance rate for leukaemia patients in our country. Hence, the aim of this study is to determine the compliance/ default rate, reasons for default and the factors associated with noncompliance.

METHODS

This study was carried out at the University of Benin Teaching Hospital (UBTH) in Benin City, the capital of Edo state, Nigeria. It is the major referral center serving Edo and Delta states and other neighboring areas of the South-South geo-political zone of Nigeria. All cases of patients with leukaemia attending the Oncology clinic of the Haematology department for scheduled clinic appointments and those who required hospitalization from 1994 to 2002 were evaluated. They were followed up for a minimum of 6 months to a maximum of 18 months at UBTH by the authors after informed consent. The Ethical Committee of the UBTH granted ethical committee approval.

Diagnosis was established based on clinical information and cytological features of well-stained (leishman) peripheral blood smears and bone marrow aspirates. The criteria for the diagnosis of prolymphocytic leukaemia (PLL) was according to Melo et al.⁸ For the purpose of this study, compliance was defined as receiving the chemotherapeutic agents as prescribed both in dose and at the right time. Poor or noncompliance is failure to follow the course of therapy as prescribed both in terms of missing doses or taking the course at the wrong time. The course of regimen was prescribed at a minimum of 3-4 weeks interval depending on the leukaemia subtype and when complete remission was achieved.

Patients were included in the study if they met the following diagnostic criteria:

- * Typical leukaemic biological subtypes.
- * Those on cytotoxic therapy.
- * Minimum follow-up of 6 months.
- * Patients aged 18 years and above.

The patients were interviewed to obtain information on their age, sex, marital status, educational and

occupational status; geographic abode, compliance and the reasons for defaulting/noncompliance with the chemotherapy regimen. Survival for chronic leukaemias was calculated using simple percentage of those alive and those that died at 1 year.

After the initial induction therapy, if there was a remission the patients were discharged and given regular monthly or weekly appointment until maintenance therapy is instituted. If no complete remission occurs after the first cycle, a second course of the same or different cytotoxic drugs are given. A typical protocol regimen for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) consists of 3 standard phases: remission induction, consolidation and maintenance therapy for 2-3 years using various combinations e.g. COAP (Cyclophosphamide 650mg/m² iv days 1 and 8, Oncovin 1.5mg/m² iv days 1 and 8, Ara-C 100mg/m² intermittently for 10 days and Prednisolone 40mg/m² po for 10 days. For acute myeloid leukaemia (AML), an anthracycline and Ara-C that are current standard induction therapy are used. During the period of regular follow-up at clinic or readmission for the various courses, compliance was carefully evaluated to assess how regularly the patients were compliant to follow up clinic or admission at the appropriate time for the various courses. Other questions asked were: how many course(s) of cytotoxic drugs they have had and if they were experiencing any side effects. Also, the reasons for missing appointments if any, were sought.

Data analysis

The data obtained from this study was analyzed using the Instat Package System. Statistical methods applied for the compliance at different level of follow-up include the frequency counts, chi-squares and cross tabulations using Yates correction whenever necessary. The sociodemographic factors were tested for significant association with compliance with medical therapy using the Fisher's Exact test. The relative risk of the compliance with medical therapy and outcome for the chronic leukaemia was also calculated.

RESULTS

A total of 120 patients aged 18-72 years who met the inclusion and diagnostic criteria of either acute or chronic leukaemia were seen during the period of the study. This comprised of 42 males and 78 females with a male-to-female ratio of 1:1.9.

Among the various types of leukaemia, CML was the most frequent subtype (33.3%) followed by chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and PLL with equal proportions of 20.8%. Then come AML (16.7%) and ALL (8.3%) that were less common.

Table 1 shows the number of patients in each compliance group who had a follow-up of 6 months, 12 months and 18 months for the various types of leukaemia. It shows that 41 patients (34.2%) were compliant while 79 patients (65.8%) were noncompliant. The compliance rate at 6 months was 34.3%, at 12 months it was 41.4% and at 18 months it was 30.4% (Table 1). There was no statistically significant difference between compliance and length of follow up (P = 0.169). Thirty-five patients (30 from

chronic leukaemia and 5 from acute leukaemia) failed to go into remission and died during the course of the disease. This gave an overall remission rate of 85/120 (71%). However, it was found that 30 patients did not go into remission until after 8 weeks of cytotoxic therapy giving a remission rate at 8 weeks of 55/120 (46%). Seventy-nine patients failed to complete the required number of courses of cytotoxic drugs. The main reasons given for defaulting were financial constraint/high cost of drugs 30/79 (38%), scarcity of drugs especially the newer generation drugs 20/79 (25.3%) and side effects associated with the various drugs 15/79 (19%). The remaining 14 patients (17.7%) completed their various treatment protocols with maintenance therapy at various time with different outcome.

Table 1: Compliance at different lengths of follow-up.

Duration (months)	Number of patients		
	Compliant	Non-compliant	Total (%)
6	12	23	35 (29.2%)
12	12	17	29 (24.2%)
18	17	39	56 (46.7%)
Total	41	79	120 (100%)

Chi square=1.032; df = 2; p=0.169

Table 2 shows the association between compliance with medical therapy and the patients' sociodemographic profile. There was a statistically significant difference when compliance was compared with education (P = 0.0028) and occupation (P = 0.0001).

Table 2: Factors associated with compliance with medical therapy in leukaemia patients' statistical analysis.

	Compliant	Non-compliant	Statistical difference		
			chi square	df	p
Sex					
Male	16	26			
Female	38	40	1.245	1	0.2646
Educational status					
Illiterate	18	39			
Primary	8	13			
Secondary	8	18			
Tertiary	13	3	14.050	3	0.0028*
Marital status					
Single	3	12			
Married	28	57			
Widowed	3	17	3.153	2	0.2067
Geographical abode					
Edo	17	17			
Delta	27	57			
Others	0	2	4.501	2	0.1053
Occupation					
Higher profession	14	4			
Lesser profession	4	4			
Skilled	7	1			
Semi-skilled	9	36			
Unskilled	9	19			
Others	4	9	27.403	5	0.0001*

* = Significant P values

The average 12 months survival for patients with CML, CLL and PLL was 37.5%, 64% and 72% while the average 6 months survival for AML and ALL was 50% and 40% respectively. Table 3 shows the association between compliance with medical therapy and 1 year

survival for chronic leukaemias. Also, the relative risk that compliance with medical therapy may be associated with survival is shown in table 3. Compliance with medical therapy appears to be protectively associated with longer survival (>1 year), relative risk (RR) being lower than unity for CML (0.42), CLL (0.33) and PLL (0.69).

DISCUSIÓN

The noncompliance rate in this study was 65.8% while 34.2% complied adequately with medical therapy. This result is in agreement with similar studies in Nigeria where a noncompliance rate of 60-63.2% have been reported.^{5,6} These rates are much higher than those reported from our counterparts in advanced countries where a noncompliance rate of 13% and a compliance rate of 78% was reported.⁹ Other studies in the Western world on glaucoma reported a noncompliance rate of only 28-42%.^{3,7} The better compliance in the advanced countries when compared to ours is probably due to the additional peculiar problems in our environment. These may arise from both economic and educational underdevelopment, scarcity of drugs as well as cultural attitudes and the long distances the patients have to travel before seeing a haematologist. In other studies, noncomprehension of instructions was held to be the most frequent cause of noncompliance¹⁰ while Oncologists cited psychological problems as a prime determinant for noncompliance.¹¹ In all, non-compliance coupled with late presentation continues to be major problems in our environment thereby making the success rate for leukaemias very poor irrespective of the biological subtypes.

Table 3: The compliance rate in chronic leukaemias at presentation and outcome at 1 year of therapy.

Types of chronic leukaemia	Outcome		Total (%)	RR	P value
	< 1 year	> 1 year			
CML					
Compliant	5	10	15 (16.7)		
Non-compliant	20	5	25 (27.8)	0.42	0.0062*
CLL					
Compliant	3	12	15 (16.7)		
Non-compliant	6	4	10 (11.1)	0.33	0.0872
PLL					
Compliant	3	10	13 (14.4)		
Non-compliant	4	8	12 (13.3)	0.69	0.673
TOTAL	41	49	90 (100)		

* = Significant P values
 CML- Chronic myeloid leukaemia; CLL- Chronic lymphocytic leukaemia; PLL- Prolymphocytic leukaemia.
 RR- Relative risk.

A statistically significant difference was found when compliance was compared with the educational status of the patients (P = 0.0028). The relationship was such that patients who were highly educated and had good knowledge or were able to grasp the concept of disease condition complied better than those who were less educated. In an experimental study following a course of lectures and data sheets, the "educated" patient tended to be more compliant on outpatient follow-up.¹² Knowledge of the disease was significantly associated with good

compliance. This is in agreement with a study that reported that patients who knew the disease condition and their medications at least by name were fairly compliant.⁹ Changing noncompliant behavior has been said to make a positive impact on patients treatment plan.¹³ Also, it has been shown that a communication barrier exists between health providers and patients and that information does not always reach its target. Hence, interventions that have been proposed involve the education of leukaemia patients, whether it be during an outpatient consultation session or an inpatient education programme.¹³ Of the 5 compliance theories identified, the Communication Model describes the best mechanism for pharmacists to educate their patients.¹³ In addition, the use of special educational and supportive programs designed to improve patient compliance are associated with significant prolongation of patient survival.¹⁴

A statistically significant difference was also found when compliance was compared with occupation of the patients ($P = 0.0001$). The relationship was such that majority of the patients in the higher professions complied while majority of the patients in the lower social classes (IV-V) were noncompliant. This may be due to ignorance, illiteracy and poverty.

The main reason for poor compliance in this study was high cost of drugs given by 30 patients (38%). For this reason many Nigerian patients prefer self medication first, followed by consultation of traditional healers. The issue of high cost of cytotoxic drugs is a major problem as this limits the purchasing power of the patients and ultimately the outcome. This has even been reported in a previous study where compliance was said to indirectly influence prognosis/survival.¹⁵

In the hospital pharmacy where drugs are subsidized, a course of chemotherapy could cost between US \$ 300-400 (equivalent to about fifty thousand Naira in Nigerian currency) on average per cycle in a month. The number of courses taken and cost depends on the subtype of leukaemia being managed, whether it was first line or second line drugs being used and the minimum course required for each type of leukaemia. If the patient had to buy the drugs from outside the hospital pharmacy, the price was even higher. Considering the low purchasing power/poverty level of the patient, they have to rely on their relatives who are already burdened by their own problems. Therefore, an average patient having a course monthly will spend the said amount excluding transportation, hospital charges and other personal needs. One solution to this problem is a functioning National Health Insurance Scheme.

Scarcity of drugs was the reason given by 20 patients (25.3%). Antileukaemia drugs especially second line or novel drugs are very difficult or impossible to find especially in the rural communities. Within Benin City, it is even difficult to get some drugs in both community and hospital pharmacies e.g. cytarabine (Ara-C) which is commonly used for leukaemia patients. The hospital pharmacy does not stock some of these cytotoxic drugs since they are not on the national essential drug list. They usually have to be purchased from either outside Benin or outside the country. One patient who was economically empowered requested for one of the best drugs, GlivecR

(STI 576), for CML treatment but had to purchase it from London.

Systemic tolerability of cytotoxic drug formulations is an important factor affecting drug compliance.¹⁶ Side effects of the drugs was responsible for default in 15 patients (19%). Most of the cytotoxic drugs used in leukaemia therapy damage the capacity of cells for reproduction. The major side effects that were severe enough to cause default in this study occurred with the anthracyclines produced by *Streptomyces* species e.g. doxorubicin and vinca alkaloids e.g. vincristine (oncovin), vinblastine and the new vinorelbine. Apart from the general side effects of nausea and vomiting, alopecia, mucositis and bone marrow suppression, doxorubicin causes delayed cardiac toxicity from high cumulative dose leading to dysrhythmias and heart failure. This action may be due to generation of free radicals. Whether there is a safe cumulative dose of anthracycline is controversial.^{17,18} Several ongoing trials are evaluating whether dexrazoxane can prevent anthracycline-induced cardiotoxicity without interfering with antileukaemic activity.¹⁹ However, this is not yet readily available in Benin or even in the country. The vinca alkaloids are plant derivatives from the Periwinkle (vinca major/minor, Apocynaceae). They act by binding to tubulin and inhibit its polymerization into microtubules, preventing spindle formation in mitosing cells and cause arrest at metaphase. Side effects of the vinca alkaloids are relatively non-toxic but they cause peripheral neuropathy and seizures (vincristine).

A statistically significant difference was found when compliance was compared with a 1-year survival in CML ($P = 0.006$; $RR = 0.42$). However, the RR was below unity in all the chronic leukaemias. The association was such that majority of patients who complied lived longer (> 1 year) than those who were noncompliant. Hence, the need for adequate education and communication with the patients on the importance of compliance. In this study, the relative 5 year survival for leukaemia could not be estimated as most of the patients did not live up to this number of years due to a number of reasons: poor follow-up with faulty telecommunication facilities, an increasing menace of fake, adulterated and expired drugs and nonavailability of proper supportive measures e.g. specific blood components. The poor survival observed for the leukaemia patients probably underscores the lack of high-tech treatment as seen in the technologically advanced world. The better outcome of CLL (64%) and PLL (72%) compared with CML (37.5%) was not unexpected, as they are known to be indolent diseases. However, this is still poor when compared with global outcome.

In conclusion, compliance with medical therapy and survival has remained poor. Strategies/asures for enhancing patient compliance include:

- Adequate health education- Haematologists need to spend more time educating the patients on the nature of the disease and the purpose of treatment. This may be difficult in our busy outpatient clinics. In addition, other health care providers should be trained to educate the patients while waiting to be seen by the hematologists. The pharmacist should give adequate patients counselling with regard to rational drug use.

- Creation of leukaemia clinics/unit as in advanced countries may be of assistance. Also, formation of leukaemia association similar to the Sickle Cell Club may be of benefit in patient education, drug provision at cheaper rates and better patient compliance.
- Improvement in socioeconomic status of our people. This will enhance the patient's purchasing power to be able to afford the drugs.
- Provision of affordable, accessible and appropriate medical therapy. This may involve setting up of local drug producing factories. In addition, National Health Insurance Scheme should be functional.
- Increasing staff awareness of the magnitude and determinants of the non-compliance phenomenon and attempting to develop an "active influence orientation" in each member of the health care team, assigning specific roles and responsibilities for activities directed at improving adherence to treatment.

(Español)

INTRODUCCIÓN

El cumplimiento es un problema en el manejo de enfermedades crónicas en Nigeria. El cumplimiento terapéutico es crítico para la efectividad de los regímenes terapéuticos. Sin cumplimiento, no pueden alcanzarse los objetivos terapéuticos obteniéndose peores resultados. Esto es así, porque entre los principales factores del éxito de un tratamiento está la disponibilidad de tratamiento eficaz y el cumplimiento con el tratamiento¹. También determinan la adherencia al tratamiento factores relativos al paciente, a la enfermedad y a las características del tratamiento¹.

El cumplimiento es un asunto multifactorial que está poco entendido y que requiere más investigación ya que se relaciona con un gran número de factores médicos y sociales¹. Tiene infinidad de definiciones porque involucra un número importante de determinantes². Así que no es posible identificar, con un grado de certeza, a los no cumplidores o predecir el nivel de adherencia al tratamiento de un paciente¹. La definición más frecuentemente citada para el incumplimiento es la pérdida de dosis más de una vez a la semana cuando debería haberse tomado³. Debería señalarse que el cumplimiento no es una variable dicotómica, sino continua⁴..

El incumplimiento terapéutico en el glaucoma en Nigeria, por ejemplo, ha demostrado ser superior al 63,2%⁵ y en un estudio anterior era del 60% o más⁶. Esto discrepa de estudios en países desarrollados que muestran un incumplimiento del 28-42%^{3,7}. Sin embargo, hay poca información al respecto de las tasas de cumplimiento en pacientes con leucemia en nuestro país. Por tanto, el objetivo de nuestro estudio es determinar la tasa de cumplimiento/abandono, las razones de abandono, y los factores asociados con el incumplimiento.

MÉTODOS

Este estudio se desarrolló en el Hospital Universitario de Benin (UBTH) en la ciudad de Benin, la capital del estado de Edo, Nigeria. Es el mayor centro de referencia que sirve a Edo y los estados del Delta y otras áreas vecinas de la zona geopolítica del sus-sur de Nigeria. Se evaluaron todos los casos de pacientes con leucemia atendidos en la clínica oncológica del departamento de hematología con cita previa así como los que requirieron hospitalización desde 1994 a 2002. Se les siguió para un mínimo de 6 meses hasta un máximo de 18 en el UBTH por los autores, tras consentimiento informado. El comité ético del UBTH proporcionó la aprobación ética.

Se estableció el diagnóstico basándose en la información clínica y resultados citológicos de extensiones de sangre periférica y aspirados de medula ósea bien teñidas (leishman). El criterio para el diagnóstico de leucemia prolinfocítica (PLL) estaba de acuerdo con Melo y col⁸. Para el propósito de este estudio, se definió cumplimiento como recibir el agente terapéutico como estaba prescrito tanto en dosis como en el momento oportuno. Mal cumplimiento o incumplimiento e el fracaso en seguir el tratamiento como fue prescrito, tanto en términos de dosis perdidas como de horarios erróneos. El curso del régimen se prescribía para un mínimo de 3-4 semanas dependiendo del subtipo de leucemia y cuando se alcanzaba una remisión completa.

Se incluía a los pacientes al estudio si obedecían a los siguientes criterios diagnósticos:

- Subtipos biológicos típicos de leucemia.
- En tratamiento citotóxico.
- Seguimiento mínimo de 6 meses.
- Pacientes mayores de 18 años.

Se entrevistó a los pacientes para obtener información sobre su edad, sexo, estado civil, estado educativo, y ocupacional, lugar de procedencia, cumplimiento, y las razones de abandono/incumplimiento con la quimioterapia. Se calculó la supervivencia para las leucemias crónicas utilizando un porcentaje simple de los vivos y de los que había muerto tras un año.

Después del tratamiento inicial de inducción, si había remisión, se daba de alta a los pacientes y se les citaba semanal o mensualmente hasta que se instituí el tratamiento de mantenimiento. Si no ocurría una remisión completa después del primer ciclo, se administraba un segundo ciclo del mismo o de otro citotóxico. Un protocolo típico para leucemia linfoblástica aguda (ALL) consiste en tres fases estándar: inducción a la remisión, consolidación y terapia de mantenimiento para 2-3 años utilizando varias combinaciones p.e. COAP (ciclofosfamida 650mg/m² IV días 1 y 8; oncovin 1.5mg/m² IV días 1 y 8; ARA-C 100mg/m² intermitentemente durante 10 días; y prednisolona 40mg/m² oral durante 10 días). Para la leucemia mieloide aguda (AML) se usa AN (antraciclina y ARA-C) que son el tratamiento de inducción estándar. Durante el periodo de seguimiento en la clínica o en la

readmisión para los varios ciclos, se evaluaba cuidadosamente el cumplimiento para medir con que regularidad los pacientes eran cumplidores con las citas en la clínica de seguimiento o con los ingresos para los ciclos. Se preguntaban otras cosas como: cuantos ciclos de quimioterapia habían tenido, si habían sufrido efectos adversos. También se veían las razones de las citas perdidas si las había.

Análisis de datos

Los datos obtenidos en este estudio se analizaron utilizando el Instat Package System. Los métodos estadísticos aplicados para el incumplimiento a diferentes niveles de seguimiento incluyeron la frecuencia, chi cuadrado, y tabulaciones transversales utilizando la corrección de Yates cuando era necesaria. Los factores socio-demográficos se probaron para asociación significativa con el cumplimiento terapéutico utilizando la prueba exacta de Fisher. También se calculó el riesgo relativo de cumplimiento terapéutico y de resultados para la leucemia crónica.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se vio a un total de 120 pacientes de 18-72 años que cumplieron los criterios de inclusión y el criterio diagnóstico de leucemia aguda o crónica. Estos incluían 42 hombres y 78 mujeres con una relación hombre-mujer de 1:1,9.

Entre los varios tipos de leucemia, la CML fue el subtipo más frecuente (33,3%), seguida de la leucemia linfocítica (CLL) y PLL con proporciones de 20,8%. Después venían las AML (16,7%) y ALL (8,3%) que eran las menos comunes.

Tabla 1: Cumplimiento en diferentes momentos del seguimiento.

Duración (meses)	Número de pacientes		
	Cumplen	No cumplen	Total (%)
6	12	23	35 (29.2%)
12	12	17	29 (24.2%)
18	17	39	56 (46.7%)
Total	41	79	120 (100%)

Chi cuadrado=1.032; gl = 2; p=0.169

La tabla 1 muestra el número de pacientes en cada grupo de cumplimiento que habían sido seguidos durante 6, 12 y 18 meses para los varios tipos de leucemia. Muestra que 41 pacientes (34,2%) fueron cumplidores, mientras que 79 pacientes (65,8%) fueron no cumplidores. La tasa de cumplimiento a 6 meses fue del 34,3%, a los 12 meses fue del 41,4% y a los 18 meses fue del 30,4% (tabla 1). No había diferencia significativa entre cumplimiento y duración del seguimiento ($p=0,169$). 35 pacientes (30 con leucemia crónica y 5 con leucemia aguda) no llegaron a la remisión y murieron durante el transcurso de la enfermedad. Esto dio un porcentaje total de remisión de 85/120 (71%). Sin embargo, se encontró que 30 pacientes no alcanzaron la remisión hasta después de 8

semanas de terapia citotóxica, lo que dio una tasa de remisión a las 8 semanas de 55/120 (46%). 79 pacientes no llegaron a completar el número requerido de ciclos de citotóxicos. Las principales razones fueron motivos financieros/alto coste del medicamento 30/79 (38%), escasez de medicamentos (especialmente los de nueva generación) 20/79 (25.3%), y efectos adversos asociados con varios medicamentos 15/79 (19%). Los restantes 14 pacientes (17,7%) completaron el protocolo de tratamiento con tratamiento de mantenimiento con diferentes resultados.

Tabla 2: Factores asociados con el cumplimiento terapéutico en el análisis estadístico de pacientes con leucemia.

	Cumplen	No cumplen	Diferencia estadística		
			chi cuadrado	gl	p
Sexo					
Hombre	16	26			
Mujer	38	40	1.245	1	0.2646
Estado educativo					
Analfabeto	18	39			
Primaria	8	13			
Secundaria	8	18			
Terciaria	13	3	14.050	3	0.0028*
Estado civil					
Soltero	3	12			
Casado	28	57			
Viudo	3	17	3.153	2	0.2067
Localización geográfica					
Edo	17	17			
Delta	27	57			
Otros	0	2	4.501	2	0.1053
Ocupación					
Profesión elevada	14	4			
Profesión menor	4	4			
Capacitado	7	1			
Semi-capacitado	9	36			
No capacitado	9	19			
Otros	4	9	27.403	5	0.0001*

* = Valores de p significativos

La tabla 2 muestra la relación entre cumplimiento terapéutico y el perfil sociodemográfico de los pacientes. Había una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó el cumplimiento con la educación ($p=0,0028$) y la ocupación ($p=0,0001$).

La supervivencia media a los 12 meses para pacientes con CML, CLL y PLL fue 37,5%, 64 y 72% mientras que la media de supervivencia a los 6 meses para AML y ALL fue del 50% y 40% respectivamente. La tabla 3 muestra la asociación entre cumplimiento terapéutico y la supervivencia a un año para leucemias crónicas. También se muestra en la tabla 3 el riesgo relativo de que el cumplimiento terapéutico se asocie con la supervivencia. El cumplimiento parece ser protector asociado con la mayor supervivencia (>1 año), siendo el riesgo relativo (RR) menor que la unidad para CML (0,42), CLL (0,33) y PLL (0,69).

Tabla 3: Tasa de cumplimiento en leucemias crónicas a la aparición y resultados al año de tratamiento..

Tipos de leucemia crónica	Resultado		Total (%)	RR	P
	< 1 año	> 1 año			
CML					
Cumplen	5	10	15 (16.7)		
No Cumplen	20	5	25 (27.8)	0.42	0.0062*
CLL					
Cumplen	3	12	15 (16.7)		
No Cumplen	6	4	10 (11.1)	0.33	0.0872
PLL					
Cumplen	3	10	13 (14.4)		
No Cumplen	4	8	12 (13.3)	0.69	0.673
TOTAL	41	49	90 (100)		

* = valores de p significativos
 CML- Leucemia crónica mieloide; CLL- Leucemia crónica linfocítica; PLL- Leucemia prolinfocítica.
 RR= Riesgo relativo.

DISCUSION

La tasa de incumplimiento en el estudio fue del 65,8% mientras que el 34,2% cumplieron adecuadamente con la medicación. El resultado coincide con estudios similares en Nigeria, donde la tasa de incumplimiento fue del 60 – 63,2%^{5,6}. Estas tasas son mucho más elevadas que en los países avanzados donde se han comunicado tasas de incumplimiento de 13% y de cumplimiento del 78%⁹. Otros estudios en el mundo occidental sobre glaucoma comunicaron incumplimiento de sólo el 28 – 42%^{3,7}. El mayor cumplimiento de los países avanzados comparado con nosotros se debe, probablemente, a los problemas peculiares de nuestro entorno. Estos pueden derivarse tanto de subdesarrollo tanto económico como educativo, escasez de medicamentos, así como actitudes culturales y las largas distancias que los pacientes tienen que viajar antes de ver a su hematólogo. En otros estudios, se mantuvo como la causa más frecuente de incumplimiento la no comprensión de las instrucciones¹⁰, mientras que los oncólogos citaron los problemas psicológicos como el primer determinante del incumplimiento¹¹. En todos, el incumplimiento emparejado a la aparición tardía continúan siendo los mayores problemas en nuestro entorno que hacen que las tasas de éxito en leucemias sean muy pobres independientemente del subtipo biológico que sea.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó el cumplimiento con el estado educativo de los pacientes (p=0,0028). La relación consistía en que los pacientes que tenían alta educación y tenían un buen conocimiento o eran capaces de entender el concepto de la enfermedad cumplían mejor que los que estaban menos educados. En un estudio experimental siguiendo un curso de conferencias y folletos, los pacientes “educados” tendían a ser más cumplidores con el seguimiento ambulatorio¹². El conocimiento de la enfermedad estuvo significativamente asociado con el buen cumplimiento. Esto coincide con un estudio que

informó que los pacientes que conocían la enfermedad y su medicación, al menos por su nombre, eran bastante cumplidores⁹. Cambiar el comportamiento incumplidor de los pacientes ha demostrado tener un impacto positivo en el plan terapéutico¹³. También se ha demostrado que existe una barrera de comunicación entre los profesionales de la salud y los pacientes y que la información no siempre alcanza su destino. Por tanto, se han propuesto intervenciones que incluyen la educación de pacientes con leucemia, tanto cuando están en consulta ambulatoria como en programas educativos hospitalarios¹³. De las cinco teorías del cumplimiento identificadas, el Modelo de Comunicación describe mejor el mecanismo para que los farmacéuticos eduquen a sus pacientes¹³. Además, el uso de educación especial y programas de apoyo diseñados para mejorar el cumplimiento se asocia con aumento significativo de la supervivencia de los pacientes¹⁴.

También se encontró una diferencia significativa cuando se comparó el cumplimiento con la ocupación de los pacientes (p=0,0001). La relación consistió en que la mayoría de los pacientes en profesiones más elevadas cumplían mientras que la mayoría de los pacientes en escalones sociales más bajos eran incumplidores. Esto puede deberse a la ignorancia, analfabetismo y pobreza.

La razón principal para el mal cumplimiento en este estudio fue el alto coste de los medicamentos según 30 pacientes (38%). Por esta razón, los pacientes en Nigeria prefieren primero la auto-medicación, seguido de la consulta a los curanderos tradicionales. El asunto del alto coste de los citotóxicos es un gran problema ya que limita el poder de compra de los pacientes y finalmente el resultado. Esto se ha comunicado en estudios previos, donde el incumplimiento se afirmaba que influía indirectamente en el pronóstico/supervivencia¹⁵.

En la farmacia del hospital, donde los medicamentos están sufragados, un ciclo de quimioterapia cuesta 300-400 dólares americanos de media por ciclo y mes (equivalente a 50.000 Naira en moneda nigeriana). El número de ciclos y el coste depende del subtipo de leucemia, de si eran medicamentos de primera o segunda elección, y del ciclo mínimo exigido para cada tipo de leucemia. Si el paciente tiene que comprar los medicamentos fuera la farmacia del hospital, el precio es incluso mayor. Considerando el bajo poder de compra/pobreza del paciente tiene que apoyarse en sus parientes, que ya han sufrido previamente sus propios problemas. Por tanto, un paciente medio que tenga un ciclo mensual gastará la citada cantidad, excluyendo transporte, tasas hospitalarias, y otras necesidades personales. Una solución a este problema es un Plan de Seguro Nacional de Salud que existe.

La escasez de medicamentos fue la razón dada por 20 pacientes (25,3%). Los medicamentos antileucemia, especialmente los de segunda elección y los novedosos son muy difíciles o

imposibles de conseguir en las comunidades rurales. Incluso en la ciudad de Benin, es difícil conseguir algunos medicamentos, tanto en las farmacias comunitarias como hospitalarias, p.e. citarabina (ARA-C) que se usa comúnmente en pacientes con leucemia. La farmacia del hospital no almacena estos citotóxicos porque no están en la lista nacional de medicamentos esenciales. Generalmente son compradas fuera de Benin o fuera del país. Un paciente que fuese económicamente fuerte y solicitase uno de los mejores medicamentos, GlivecR (STI 576), para un tratamiento de CML, tendría que comprarlo en Londres.

La tolerabilidad sistémica de los preparados citotóxicos es un factor importante que afecta al cumplimiento¹⁶. Los efectos adversos fueron responsables del abandono de 15 pacientes (19%). La mayoría de los citotóxicos usados en leucemia dañan la capacidad de la reproducción de las células. Los efectos adversos más importantes que provocaron abandono del tratamiento en este estudio fueron las antraciclinas p.e. doxorubicina y los alcaloides de la vinca p.e. vincristina (oncovin) vinblastina y el nuevo vinorelbina. Además de los efectos adversos generales de náusea, vómito, alopecia, mucositis, supresión de la médula ósea, la doxorubicina causa toxicidad cardíaca retrasada debida a altas dosis acumulativas que conducen a disritmias y fallo cardíaco. Esta acción puede deberse a la generación de radicales libres. Sobre la existencia de una dosis segura de antraciclinas, existe una controversia^{17,18}. Varios estudios en curso evalúan si el dextrazoxano puede prevenir la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas, sin interferir en la actividad antileucémica¹⁹. Sin embargo, no está disponible todavía en Benin o incluso en el país. Los alcaloides de la vinca son derivados vegetales del Periwinkle (Vinca major/minor, de las apocinaceas). Actúan uniéndose a la tubulina e inhibiendo su polimerización en microtúbulos, previniendo la formación del huso en las células mitóticas y detienen la metafase. Los efectos adversos de los alcaloides de la vinca son relativamente no tóxicos pero causan neuropatía periférica y mareos (vincristina).

Se encontró diferencia significativa cuando se comparó el cumplimiento con la supervivencia a 1 año en CML ($p=0,006$; $RR=0,42$). Sin embargo, el RR estaba por debajo de 1 en todas las leucemias crónicas. La asociación consistía en que la mayoría de los pacientes que cumplían mejor vivían más (>1 año) que esos que no cumplía. Por tanto se aprecia la necesidad de educación adecuada y

comunicación con pacientes sobre la importancia del cumplimiento. En este estudio no se pudo estimar la supervivencia relativa a 5 años de la leucemia, ya que la mayoría de los pacientes no alcanzó este tiempo debido a diferentes motivos: pobre seguimiento debido a fallos en las sistemas de telecomunicaciones, incremento de riesgo de engaño, medicamentos adulterados o caducados, no disponibilidad de apropiadas medidas de apoyo, p.e. derivados de sangre. La pobre supervivencia observada en los pacientes con leucemia probablemente subestime la falta de tratamiento de alta tecnología como se aprecia en el mundo desarrollado. Los mejores resultados del CLL (64%) y PLL (72%) comparados con CLL (37,5%) eran esperados. Sin embargo son todavía pobres comparados con el resultado total.

En resumen, el cumplimiento terapéutico y la supervivencia fueron pobres. Las estrategias/medidas para aumentar el cumplimiento incluyen:

- Educación adecuada. Los hematólogos necesitan pasar más tiempo educando a los pacientes sobre la naturaleza de la enfermedad y el propósito del tratamiento. Esto puede ser difícil en clínicas ambulatorias. Además, los otros profesionales de la salud deberían estar formados para educar a los pacientes mientras esperan para ser vistos por los hematólogos. El farmacéutico podría aconsejar adecuadamente a los pacientes sobre el uso racional de medicamentos.
- Puede ser de ayuda la creación de clínicas/unidades de leucemia, como en los países avanzados. También, la creación de una asociación de leucemia, similar a la Sickle Cell Club, puede ayudar en la educación del paciente, provisión de medicamentos más baratos, y mejor cumplimiento.
- Mejora del estatus socioeconómico de nuestra población. Esto elevará el poder de compra de los pacientes para que sean capaces de poder permitirse los medicamentos.
- Provisión de medicación asequible, accesible y apropiada. Esto podría incluir el establecimiento de fabricantes locales. Además, debería ser funcional el National Health Insurance Scheme.
- Aumentar la conciencia del personal sobre la magnitud y determinantes del fenómeno del incumplimiento e intentar desarrollar una "orientación de influencia activa" en cada miembro del equipo de salud, asignando papeles específicos y responsabilidades en las actividades dirigidas a mejorar el cumplimiento terapéutico.

References / Bibliografía

1. Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer* 1993; 15; 71(10 Suppl): 3441-9.
2. Evangelista LS. Compliance: a concept analysis. *Nurs Forum* 1999; 34(1): 5-11.
3. Bloch S, Rosenthal AR, Friedman L, Caldarella P. Patient compliance in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1977; 531-4.
4. Kass MA. Compliance and prognosis in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 504.
5. Omoti AE, Waziri-Erameh MJM. Compliance with medical therapy in patients with primary open angle glaucoma. *Journal of Medicine and Biomedical Research* 2003; 2(1): 46-53.

6. Oji EO. Glaucoma. *Postgraduate Doctor-Africa* 1983; 5: 238-44.
7. Mackean JM, Elkington AR. Compliance with treatment of patients with chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 46-9.
8. Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia 1: clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol* 1986; 63: 377.
9. Arnet I, Schoenenberger RA, Spiegel R, Haefeli WE. Conviction as a basis for compliance and strategies for improving compliance. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(41): 1477-86.
10. German PS. Compliance and chronic disease. *Hypertension* 1988; 11(3 Pt 2): 1156-60.
11. Hoagland AC, Morrow GR, Bennett JM, Carnrike CL Jr. Oncologists' view of cancer patient noncompliance. *Am J Clin Oncol* 1983; 6(2): 239-44.
12. Seltzer A, Roneri I, Garfinkel P. Effect of patient education on medication compliance. *Can J Psychiatry* 1980; 25(8): 638-45.
13. Fisher RC. Patient education and compliance: a pharmacist's perspective. *Patient Educ Couns* 1992; 19(3): 261-71.
14. Richardson JL, Shelton DR, Krailo M, Levine AM. The effect of compliance with treatment on survival among patients with haematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1990; 8(2): 356-64.
15. Dolgin MJ, Katz ER, Doctors SR, Siegel SE. Caregivers' perceptions of medical compliance in adolescents with cancer. *J Adolesc Health Care* 1986; 7(1): 22-7.
16. Tideiksaar R. Drug noncompliance in the elderly. *Hosp Physician* 1984; 20(3): 92-3, 96-8, 101.
17. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukaemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1997; 15: 61.
18. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 545.
19. Wexler LH. Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: Clinical trials with dexrazoxane. *Semin Oncol* 1998; 25: 86.