



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Hospital Clínico Universidad de Chile

**ESTUDIO DE LA ADHERENCIA A LA TERAPIA
INMUNOSUPRESORA Y POSIBLES FACTORES QUE
INFLUYEN EN ELLA EN PACIENTES POSTRASPLANTE
HEPÁTICO**

Informe de internado para optar al título de Química Farmacéutica

Profesor Patrocinante y Director
Dr. Q.F. Matías Martínez Olguín
Depto. Ciencias y tecnología farmacéutica
Universidad de Chile

Co Directora
EU Daniela Simian Marín
Hospital Clínico Universidad de Chile

Carol Beatriz Roa Paredes

Santiago, Chile

2024

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecerle a mi familia, Mamá (Silvia), Papá(José), Rosita, Mary, Yasna y Fer. Gracias por todo el apoyo incondicional que me brindaron, siempre intentaron acompañarme y darme ánimos cuando más lo necesitaba. Son mi cable a tierra y un pilar fundamental en mi vida, si estoy aquí es gracias a ustedes.

A mi perrita, la Bellita. Con tan solo una mirada entiendes todo, experta en dar apoyo emocional y múltiples besitos. Gracias por acompañarme en las noches eternas de estudio.

A mis amigas eternas, Xime y Fran, hermanas de otra madre, estuvieron presente durante todo mi crecimiento desde el colegio. Gracias por estar en las buenas y malas, por demostrarme que la verdadera amistad existe, esa que es genuina, duradera, y en la que te motivan a ser tu mejor versión sin dejar espacio a la envidia.

A quienes conocí en mi camino por la universidad, me faltaría espacio para expresar mi gratitud a cada uno. Sin embargo, al grupo que dejó una huella en mi y a quienes agradezco tanto haber conocido, Kevin, Mauri, Josy y Rubén. Ustedes fueron un curita al corazón en uno de los peores momentos de mi vida. Gracias por nunca dejarme sola, por adoptarme y hacerme parte de ustedes de forma tan genuina. Si extraño a la universidad es por ustedes.

A mis compañeros del internado, gracias por todo el apoyo que me brindaron en el proceso, por inspirarme a creer en mi y darme ánimos cuando estaba por rendirme. Me siento afortunada por haber vivido esta experiencia junto a ustedes, fuimos un gran equipo, donde el compañerismo y la empatía fueron protagonistas.

Finalmente, a la pequeña Carol, lo logramos. Gracias por resistir y luchar cada batalla sin rendirte. Me siento orgullosa de la persona en la que nos estamos convirtiendo. Prometo nunca más olvidarte, siempre te tendré presente, enfrentaré tus miedos y te protegeré.

ÍNDICE

Resumen	i
Abstract	iii
Introducción	1
Objetivos	6
Metodología	7
Diseño del estudio	7
Contexto.....	7
Tamaño de muestra	7
Selección de la muestra	7
Recolección de la información.....	8
Protocolo.....	9
Variables en estudio.....	11
Control de sesgos.....	15
Consideraciones éticas	16
Análisis estadístico.....	17
Resultados	18
Caracterización sociodemográfica.....	18
Caracterización clínica.....	20
Evaluación del tiempo transcurrido postrasplante hepático	21
Evaluación de la adherencia a la terapia inmunosupresora (SMAQ)	22
Caracterización farmacoterapéutica de la terapia inmunosupresora.....	23
Análisis de niveles plasmáticos de inmunosupresores	24
Evaluación de la calidad de vida en salud (EQ-5D).....	27
Discusión	29
Conclusión	41
Referencias	43
Anexos	50

Resumen

Introducción: El hígado cumple funciones vitales para el organismo, y cuando este se daña, puede progresar hacia una insuficiencia hepática. El trasplante hepático está indicado cuando el daño es irreversible y no responde a ninguna opción terapéutica. Además, el procedimiento se realiza sólo si los beneficios superan los riesgos para el paciente. Uno de los principales desafíos postrasplante hepático es evitar el rechazo del injerto, para lo cual está indicada la terapia inmunosupresora, pero su éxito depende de la adherencia del paciente al régimen de medicación prescrito. En la literatura se han descrito múltiples factores que podrían influir en la adherencia, además de estrategias de intervención para abordarlos. Sin embargo, aún hay factores que no han sido completamente investigados, lo que hace necesario evaluar la adherencia y los factores que influyen en ella a nivel local.

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue evaluar la adherencia a la terapia inmunosupresora y los factores que influyen en ella en pacientes trasplantados hepáticos atendidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile.

Metodología: Estudio analítico, observacional, de tipo transversal, realizado en pacientes trasplantados hepáticos del Hospital Clínico Universidad de Chile. La muestra, determinada a conveniencia, fue de 29 pacientes. Los participantes debían responder dos encuestas autoadministradas, una para medir adherencia (encuesta “*Simplified Medication Adherence Questionnaire*” (SMAQ)) y otra para medir calidad de vida (encuesta “*European Quality of Life-5 Dimensions*” (EQ-5D)). Además, de un formulario con datos sociodemográficos y clínicos que se complementaron con la información encontrada en la ficha clínica del hospital. Todos los datos se registraron a través de la plataforma REDCap®.

Resultados: El 41,4% (12) de los participantes no era adherente a la terapia inmunosupresora, siendo el olvido ocasional la causa principal. Los pacientes adherentes eran de mayor edad (mediana de 65 años) y todos presentaban polifarmacia. Las enfermedades crónicas más prevalentes fueron la diabetes mellitus e hipertensión arterial. El número de enfermedades crónicas influye en la adherencia, donde los adherentes tenían una mediana significativamente mayor con 2 (1-3). El tiempo postrasplante influye significativamente en la adherencia, siendo mayor en los no adherentes (6,7 años (2,6-7,9)). El inmunosupresor más utilizado fue tacrolimus, donde los pacientes adherentes tenían una mediana menor en los niveles plasmáticos. Además, hubo una alta variación de niveles plasmáticos entre cada paciente, incluso a las mismas dosis diarias. Los pacientes adherentes tenían una mejor calidad de vida en salud (EVA 90 (70-95)) y los no adherentes describieron estar moderadamente angustiados o deprimidos, o con algún dolor o malestar moderado de manera significativa.

Conclusión: En el hospital en estudio un porcentaje considerable de los pacientes no es adherente. Factores como el olvido de la medicación, el tiempo postrasplante y la presencia de enfermedades crónicas influyen significativamente en la adherencia, aumentando el riesgo de rechazo del injerto. Con estos resultados se recomienda reforzar la relación paciente-profesional, implementar múltiples métodos para medir adherencia y realizar controles de seguimiento rigurosos. También, es importante realizar estrategias multidisciplinarias para tratar y prevenir los factores de riesgo modificables, con el objetivo de mejorar el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes.

Abstract

Introduction: The liver performs vital functions in the body, and when it becomes damaged, it may progress to liver failure. Liver transplantation is indicated when the damage is irreversible and unresponsive to other therapeutic options. Additionally, the procedure is only performed if the benefits outweigh the risks for the patient. One of the main challenges after a liver transplant is preventing graft rejection, for which immunosuppressive therapy is prescribed. However, its success depends on the patient's adherence to the prescribed medication regimen. Literature has identified multiple factors that could influence adherence, along with strategies to address them. Nevertheless, there are still factors that have not been fully investigated, making it necessary to evaluate adherence and its influencing factors at the local level.

Objective: The objective of this study was to evaluate adherence to immunosuppressive therapy and the factors that influence it in liver transplant patients treated at the Hospital Clínico Universidad de Chile.

Methodology: This is an analytical, observational, cross-sectional study conducted with liver transplant patients from the Hospital Clínico Universidad de Chile. The sample, determined by convenience, consisted of 29 patients. Participants completed two self-administered surveys: one to assess adherence (the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)) and another to assess quality of life (the European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)). Additionally, a form collected sociodemographic and clinical data, which were complemented by information from the hospital's clinical records. All data were registered via the REDCap® platform.

Results: A total of 41.4% (12) of the participants were non-adherent to immunosuppressive therapy, with occasional forgetfulness being the primary cause. Adherent patients were older (median age of 65 years), and all of them presented polypharmacy. The most prevalent chronic conditions were diabetes mellitus and hypertension. The number of chronic conditions significantly influenced adherence, with adherent patients having a higher median of 2 (1-3). Time post-transplant also significantly affected adherence, with non-adherent patients having a longer post-transplant period (6.7 years (2.6-7.9)). Tacrolimus was the most used immunosuppressant, and adherent patients had lower median plasma levels. Additionally, there was a high variation in plasma levels among patients, even at the same daily doses. Adherent patients had better perceived health-related quality of life (median EQ-5D VAS score of 90 (70-95)), while non-adherent patients reported moderate levels of anxiety or depression, or moderate pain or discomfort, with statistical significance.

Conclusion: A considerable proportion of patients at the studied hospital are non-adherent. Factors such as medication forgetfulness, time post-transplant, and the presence of chronic conditions significantly influence adherence, increasing the risk of graft rejection. These findings underscore the importance of strengthening the patient-professional relationship, implementing multiple methods for measuring adherence, and conducting rigorous follow-up controls. It is also crucial to adopt multidisciplinary strategies to address and prevent modifiable risk factors, aiming to improve patients' long-term prognosis and quality of life.

Introducción

El hígado es uno de los órganos más grandes del cuerpo humano y cumple funciones vitales en nuestro organismo. Entre ellas, es el responsable de la producción de bilis, de ciertas proteínas plasmáticas, de colesterol y de proteínas asociadas a su transporte. Además, tiene un papel importante en el metabolismo de la glucosa y de una gran mayoría de fármacos, entre otras funciones. (1)

Cuando el hígado se daña por factores internos o externos, puede perder su capacidad para cumplir sus funciones, lo que puede progresar hacia una insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática se clasifica como aguda, si se genera de forma repentina en un corto periodo de tiempo, con múltiples etiologías posibles. Y, también puede clasificarse como insuficiencia hepática crónica, si se desarrolla gradualmente en meses o años, siendo la cirrosis la consecuencia más común. (2,3)

En casos donde el daño hepático ya es progresivo e irreversible, y no responde a ninguna de las opciones terapéuticas disponibles, está indicado el trasplante hepático (TH). El procedimiento se realiza sólo si la esperanza de vida del paciente con el nuevo injerto es mejor que sin él. El TH consiste en el reemplazo del hígado enfermo por uno sano de otra persona, el donante, que puede provenir desde un individuo vivo o fallecido. (4,5)

Las indicaciones de TH se encuentran categorizadas en la literatura. La primera categoría abarca la insuficiencia hepática aguda (falla hepática fulminante). La segunda agrupa la insuficiencia hepática crónica, donde se encuentra la cirrosis colestásica y no colestásica, entre otras. La tercera incluye tumores malignos. La cuarta agrupa enfermedades metabólicas propias del hígado, y existe una quinta denominada miscelánea. (4,6,7)

El número de trasplantes ha ido en aumento con el pasar de los años. A nivel mundial, en 2022 se realizaron 157.553 trasplantes, y de estos, un 23,7% corresponde a TH. En Europa, en el mismo año, del total de trasplantes (40.369), un 24,4% fueron TH. De la misma forma en países pioneros como España, del total de trasplantes (5.385) un 21,5% fueron TH. En países de América, como Estados Unidos, en 2022 se realizaron 9.528 TH que corresponden a un 21,8% del total. (8)

En Chile, en el año 2022, de un total de 561 trasplantes un 27,8% fueron TH, de los cuales un 85,3% provenía desde un donante fallecido. (8) Actualmente existen nueve centros de trasplante hepático en el país y uno de los principales es el Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), que fue donde se realizó este estudio. Una investigación que abordó la realidad del TH en el país informó que desde el año 1993 hasta el 2020 se realizaron 1.812 TH, de los cuales el 20,6% (373) fueron en el HCUCH. (9)

Por otro lado, la tasa de sobrevida postrasplante hepático (PTH) se evalúa a 1, 5 y 10 años. El pronóstico a nivel mundial es bastante alentador. En España, se mantiene una tasa de sobrevida a 1, 5 y 10 años de 87,5%, 75,7% y 64,3%, respectivamente. Por otro lado, en Estados Unidos, la sobrevida a 1 y 5 años es del 90% y 80%, respectivamente. Mientras que, en Chile, la tasa de sobrevida a 1, 5 y 10 años es de 82%, 70% y 64%, respectivamente. (10,11,12)

Si bien la tasa de sobrevida en la última década mantiene resultados alentadores, aún existe un porcentaje de fracaso PTH. La principal causa de mal pronóstico PTH es el rechazo del injerto, que puede presentarse de forma aguda o crónica. Sin embargo, existen muchos factores que pueden influir en este resultado, por lo que no hay que olvidar la morbilidad y mortalidad que se desarrolla a largo plazo en estos pacientes. (13)

Algunos de los factores de riesgo para un mal pronóstico PTH son el síndrome metabólico, la salud mental, que afecta la calidad de vida y el consumo de alcohol o tabaco. También son factores de riesgo, la sarcopenia, la recurrencia de la enfermedad, función renal alterada, el riesgo de infecciones, la osteoporosis y las neoplasias de *novo*. Además, la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora (TIS) puede provocar episodios de rechazo del injerto a largo plazo. (13,14)

La TIS se implementa con el objetivo de evitar el rechazo del injerto y prolongar la supervivencia del paciente, y consta de dos fases. Primero, está la terapia de inducción, que corresponde a una profilaxis para el rechazo agudo durante los primeros meses PTH y se usan dosis altas, cuando el riesgo de rechazo del injerto es mayor. Luego, está la terapia de mantenimiento, donde se busca utilizar la mínima dosis efectiva como profilaxis para un eventual rechazo y suele ser un tratamiento de por vida. (15)

Los medicamentos inmunosupresores que se utilizan actualmente se agrupan en 4 familias. Entre ellos están los corticosteroides (prednisona), los antimetabolitos (micofenolato), los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) y los inhibidores del complejo mTOR (everolimus y rapamicina/sirolimus). Las terapias pueden combinarse dependiendo de la fase en que se encuentre y de la respuesta del paciente al tratamiento. (15)

La adherencia a la terapia, según la OMS se define 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 con las recomendaciones acordadas con el profesional de salud”. La falta de adherencia a la TIS tiene importantes consecuencias clínicas, sociales y económicas tanto para el paciente como para el servicio de salud. (14,16)

Los factores de riesgo para la adherencia en pacientes trasplantados se dividen en 5 dimensiones debido a su naturaleza multidimensional y multifactorial. Primero, están los factores sociodemográficos, los factores relacionados con el paciente, con el tratamiento, con la propia enfermedad y los vinculados con el sistema de salud y la relación paciente - equipo de salud. (14)

Actualmente, se han implementado estrategias para identificar y tratar los factores de riesgo que sean modificables, donde uno de los papeles principales lo cumple el químico farmacéutico. Además, se ha demostrado que esta labor ha mejorado la adherencia en estos pacientes, incrementando la probabilidad de mantener un mejor estado de salud y un buen pronóstico a largo plazo, con menores episodios de rechazo del injerto. (14)

Una de las estrategias consiste en evaluar la adherencia a la TIS de manera rutinaria, cuando el paciente asiste a su control de seguimiento PTH. En la literatura, se recomienda utilizar al menos dos métodos para una evaluación más precisa. Entre los métodos más utilizados se encuentran los cuestionarios autoadministrados, los métodos biométricos como la medición de niveles plasmáticos del inmunosupresor o la identificación de señales que podrían indicar problemas de adherencia. (14)

Las intervenciones que se desarrollan para prevenir y tratar los factores de riesgo modificables se ajustan según las capacidades cognitivas y el grado de alfabetización en salud de cada paciente. Por un lado, se implementan medidas para reforzar la educación al paciente, con la finalidad de que tome conocimiento sobre la importancia de la adherencia a la TIS y su condición. Y, por otro lado, se realiza la optimización de las terapias para prevenir en lo posible la polifarmacia. (14,17)

En el HCUCH, las estrategias para evaluar el riesgo de rechazo del injerto incluyen métodos biométricos. En cada control de seguimiento PTH se miden los niveles plasmáticos de los medicamentos inmunosupresores, donde además se revisan otros parámetros clínicos. Sin embargo, no se realiza una evaluación integral de la adherencia a la TIS, donde se consideren al menos dos métodos de medición, lo cual dificulta la posibilidad de identificar y abordar eficazmente los problemas de adherencia.

Dado que se ha demostrado que la adherencia a la TIS está influenciada por múltiples factores, y que algunos de estos aún no han sido completamente investigados, surge la necesidad de hacer este estudio. Por lo tanto, el propósito del presente trabajo es evaluar la adherencia a la terapia inmunosupresora y los posibles factores que influyen en ella en pacientes trasplantados hepáticos atendidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile. El identificar estos factores permitirá desarrollar futuras intervenciones que podrían mejorar el pronóstico de los pacientes y la tasa de supervivencia a nivel local.

Objetivos

General

Evaluar la adherencia a la terapia inmunosupresora y los factores que puedan influir en ella, en pacientes trasplantados hepáticos, atendidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile.

Específicos

1. Determinar la adherencia a la terapia inmunosupresora según el esquema farmacoterapéutico.
2. Relacionar el tiempo transcurrido postrasplante y la adherencia al tratamiento inmunosupresor.
3. Relacionar la calidad de vida del paciente post trasplante con la adherencia al tratamiento inmunosupresor.
4. Identificar los factores que influyen en la adherencia al tratamiento inmunosupresor.

Metodología

Diseño del estudio

El presente estudio es de carácter analítico observacional, de tipo transversal, realizado en pacientes trasplantados hepáticos que mantienen seguimiento postrasplante en el Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH).

Contexto

El estudio se realizó en la Unidad de Hepatología del Servicio de Gastroenterología del HCUCH entre octubre del 2023 y febrero del 2024.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra fue determinado a conveniencia en los pacientes que asistieron a control o que pudieron ser contactados entre diciembre del 2023 y febrero del 2024.

Selección de la muestra

- **Criterios de inclusión**
 - Pacientes de edad mayor o igual a 18 años.
 - Pacientes trasplantados hepáticos.
 - Pacientes que se mantengan en tratamiento con inmunosupresores al momento de responder los cuestionarios.
- **Criterios de exclusión**
 - Pacientes que no se mantengan en seguimiento postrasplante en el HCUCH.

- Pacientes incapacitados para responder los cuestionarios autoinformados, es decir, aquellos con alteración significativa de la realidad que les impida entregar información sobre su percepción personal.
- Pacientes cuya historia clínica no puede ser obtenida directamente desde su ficha clínica a través de TiCares®.

Recolección de la información

La recolección se realizó utilizando la plataforma REDCap®, una herramienta online diseñada para investigación. (18) En esta plataforma se desarrollaron los consentimientos informados, las encuestas y los formularios necesarios para registrar la información relevante. Todos los datos fueron recopilados por la investigadora principal (interna de química y farmacia).

Para la recolección de información, los participantes respondieron dos encuestas autoadministradas, una para medir la adherencia a la TIS y otra para medir la calidad de vida. Además, se utilizó otro formulario donde se registraron datos sociodemográficos y clínicos relevantes entregados por el propio paciente. Por último, para recopilar los datos relacionados a la TIS y complementar la información clínica, se ingresó a la ficha clínica electrónica del hospital mediante la plataforma TiCares®.

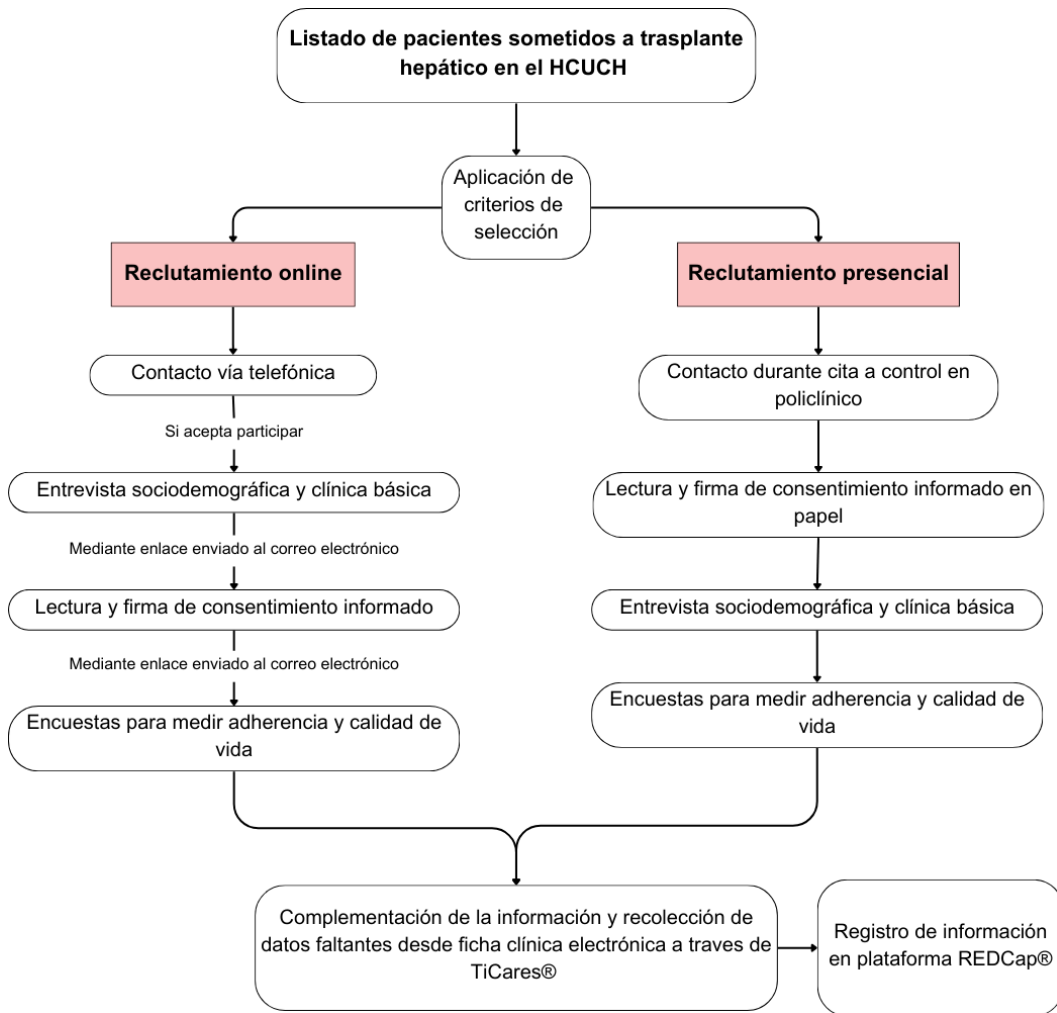
Protocolo

Como se observa en la figura n°1, se obtuvo una lista de los pacientes que se sometieron a trasplante hepático en el HCUCH a través de los registros del Servicio de Gastroenterología. Luego, se filtró según los criterios de selección del estudio. Y, con la finalidad de maximizar el tamaño de la muestra, se desarrollaron dos formas de reclutamiento, una online y otra presencial.

En la forma online, los pacientes se invitaron a participar por vía telefónica. Durante la llamada, se les explicó en qué consistía el estudio y los pasos a seguir. Si aceptaban participar, se realizaba una breve entrevista para registrar datos sociodemográficos y clínicos básicos. Posteriormente, se les enviaba un enlace por correo electrónico con el consentimiento informado, el cual debían leer, aceptar y firmar para posteriormente responder las siguientes encuestas (adherencia y calidad de vida). Una vez completado este paso, se ingresó a su ficha clínica en TiCares® para registrar la información faltante.

En la forma presencial, los pacientes se invitaron a participar durante su cita de control en el policlínico de la Unidad de Hepatología del HCUCH. La interna de química y farmacia, en el box de atención, después de la evaluación realizada por el médico tratante, explicaba el estudio a los pacientes. Si aceptaban participar, se procedía a entregar el consentimiento informado, el cual debían leer, aceptar y firmar. Los formularios y las encuestas se respondían en papel, luego se accedía a su ficha clínica en TiCares® para complementar la información. Finalmente, se registró toda la información en la plataforma REDCap®.

Figura n°1: Diagrama de flujo del protocolo para el reclutamiento de pacientes



Variables en estudio

Variable dependiente

- **Medición de adherencia**

La adherencia a la TIS se evaluó mediante la encuesta “*Simplified Medication Adherence Questionnaire*” (SMAQ). Un instrumento sencillo y práctico, validado y ajustado para su uso en pacientes trasplantados. Esta herramienta tiene la ventaja de poder ser autoadministrada sin necesidad de que el investigador tenga que intervenir, otorgando así mayor validez al estudio. (14)

En la figura n°2 se observa que el cuestionario SMAQ consta de 6 preguntas. Los componentes que abarca están relacionados con la adherencia al tratamiento, como olvidos, rutina, efectos adversos y cuantificación de omisiones. Además, entrega dos resultados, adherente y no adherente. El paciente se consideró no adherente si respondía en el sentido de la no adherencia, es decir, en la pregunta 1, respondió sí; en la 2, no; en la 3, sí, en la 4, sí; en la 5, C, D o E, y en la 6, más de 2 días.

Si una sola pregunta se respondió en el sentido de la no adherencia, el paciente se consideró no adherente. Además, la pregunta 5 puede utilizarse como semicuantitativa, entregando un porcentaje de adherencia según la respuesta. A indica un 95-100% de adherencia; B, 85-94% de adherencia; C, 65-84% de adherencia; D, 30-64% de adherencia; y E, menos del 30% de adherencia.

Para efectos del presente estudio se utilizó principalmente la información cualitativa para evaluar asociaciones significativas en los factores que se investigaron. La variable

semicuantitativa de la pregunta 5 sólo se estudió como parte de la caracterización de la muestra.

Figura n°2: Cuestionario simplificado sobre la adherencia la medicación (SMAQ)

1. En alguna ocasión, ¿se ha olvidado de tomar la medicación?	SI	NO
2. ¿Toma siempre los medicamentos a la hora indicada?	SI	NO
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?	SI	NO
4. Durante el fin de semana, ¿se ha olvidado de tomar la medicación?	SI	NO
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? A. Ninguna vez B. 1 a 2 veces C. 3 a 5 veces D. 6 a 10 veces E. Más de 10 veces		
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días: <input type="text"/>	

Variables independientes

- **Datos sociodemográficos y clínicos básicos**

Los datos sociodemográficos y clínicos básicos se recopilaban con la finalidad de obtener una caracterización global de la muestra. La información fue entregada por los mismos pacientes (formulario en Anexo I) e incluyeron edad, sexo, previsión, núcleo familiar, nivel educacional, gasto en medicamentos inmunosupresores, enfermedades crónicas y número de ellas, y número total de fármacos de uso diario.

El núcleo familiar abarcó a quienes son los integrantes del hogar en donde vive el paciente al momento de la encuesta. La variable categórica consta de dos opciones; en familia, si

vive con su pareja y/o hijos(as) y/o hermanos(as) y/o padres y/o tíos(as) y/o primos(as) y/o abuelos; y otro, si vive solo o con amigos.

Por otro lado, el número total de fármacos de uso diario también se trató como una variable categórica. La polifarmacia se define como el uso concomitante de cinco o más medicamentos. (19) Por lo tanto, se establecieron dos categorías; menos de 5 fármacos y 5 o más fármacos.

- **Datos clínicos relacionados al trasplante hepático**

También se registraron variables clínicas propias del trasplante hepático, como el tiempo desde el día del procedimiento hasta el momento de la encuesta y la indicación de trasplante. Si en la ficha clínica se mencionaban dos causas para el trasplante, se consideró la primera causa registrada antes de realizada la biopsia al hígado enfermo. La única excepción era si la indicación de trasplante se debía tanto a cirrosis por alcohol (OH) como a cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (NASH); en este caso, se expresó como cirrosis por OH y NASH.

- **Datos clínicos relacionados a la terapia inmunosupresora**

En relación con la terapia inmunosupresora, las variables recopiladas fueron los medicamentos indicados al momento de la encuesta, el esquema utilizado, junto a la dosis y posología de cada uno. Todas las dosis de los inmunosupresores se expresaron como dosis total diaria.

De los inmunosupresores con estrecho margen terapéutico (tacrolimus, ciclosporina, everolimus y rapamicina) se obtuvieron los niveles plasmáticos más recientes y luego se

verificó si estos se encontraban dentro de los rangos aceptados estipulados entre la literatura y el hospital a modo de generar una variable dicotómica.

Los rangos aceptados de los niveles plasmáticos varían según el tiempo postrasplante y el esquema inmunosupresor que tenga indicado el paciente, por lo tanto, se consideró un rango de referencia en cada situación para luego determinar si estos niveles cumplían o no con lo esperado (ver Anexo II). Además, los niveles plasmáticos se utilizaron como variable cuantitativa para el análisis estadístico.

- **Medición de calidad de vida**

Por último, se midió la calidad de vida relacionada con la salud mediante el instrumento “*European Quality of Life-5 Dimensions*” (EQ-5D) que puede realizarse a individuos sanos como a pacientes con patologías. El cuestionario fue diseñado para ser autoadministrado y permite que el paciente valore su estado de salud en el momento de la encuesta. (20) (Anexo III)

El instrumento incluye un sistema descriptivo donde el paciente evaluó su estado de salud en cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Cada dimensión tiene tres niveles de gravedad (no tengo problemas, tengo algunos problemas o moderados, y tengo muchos problemas) y el paciente debía marcar el nivel que mejor describa su situación.

Por otro lado, el cuestionario incluye una escala visual analógica (EVA) para una valoración cuantitativa. La escala es milimétrica, va desde 0 a 100, donde 0 representa el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor estado de salud imaginable. El paciente debía marcar

el punto donde considere que se refleja mejor la valoración de su estado de salud en el momento de la encuesta.

Control de sesgos

Con la finalidad de garantizar la validez y confiabilidad de los resultados, se implementaron diversas estrategias para controlar la mayor cantidad de potenciales fuentes de sesgo. Las estrategias fueron las siguientes:

1. **Sesgo de selección:** Si bien el tamaño y la selección de la muestra fue determinada a conveniencia, se describieron claramente los criterios de selección. Por lo tanto, esto permite un análisis transparente de la representatividad de la muestra, considerando que se buscaba reflejar la realidad local de la adherencia a la terapia inmunosupresora en pacientes postrasplante hepático.
2. **Sesgo de información:** Para las variables que debían ser medidas se utilizaron instrumentos validados para este fin, como la encuesta SMAQ para adherencia y la EQ-5D para calidad de vida. Todos los datos fueron recolectados por la investigadora principal para asegurar consistencia y precisión en la recopilación de la información.
3. **Sesgo de recuerdo:** La información clínica entregada durante la entrevista por los pacientes se complementó con la encontrada en TiCares® para asegurar precisión de la información. Por otro lado, los datos clínicos relacionados con el trasplante y la terapia inmunosupresora se registraron directamente desde TiCares®.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HCUCH el 15 de noviembre del 2023, bajo el acta de aprobación N°076. (Anexo IV)

Para garantizar la confidencialidad de los datos, se realizó un manejo de los datos de forma anonimizada durante todo el proceso del análisis. Cada paciente fue registrado con un código ID único en la base de datos, cuyo conocimiento estuvo restringido exclusivamente al equipo de investigación. Los datos se almacenaron en sistemas seguros para proteger su integridad y privacidad (REDCap®).

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado (Anexo V), donde se les proporcionó toda la información necesaria, de manera comprensible, para que tomaran una decisión informada sobre su participación. Luego de que el paciente leía, aceptaba y firmaba el consentimiento podía ser incluido en el estudio.

El consentimiento informado se envió al correo electrónico a través de un enlace para los pacientes que se reclutaron de forma online, mediante de la plataforma REDCap®. En el caso de los pacientes reclutados de forma presencial, el proceso se realizó de manera tradicional mediante papel y lápiz.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el programa STATA 15.1®. Debido a que corresponde a una muestra de tamaño pequeño, se consideró utilizar pruebas no paramétricas para el análisis. En este contexto, la medida es adecuada dado que no asume una distribución específica de los datos y es menos sensible a los valores atípicos y a la variabilidad dentro de una muestra reducida.

La muestra se caracterizó utilizando estadística descriptiva, la cual se expresó en tablas de contingencia entre adherentes y no adherentes. Además, las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se describieron mediante mediana y rangos intercuartílicos (RIC).

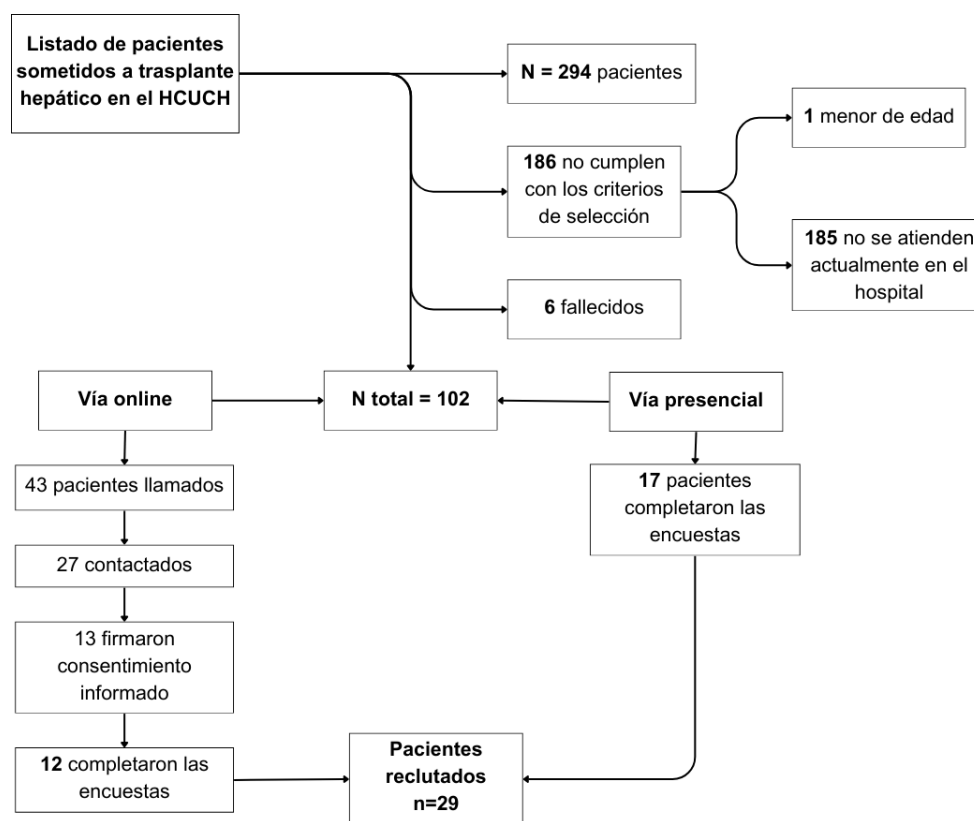
La asociación entre la adherencia a la TIS y las variables categóricas se evaluaron utilizando la prueba exacta de Fisher, debido a su capacidad para manejar tamaños de muestra pequeños y tablas de contingencia con bajas frecuencias. Para las variables continuas, se utilizó la prueba de Mann-Whitney. En todo el estudio se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Además, sólo para los niveles plasmáticos de tacrolimus se realizó un análisis por subgrupo, debido a que representaron la mayor parte de la muestra. Por un lado, los niveles plasmáticos se estudiaron según el tiempo postrasplante (≤ 3 meses y > 3 meses) y la adherencia. Y, por otro lado, se analizaron según la dosis total diaria y la adherencia.

Resultados

El proceso de selección de pacientes que cumplieran con los criterios de selección, a partir de la lista disponible en el Servicio de Gastroenterología del HCUCH, además del posterior reclutamiento de los participantes se detalla en la figura n°3. El resultado del enrolamiento fue de 29 pacientes reclutados (12 online y 17 presencial).

Figura n°3: Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra



Caracterización sociodemográfica

En la tabla n°1 se muestra la caracterización sociodemográfica, donde el 41,4% (12) de los participantes eran no adherentes. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes adherentes y no adherentes, se pudieron observar tendencias.

Por un lado, la mediana de edad fue de 64 años (54-67), siendo los pacientes adherentes los de mayor edad con una mediana de 65 años (58-67). Además, de la muestra total, un 55,2% (16) eran hombres que representaban el 58,8% (10) de los pacientes adherentes.

Respecto a la previsión de salud, un 55,2% (16) de los participantes estaba adscrito a una Isapre. Y, de los pacientes no adherentes, el 33,3% (4) estaba adscrito a Fonasa. Además, un 24,1% (7) de la muestra destina más del 20% de sus ingresos en la compra de los medicamentos inmunosupresores, los cuales representan el 33,3% (4) de los no adherentes. Por otro lado, un 72,4% (21) de los participantes refirió vivir en familia y un 55,2% (16) alcanzó un nivel educacional superior.

Tabla n°1: Caracterización sociodemográfica

¿Es adherente?	n (%)	n (%)	n (%)	Valor p
	Adherente	No adherente	Total	
	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)	
Edad (años) [mediana (RIC)]	65 (58-67)	58,5 (45-66,5)	64 (54-67)	0,297
Sexo				
Femenino	7 (41,2)	6 (50)	13 (44,8)	0,716
Masculino	10 (58,8)	6 (50)	16 (55,2)	
Previsión				
Fonasa	8 (47,1)	4 (33,3)	12 (41,4)	0,683
Isapre	8 (47,1)	8 (66,7)	16 (55,2)	
Otro	1 (5,8)	0 (0)	1 (3,4)	
Ingresos mensuales destinados a TIS				
<3%	7 (41,2)	4 (33,3)	11 (38)	0,527
3-10%	6 (35,3)	2 (16,7)	8 (27,6)	
11-20%	1 (5,9)	2 (16,7)	3 (10,3)	
>20%	3 (17,6)	4 (33,3)	7 (24,1)	
Núcleo familiar				
En familia	13 (76,5)	8 (66,7)	21 (72,4)	0,683
Otro	4 (27,5)	4 (33,3)	8 (27,6)	
Educación				
Media	8 (47,1)	5 (41,7)	13 (44,8)	1
Superior	9 (52,9)	7 (58,3)	16 (55,2)	

RIC: rango intercuartílico; TIS: terapia inmunosupresora

Caracterización clínica

En la tabla n°2 se observa que las enfermedades crónicas más frecuentes fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial con un 55,2% (16) y un 51,7% (15) de la muestra total, respectivamente. A su vez, 17,2% (5) de los pacientes declaró no tener ninguna enfermedad crónica.

Por otro lado, los pacientes adherentes tenían una mediana significativamente mayor en el número de enfermedades crónicas (2 (1-3)), respecto de los pacientes no adherentes (1(0-2)). Y, en cuanto al número de fármacos de uso diario, un 89,7% (26) declaró usar 5 o más fármacos, correspondiendo en un 100% (17) a los pacientes adherentes. Resultado sin significancia estadística.

En relación con las indicaciones del trasplante hepático, las predominantes fueron Cirrosis por NASH con un 27,6% (8), Hepatocarcinoma 13,8% (4), Cirrosis por OH y por Virus de la Hepatitis B, ambos con un 10,3% (3). Además, entre pacientes adherentes la indicación de Cirrosis por NASH fue la más frecuente en un 35,3% (6).

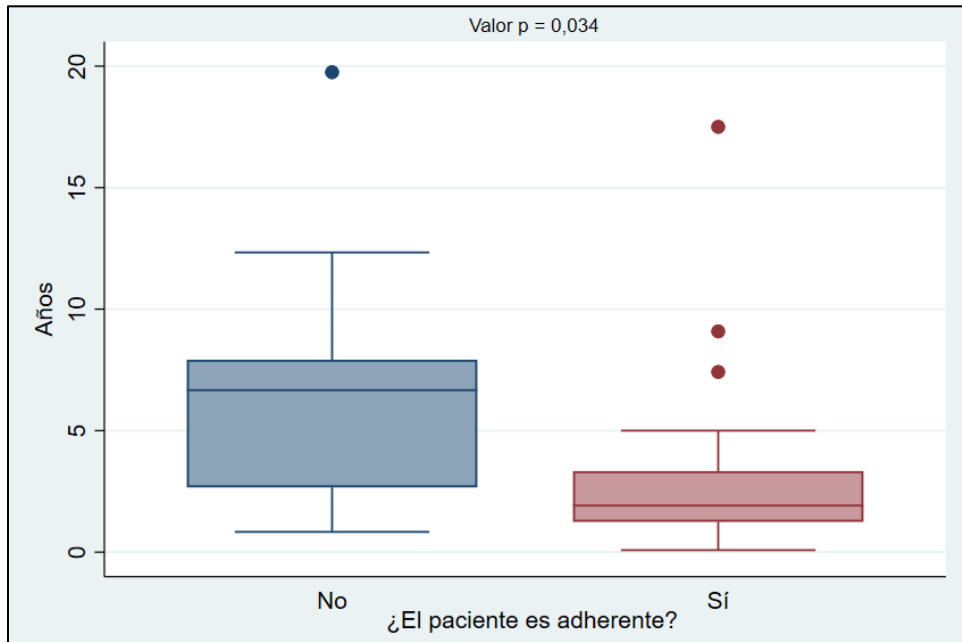
Tabla n°2: Caracterización clínica

¿Es adherente?	n (%) Adherente	n (%) No adherente	n (%) Total	Valor p
	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)	
Enfermedades crónicas				
Ninguna	2 (11,8)	3 (25)	5 (17,2)	0,622
Diabetes Mellitus	11 (64,7)	5 (41,7)	16 (55,2)	0,274
Hipertensión Arterial	10 (58,8)	5 (41,7)	15 (51,7)	0,462
Hipotiroidismo	2 (11,8)	1 (8,3)	3 (10,3)	1
Resistencia a la insulina	2 (11,8)	0 (0)	2 (6,9)	0,498
Otras enfermedades	7 (41,2)	1 (8,3)	8 (27,6)	0,093
N° de enfermedades crónicas [mediana (RIC)]	2 (1-3)	1 (0-2)	2 (1-2)	0,017
N° de fármacos de uso diario				
<5	0	3 (25)	3 (10,3)	0,06
≥5	17 (100)	9 (75)	26 (89,7)	
Indicación de trasplante				
Cirrosis por CBP	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,5)	
Cirrosis por CEP	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	
Cirrosis por HAI	1 (5,9)	1 (8,3)	2 (6,9)	
Cirrosis por HVB	1 (5,9)	2 (16,7)	3 (10,3)	
Cirrosis por NASH	6 (35,3)	2 (16,7)	8 (27,6)	
Cirrosis por NASH y OH	2 (11,8)	0 (0)	2 (6,9)	0,858
Cirrosis por OH	1 (5,9)	2 (16,7)	3 (10,3)	
Cirrosis por HMC	1 (5,9)	0(0)	1 (3,5)	
FHF	1 (5,9)	1 (8,3)	2 (6,9)	
Hepatocarcinoma	2 (11,8)	2 (16,7)	4 (13,8)	
Retrasplante	1 (5,9)	1 (8,3)	2 (6,9)	
RIC: rango intercuartílico; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmune; HBV: virus hepatitis B; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; OH: alcohol; HMC: hemocromatosis; FHF: falla hepática fulminante				

Evaluación del tiempo transcurrido postrasplante hepático

En la figura n°4 se muestra que los pacientes adherentes tenían un menor tiempo postrasplante al momento de la encuesta, con una mediana de 1,9 años (1,3-3,3). Por el contrario, los pacientes no adherentes presentaron una mediana de 6,7 años (2,6-7,9). Estos resultados, revelaron diferencias estadísticamente significativas en su asociación con la adherencia ($p = 0,034$).

Figura n°4: Años postrasplante hepático



Evaluación de la adherencia a la terapia inmunosupresora (SMAQ)

En la tabla n°3 se observa que un 65,5% (19) de los pacientes no han olvidado tomar su medicación en alguna ocasión. Además, un 82,8% (24) indicó que toma sus medicamentos a la hora indicada. También, un 89,7% (26) no dejó de tomar los medicamentos si se sentía mal. Y, a partir del día de la encuesta, un 86,2% (25) no olvidó tomar su medicación durante el fin de semana.

En la pregunta 5, un 82,8% (24) de los pacientes tuvieron un 95-100% de adherencia, donde indicaron que no hubo ocasión donde no tomaran su medicamento en la última semana. Finalmente, en la pregunta 6, un 82,8% (24) de los participantes no olvidaron tomar su medicación ningún día desde la última visita a control en el policlínico del HCUCH.

Tabla n°3: Evaluación de adherencia a la TIS con herramienta SMAQ

¿Es adherente?	n (%)		n (%)	Valor p
	Adherente	No adherente		
	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)	
Pregunta 1: En alguna ocasión, ¿se ha olvidado de tomar la medicación?				
Sí	0 (0)	10 (83,3)	10 (34,5)	<0,01
No	17 (100)	2 (16,7)	19 (65,5)	
Pregunta 2: ¿Toma siempre los medicamentos a la hora indicada?				
Sí	17 (100)	7 (58,3)	24 (82,8)	0,007
No	0 (0)	5 (41,7)	5 (17,2)	
Pregunta 3: ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?				
Sí	0 (0)	3 (25)	3 (10,3)	0,06
No	17 (100)	9 (75)	26 (89,7)	
Pregunta 4: Durante el fin de semana, ¿se ha olvidado de tomar la medicación?				
Sí	0 (0)	4 (33,3)	4 (13,8)	0,021
No	17 (100)	8 (66,7)	25 (86,2)	
Pregunta 5: En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?				
Ninguna vez	16 (94,1)	8 (66,7)	24 (82,8)	0,178
1 a 2 veces	1 (5,9)	3 (25)	4 (13,8)	
3 a 5 veces	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,4)	
Pregunta 6: Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?				
0	17 (100)	7 (58,3)	24 (82,8)	0,007
1	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	
2	0 (0)	2 (16,7)	2 (6,9)	
3	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	
4	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	

Caracterización farmacoterapéutica de la terapia inmunosupresora

La tabla n°4 muestra, sin asociaciones estadísticamente significativas con la adherencia, que un 48,3% (14) de los participantes tenía indicado 2 inmunosupresores. Además, un 41,4% (12) usaba prednisona y un 93,1% (27) inhibidores de calcineurina. De esta última familia, tacrolimus fue el más utilizado, representando un 79,3% (23) del total. Por otro lado, un 58,6% (17) de los participantes usaba micofenolato mofetilo y un 31% (9) inhibidores mTOR, siendo everolimus el más utilizado, representando un 24,1% (7) de la muestra.

Tabla n°4: Caracterización farmacoterapéutica de la TIS

¿Es adherente?	n (%)	n (%)	n (%)	Valor p
	Adherente 17 (58,6)	No adherente 12 (41,4)	Total 29 (100)	
Número de inmunosupresores				
1	2 (11,8)	2 (16,7)	4 (13,8)	0,885
2	9 (52,9)	5 (41,7)	14 (48,3)	
3	6 (35,3)	5 (41,6)	11 (37,9)	
Tipo de inmunosupresores				
Glucocorticoides				
Prednisona	7 (41,2)	5 (41,7)	12 (41,4)	1
Inhibidores de calcineurina				
Ciclosporina	1 (5,9)	3 (25)	4 (13,8)	0,498
Tacrolimus	14 (82,3)	9 (75)	23 (79,3)	0,323
Antiproliferativos				
Micofenolato mofetilo	11 (64,7)	6 (50)	17 (58,6)	0,471
Inhibidores mTOR				
Everolimus	5 (29,4)	4 (33,3)	9 (31)	1
Rapamicina	5 (29,4)	2 (16,7)	7 (24,1)	0,264
Rapamicina	0 (0)	2 (16,7)	2 (6,9)	

mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero

Respecto a los esquemas inmunosupresores, el más utilizado fue tacrolimus/prednisona/micofenolato, como se puede ver en el Anexo VI, representando a un 27,6% (8) de los participantes, seguido por tacrolimus/micofenolato con un 20,7% (6), tacrolimus solo con un 13,8% (4), y tacrolimus/everolimus con un 10,3% (3).

Análisis de niveles plasmáticos de inmunosupresores

En la tabla n°5, se observa que para tacrolimus, la mediana de los niveles plasmáticos de los pacientes que llevan más de 3 meses postrasplante fue de 5,2 ng/ml (3,6-7) para los adherentes y 8,5 ng/ml (5,6-9,3) para los no adherentes. En el caso de los pacientes que llevan 3 meses o menos postrasplante, sólo se registraron pacientes adherentes y la mediana fue de 8,3 ng/ml (6,8-9,8).

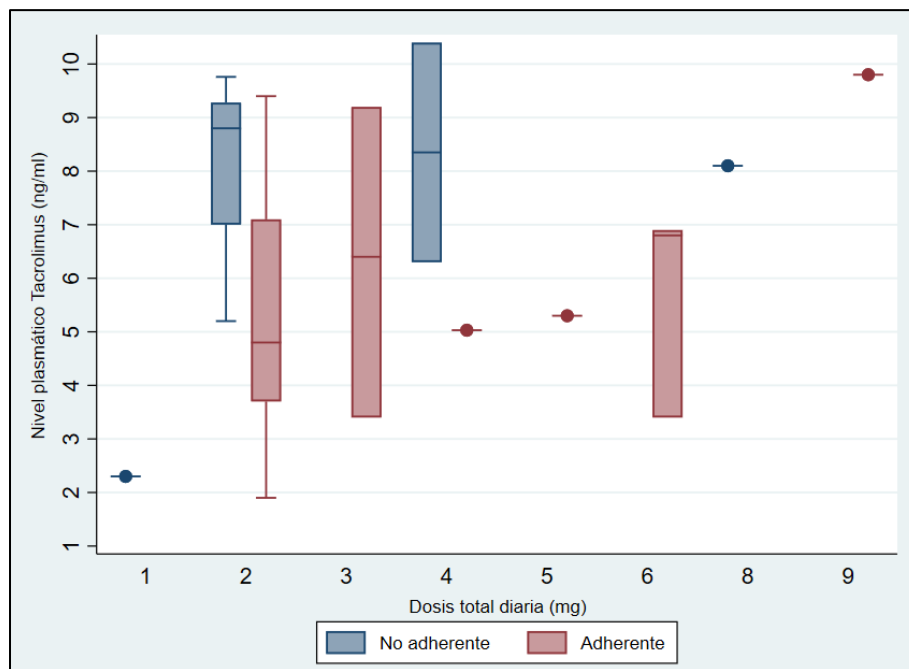
Tabla n°5: Niveles plasmáticos de pacientes que usaban tacrolimus

¿Es adherente?	n (%) Adherente 17 (58,6)	n (%) No adherente 12 (41,4)	n (%) Total 29 (100)	Valor p
≤ 3 meses postrasplante				
Nivel plasmático (ng/ml) [mediana (RIC) (min-max)]	8,3 (6,8-9,8) (6,8-9,8)	—	8,3 (6,8-9,8) (6,8-9,8)	NA
> 3 meses postrasplante				
Nivel plasmático (ng/ml) [mediana (RIC) (min-max)]	5,2 (3,6-7) (1,9-9,4)	8,5 (5,6-9,3) (2,3-10,4)	6,4 (4,3-8,8) (1,9-10,4)	0,123

RIC: rango intercuartílico

La figura n°5 muestra, según la dosis total diaria, que los pacientes adherentes tuvieron una mediana menor de los niveles plasmáticos de tacrolimus a comparación de los pacientes no adherentes. Un ejemplo es la dosis de 2 mg, donde los pacientes adherentes tuvieron una mediana de 4,8 ng/ml (3,7-7,1), mientras que los no adherentes 8,8 ng/ml (7-9,3). Además, se observa una amplia variación en los niveles plasmáticos incluso cuando se recibían las mismas dosis diarias. Sin embargo, no hubo significancia estadística.

Figura n°5: Nivel plasmático vs dosis total diaria de tacrolimus, según adherencia



Los resultados de la tabla n°6 representan un complemento a los descritos en la tabla n°5 y en la figura n°5. Entre los pacientes que usaban tacrolimus, un 78,3% de la muestra tenía el nivel plasmático más reciente dentro del rango terapéutico. Sin embargo, en los pacientes adherentes un 21,4% (3) no logró alcanzar este rango, mientras que en los no adherentes fue un 11,1% (1). Los resultados no mostraron diferencias significativas.

Para los niveles plasmáticos de los otros inmunosupresores, un 50% de los participantes que usaban ciclosporina alcanzaron el rango terapéutico. En cuanto a everolimus, el 60% (3) de los pacientes adherentes también lograron cumplir. Por otro lado, todos los pacientes no adherentes (100% (2)) que utilizaban rapamicina tuvieron el nivel plasmático más reciente dentro del rango terapéutico.

Tabla n°6: Evaluación de los niveles plasmáticos de inmunosupresores

¿Es adherente?	n (%)	n (%)	n (%)	Valor p
	Adherente	No adherente	Total	
	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)	
¿El nivel plasmático más reciente alcanza el rango terapéutico?				
Tacrolimus				
Sí	11 (78,6)	7 (77,8)	18 (78,3)	0,552
No	3 (21,4)	1 (11,1)	4 (17,4)	
Falta información	0 (0)	1 (11,1)	1 (4,4)	
Ciclosporina				
Sí	0 (0)	2 (66,7)	2 (50)	1
No	1 (100)	1 (33,3)	2 (50)	
Everolimus				
Sí	3 (60)	1 (50)	4 (57,1)	1
No	1 (20)	0 (0)	1 (14,3)	
Falta información	1 (20)	1 (50)	2 (28,6)	
Rapamicina				
Sí	0 (0)	2 (100)	2 (100)	NA
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NA: no aplica				

Evaluación de la calidad de vida en salud (EQ-5D)

En la tabla n°7 se muestra que, en la dimensión de movilidad, un 75,9% (22) de los pacientes no tenía problemas para caminar y entre los adherentes esto representa el 82,3% (14). Por otro lado, un 33,3% de los pacientes no adherentes refiere tener algunos problemas para caminar. Misma tendencia se observó en la dimensión relacionada con actividades cotidianas.

En relación con el cuidado personal, un 89,7% (26) de los participantes no tenía problemas para lavarse o vestirse solo, entre los pacientes adherentes esto corresponde al 88,2% (15), mientras que en los no adherentes al 91,7%. En cuanto a la dimensión angustia/depresión, un 58,6% (17) de los participantes indicó que no se encuentra angustiado o deprimido. Sin embargo, un 58,3% (7) de los pacientes no adherentes se encontraba moderadamente angustiado o deprimido al momento de la encuesta, aunque sin significancia estadística.

La dimensión dolor/malestar mostró diferencias estadísticamente significativas en su asociación con la adherencia. El estudio reveló que un 55,2% (16) de los participantes tenía un dolor o malestar moderado al momento de la encuesta. Entre los pacientes adherentes esto corresponde a un 35,3% (6), mientras que entre los no adherentes a un 83,3% (10).

La medición del estado de salud a través de EVA reveló que los pacientes adherentes valorizaron mejor su estado de salud a comparación de los pacientes no adherentes, con una mediana de 90 (70-95) versus 72,5 (70-80). Sin embargo, este resultado no arrojó diferencias significativas.

Tabla n°7: Evaluación de calidad de vida con herramienta EQ-5D

¿Es adherente?	n (%)	n (%)	n (%)	Valor p
	Adherente	No adherente	Total	
	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)	
Movilidad				
No tiene problemas para caminar	14 (82,3)	8 (66,7)	22 (75,9)	0,403
Tiene algunos problemas para caminar	3 (17,7)	4 (33,3)	7 (24,1)	
Tiene que estar en cama	0(0)	0(0)	0(0)	
Cuidado personal				
No tiene problemas con su cuidado personal	15 (88,2)	11 (91,7)	26 (89,7)	0,311
Tiene algunos problemas para lavarse o vestirse solo	2 (11,8)	0 (0)	2 (6,9)	
Es incapaz de lavarse o vestirse solo	0 (0)	1 (8,33)	1 (3,4)	
Actividades cotidianas				
No tiene problemas para realizar sus actividades habituales	14 (82,3)	8 (66,7)	22 (75,9)	0,403
Tiene algunos problemas para realizar sus actividades habituales	3 (17,7)	4 (33,3)	7 (24,1)	
Es incapaz de realizar sus actividades habituales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Dolor/malestar				
No tiene dolor ni malestar	10 (58,8)	2 (16,7)	12 (41,4)	0,022
Tiene un dolor o malestar moderado	6 (35,3)	10 (83,3)	16 (55,2)	
Tiene mucho dolor o malestar	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,4)	
Angustia/depresión				
No está angustiado o deprimido	12 (70,6)	5 (41,7)	17 (58,6)	0,119
Está moderadamente angustiado o deprimido	4 (23,5)	7 (58,3)	11 (37,9)	
Está muy angustiado o deprimido	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,5)	
EVA [mediana (RIC)]	90 (70-95)	72,5 (70-80)	80 (70-95)	0,128
EVA: escala visual análoga; RIC: rango intercuartílico				

Discusión

A la fecha de presentación de este estudio, se han identificado investigaciones similares en otros países sobre pacientes trasplantados hepáticos. Sin embargo, no se han encontrado trabajos publicados en Chile que aborden este tema. Por otro lado, este estudio se diferencia de investigaciones previas al evaluar de manera integral variables sociodemográficas, clínicas, propias del trasplante y de calidad de vida, con el objetivo de identificar su influencia en la adherencia a la TIS, en un hospital de alta complejidad.

Los resultados revelaron que el 41,4% de la población estudiada no es adherente a la TIS, y, de ellos, un 83,3% declaró que en alguna ocasión ha olvidado tomar su medicación. La proporción de pacientes cumplidores observada es similar a otros estudios que reportan entre un 25 y 50% de incumplidores, siendo el olvido del paciente la causa más importante. (21,22,23) Sin embargo, la comparación con otros estudios de manera directa resulta difícil, dada la utilización de diferentes métodos para evaluar la adherencia, además de considerar otros factores que podrían influir como la edad y el tiempo postrasplante. (24)

Aunque no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables sociodemográficas y la adherencia, algunas tendencias observadas coinciden con otras investigaciones. En este estudio, los pacientes adherentes tenían una edad mayor en comparación con los no adherentes, con una mediana de 65 años (58-67) versus 58,5 años (45-66,5), respectivamente.

En trabajos similares se ha demostrado que la edad parece ser un factor influyente en la adherencia, ya que ser mayor de 60 años correspondería a un factor protector. En la literatura, se cree que los pacientes adultos mayores tienen una mayor responsabilidad y

consideran necesario el tratamiento para su bienestar en comparación con los jóvenes y adultos. (25,26)

En este estudio los trasplantados hepáticos fueron principalmente hombres con un 55,2% de la muestra. Además, tanto en hombres como en mujeres la mayoría de los participantes se clasificaron como adherentes, con un 62,5% y un 53,8%, respectivamente. Algunas investigaciones previas describen que las mujeres tienen una mayor proporción de adherentes a comparación de los hombres, y que, ser hombre se considera un factor de riesgo. (21,27)

En este contexto, los resultados de este estudio no coinciden con los trabajos revisados previamente, y esta diferencia podría explicarse en parte, por el tamaño de la muestra. Además, se debe considerar que el estudio estuvo compuesto mayoritariamente por hombres, lo que genera que la proporción de adherentes y no adherentes entre ambos sexos no sea equilibrada. Sin embargo, se aplicaron criterios de selección que buscan reflejar la realidad local, controlando en lo posible los sesgos de selección asociados.

En cuanto a la previsión de salud, se observó que un 47,1% de los pacientes adherentes estaban adscritos a Fonasa, representando a un 66,7% dentro de la misma categoría. También, los pacientes adherentes principalmente debían destinar <3% de sus ingresos mensuales a la TIS, representando un 63,6% dentro de la categoría. En este contexto, considerando que los pacientes adscritos a Fonasa tienen más facilidades en el acceso a la TIS, los resultados sugieren que las barreras financieras podrían influir en la adherencia.

En estudios previos se ha informado que la barrera financiera podría influir en la adherencia. El pertenecer a una institución privada puede asociarse a una menor cobertura en el costo de los medicamentos. En consecuencia, los pacientes tendrían que priorizar entre

medicamentos para enfermedades crónicas, la TIS o la compra de alimentos.(28,29) Si bien los resultados previos y actuales coinciden, en el presente estudio no se consideró información socioeconómica adicional para llegar a estas conclusiones.

En lo que respecta a las variables clínicas, se observó que las enfermedades crónicas más prevalentes en la población estudiada fueron la diabetes mellitus (55,2%) y la hipertensión arterial (51,7%). La mayoría de los pacientes adherentes padecían estas enfermedades, representando a un 68,8% y a un 66,7%, respectivamente. Además, este mismo grupo constituye al 87,5% de los pacientes que tenían otras enfermedades.

La asociación entre cada comorbilidad y la adherencia a la TIS no arrojó diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, es preocupante observar que la prevalencia de comorbilidades entre los pacientes trasplantados es alta, siendo solo el 17,2% de la muestra los que no padecían ninguna enfermedad. Además, se debe considerar que existe la posibilidad de adquirir enfermedades de *novo* como consecuencia de la TIS misma, siendo la diabetes y la hipertensión arterial las más comunes. (15)

No obstante, el número de enfermedades crónicas que padezca el paciente sí mostró diferencias estadísticamente significativas con la adherencia. El estudio reveló que los pacientes adherentes tienen un mayor número de enfermedades crónicas, con una mediana de 2 (1-3) versus 1 (0-2) en los no adherentes. Por ende, los resultados sugieren que los pacientes adherentes al estar más enfermos tendrían más conciencia respecto a su estado de su salud y sobre la importancia de su tratamiento.

Un estudio ha descrito que la presencia de enfermedades crónicas sería un factor de riesgo para la adherencia a la TIS. (30) Pero, no se ha informado claramente si el número de comorbilidades también influyen en la adherencia. En este contexto, los resultados actuales

no coinciden con el estudio previo, puesto que la mayoría de los pacientes adherentes padecían comorbilidades. Sin embargo, se debe considerar que la muestra es mayoritariamente adulta mayor, quienes generalmente son más adherentes.

En cuanto a la polifarmacia, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de fármacos de uso diario y la adherencia, se reveló que los pacientes deben usar 5 o más medicamentos diariamente, representando a un 89,7% de la muestra. De ellos, mayormente son adherentes, en un 65,4%, resultado que coincide con estudios similares que consideran que el uso de un mayor número de fármacos diariamente actúa como un factor protector. (23,31)

En la literatura se ha informado que los pacientes trasplantados que toman más medicamentos diariamente demuestran un mayor interés en la TIS. (31) Por el contrario, en otros estudios, presentar polifarmacia se considera una barrera para la adherencia, debido a la dificultad física de tomar tantos medicamentos. (32) Sin embargo, estos últimos estudios no se dirigen específicamente a este tipo de pacientes ni a la TIS.

En relación con la indicación de TH, el estudio no arrojó una asociación estadísticamente significativa con la adherencia. Pero, se observó que las indicaciones de TH más prevalentes en la muestra fueron cirrosis por NASH (27,6%), seguido por hepatocarcinoma (13,8%), y cirrosis por OH y HVB (10,3% cada una). Siendo la cirrosis por NASH la indicación más prevalente entre los pacientes adherentes con un 35,3%.

Los resultados coincidieron con reportes previos donde se informó que la indicación más prevalente en Chile es cirrosis por NASH. El daño hepático crónico asociado a factores metabólicos ha predominado por sobre la cirrosis por OH y hepatocarcinoma, al menos en el país. (9,12) En contraste, un estudio realizado en India informó que los pacientes no

adherentes fueron trasplantados por cirrosis por OH principalmente, diferencias que se deban probablemente por la ubicación de ambas poblaciones en estudio. (33)

En el transcurso de este trabajo, se identificó una nueva nomenclatura para la indicación de TH que abarca cinco grandes grupos. Entre ellas se encuentra la cirrosis asociada a disfunción metabólica (MASLD), cirrosis asociada a disfunción metabólica con incremento en la ingesta de alcohol (MetALD), cirrosis asociada al consumo de alcohol (ALD), cirrosis por etiologías específicas y cirrosis criptogénica. (34)

En este estudio no se utilizó la nueva terminología, ya que los datos se registraron tal como se encontraba en TiCares®, para mantener la coherencia de la información. Además, las categorías MetALD y ALD requieren una interpretación clínica del médico porque considera la ingesta promedio de alcohol. Sin embargo, es importante destacar que esta elección no afecta a los resultados, ya que la indicación de trasplante, independiente de la nomenclatura utilizada, no influye en la adherencia a la TIS, que es el foco principal de este estudio.

En cuanto al tiempo postrasplante y su relación con la adherencia, numerosas investigaciones coinciden en que a medida que aumenta el tiempo postrasplante, la adherencia a la TIS tiende a disminuir. (21,24,27,31) En el presente estudio, esta asociación fue estadísticamente significativa con un valor p de 0.034. La mediana de años postrasplante entre los pacientes adherentes y no adherentes fue de 1,9 años (1,3-3,3) versus 6,7 años (2,6-7,9), respectivamente.

La baja adherencia a la TIS a medida que aumenta el tiempo postrasplante podría explicarse por el cansancio que le genera al paciente tomar la medicación durante tanto tiempo. O también, puede deberse a que el paciente haya suspendido alguna dosis

previamente sin consecuencias evidentes para su salud, lo que lleva a una percepción errónea de que el tratamiento ya no es necesario. (27)

En este tipo de conductas es necesario desarrollar estrategias a lo largo del seguimiento postrasplante, para que el paciente comprenda la importancia de su TIS. Algunas de las estrategias que se pueden implementar son la educación farmacéutica, la entrega de herramientas de apoyo para recordar la medicación y la optimización de sus terapias. Las intervenciones se deberían acordar entre el equipo médico y el químico farmacéutico clínico.

Por otro lado, respecto a la TIS, el estudio no arrojó resultados estadísticamente significativos en su asociación con la adherencia. Sin embargo, se observó que los participantes tienen indicación de 2 o 3 medicamentos inmunosupresores principalmente (48,3% y 37,9%, respectivamente). En la literatura, estos resultados coinciden debido a que el esquema más utilizado es un inhibidor de calcineurina y un antimetabolito, sumado a un corticosteroide en caso de ser necesario. (15,25)

En el caso de los pacientes que tenían indicación de 3 inmunosupresores, se debió a que en su esquema se incluyó un esteroide (prednisona) y esto sucede cuando llevan menos de 3 meses PTH. Sin embargo, también se incluyó prednisona en dosis bajas cuando la indicación de trasplante fue por alguna enfermedad autoinmune (como cirrosis por HAI) o cuando el paciente padece alguna patología autoinmune (como colitis ulcerosa). (15)

En la actualidad, se ha descrito que el inmunosupresor más utilizado en pacientes PTH es tacrolimus, que coincide con este estudio. (15,25) En este trabajo, los pacientes que usaban tacrolimus asociado o no a micofenolato mofetilo y prednisona, representaban a un 79,3% de la muestra. En el caso de los participantes que usaban ciclosporina o inhibidores mTOR,

fueron excepciones, y correspondían a pacientes muy antiguos o derivados del servicio público donde su seguimiento PTH se destinó al hospital.

En el análisis de los niveles plasmáticos más recientes de tacrolimus no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en su asociación con la adherencia. Sin embargo, se observó en los pacientes que llevan más de 3 meses PTH, un mayor nivel plasmático en los no adherentes, a comparación de los adherentes, con una mediana de 8,5 ng/ml (5,6-9,3) versus 5,2 ng/ml (3,6-7), respectivamente.

También este resultado coincide con el análisis posterior de niveles plasmáticos versus dosis, donde se muestra una mediana considerablemente menor en los pacientes adherentes. Además, se observa que los pacientes obtuvieron un comportamiento diverso en los niveles plasmáticos incluso cuando debían tomar la misma dosis diaria. Siendo más notorio en los pacientes adherentes, como es el caso de los 2 mg diarios de tacrolimus.

En ambos resultados no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la adherencia. Además, no se hallaron estudios donde evalúen sólo un nivel plasmático como posible factor que influya en la adherencia, resultando difícil la comparación. Sin embargo, existen razones que pueden justificar el comportamiento y los valores obtenidos.

En primer lugar, los pacientes no adherentes tuvieron una mediana mayor en los niveles plasmáticos posiblemente por el esquema inmunosupresor que estén utilizando. En este caso, sólo los pacientes que usan tacrolimus con everolimus tienen un rango terapéutico objetivo más bajo de 3-10 ng/ml, a comparación del resto que es de 5-10 ng/ml. (35) El estudio muestra que de los pacientes que usaban everolimus un 71,4% eran adherentes y un 28,6% no adherentes, lo que podría explicar esta diferencia en los niveles.

En segundo lugar, la diferencia en las medianas de los niveles plasmáticos se puede justificar por el cumplimiento de este dentro del rango terapéutico. En los pacientes que tomaban tacrolimus, un 17,4% no logró alcanzar los niveles esperados, de ellos 75% eran adherentes y un 25% no adherentes. Aunque los pacientes se hayan clasificado como adherentes con el cuestionario SMAQ, existe una probabilidad de que se trate de una autoinformación falsa, que se comprobó posteriormente con los niveles plasmáticos.

Los resultados podrían coincidir con estudios previos que midieron la adherencia a la TIS utilizando dos métodos, el biométrico y un cuestionario autoinformado. Sin embargo, en el método biométrico usaban cinco niveles plasmáticos para calcular un coeficiente de variación, donde los pacientes se consideraban cumplidores si obtenía una mínima variación en los niveles. En ellos, también hubo casos donde pacientes declarados adherentes mediante los cuestionarios, en el método biométrico se declararon incumplidores. (36,37)

La variabilidad en los niveles plasmáticos observada en pacientes con las mismas dosis diarias podría explicarse por diversos factores. En la literatura se ha descrito que inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, everolimus y rapamicina presentan una alta variabilidad farmacocinética entre individuos, lo que podría justificarlo. Además, estudios coinciden en que no existe una relación clara entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos del fármaco, lo que resalta la importancia de una monitorización constante. (35,38)

Finalmente, en cuanto al cuestionario de calidad de vida, la dimensión dolor/malestar reveló que los pacientes no adherentes significativamente tenían algún dolor o malestar moderado en el momento de la encuesta. Sin embargo, en la literatura no hubo hallazgos relacionados

a la presencia de dolor y su asociación con la adherencia a la TIS en trasplantados. Además, en estudios previos que evalúan calidad de vida en pacientes PTH, la dimensión dolor no tuvo asociaciones estadísticamente significativas con la adherencia. (22,31)

En la dimensión psicológica, aunque los resultados no fueron significativos, coinciden con estudios previos. Las investigaciones demostraron que el estado mental de los pacientes puede influir en la adherencia a la TIS. (22,31) En el presente estudio, los no adherentes reportaron principalmente sentir angustia o depresión moderada o severa. Una posible explicación a esta conducta es la falta de motivación para cumplir con la terapia, como una barrera psicológica que además disminuye la preocupación de los riesgos asociados.

Respecto a la escala visual analógica (EVA), los pacientes adherentes consideraron tener un mejor estado de salud a comparación de los no adherentes, con una mediana de 90 (70-95) versus 72,5 (70-80), respectivamente. Aunque no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la adherencia, los resultados podrían coincidir con estudios previos.

En la literatura, se ha descrito que la falta de adherencia se relaciona directamente con la calidad de vida. En investigaciones previas, se considera que los pacientes adherentes enfrentan menos obstáculos para cumplir con su terapia y, además, presentan una baja probabilidad de sufrir episodios de rechazo del injerto. (22,31) Sin embargo, la comparación entre estudios resulta compleja, debido a que se utilizaron diferentes herramientas de medición.

A la fecha de presentación, ha sido complicado encontrar estudios que utilicen el cuestionario EQ-5D para medir calidad de vida y evaluar su asociación con la adherencia en pacientes PTH. En la literatura, las investigaciones que usaron el cuestionario EQ-5D se

centraban en identificar los factores que influyen en la adherencia y en la calidad de vida por separado. (39) Sin embargo, los estudios que se usaron para comparar resultados, aunque utilizaron la herramienta SF-36 para medir calidad de vida, evaluaron dimensiones similares a las analizadas en este trabajo, como lo fue el caso de dolor/malestar y angustia/depresión.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones de este estudio es el diseño de tipo transversal, ya que sólo permite analizar asociaciones entre la variable en estudio y las variables independientes, sin poder establecer una relación de causalidad entre ellas. Además, considerando que fue realizado sólo en un centro de salud, impide extrapolar los resultados a otras instituciones.

Por otro lado, el tamaño reducido de la muestra disminuye considerablemente la potencia estadística del estudio y la capacidad para detectar asociaciones significativas entre las variables. Además, el muestreo a conveniencia y no aleatorio puede generar un sesgo de selección que afecta a la representatividad de los resultados. Por esta razón, se utilizaron pruebas estadísticas adecuadas según las características del estudio y se tomaron medidas para prevenir otros posibles sesgos, evitando comprometer la validez de los resultados.

Una de las razones para el tamaño de la muestra fue la limitación de tiempo y la modalidad de recopilación de datos. El estudio reveló que los pacientes trasplantados hepáticos que se atienden en el HCUCH principalmente eran adultos y adultos mayores, muchos de los cuales presentaron dificultades para manejar la tecnología, lo que les impidió participar en este estudio de manera online.

En cuanto a los métodos de recolección de datos mediante herramientas autoadministradas, como las encuestas SMAQ y EQ-5D, existe un riesgo de sesgo de memoria o de deseo de conformidad. En ellos, el paciente podría no responder de manera completamente sincera, entregando respuestas que reflejan la imagen de un paciente adherente o con un buen estado de salud en el caso de la calidad de vida.

Por último, existió un riesgo de sesgo de información en los pacientes que no usaban tacrolimus como inmunosupresor y tenían controles periódicos de niveles plasmáticos. El centro HCUCH sólo realiza los exámenes de niveles plasmáticos de tacrolimus y ciclosporina, mientras que para everolimus y rapamicina, una empresa externa presta estos servicios. Por lo tanto, esta información no se encuentra directamente en la ficha clínica del paciente ni en la plataforma de exámenes, lo que dificultó el registro de datos en los pacientes que usaban estos inmunosupresores.

Proyecciones

El estudio aporta información relevante que servirá como base para futuras investigaciones con muestras más amplias y enfoques multicéntricos, otorgando mayor representatividad a los resultados. El identificar los factores que influyen en la adherencia permitirá desarrollar estrategias de intervención personalizadas para abordarlos a tiempo, reducir el riesgo de rechazo del injerto y, en consecuencia, mejorar los resultados a largo plazo.

En investigaciones futuras, sería interesante incluir variables como el nivel de conocimiento del paciente sobre su enfermedad y la TIS, ya que se ha demostrado que existe una estrecha relación con la adherencia. Además, se afirma que una mayor conciencia sobre los riesgos y beneficios del tratamiento en pacientes trasplantados les otorga más responsabilidad para cumplir con las indicaciones médicas de los profesionales de salud.

En las variables donde la asociación con la adherencia mostró diferencias estadísticamente significativas, se pueden desarrollar estrategias que permitan hacer intervenciones de forma multidisciplinaria. El implementar estas intervenciones de manera personalizada podría promover la adherencia en los pacientes y, con ello, prevenir el rechazo del injerto.

En primer lugar, en el ámbito clínico, el estudio reveló que el número de enfermedades crónicas se asocia significativamente con la adherencia. Por lo tanto, es posible desarrollar protocolos de seguimiento rigurosos para controlar las patologías existentes y detectar a tiempo posibles patologías de *novo*. El objetivo de estas acciones es optimizar los tratamientos subyacentes, disminuir las complicaciones asociadas a estas enfermedades y asegurar un buen estado de salud en los pacientes.

En segundo lugar, dado que los pacientes con mayor tiempo postrasplante son menos adherentes, es necesario implementar estrategias educativas sobre la importancia de su terapia. Dentro de ellas, se encuentra el reforzar su conducta en cada cita de control de seguimiento postrasplante. Además, se deben utilizar herramientas de medición de adherencia que incluyan al menos dos métodos, como la medición de niveles plasmáticos y cuestionarios autoinformados.

Por último, el estudio encontró una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que presentan dolor o malestar moderado y la adherencia, además de coincidir con otros estudios en que la presencia de angustia y depresión afecta a la adherencia. En este contexto, los pacientes deben mantener un seguimiento multiprofesional en el cual se controlen todas sus patologías para prevenir estos factores, que en la literatura se han descrito como factores de riesgo.

Conclusión

En este estudio un 41,4% de los pacientes no era adherente, siendo el olvido ocasional de la medicación la causa más importante. Por otro lado, los pacientes eran principalmente adultos, siendo los adherentes los de mayor edad, con una mediana de 65 años (58-67). Además, la muestra estaba compuesta por hombres en un 55,2%.

En relación con las variables clínicas, las enfermedades crónicas más prevalentes fueron la diabetes mellitus e hipertensión arterial. Si bien no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la adherencia ($p=0,274$ y $p=0,462$ respectivamente), más del 50% de la población estudiada presentaba estas patologías.

Aunque se reveló que el número de enfermedades crónicas podría ser un factor influyente en la adherencia ($p=0,017$), donde fue mayor en los adherentes, es necesario hacer un seguimiento riguroso de las patologías subyacentes en estos pacientes para estabilizar o mejorar su estado de salud. De esta manera, se puede prevenir la aparición de nuevas enfermedades y aumentar la conciencia de los pacientes sobre su condición.

El estudio mostró que el tiempo postrasplante influye en la adherencia ($p=0,033$), resultado que coincide con otras investigaciones donde se menciona como un factor de riesgo. Por lo tanto, el implementar más de un método para medir la adherencia, educar al paciente sobre su condición y la TIS, proporcionar herramientas de recordatorio y realizar controles de seguimiento rigurosos son estrategias claves para mejorar los resultados a largo plazo.

El inmunosupresor más utilizado fue tacrolimus, en un 79,3%. También, se observó que los pacientes adherentes presentaban una mediana menor en los niveles plasmáticos, según el tiempo postrasplante y la dosis total diaria. Por otro lado, hubo una alta variabilidad en

los niveles plasmáticos más recientes, incluso en las mismas dosis diarias, debido a factores propios del medicamento y de cada paciente. Además, algunos pacientes pudieron declararse adherentes, pero sus niveles plasmáticos no alcanzaron el rango terapéutico.

Respecto a la calidad de vida, la población no tenía problemas en las dimensiones de movilidad, cuidado personal y actividades cotidianas. Sin embargo, los pacientes no adherentes describieron estar moderadamente angustiados o deprimidos. También, tener algún dolor o malestar moderado influye sobre la adherencia significativamente. Y, los pacientes adherentes consideraron tener un mejor estado de salud, con una mediana de 90 (70-95).

Los resultados de este estudio destacan la importancia de abordar los factores que influyen en la adherencia a la TIS a través de estrategias de intervención multidisciplinarias. Además, identificar y tratar los factores que se consideren modificables permitirá mantener la adherencia a lo largo del seguimiento postrasplante, reduciendo el riesgo de rechazo del injerto. Por lo tanto, el actuar tempranamente beneficiará tanto al paciente como a los servicios de salud.

Referencias

1. Anatomy and Function of the Liver [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomy-and-function-of-the-liver-90-P06162>
2. Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Insuficiencia hepática - Trastornos del hígado y de la vesícula biliar. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-higado-y-de-la-vesicula-biliar/manifestaciones-clinicas-de-las-enfermedades-hepaticas/insuficiencia-hepatica>
3. Domino-liver transplantation: toward a safer and simpler technique in both donor and recipient | Updates in Surgery [Internet]. [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13304-020-00886-4>
4. Trasplante hepático. [Internet]. [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.sociedaddetrasplante.cl/portal/guias_clinicas/9_hepatico.pdf
5. Dababneh Y, Mousa OY. Liver Transplantation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559161/>
6. Core Concepts - Referral for Liver Transplantation - Management of Cirrhosis-Related Complications - Hepatitis C Online [Internet]. [citado 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/management-cirrhosis-related-complications/liver-transplantation-referral/core-concept/all#indications-liver-transplantation>

7. Mehta NN, Bojanapu S. Indication and Contraindications for Liver Transplantation. En: Vohra V, Gupta N, Jolly AS, Bhalotra S, editores. Peri-operative Anesthetic Management in Liver Transplantation [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2023 [citado 10 de abril de 2024]. p. 95–104. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-19-6045-1_7
8. summary [Internet]. GODT. [citado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.transplant-observatory.org/summary/>
9. Uribe M. M, González G. G, Paravic R. N, Uribe M. M, González G. G, Paravic R. N. Trasplante hepático en Chile: pasado, presente y futuro. Rev Cir [Internet]. octubre de 2020 [citado 16 de junio de 2024];72(5):482–91. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2452-45492020000500482&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Lladó DL, Torra DRC. REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO. 2022
11. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver - American Journal of Transplantation [Internet]. [citado 10 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.amitransplant.org/article/S1600-6135\(24\)00079-0/fulltext#qr74](https://www.amitransplant.org/article/S1600-6135(24)00079-0/fulltext#qr74)
12. Benítez C, Wolff R. Current Status and Future Challenges of Liver Transplantation Programs in Chile. Liver Transpl [Internet]. diciembre de 2018 [citado 15 de abril de 2024];24(12):1757-61. Disponible en: <https://journals.lww.com/01445473-201812000-00018>

13. Main factors influencing long-term outcomes of liver transplantation in 2022 [Internet]. [citado 15 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.wignet.com/1948-5182/full/v15/i3/321.htm>
14. libro_ADHERENCIA.pdf [Internet]. [citado 15 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf
15. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];46–47:101681. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691820300160>
16. Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. Int J Clin Pharm [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 3 de mayo de 2024];36(1):4–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9856-y>
17. Verma M, Zaki R, Sadeh J, Knorr JP, Gallagher M, Parsikia A, et al. Improved Medication Adherence with the Use of Extended-Release Tacrolimus in Liver Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Transplant [Internet]. 4 de enero de 2023 [citado 3 de mayo de 2024];2023:7915781. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9833930/>
18. REDCap [Internet]. [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://redcap.med.uchile.cl/redcap/>
19. Thompson W, McDonald EG. Polypharmacy and Deprescribing in Older Adults. Annu Rev Med [Internet]. 29 de enero de 2024 [citado 16 de mayo de 2024];75(Volume 75,

2024):113–27. Disponible en:
<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-med-070822-101947>

20. Calidad de vida relacionada a la salud (HR-Qol) en población general. [Internet]. [citado 16 de mayo de 2024]. Disponible en:
https://www.superdesalud.gob.cl/documentacion/666/articles-3818_recurso_1.pdf

21. Colmenero J, Gastaca M, Martínez-Alarcón L, Soria C, Lázaro E, Plasencia I. Risk Factors for Non-Adherence to Medication for Liver Transplant Patients: An Umbrella Review. *J Clin Med* [Internet]. 18 de abril de 2024 [citado 16 de mayo de 2024];13(8):2348. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11051511/>

22. Shafiekhani M, Shahabinezhad F, Tavakoli Z, Tarakmeh T, Haem E, Sari N, et al. Quality of life associated with immunosuppressant treatment adherence in liver transplant recipients: A cross-sectional study. *Front Pharmacol* [Internet]. 24 de febrero de 2023 [citado 20 de mayo de 2024];14. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1051350/full>

23. Argüeso-Gómez L, Rodrigo-Calabia E, Pelayo-Alonso R, de Cos-Cossío MÁ, Argüeso-Gómez L, Rodrigo-Calabia E, et al. Adherencia al tratamiento en pacientes con trasplante renal y su relación con los niveles plasmáticos de inmunosupresores. *Enferm Nefrológica* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 20 de mayo de 2024];26(4):344–50. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2254-28842023000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

24. Hartono JL, Koh T, Lee GH, Tan PS, Muthiah M, Aw MM, et al. Predictors of Non-adherence to Immunosuppressive Therapy in Asian Liver Transplant Recipients. *Transplant*

Proc [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 20 de mayo de 2024];49(6):1419–24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134517303093>

25. Transplantation [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2017/04002/practical_recommendations_for_long_term_management.1.aspx

26. Leven EA, Annunziato R, Helcer J, Lieber SR, Knight CS, Wlodarkiewicz C, et al. Medication adherence and rejection rates in older versus younger adult liver transplant recipients. Clin Transplant [Internet]. 3 de mayo de 2017 [citado 5 de junio de 2024];31(6):10.1111/ctr.12981. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5485915/>

27. Calzado R, Rocío M. La adherencia terapéutica en el paciente trasplantado renal. Enferm Nefrológica [Internet]. diciembre de 2013 [citado 5 de junio de 2024];16(4):258–70. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2254-28842013000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

28. Jones LS, Serper M. Medication non-adherence among liver transplant recipients. Curr Hepatol Rep [Internet]. 24 de octubre de 2020 [citado 5 de junio de 2024];19(4):327. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8011544/>

29. The prevalence, risk factors, and outcomes of medication trade-offs in kidney and liver transplant recipients: a pilot study. [citado 6 de junio de 2024]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.13098>

30. Zachciał J, Uchmanowicz I, Krajewska M, Banasik M. Adherence to Immunosuppressive Therapies after Kidney Transplantation from a Biopsychosocial

Perspective: A Cross-Sectional Study. J Clin Med [Internet]. 2 de marzo de 2022 [citado 10 de junio de 2024];11(5):1381. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8910970/>

31. Tatoğlu N, Karayurt O, Öğce F. Factors Affecting Adherence of Recipients to Immunosuppressive Therapy after Liver and Kidney Transplantation. J Educ Res Nurs [Internet]. 13 de marzo de 2023 [citado 10 de junio de 2024];20(1):20–7. Disponible en: https://jaq.journalagent.com/jern/pdfs/JERN_20_1_20_27.pdf

32. Kelly M, McCarthy S, Sahm LJ. Knowledge, attitudes and beliefs of patients and carers regarding medication adherence: a review of qualitative literature. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 10 de junio de 2024];70(12):1423–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1761-3>

33. Jain M, Venkataraman J, Reddy MS, Rela M. Determinants of Medication Adherence in Liver Transplant Recipients. J Clin Exp Hepatol [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 16 de junio de 2024];9(6):676–83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0973688319300647>

34. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology [Internet]. diciembre de 2023 [citado 22 de junio de 2024];78(6):1966. Disponible en: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/12000/a_multisociety_delphi_consensus_statement_on_new.28.aspx

35. Gómez Lagos R. Recomendaciones para la cuantificación de inmunosupresores en el monitoreo de drogas terapéuticas [Internet]. DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA; 2017. [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en:

<https://www.ispch.cl/sites/default/files/Recomendaciones%20para%20la%20cuantificaci%C3%B3n%20de%20inmunosupresores.pdf>

36. Retrospective Analysis of Tacrolimus Inpatient Variability as a Measure of Medication Adherence - PMC [Internet]. [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8209833/>

37. Kostalova B, Mala-Ladova K, Sulkova SD, Denhaerynck K, Geest SD, Maly J. Comparison of different methods to assess tacrolimus concentration intra-patient variability as potential marker of medication non-adherence. *Front Pharmacol* [Internet]. 13 de octubre de 2022 [citado 4 de julio de 2024];13:973564. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9609782/>

38. Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Mohammadpour AH, Shamsara J. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. diciembre de 2011 [citado 7 de julio de 2024];14(6):485. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3586862/>

39. Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant* [Internet]. 2012 [citado 8 de julio de 2024];26(2):369–76. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0012.2011.01544.x>

Anexos

Anexo I

Encuesta sociodemográfica

Proyecto de investigación: "Estudio transversal en pacientes postrasplante hepático sobre la adherencia a la terapia inmunosupresora y posibles factores que influyen en ella"

Previsión de salud	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Fonasa<input type="radio"/> Isapre<input type="radio"/> Otro
Gasto en medicamentos (qué % del ingreso mensual lo destina a ello)	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> < 3%<input type="radio"/> 3 – 10%<input type="radio"/> 11 – 20%<input type="radio"/> > 20%
Núcleo familiar (con quién vive)	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Solo<input type="radio"/> En familiar<input type="radio"/> En pareja<input type="radio"/> Con amigos<input type="radio"/> Otro
Nivel educacional	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Sin educación formal<input type="radio"/> Educación Básica<input type="radio"/> Educación Media<input type="radio"/> Educación Superior
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Diabetes Mellitus<input type="radio"/> Hipertensión arterial<input type="radio"/> Dislipidemia<input type="radio"/> Hipotiroidismo<input type="radio"/> Enfermedad cardiovascular<input type="radio"/> Asma<input type="radio"/> EPOC<input type="radio"/> Otra<input type="radio"/> Ninguna
Número de fármacos de uso habitual (<i>todos los medicamentos que utiliza al momento de la encuesta, sin incluir los de la terapia inmunosupresora</i>)	

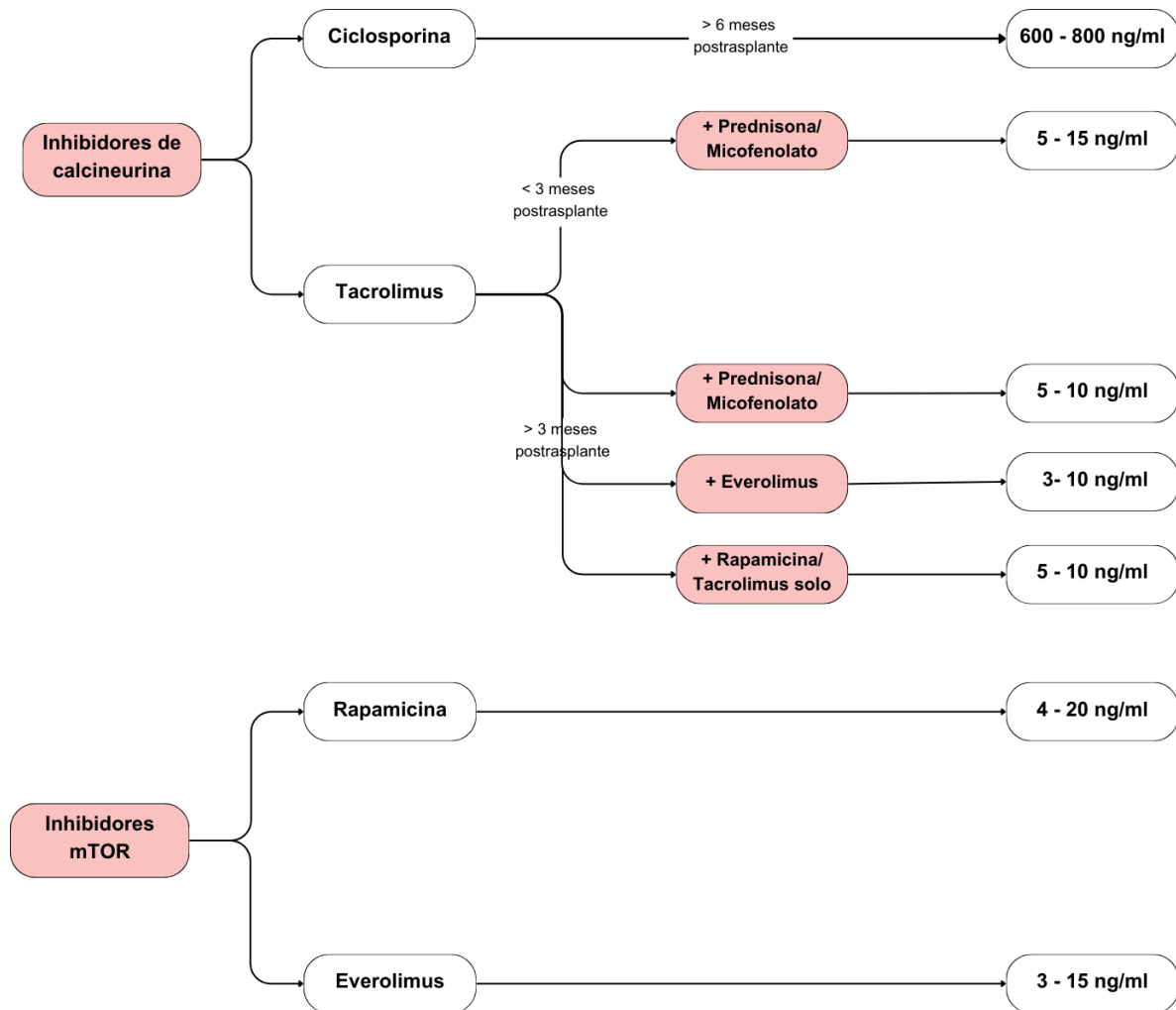
15-11-2023



Versión 1.0, fechado 24 de octubre de 2023.

Anexo II

Rangos terapéuticos de medicamentos inmunosupresores (35)



Anexo III

ID Encuesta
Fecha __/__/____

Cuestionario sobre la calidad de vida relacionada al estado de salud EQ-5D

El presente cuestionario tiene como objetivo medir su calidad de vida asociada al estado de salud en el que usted considere se encuentra justo en el día de hoy. Escoja las afirmaciones que mejor describen su estado de salud actual. Se recuerda que las respuestas son confidenciales.

SISTEMA DESCRIPTIVO

Movilidad

No tengo problemas para caminar	
Tengo algunos problemas para caminar	
Tengo que estar en cama	

Cuidado Personal

No tengo problemas con mi cuidado personal	
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo	
Soy incapaz de lavarme o vestirme solo	

Actividades cotidianas (trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

No tengo problemas para realizar mi actividades habituales	
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades habituales	
Soy incapaz de realizar mis actividades habituales	

Dolor/Malestar

No tengo dolor ni malestar	
Tengo un dolor o malestar moderado	
Tengo mucho dolor o malestar	

Angustia/Depresión

No estoy angustiado o deprimido	
Estoy moderadamente angustiado o deprimido	
Estoy muy angustiado o deprimido	

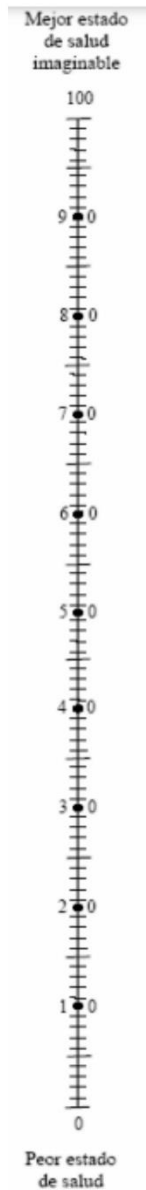


ID Encuesta
Fecha ___/___/_____

ESCALA DE VALORACIÓN ANALÓGICA

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud se ha dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Indique en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy. Por favor identifique el punto que en su opinión indique mejor su estado de salud actual.



15-11-2023



. Versión 1.0 Fecha: 03. Mayo.2019

Página 2 de 2

Anexo IV

CERTIFICADO N° 1393/23

La Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica, certifica que el Proyecto que se individualiza a continuación fue revisado y aprobado en todas las instancias pertinentes según la normativa interna que rige en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Título del Proyecto:

“Estudio transversal en pacientes postrasplante hepático sobre la adherencia a la terapia inmunosupresora y posibles factores que influyen en ella”.

N° Interno OAIC: 1393/23

Clasificación Interna OAIC: Tipo II

Investigadora Principal:

Carol Roa Paredes
Estudiante de química y farmacia, Sección Gastroenterología

Investigadora Responsable HCUCH:

EU. Daniela Simian
Sección de Gastroenterología

Financiamiento: sin financiamiento.

Código Convenio (para realizar exámenes con pago al HCUCH): No aplica

Otros Antecedentes:

1. El objetivo de este proyecto es evaluar la adherencia a la terapia inmunosupresora y los factores que puedan influir en ella, en pacientes trasplantados hepáticos que se atienden en el Hospital Clínico Universidad de Chile.
2. Proyecto aprobado por el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico, a través del Acta de Aprobación N° 76 del 15 de noviembre 2023.
3. Resolución exenta, según lo dispuesto en la Ley 20.120 del año 2006, de delegación de funciones para firma de consentimientos informados.
4. Carta de Aprobación de la Dirección General del Hospital Clínico, para la ejecución de este proyecto, con fecha noviembre 2023.
5. Proyecto no generará ingresos por overhead al Hospital.


XIMENA ESPINOZA N.
COORDINADORA EJECUTIVA
OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACION CLINICA



XEN
Santiago, 6 de diciembre de 2023

Anexo V



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Estudio transversal en pacientes post-trasplante hepático sobre la adherencia a la terapia inmunosupresora y posibles factores que influyen en ella”

Investigador responsable:

Daniela Simian, Enfermera de Investigación, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Mail: dsimian@hcuuch.cl. Teléfono: 22978 9382

Carol Roa, Interna Química y Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Mail: carol.roa@ug.uchile.cl

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación que se está realizando en el la Sección de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

Introducción: La tasa de trasplante hepático ha aumentado en el último tiempo, y con ello también la supervivencia y el buen pronóstico. Es de vital importancia las estrategias aplicadas para obtener buenos resultados, siendo la más importante la terapia inmunosupresora. La adherencia a la terapia es esencial para mantener un buen pronóstico y existen muchos factores que pueden influir en ella.

Objetivo: Evaluar la adherencia a la terapia inmunosupresora y los factores que puedan influir en ella, en pacientes trasplantados hepáticos, atendidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile.

Procedimientos: Si Ud. acepta participar en este estudio, le solicitaremos responder una encuesta con información sociodemográfica y clínica relevantes para el seguimiento de su enfermedad, una encuesta de adherencia a tratamiento inmunosupresor (SMAQ) y una encuesta de calidad de vida (EQD5). Además le solicitaremos acceder a su historial clínico en HCUCH para obtener información respecto a la terapia inmunosupresora y niveles de fármacos. Las encuestas le tomarán aproximadamente 15 minutos en responder.

Riesgos y beneficios: Su participación en este proyecto de investigación no conllevará riesgos para Ud. Este estudio no tendrá un beneficio directo para usted. Su participación podría aportar al conocimiento acerca de la terapia inmunosupresora en pacientes post-trasplante hepático.

Costos: Su participación no le representará gastos adicionales.

Alternativas: Si Ud. decide no participar en esta investigación recibirá la atención habitual.

Compensación: Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Se utilizará la plataforma REDCap®, que cumple con estándares de seguridad estrictos, que aseguran los datos entregados por usted. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Voluntariedad y Revocación: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador (mediante un formulario de revocación del



15-11-2023

Versión 1.0 (24.10.2023)

Página 1 de 3

Anexo VI

Esquemas de terapia inmunosupresora

¿Es adherente?	n (%)	n (%)	n (%)	Valor p
	Adherente 17 (58,6)	No adherente 12 (41,4)	Total 29 (100)	
Esquema inmunosupresor				
Ciclosporina/Micofenolato/Everolimus	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	0,882
Ciclosporina/Prednisona/Rapamicina	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	
Ciclosporina/Micofenolato	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,5)	
Ciclosporina/Prednisona	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	
Micofenolato/Everolimus	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,5)	
Prednisona/Everolimus	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,5)	
Tacrolimus	2 (11,8)	2 (16,7)	4 (13,8)	
Tacrolimus/Everolimus	2 (11,8)	1 (8,3)	3 (10,3)	
Tacrolimus/Micofenolato	4 (23,5)	2 (16,7)	6 (20,7)	
Tacrolimus/Prednisona/Everolimus	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,5)	
Tacrolimus/Prednisona/Micofenolato	5 (29,4)	3 (25)	8 (27,6)	
Tacrolimus/Rapamicina	0 (0)	1 (8,3)	1 (3,5)	