

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



ESTUDIO SOBRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON MESILATO DE  
IMATINIB EN EL HOSPITAL MEDICO QUIRURGICO – ONCOLOGICO DEL  
INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL (ISSS)

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

GRACIA MARIA PEREZ MARTINEZ  
LAURA MARIELOS VARGAS AGUILAR

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN QUIMICA EN FARMACIA

DICIEMBRE 2020

SAN SALVADOR, EL SALVADOR CENTRO AMERICA

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIO GENERAL**

MAESTRO. FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

**SECRETARIA**

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

## **DIRECCION DE PROCESO DE GRADUACION**

### **DIRECTORA GENERAL**

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

### **TRIBUNAL CALIFICADOR**

### **ASESORAS DE AREA EN: SALUD PÚBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA**

Licda. Reina Maribel Galdámez

Licda. Roxana María Miranda de Quintanilla.

### **DOCENTES ASESORES**

Lic. Francisco Remberto Mixco López.

Lic. Jaime Aramis Serpas Escobar

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios todopoderoso por darnos la oportunidad de alcanzar una de las metas en nuestra vida académica, por darnos la sabiduría para seguir adelante y superar los obstáculos que se nos presentaron en el camino.

A los docentes asesores Lic. Francisco Remberto Mixco por su guía, apoyo, tiempo, dedicación en el ordenamiento de ideas necesarias para la elaboración y estructuración de nuestro trabajo de graduación, por su paciencia para compartir su conocimiento y experiencia con el fin de formar en nosotras profesionales con calidad humana y comprometidas con el ejercicio profesional.

Al Lic. Jaime Serpas por su apoyo para poder llevar a cabo el desarrollo de la investigación.

A las Licenciadas: Lorena Medrano, Jenny de Rivera, Leyden Ramírez, y Carlita, por apoyarnos en la recopilación de información, y material para el desarrollo de nuestra investigación.

Al tribunal calificador, MSc. Cecilia Haydee Gallardo, Licda. Reina Maribel Galdámez, Licda. Roxana Miranda de Quintanilla por su apoyo e interés profesional para la conclusión del mismo.

A nuestras familias por el apoyo y paciencia a lo largo de toda la carrera académica y el trabajo de graduación.

A TODAS LAS PERSONAS QUE DE UNA U OTRA MANERA NOS  
BRINDARON SU APOYO EN TODO MOMENTO GRACIAS.

Gracia y Laura

## DEDICATORIA

Principalmente a **Dios** por todas las bendiciones recibidas durante este caminar, y haberme permitido seguir adelante para alcanzar una de las mayores metas de mi vida.

A mis padres **Jesús Martínez** y **Gabriel Pérez** por su amor, apoyo, esfuerzo, dedicación y confianza incondicional que siempre me han brindado a lo largo de mi carrera y de mi vida; por su ejemplo de perseverancia en que podemos lograr todo lo propuesto.

A mis hermanos **Fátima** y **Gabriel** que me han acompañado en todo momento dándome siempre ánimo para seguir adelante, brindándome su amor, apoyo, confianza entre sonrisas y regaños, pero siempre estando para mí cuando los necesite.

Y al resto de la familia que son personas especiales en mi vida de los cuales siempre recibí apoyo y consejos cuando más lo necesité, y en especial a la mujer que, con su ejemplo de sabiduría, valentía y fé me demostró que todo era posible, y ahora desde el cielo abuelita **Francisca Pacheco**.

A mis amigas/o por todos los momentos que pasamos juntos, por sus palabras de apoyo y por soportar mis buenos y malos ratos; gracias: Daysi, Fátima, Johanna, Karen, Krissia, Laura, Margarita, Mirella, Sandra, Sonia y Mario Rivas.

Y finalmente a todos los compañeros de trabajo que de una u otra manera me brindaron su apoyo y comprensión para finalizar este propósito.

Gracia María Pérez Martínez.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo de graduación a Dios todo Poderoso, por Guiar y bendecir cada día de mi vida, por ayudarme a superar los obstáculos que se presentaron durante este proceso para poder culminar mi carrera profesional y por enseñarme que sus tiempos; son tiempos perfectos y que todo lo que se quiere tiene su tiempo y hora.

A mis padres, pero en especial, al ángel que Dios me mando como madre Ada Aguilar, por el gran amor y la devoción que siempre me ha mostrado, por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me ha dado, por tener siempre la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, gracias por creer en mí y estar conmigo siempre.

A mis tías Xenia Aguilar, Xiomara Aguilar y en especial a Claudia Aguilar porque a pesar de la distancia me apoyaron en momentos difíciles, gracias por creer en mí.

A mis amigas/os: Daysi, Fátima, Johanna, Karen, Kriss, Gracia, Mirella, Sandra, Sonia, Lorena, Jenny, Leyden, Marlon, Carlos, Geovanny, Roberto, gracias por todos los momentos buenos y malos, por sus consejos, por su apoyo, por creer en mí, por soportar mi mal carácter, por todo esto y más; los quiero mucho.

Finalmente agradecer a todos los que de una o de otra forma colaboraron con la realización de este estudio.

Laura Marielos Vargas Aguilar

## INDICE GENERAL

Resumen

### Capítulo I

1.0 Introduccion xxi

### Capítulo II

2.0 Objetivos

### Capítulo III

3.0 Marco Teórico 26

3.1. Generalidades del Hospital Medico Quirurgico-Oncologia del Instituto  
Salvadoreño del Seguro Social. 26

3.2. Generalidades de la Leucemia Mieloide Crónica 26

3.2.1. Historia natural 26

3.2.2. Leucemia Mieloide Crónica 27

3.2.2.1. Definición 27

3.2.3. Factores pronósticos en Leucemia Mieloide Crónica. 28

3.3. Manejo del Paciente con Leucemia Mieloide Crónica en Hospital Médico  
Quirúrgico – Oncología. 30

3.3.1. Historia clínica y examen físico completo. 30

3.3.2. Estudios clínicos: 30

3.3.3. Criterios de diagnóstico.	31
3.3.4. Tratamiento	32
3.3.5. Medición de la respuesta al tratamiento	45
3.3.5.1. Criterios de respuesta según el servicio de hematología del HMQ-O	48
3.4. Adherencia	52
3.4.1. Métodos para valorar la adherencia	57
<b>Capítulo IV</b>	
4.0 Diseño Metodológico	61
4.1. Tipo de Estudio	61
4.2. Investigación bibliográfica	61
4.3. Investigación de campo	62
4.3.1. Universo	62
4.3.2. Muestra	62
4.3.3. Criterios de selección	62
4.4. Variables que fueron medidas	63
4.4.1. Métodos e instrumentos de recolección de datos.	65



## Capítulo V

5.0 Resultados y Discusion de Resultados	68
5.1. Identificación de las características basales de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib de 600 mg.	68
5.1.1. Distribución de la muestra en estudio según sexo.	68
5.1.2. Distribución de la muestra según los rangos de edad	69
5.1.3. Tiempo de los pacientes de haber sido diagnostico con Leucemia Mieloide Crónica y estar usando Mesilato de Imatinib en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncología del ISSS.	71
5.1.4. Aplicación del Test Morisky-Green	72
5.1.5. Tasa de posesión de medicamento Mesilato de Imatinib 600 mg, de los pacientes con leucemia mieloide crónica en la farmacia del Hospital Médico Quirúrgico – Oncología del ISSS, en el periodo en estudio.	74
5.1.6. Porcentaje de pacientes según medición de cumplimiento a través del biomarcador molecular BCR-ABL (respuesta molecular).	79
5.2. Conocimiento de los pacientes en estudio sobre el medicamento que usan: Mesilato de Imatinib.	85

5.3. Reconocer los problemas relacionados a la medicación  
del Mesilato de Imatinib en pacientes con Leucemia mieloide  
crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib 600 mg.

88

## **Capítulo VI**

6.0 Conclusiones

## **Capítulo VII**

7.0 Recomendaciones

Bibliografía

Glosario

Anexos

## ABREVIATURAS

ATP:	Adenosina Trifosfato
C.B:	Crisis Blástica.
Dx:	Diagnostico
F.A:	Fase Acelerada.
F.C:	Fase Crónica
GB:	Glóbulos Blancos
HMQ-O:	Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico.
FN- $\alpha$ :	Interferón Alfa
ISSS:	Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
ITK:	Inhibidor de la Tirosina Quinasa o Cinasa
LMC Ph+:	Leucemia Mieloide Crónica con Cromosoma Filadelfia positivo.
LMC:	Leucemia Mieloide Crónica.
MO:	Medula Ósea
MPR:	Tasa de Posesión de Medicación
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
Ph+:	Cromosoma Filadelfia positivo
PRM:	Problemas Relacionados al Medicamento.
RC:	Respuesta Citogenética
RH:	Respuesta Hematológica
RHC:	Respuesta Hematológica Completa
RM4:	Respuesta Molecular Profunda
RMC:	Respuesta Molecular Completa
RMM:	Respuesta Molecular Mayor
SAFISS:	Sistema Administrativo Financiero del Instituto Salvadoreño del Seguro Social
SP:	Sangre Periférica
TMO:	Trasplante de Medula Ósea

## INDICE DE CUADROS

<b>CUADRO N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Variables con sus indicadores.	63
2	Métodos para determinar adherencia.	72
3	Test para dar por cumplidor a un paciente	73
4	Resultados de Test de Conocimiento.	85

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°		Pág. N°
1	Mecanismo de acción	34
2	Respuesta hematológica	45
3	Respuesta citogenética.	46
4	Respuesta molecular	47
5	Enfermedad indetectable	48
6	Criterios de respuesta según Novartis Oncology.	48
7	Algoritmo de Tratamiento con Imatinib a los 3 meses.	50
8	Algoritmo de Tratamiento con Imatinib a los 6 meses.	51
9	Algoritmo de Tratamiento con Imatinib a los 12 meses.	51
10	Algoritmo de Tratamiento con Imatinib a los 18 meses.	52
11	Distribución porcentual según sexo de los pacientes prescritos con Mesilato de Imatinib 600 mg.	69
12	Relación de hombres y mujeres que se encuentran en cada uno de los rangos de edad en HMQ-O del ISSS diagnosticados con LMC.	70
13	Distribución según el tiempo de diagnóstico de los pacientes prescritos con Mesilato de Imatinib 600 mg.	71

14	Resultados test de Morisky Green de los pacientes entrevistados en el estudio.	74
15	Gráfico muestra el porcentaje y la frecuencia de puntualidad de los pacientes en estudio.	78
16	Respuesta hematológica.	80
17	Respuesta citogenética.	81
18	Respuesta molecular.	81
19	Enfermedad indetectable.	82
20	Respuesta molecular en escala internacional para la LMC	83
21	Gráfico de los diferentes %BCR-ABL obtenidos de los 25 pacientes que toman Mesilato de Imatinib 600mg.	84

## INDICE DE TABLAS

TABLA N°		Pág. N°
1	Fases de la Leucemia Mieloide Crónica	28
2	Cuadro de modelo de factores pronóstico LMC	29
3	Criterio de diagnóstico	31
4	Efectos secundarios de Mesilato de Imatinib	39
5	Criterios de Respuesta	49
6	Distribución según sexo de los pacientes participantes en el estudio, que toman Mesilato de Imatinib de 600 mg Hospital Médico-Quirúrgico Oncológico del ISSS.	68
7	Distribución por grupos de edades de los pacientes que usaron Mesilato de Imatinib de 600 mg. Período octubre-diciembre 2018 en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncológico del ISSS.	69
8	Tiempo de diagnóstico de los pacientes en estudio.	71
9	Resultado de la aplicación Test de Morisky-Green a pacientes que usas Mesilato de Imatinib 600 mg en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncológico del ISSS.	73
10	Resultado del cumplimiento terapéutico según test de Morisky-Green.	73
11	Registro de dispensaciones de farmacia de octubre a diciembre de 2018.	77
12	Registro de dispensación en farmacia, según SAFISSS	78
13	Datos del %BCR-ABL obtenidos a través del examen PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)	84
14	Problemas relacionados al medicamento.	89

## INDICE DE ANEXOS

### ANEXO N°

- 1 Formato del Test de Morisky-Green-Levine
- 2 Test de conocimiento del tratamiento con Imatinib.
- 3 Registro de dispensación SAFISS
- 4 Receta de dispensación.
- 5 Examen clínico BCR-ABL
- 6 Clasificación de datos.
- 7 Cuadro de recolección de datos
- 8 Test de Morisky-Green-Levine aplicado
- 9 Test de conocimiento del tratamiento con Imatinib aplicado.
- 10 Examen clínico con BCR-ABL indetectable
- 11 Guía de manejo de LMC en el servicio de hematológico
- 12 Entrevista de pacientes año 2018
- 13 Formato de carta de entrega de copia del trabajo de graduación



## **RESUMEN**

## RESUMEN

La finalidad del presente trabajo fue conocer la adherencia farmacoterapéutica del tratamiento con Mesilato de Imatinib, de los pacientes del HMQ-O del ISSS ya que, una vez diagnosticado el paciente, el cumplimiento del tratamiento queda bajo su responsabilidad y el no cumplimiento de la dosificación prescrita imposibilita alcanzar la meta terapéutica. La Leucemia Mieloide Crónica es una enfermedad incurable, por lo que mantener los valores del gen BCR-ABL (este se encuentra en los pacientes con LMC y también es un marcador biológico que se utiliza para determinar la respuesta del cuerpo al tratamiento) en valores indetectables no es señal de curación, sino que, es tener controlada la enfermedad ya que; el paciente es cumplidor. Así que, las interrupciones del medicamento dan por resultado que haya fluctuaciones en los valores del gen BCR-ABL, señal de incumplimiento por parte del paciente; el olvido, la omisión de dosis afecta la concentración efectiva del medicamento, dando lugar a que los valores de BCR-ABL aumenten, y cuando esto sucede de manera continua, es que da lugar a tolerancia al medicamento y la dosis-pauta. Se estudió una muestra constituida por 25 pacientes con Leucemia Mieloide Crónica y en tratamiento de primera línea con Mesilato de Imatinib en dosis de 600 mg, (1 tableta de 400 mg + 2 tabletas de 100 mg por día) en los meses de octubre a diciembre del año 2018. La medición de la adherencia se logra a través de la aplicación de varios instrumentos, entre ellos Test de Morisky Green, test de conocimiento, revisión de tabulador del sistema Administrativo Financiero del ISSS y revisión de expedientes clínicos de los pacientes de la muestra para conocer sus valores del BCR-ABL. Estos instrumentos combinados permitieron establecer la adherencia de los pacientes, obteniendo como resultado que un 32 % de pacientes son adherentes por lo que existe un riesgo que los no adherentes pasen a tratamiento de segunda línea; por lo que es importante promover la atención farmacéutica para contribuir a la prevención y disminución de los pacientes de riesgo.

**CAPÍTULO I**  
**INTRODUCCION**

## INTRODUCCION

Uno de los roles más importantes del Químico Farmacéutico, es el relacionado con promover el uso racional de los medicamentos y esto con el objetivo que, en pacientes con enfermedades crónicas se promueva la adherencia farmacoterapéutica. Siendo el objeto de este trabajo destacar el papel de la dispensación como herramienta básica para lograr el uso adecuado de los medicamentos.

La adherencia es un fenómeno complejo, que está condicionado por múltiples factores de diversa naturaleza. Sin embargo, es un comportamiento humano, modulado por componentes subjetivos, y es por ello que fue comprendido, abordado e investigado.

Los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica son pacientes crónicos, sin embargo, es una enfermedad que medicamente es capaz de controlarse y dar un buen pronóstico de vida, siempre y cuando se cumpla con la medicación que en este caso es el Mesilato de Imatinib, el cual es inhibidor de la Cinasa, actúa al bloquear la acción de la proteína anormal que les indica a las células cancerosas que deben multiplicarse; Pero, al omitir la dosis el medicamento no cumple su función. Se realizó una investigación cuantitativa, observacional y descriptiva, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con tratamiento en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en los meses de octubre a diciembre del año 2018., se detectó que 32% pacientes no conocen su enfermedad y la acción del medicamento, un 20%, no toman la dosis tal como está prescrito, 20% pacientes presentan impuntualidad en el retiro de medicamentos y 68% de pacientes están por arriba del valor esperado del indicador BCR-ABL. La característica metodológica de este estudio permitió que en esta muestra de pacientes se aplicaran cuatro instrumentos, que en su conjunto permitió calificar la cantidad de adherentes al

tratamiento con Mesilato de Imatinib; La obtención de datos fue abordando a los pacientes que retiraron Mesilato de Imatinib, explicándoles sobre el estudio y solicitando su consentimiento informado.

El servicio de farmacia se limita a realizar la entrega de dicho medicamento y hacer los recortes cuando hay impuntualidad en el retiro del mismo; sin embargo la responsabilidad de la dispensación de un tratamiento farmacológico, van más allá de la simple entrega, implica que debe garantizar la efectividad y seguridad de la farmacoterapia descrita lo que significa que se necesita implementar estrategias que contribuyan al uso adecuado y eficiente de los medicamentos; siendo el profesional farmacéutico el personal capacitado e indicado para brindar una óptima atención farmacéutica.

## **CAPÍTULO II**

### **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL:**

- 2.1.1 Estudio sobre adherencia al tratamiento con Mesilato de Imatinib 600 mg en el Hospital Médico Quirúrgico- Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS).

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 2.2.1 Identificar las características basales de los pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib 600 mg.
- 2.2.2 Determinar el conocimiento de la medicación por parte del paciente diagnosticado con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib 600 mg.
- 2.2.3 Reconocer los Problemas Relacionados a la Medicación del Mesilato de Imatinib de los pacientes con Leucemia mieloide crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib 600 mg.
- 2.2.4 Presentar los resultados de la investigación al jefe de farmacia y al área responsable de dispensar el medicamento de los pacientes prescritos con Mesilato de Imatinib en el Hospital Médico Quirúrgico – Oncología del ISSS.

**CAPÍTULO III**  
**MARCO TEÓRICO**



## MARCO TEÓRICO

### 3.1. GENERALIDADES DEL HOSPITAL MEDICO QUIRURGICO-ONCOLOGIA DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL.

El Instituto Salvadoreño Seguro Social a través del hospital médico quirúrgico y oncológico, atiende a los pacientes con los diagnósticos y tratamientos de los distintos tipos de cáncer. Posee 66 camas para hospitalización, y atiende a pacientes ambulatorios en la consulta externa para la aplicación de quimioterapia, también se brindan los servicios de cirugía oncológica, radioterapia y braquiterapia de alta tasa.

Además, cuenta con la Clínica de Atención Inmediata (CAI), que atiende a pacientes hemato-oncológicos de primera vez, y paciente subsecuente con complicaciones menores, inherentes a su enfermedad o derivados de su tratamiento oncológico. <sup>(24)</sup>

### 3.2. GENERALIDADES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

#### 3.2.1. Historia natural

Característicamente, la LMC es una enfermedad bifásica o trifásica, presentándose en la mayoría de los pacientes en la fase “crónica” (FC), que dura típicamente 3-6 años. La historia natural de la LMC implica una progresión espontánea hacia una fase más “avanzada”, término que incluye fase de “aceleración” y “crisis blástica”. Aproximadamente la mitad de los pacientes en fase crónica se "transforman" directamente en crisis blástica, y el resto lo hacen después de un período intermedio de fase de aceleración de duración variable. En la enfermedad avanzada, las células de LMC fracasan en la maduración y, cuando ocurre la crisis blástica, las células predominantes en sangre y médula se parecen a mieloblastos (transformación blástica mieloide) o linfoblastos (transformación blástica linfoide) hallados en pacientes con leucemias agudas. <sup>(22)</sup>

## **3.2.2. Leucemia Mieloide Crónica**

### **3.2.2.1. Definición**

La leucemia mieloide crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotentes encuadrada según la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Desde el punto de vista evolutivo, la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es típicamente escalonado; un periodo de cronicidad comúnmente conocido como:

Fase Crónica (FC): cuya evolución desde el diagnóstico se mide en años; los síntomas pueden ser: fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia (Asintomático o Sintomático).

Crisis Blástica (CB): periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento, entre los síntomas que presenta esta fase están: fiebre, dolor óseo, hemorragia y sudoración excesiva, siendo poco frecuente el dolor esplénico debido al infarto esplénico.

Esta crisis blástica está precedida en muchas ocasiones por un periodo conocido como fase acelerada.

Fase Acelerada (FA): con reflejo clínico de fase blástica, pero sin aumento importante de blastos en sangre periférica y médula ósea síntomas: fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos, esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento. <sup>(21), (13)</sup>

**Tabla N° 1.** Modelos de sistemas de pronósticos de LMC. <sup>(13)</sup>

Fase Crónica (FC)	Fase Blástica (FB)	Fase Acelerada (FA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastos en sangre periférica (SP) &lt; del 5%</li> <li>- Basófilos &lt; del 20%</li> <li>- Blastos + promielocitos &lt; 30%</li> <li>- Plaquetas &gt; 100,00</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastos ≥ al 20% en sangre periférica (SP) o medula ósea (MO)</li> <li>- Proliferación de blastos extramedular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastos en SP, 10-19% y de 10-19% en MO en células nucleadas de línea blanca.</li> <li>- Basófilos en SP ≥ 20%</li> <li>- Trombocitopenia ≤10,000 no relacionados con el tx, o persistencia de trombocitosis &gt; 1millon que no responde a tx.</li> </ul>

### 3.2.3. Factores pronósticos en Leucemia Mieloide Crónica.

Actualmente se cuenta con dos sistemas:

El sistema pronóstico de Sokal, que considera la edad, el tamaño del bazo y las cifras de plaquetas y de blastos, fue utilizado con tratamientos basados en quimioterapia.

El sistema Euro, que además de estos cuatro factores incluía las cifras de eosinófilos y basófilos, fue utilizado con el tratamiento con interferón alfa recombinante.

Ambos sistemas clasifican los pacientes en tres grupos pronósticos de bajo, intermedio y alto riesgo.

Estos sistemas también se utilizaban para calcular la probabilidad de supervivencia en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea y también se consideran útiles para estimar la eficacia de los tratamientos más

utilizados en la actualidad, los inhibidores del oncogén BCR-ABL, que han permitido que los pacientes con riesgo intermedio se asemejen en su pronóstico a los de bajo riesgo. La esperanza de vida de los pacientes tratados con inhibidores del oncogén BCR-ABL es actualmente superior al 90% a los cinco años. Sin embargo, estos tratamientos han de administrarse de manera indefinida, ya que no eliminan la enfermedad. La única modalidad curativa de la LMC es el trasplante alogénico de médula ósea. <sup>(11)</sup>

**Tabla N° 2** Cuadro de modelo de factores pronóstico LMC <sup>(13)</sup>

Factores	Modelo Sokal	Modelo Euro
Características	Criterios: edad, recuento de plaquetas, tamaño de bazo, % de blastos.  $\text{Exp } 0.0116 \times (\text{edad en años} - 43.4) + (\text{bazo} - 7.5) + 0.188 \times [(\text{recuento de plaquetas}/700)^2 - 0.563] + 0.887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	Criterios: edad, recuento de plaquetas, tamaño del bazo, % de blastos, % de basófilos, % de eosinófilos. 0.666 cuando edad > 50 años + (0.042 x bazo en cm) + 1.0956 cuando plaquetas > 1500 x 10 <sup>9</sup> /L + (0.0584 x blastos) + 0.20399 cuando basófilos > 3% + (0.0413 x eosinófilos) x 100
Grupos de riesgo y sobrevida media	Usado en pacientes con tratamiento con Hidroxiurea	Usado en pacientes con tratamiento con interferón $\alpha$
Definición de riesgo por calculo: -Bajo -Intermedio -Alto	- < 0.8 (60 meses) - 0.8-1.2 (45 meses) - > 1.2 (30 meses)	- < 780 - 781-1480 - > 1481

### **3.3. MANEJO DEL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN HOSPITAL MÉDICO QUIRÚRGICO – ONCOLOGÍA.** <sup>(13)</sup>

#### **3.3.1. Historia clínica y examen físico completo.**

Síntomas: un 70% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, los síntomas más frecuentes son: Fatiga, palidez, inflamación del bazo, pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, saciedad temprana debido a la inflamación del bazo.

Signos: Esplenomegalia (agrandamiento del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales), palidez, dolor esternal, purpuras (presencia de parches y manchas de color púrpura en la piel, ocurre cuando pequeños vasos sanguíneos dejan escapar sangre bajo la piel), y hemorragia retiniana y fiebre. <sup>(13)</sup>

#### **3.3.2. Estudios clínicos:**

Un estudio clínico es una investigación médica en la que se prueban tratamientos, equipos o medicamentos en personas. Los estudios clínicos se conducen bajo el cuidado de personal médico para determinar si son eficaces y seguros para curar, prevenir o controlar ciertas enfermedades. <sup>(27)</sup>

Para diagnosticar la Leucemia Mieloide Crónica, los médicos del Hospital Médico Quirúrgico – Oncología emplean una variedad de pruebas para analizar las células de la sangre y medula ósea.

A continuación, se detallan algunas de las pruebas que se realizan:

- Hemograma completo, plaquetas, y frotis de sangre periférica
- Aspirados y biopsia de medula ósea: con cariotipo (patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código, que describe las características de sus cromosomas).

- Reacción en cadena de la polimerasa (técnica de laboratorio que permite amplificar pequeñas regiones específicas del ADN) PCR para BCR-ABL en sangre periférica.
- Estudio de función hepática: transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, proteínas séricas, glicemia, colesterol, LDH, ácido úrico, electrolitos completos.
- Estudio de función renal: creatinina y/o depuración de creatinina, nitrógeno ureico y urea.
- Radiografía de tórax. <sup>(13)</sup>

### 3.3.3. Criterios de diagnóstico.

Los criterios clínicos deben incluir signos, síntomas comunes y pertinentes de la enfermedad que, individualmente o juntos, configuren un cuadro clínico claro o indicativo de la enfermedad. <sup>(26)</sup>

En la siguiente tabla se mencionan criterios de diagnósticos específicos para Leucemia Mieloide Crónica.

**Tabla N° 3** Criterio de diagnóstico <sup>(13)</sup>

<b>Hemograma:</b>	<b>Leucocitosis en un 50% &gt; 100,000, anemia ocasionalmente, trombocitosis en un 50% &gt; de 1,000</b>
Frotis de sangre periférica:	Presencia de mielocitos, metamielocitos, promielocitos basófilos, blastos, neutrófilos hipersegmentados, trombocitosis
Fosfatasa alcalina de los neutrófilos:	Baja o ausente en un 90%
Medula ósea:	Hiperplasia marcada con hiperplasia mieloide 10-30:1 normal 2-4:1, eritropoyesis disminuida, megacariopoyesis normal o aumentada, eosinófilos y basofilia.
Cariotipo de medula ósea	Presencia de cromosoma Philadelphia Ph, t(9;22) (q34;q11)

Tabla N° 3. Continuación.

Prueba BCR/ABL por PCR en tiempo real	BCR-ABL positivo
LDL y AC. úrico	Elevada
Diagnostico Final	Hiperplasia mieloide en sangre periférica y en medula ósea, con esplenomegalia; leucocitosis, neutrofilia, basofilia y trombocitosis y la presencia del cromosoma Philadelphia, t (9;22)

### 3.3.4. Tratamiento

En el Hospital Médico Quirúrgico - Oncológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social se dispone de tres medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa los cuales prescriben los médicos según protocolo:

- Mesilato de Imatinib de 100 mg y 400 mg.
- Nilotinib de 200 mg.
- Dasatinib de 70 mg y 100 mg.

#### Mesilato de Imatinib:

1. Comprimidos de 100mg recubiertos de color amarillo o anaranjado parduzco, redondos con la inscripción NVR, de un lado y del otro SA y una ranura.
2. Comprimidos de 400mg divisibles, de color amarillo muy oscuro o anaranjado parduzco, ovalado, biconvexos y de bordes biselados, con la inscripción 400 grabada de un lado y del otro una ranura y SL (a cada lado de la ranura) <sup>(10)</sup>

**Mecanismo de acción:**

Ocurren tres mecanismos por los cuales el Mesilato de Imatinib ejerce su efecto:

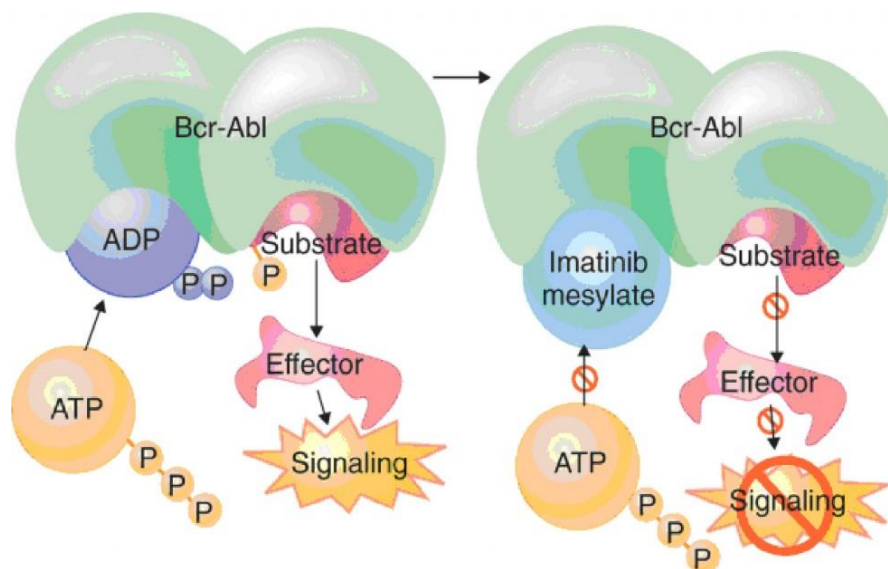
1. Inhibición del auto fosforilación de BCR-ABL y la de sus sustratos moleculares: la activación enzimática se consigue uniéndose a la zona de la tirosina quinasa que liga la adenosina Trifosfato (ATP). A nivel molecular el Imatinib es capaz de inhibir la actividad tirosina quinasa del oncogén BCR-ABL p210. La inhibición de la fosforilación que produce el Mesilato de Imatinib se correlaciona con la actividad antiproliferativa y muerte celular que produce el fármaco en las células BCR-ABL positivas.
2. Inhibición de la proliferación celular: inhibe los receptores tirosina Kinasa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el c-Kit, ocupa los sitios de unión del ATP de varias moléculas de tirosina Kinasa y previene la fosforilación de estas proteínas las cuales llevan a la activación de señales de transducción que juegan un papel importante en la proliferación celular.
3. Inducción de la apoptosis: el Mesilato de Imatinib induce apoptosis y parada de ciclo en las células BCR-ABL positivas a través de las proteínas Stat5. En estas células tumorales el Imatinib inhibe la capacidad de Stat5 de transactivar genes relacionados con la apoptosis como Bcl-xl, e impide la pérdida de adhesión que sufren las células BCR-ABL positivas. <sup>(1)</sup>



## Farmacología clínica <sup>(20)</sup>

### Mecanismo de acción

El Mesilato de Imatinib es una pequeña molécula inhibidora de tirosina – Cinasa, que inhibe con gran potencia la actividad de la tirosina-Cinasa BCR-ABL, por inhibición competitiva de la unión ATP a BCR-ABL así como también varias tirosina-Cinasas que funcionan como receptores: KIT, el receptor del factor de células precursoras (SCF) codificado por el protooncogén c-KIT, los receptores del dominio del discoidina (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF- 1R) y los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de trombocitos (PDGFR- $\alpha$  y PDGFR-  $\beta$ ). El Mesilato de Imatinib también puede inhibir procesos celulares mediados por la activación de esta Cinasa receptoras (ver figura N°1). <sup>(20)</sup>



**Figura N° 1** Mecanismo de acción de Mesilato de Imatinib

### Farmacodinamia

El Mesilato de Imatinib es un inhibidor tirosinasa- Cinasa, que inhibe con gran potencia la tirosinas-Cinasa del oncogén BCR-ABL (BCR: región del punto de ruptura-ABL: Abelson) in vitro, en la célula in vivo. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce a la apoptosis en líneas celulares BCR-

ABL+ y en células leucémicas recién obtenidas de pacientes con LMC Ph+ o LLA Ph+. Precisamente la inducción en la apoptosis en líneas celulares BCR-ABL, es considerado un factor de medición (marcador biológico) el BCR-ABL (Proteína formada con partes de dos genes que se unen entre sí. Se encuentra en la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Dentro de las células de leucemia, el gen ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL, que elabora la proteína de fusión de BCR-ABL). (20)

### **Farmacocinética**

Según el estudio farmacocinético las curvas farmacocinéticas plasmáticas los días 1 y 7 o 28, establece que hacia el día 28 las concentraciones plasmáticas alcanzaban el estado estacionario. (20)

### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta media de la formulación de Mesilato de Imatinib en capsula es el 98%. El coeficiente de variación del AUC plasmático del Mesilato de Imatinib es del 40 al 60% tras la administración oral. Cuando el Mesilato de Imatinib se administró con una comida rica en grasas, la velocidad de la absorción del Mesilato de Imatinib acusó una reducción mínima (11% de reducción en la  $C_{max}$  y una prolongación del  $T_{max}$  de 1.5 h), con una pequeña reducción del AUC (7,4% respecto a la condición de ayuno. (20)

### **Distribución**

Los experimentos in vitro indican que el Mesilato de Imatinib, en concentraciones clínicamente importantes, se fija a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%, principalmente a la albumina y a la glucoproteína acida  $\alpha$  y en menor grado a la lipoproteína. (20)

### **Metabolismo**

El metabolismo principal en la circulación sanguínea humana es el derivado piperazínico N- desmetilado (CGP 71588), que presenta una potencia similar al compuesto original in vitro.

El AUC plasmático de este metabolito es solo el 16% del AUC del Mesilato de Imatinib. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado es semejante al compuesto original. <sup>(20)</sup>

### **Eliminación**

La recuperación del compuesto tras la administración de una dosis oral es de C- Imatinib revela que alrededor del 81% de la dosis se elimina en plazo de 7 días en las heces (68% de la dosis) y en la orina (13% de la dosis). El Mesilato de Imatinib inalterado representa el 25% de la dosis (5% en la orina, 20% en las heces) y el resto son, metabolitos. <sup>(20)</sup>

### **Condiciones de uso**

- Terapia de 1a línea en LMC: tratamiento de pacientes con LMC cromosoma.
- Filadelfia positivo (Ph+) de diagnóstico reciente para los que no se considera.
- como tratamiento de primera línea en el trasplante de medula ósea (TMO).
- Terapia de 2a línea en LMC: tratamiento de pacientes con LMC cromosoma.
- Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica tras el fallo del tratamiento con IFN- $\alpha$ , o en fase acelerada o crisis blástica.
- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de estroma gástrico (GIST) malignos no resecables y/o metastáticos <sup>(8)</sup>

**Forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado (hematólogo o hematólogo – oncólogo) en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos y sarcomas malignos, según el caso.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un vaso de agua (22 onz) para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales.

**Posología**

Dosis de 400 mg o 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. <sup>(10)</sup>

Para los pacientes (niños) incapaces de tragar las cápsulas, puede diluirse el contenido en un vaso de agua o zumo de manzana. Dado que los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y no se conoce el riesgo potencial para el feto humano, las mujeres en edad fértil que abran las cápsulas deberán ser advertidas que manejen el contenido con precaución y eviten el contacto de la piel con los ojos o la inhalación. Se deberán lavar las manos inmediatamente después de manipular las cápsulas abiertas.

La dosis recomendada para pacientes adultos con LMC en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

La dosis recomendada para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de Mesilato de Imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos  $\geq$  30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatosplenomegalia.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos, el tratamiento con Mesilato de Imatinib se continuó hasta la progresión de la enfermedad. No se ha estudiado el efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguir una respuesta citogenética completa.

En la LMC: La dosis recomendada de Mesilato de Imatinib es de 400 mg al día para los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 mg al día para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica. El tratamiento debe proseguir mientras el paciente obtenga beneficios.

Si no se presentan reacciones adversas graves ni una neutropenia o una trombocitopenia importantes no asociadas con la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg diarios como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: Progresión de la enfermedad (en cualquier momento); remisión hematológica insuficiente después de los 3 meses de tratamiento, ausencia de remisión citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento o pérdida de la remisión hematológica o citogenética conseguida anteriormente. <sup>(10)</sup>

### **Efectos secundarios de Mesilato de Imatinib** <sup>(18)</sup>

En la siguiente tabla se detallan los efectos secundarios del tratamiento con Mesilato de Imatinib:

**Tabla N° 4** Efectos secundarios de Mesilato de Imatinib.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
Raras	Infección fúngica
Frecuencia no conocida	Reactivación del virus de la hepatitis B
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Raras	Síndrome de lisis tumoral
Frecuencia no conocida	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema Inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	Shock anafiláctico
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuentes	Pancitopenia, neutropenia febril
Poco frecuentes	Trombocitemia, linfógena, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Raras	Anemia hemolítica

Tabla N°4. Continuación.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia
Poco frecuentes	Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión, disminución de la lívido, ansiedad
Raras	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipostesia
Poco frecuentes	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
Raras	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Frecuencia no conocida	Edema cerebral

Tabla N°4. Continuación.

<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raras	Catarata, glaucoma, papiledema
Frecuencia no conocida	Hemorragia vítrea
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar
Raras	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Frecuencia no conocida	Pericarditis, taponamiento cardiaco*
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Sofocos, hemorragia
Poco frecuentes	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Frecuencia no conocida	Trombosis/embolismo



Tabla N°4. Continuación.

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Disnea, epistaxis, tos
Poco frecuentes	Derrame pleural, dolor faringolaríngeo, faringitis
Raras	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Frecuencia no conocida	Insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
Frecuentes	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
Poco frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raras	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
Frecuencia no conocida	Obstrucción ílica/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas
Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raras	Insuficiencia hepática, necrosis hepática

Tabla N°4. Continuación.

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
Frecuentes	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
Poco frecuentes	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
Raras	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP)
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia, palmo plantar, queratosis liquenoide, necrosis epidérmica tóxica, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo
Frecuentes	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes	Rigidez de articulaciones y músculos

Tabla N°4. Continuación.

Raras	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
Frecuencia no conocida	Necrosis avascular/necrosis de cadera, retraso en el crecimiento en niños
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal crónica
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
Raras	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Retención de líquidos y edema, fatiga
Frecuentes	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
Poco frecuentes	Dolor en el pecho, malestar
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Aumento de peso
Frecuentes	Pérdida de peso
Poco frecuentes	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento del lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raras	Aumento de amilasa sérica

### 3.3.5. Medición de la respuesta al tratamiento

En la LMC, se ven involucrados dos cromosomas, el 22 y el 9, intercambian parte de su material genético formando un cromosoma anómalo, llamado cromosoma Filadelfia (Ph). La gran mayoría de los casos de LMC son Ph positivos (Ph+). En el cromosoma Filadelfia se encuentra el gen BCR-ABL, que está presente en las células de la sangre y es el responsable de que aparezca la enfermedad. El BCR-ABL condiciona la formación alterada de una proteína que hace que en la sangre se produzca, de forma incontrolada, una gran cantidad de células anormales, que sustituyen a las normales. <sup>(17)</sup>

En la actualidad, existen 3 pruebas (que se mencionaran a continuación) que los médicos deben realizar para asegurarse de que la respuesta al tratamiento está en línea con los objetivos planteados en el tratamiento de la LMC. <sup>(17)</sup>

#### Respuesta Hematológica.

La respuesta hematológica mide que el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas sea normal. Es el primer objetivo del tratamiento. Ver figura N°2.

#### ¿Cómo se mide?

Mediante un análisis de sangre.

#### ¿Cada cuánto tiempo se debe medir?

Desde el inicio del tratamiento, cada 15 días.

Una vez alcanzado un recuento sanguíneo completo normal, cada 3 meses. <sup>(17)</sup>

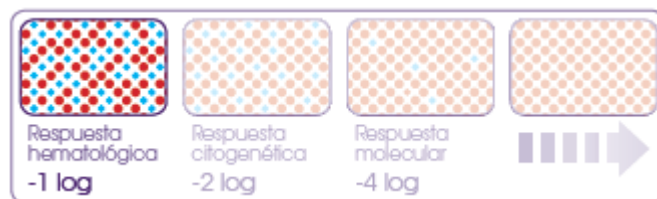


Figura N° 2. Respuesta hematológica. <sup>(17)</sup>

## Respuesta Citogenética

La respuesta citogenética mide el número de cromosomas Filadelfia que hay en la médula ósea. Ver figura N°3

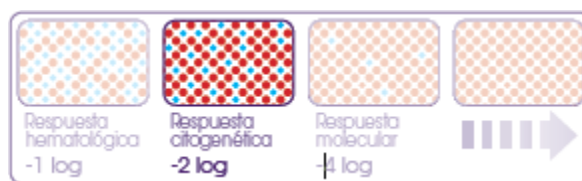
### ¿Cómo se mide?

Analizando los cromosomas en una muestra de células de la médula ósea.

### ¿Cada cuánto tiempo se debe medir?

Desde el inicio del tratamiento, cada 6 meses.

Una vez que ya no se detecta cromosoma Filadelfia (respuesta citogenética completa), la medición se realiza cada año. <sup>(17)</sup>



**Figura N°2.** Respuesta citogenética. <sup>(17)</sup>

## Respuesta Molecular

La respuesta molecular mide la reducción de genes BCR-ABL causantes de la LMC que no pueden ser vistos con las otras pruebas. Es la forma más profunda de medir cómo el tratamiento controla la enfermedad. El objetivo es que esta reducción sea lo más rápida y amplia posible. Ver figura N°4.

### ¿Cómo se mide?

Mediante la prueba de la PCR en una muestra de sangre.

### ¿Cada cuánto tiempo se debe medir?

La realización de la prueba de la PCR regularmente permite medir la respuesta al tratamiento, por lo que se recomienda realizar una al menos cada 3 meses. <sup>(17)</sup>

La respuesta molecular se divide en:

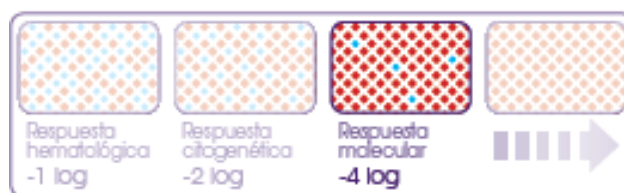
- **Respuesta molecular mayor** (RMM o MMR, por sus siglas en inglés), en la prueba de RCP (o PCR, por sus siglas en inglés), un examen de sangre que permite detectar y contar muy pequeñas cantidades de partes específicas de un gen, aún puede detectarse BCR-ABL, pero a un bajo nivel (niveles de BCR-ABL por debajo del 0.1%). Los médicos califican de excelente esta respuesta. <sup>(6)</sup>

**Para la RMM** (niveles de BCR-ABL por debajo del 0.1%)

- **Respuesta molecular completa o profunda** aún puede detectarse la LMC, pero a un muy bajo nivel, cerca del límite técnico de detección (niveles de BCR-ABL inferiores al 0.01% en el caso de **RM4/MR4** e inferiores al 0.0032% en el caso de RM4.5/MR4.5).

**Para RM4:** Niveles inferiores al 0.01% de BCR-ABL

**Para RM4.5** Niveles inferiores al 0.0032% de BCR-ABL. <sup>(6)</sup>



**Figura N°3.** Respuesta molecular. <sup>(17)</sup>

Se podría hablar de una cuarta respuesta para este tratamiento la cual es:

- **Indetectabilidad**

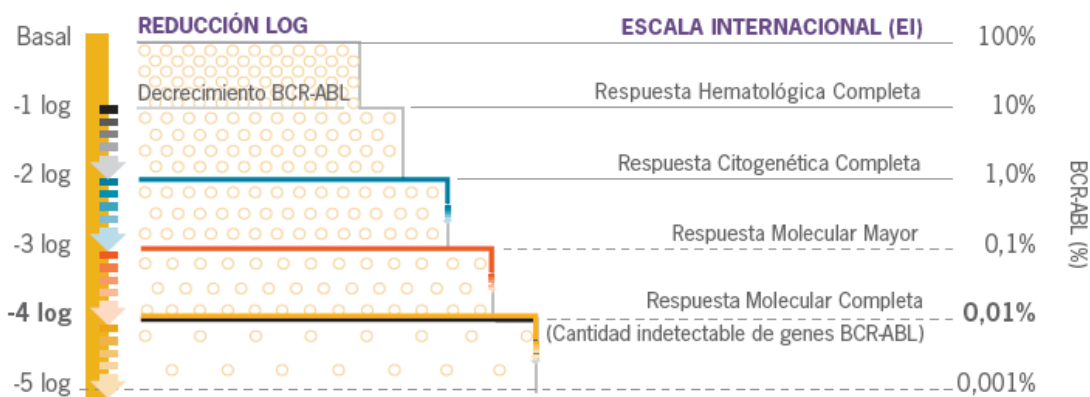
Cuando la cifra de BCR-ABL se reduce hasta cierto nivel (menos de 1 en 10.000 copias de BCR-ABL o -4 logaritmos) se alcanza la Respuesta Molecular Completa (RMC). Los médicos pueden referirse, en este caso, que los niveles de

BCR-ABL son indetectables, lo que indica que cada vez hay menos enfermedad detectable y se están alcanzando los objetivos del tratamiento. <sup>(17)</sup> Ver figura N°5.



**Figura N°4.** Enfermedad indetectable. <sup>(17)</sup>

- La prueba de la PCR se realiza con un sencillo análisis de sangre que determina la cantidad de BCR-ABL causantes de la LMC.
- La prueba de la PCR es la única prueba que tiene suficiente sensibilidad para encontrar la más mínima expresión de células patológicas.
- La presencia de BCR-ABL se correlaciona con la evolución de la enfermedad. <sup>(17)</sup>



**Figura N°5.** Criterios de respuesta según Novartis Oncology.

### 3.3.5.1. Criterios de respuesta según el servicio de hematología del HMQ-O

Los criterios de respuesta son una herramienta muy útil que permite unificar conceptos en la valoración y manejo del paciente oncológico, así como una

valoración más objetiva de la respuesta al tratamiento y ayudan a determinar de forma más segura las decisiones terapéuticas ver tabla N°5. <sup>(13)</sup>

**Tabla N° 5** Criterios de Respuesta <sup>(13)</sup>

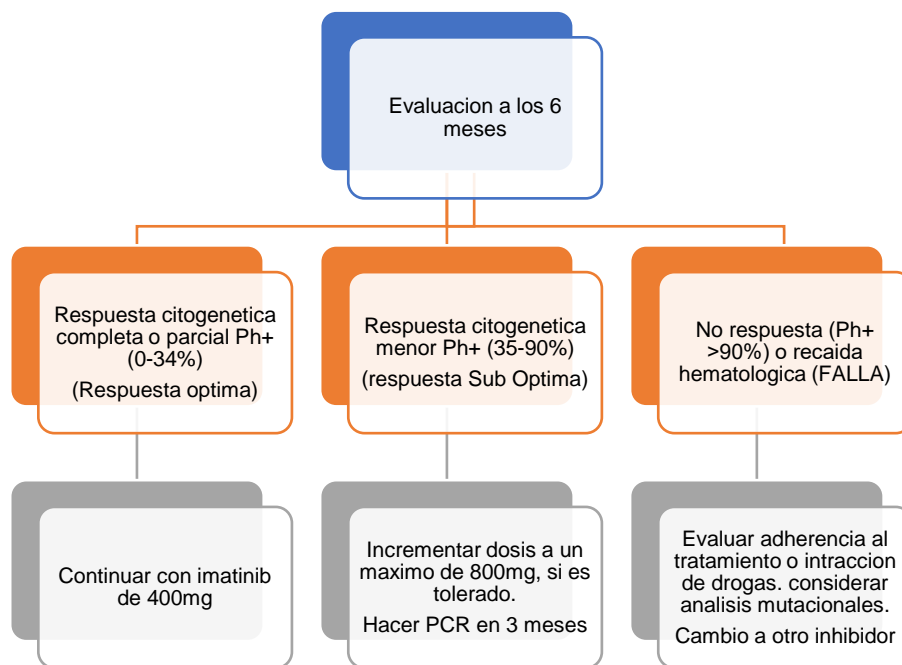
Respuesta hematológica completa (RHC)	Respuesta citogenética (RC)	Respuesta molecular (RM)
<b>Normalización completa del recuento sp (sangre periférica) con GB &lt;10,000</b>	Completa: 0% Ph+	Completa: <0.01% BCR-ABL o reducción >4 log
<b>Plaquetas &lt; 450,000</b>	Parcial: 1-34% Ph+ Mayor: 0-34%	Mayor: BCR-ABL 0.1%-0.01% reducción de más de 3 log de BCR-ABL
<b>No granulocitos inmaduros (mielocitos, promielocitos blastos en sangre periférica)</b>	Menor: >35-90% Ph+	Menor: 1-0.1% o reducción 2 log
<b>&lt; del 5% de blastos en medula ósea (MO)</b>	N/A	Mínima: 10-1% o reducción de 1 log
<b>No signos, ni síntomas de enfermedad con desaparición de la esplenomegalia</b>	N/A	<b>Nota:</b> se considera Respuesta Citogenética Mayor a los datos de la respuesta citogenética completa + la remisión citogenética parcial (de 0-34% Ph+
<b>Paciente refractario</b>	<b>Paciente en recaída hematológica</b>	<b>Paciente en recaída molecular</b>
No alcanza respuesta hematológica completa después de 3 meses de tratamiento.	Perdida de la respuesta hematológica completa con el tratamiento convencional a dosis óptimas	Aumento del BCR-ABL de al menos un logaritmo.

En base a los criterios de respuesta presentados en la tabla N°5, el departamento de hematología del Hospital Médico Quirúrgico-Oncología elaboro los siguientes algoritmos de tratamiento con Mesilato de Imatinib que se realizan de acuerdo con la evolución del paciente en los primeros 3, 6,12 y 18 meses de tratamiento.



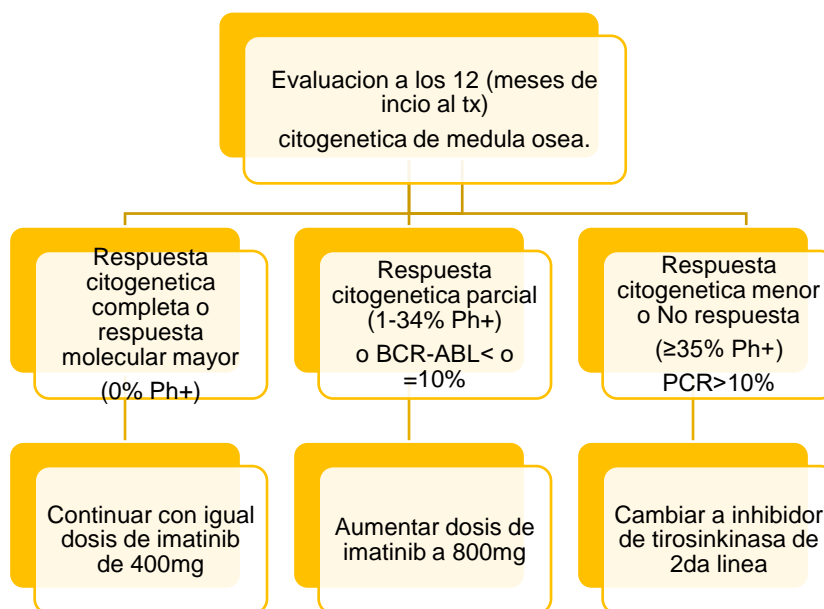


**Figura N°6.** Algoritmo de Tratamiento con Mesilato de Imatinib a los 3 meses. (13)

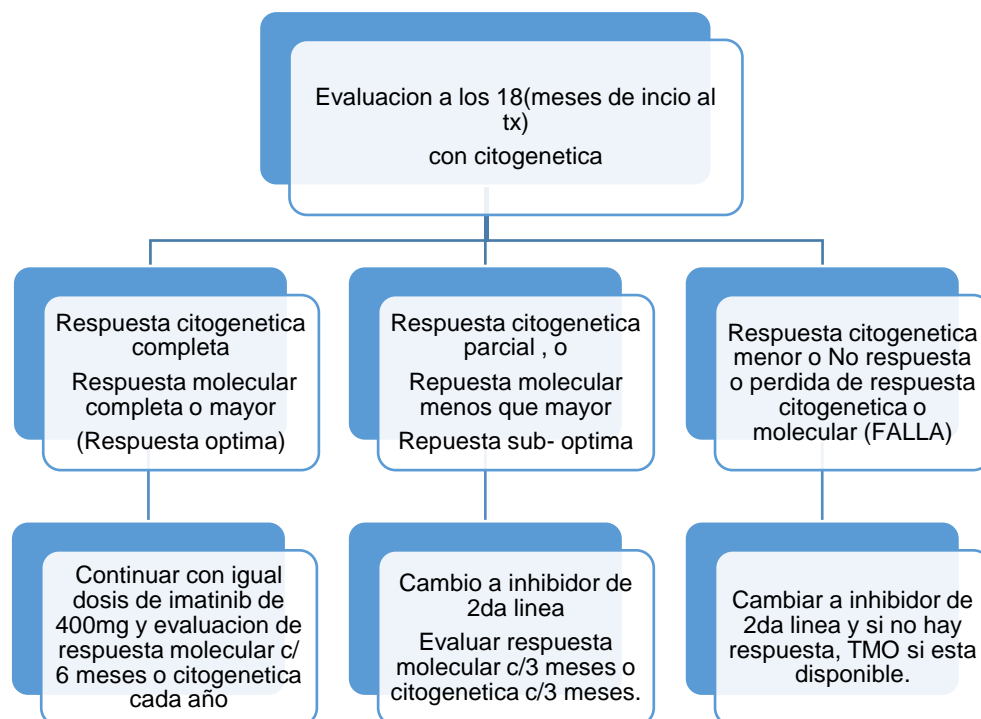


**Figura N°7.** Algoritmo de Tratamiento con Mesilato de Imatinib a los 6 meses.

(13)



**Figura N°8.** Algoritmo de Tratamiento con Mesilato de Imatinib a los 12 meses. (13)



**Figura N°9 .** Algoritmo de Tratamiento con Mesilato de Imatinib a los 18 meses. <sup>(13)</sup>

### 3.4. ADHERENCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define adherencia como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario <sup>(12)</sup>

Los pacientes toman decisiones sobre su medicación, considerando factores personales relativos a sus creencias, sobre la percepción de la causa de su enfermedad o la manera como cree que debe hacerle frente. Por lo tanto, no se les puede considerar como cumplidores de las prescripciones médicas, sino personas que toman decisiones autónomas, por lo cual el médico debe

establecer una alianza con ellos, para mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos; aquí es donde tiene un papel relevante la adherencia terapéutica y los pasos a seguir para alcanzarla. El término adherencia da un aspecto activo de compromiso por parte del paciente y responsabiliza al médico para crear un contexto en el que, el paciente entienda mejor su problema de salud, las consecuencias de seguir un tratamiento, facilite la toma de decisiones compartidas y como resultado mejore la efectividad de los tratamientos farmacológicos. <sup>(15)</sup>

Generalmente, la adherencia al tratamiento se estima como una variable binaria: cumplidor/no cumplidor, adherencia/ no adherencia, y los factores que la determinan. Se clasifican en 4 áreas:

1. Relación médico-paciente
2. El paciente y su entorno
3. La enfermedad
4. La terapéutica

**La relación médico-paciente** incluye la motivación que existe en el enfermo derivada de la relación con su médico tratante, la buena comunicación y, finalmente, la confianza en la obtención de un beneficio hace a los pacientes iniciar y mantener un tratamiento. <sup>(15)</sup>

**Respecto al factor ambiental**, destacan las creencias de cada paciente, su entorno emocional, afectivo, su rol en la sociedad, el aislamiento, las creencias sociales o mitos de salud (ejemplo: tomar medicinas sólo cuando no se siente bien y suspenderlas cuando se siente mejor, pensar “que, si la dosis prescrita es buena, una dosis mayor es mejor”, etc.). En esta área se encuentran también las características sociodemográficas, nivel de conocimientos e inclusive el apoyo que recibe de su familia y de la sociedad con la cual convive. <sup>(15)</sup>

Entre los principales factores que dificultan la adherencia está el deterioro cognoscitivo y estados alterados de ánimo, el deterioro sensorial, la pérdida de visión o audición que pueden condicionar que el paciente no procese de forma adecuada la información, que experimente un aprendizaje incorrecto, fuera de tiempo o inclusive omisión parcial o total de toda la información expresada por el médico y, como consecuencia, no siga de forma adecuada las instrucciones.

Por otro lado, **el tipo de enfermedad** es importante; se ha observado que a medida que aumenta la cronicidad el cumplimiento del tratamiento disminuye; la percepción subjetiva de la gravedad, es decir, si el paciente cree que esa enfermedad es grave y pone en riesgo su vida cumple con mayor precisión el tratamiento y viceversa. Se ha observado que, si el paciente tiene mínimos síntomas de la enfermedad, habrá menos adherencia al tratamiento; cuando el tratamiento tiene fines preventivos sucede lo mismo; por otro lado, la adherencia al tratamiento es especialmente difícil en el caso de enfermedades que comprometen la conciencia y el desempeño social del individuo. <sup>(15)</sup>

Al considerar las características de la **terapéutica**, se ha mostrado que cuando un tratamiento es corto y sencillo de seguir, el paciente tiene buena adherencia; ésta disminuye cuando el tratamiento es prolongado como en las enfermedades crónicas, cuando se utilizan varios fármacos en forma simultánea o el esquema de dosis es complicado. <sup>(15)</sup>

A estas cuatro áreas mencionadas anteriormente, se podría agregar dos más que son:

### **Motivos del farmacéutico**

El comportamiento y el profesionalismo del farmacéutico, así como del médico, pueden ejercer un impacto positivo, favoreciendo la adhesión, o negativo,

aumentando la desconfianza o la preocupación. Esto se ha observado cuando se sustituían los medicamentos de marca por los genéricos. La información y el consejo del farmacéutico pueden ser un refuerzo valioso, mientras coincida con el consejo del médico. (9)

### **El sistema de atención médica**

El sistema de atención médica puede ser el mayor obstáculo para la adhesión. Largas listas de espera, personal poco afectuoso, ambiente desagradable, falta de medicamentos, entre otros, son problemas frecuentes en países en vías de desarrollo, y tienen un gran impacto sobre la adhesión. Un problema importante es la distancia y la accesibilidad del paciente al hospital. Algunos estudios han confirmado lo que es obvio, que los pacientes más alejados del hospital tienen menor probabilidad para adherirse a un tratamiento a largo plazo. (9)

La no adherencia al tratamiento tiene diversas clasificaciones, una de ellas es de acuerdo con el periodo de seguimiento:

- Incumplimiento parcial: En ésta, el paciente se adhiere al tratamiento en algunos momentos.
- Incumplimiento esporádico: Si el individuo incumple de forma ocasional (en personas ancianas que olvidan dosis o toman dosis menores por miedo a los efectos adversos).
- Incumplimiento secuencial: El tratamiento es abandonado por periodos de tiempo en que el paciente se encuentra bien y lo restablece cuando aparecen síntomas.

- Incumplimiento completo: Cuando el abandono del tratamiento es de forma indefinida; esta forma de incumplimiento es más frecuente en los jóvenes.
- Cumplimiento de bata blanca: Sólo se adhiere a tratamiento cuando está cercana la visita médica. Otras formas de clasificar la no adherencia o el incumplimiento terapéutico son:
  - **PRIMARIA:** Cuando no se lleva la prescripción de la consulta o no la retiran de la farmacia.
  - **SECUNDARIA:** Cuando se toma una dosis incorrecta, en horarios incorrectos, olvidos en el número de dosis bien se aumenta la frecuencia de la dosis, o se deja el tratamiento antes de lo indicado por el médico.

En la atención primaria se ha estimado que del 6 al 20% de los pacientes a los que se les prescribe un medicamento no lo retiran de la farmacia. Una forma más de evaluar la no adherencia al tratamiento es la intencionalidad:

- Incumplimiento intencionado: Se refiere a dejar el tratamiento debido a los efectos adversos o al costo elevado.
- Incumplimiento no intencionado: Olvido de la dosis. <sup>(15)</sup>

Los tratamientos deben ajustarse a las necesidades del paciente, a su vida diaria y tener un balance riesgo-beneficio adecuado. Se debe facilitar información sobre los posibles efectos adversos y la relevancia de estos, sobre las interacciones y proporcionar información verbal y escrita precisa respecto a la prescripción. Para mejorar las tasas de cumplimiento hay que transmitir de forma adecuada y

comprensible para el paciente la información sobre la enfermedad y su gravedad, el objetivo del tratamiento que tiene que seguir, la dosis exacta, frecuencia de administración y la duración de la terapia. <sup>(12)</sup>

### 3.4.1. Métodos para valorar la adherencia

No existe un método único que sea considerado de referencia para medir adherencia y que, además sea específica para la adherencia de la leucemia mieloide crónica, por lo que una aproximación que incluya la combinación de varios métodos, objetivos y subjetivos, se considera la estrategia óptima. La combinación de varios métodos puede disminuir las insuficiencias de cada uno de ellos, obtener una valoración lo más exacta posible y evitar la sobreestimación. Los métodos disponibles para medir la adherencia se clasifican en directos e indirectos. <sup>(23)</sup>

- **Métodos directos:** se fundamentan en la determinación de los niveles del fármaco, de sus metabolitos o de algún marcador bioquímico. Se trata de métodos precisos y fiables, pero con limitaciones técnicas y de coste, por lo que son poco útiles en la práctica diaria, reservándose para el control de fármacos con un rango terapéutico estrecho. <sup>(23)</sup>
- **Métodos indirectos:** presentan menor sensibilidad, especificidad y fiabilidad que los métodos directos; pero, aun así, son los más utilizados debido a su aplicabilidad. Algunos se apoyan en la entrevista clínica (como el juicio clínico, la evolución clínica), en el cumplimiento autocomunicado (cuestionario de Morisky-Green), o en el conocimiento de la enfermedad (cuestionario de Batalla). Otros se basan en el recuento de comprimidos, en el registro de dispensaciones en la farmacia, en la asistencia a las citas, etc. <sup>(23)</sup>



En el presente estudio se tomó en cuenta tanto métodos directos como indirectos.

### **Métodos indirectos**

#### **- Test de Morisky-Green**

Consiste en una serie de cuatro preguntas con respuestas dicotómicas (sí/no) que reflejan la conducta del paciente respecto a la adherencia. Las preguntas deben hacerse entremezcladas con la conversación y de manera cordial.

Este test era validado en la población española por Val Jiménez et al. (1992). Es un método sencillo, breve, y exige pocos requisitos socioculturales para comprenderlo. Pretende valorar si el enfermo adopta actitudes correctas en relación con su tratamiento, asumiendo que si éstas son incorrectas el paciente no es cumplidor. Se considera adherente al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas. Si alguna respuesta es incorrecta, se califica como no cumplidor. Además, proporciona información sobre las causas de la no adherencia. Este método tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 44%, por lo que no discrimina bien a los pacientes adherentes. <sup>(23)</sup>

Uno de los métodos más utilizados para evaluar si un paciente cumple con el tratamiento pautado es el test de Morisky-Green, que aunque sencillo, es suficiente y aplicable a todos los pacientes.

#### **- Registro de dispensaciones de farmacia.**

Con la revisión al registro de dispensación se calculó la «tasa de posesión de la medicación» o medication possession ratio, utilizando las fechas de dispensación. Se incluyeron las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación tal y como se indica en la siguiente fórmula. <sup>(19)</sup>

$$\text{MPR} = \frac{\text{Numero de unidades totales dispensadas}}{\text{numero de unidades teoricas prescrita en ese intervalo de tiempo}} \times 100$$

Con la aplicación de la fórmula se puede conocer si un paciente es puntual o no; en donde pacientes puntuales el MPR (tasa de posición del medicamento) es mayor o igual a 80%, y los no puntuales el MPR es menor del 80%.<sup>(25)</sup>

Este método permite el seguimiento longitudinal en el tiempo (persistencia al tratamiento). Como limitaciones, se encuentra que la dispensación de la medicación no es sinónimo de una correcta adherencia. Además, hay que tener en cuenta a los pacientes que retiran la medicación puntualmente y luego no la toman, la subestimación de la adherencia cuando el paciente está hospitalizado (puesto que no recoge la medicación durante el ingreso y que se pierde información de aquellos pacientes que suspenden temporal o definitivamente su tratamiento).<sup>(23)</sup>

- **Método directo:**

Los biomarcadores son parámetros biológicos que proveen información sobre el estado normal o patológico de un individuo o una población, y son utilizados para la comprensión de diferentes enfermedades en varios aspectos como: el tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión de la enfermedad, respuestas a la terapia, evaluación experimental toxicológica de medicamentos o pesticidas, medición de riesgo ambiental y epidemiológico, además de evaluación de la intervención terapéutica, entre otros.<sup>(2)</sup>

En el hospital Médico Quirúrgico - Oncología para comprobar que los pacientes están respondiendo bien al tratamiento con Mesilato de Imatinib a una dosis de 600mg (1 tableta de 400mg + 2 tabletas de 100mg), lo hacen midiendo el porcentaje del gen BCR – ABL presente en sangre del paciente. El nombre de la prueba que realizan es: PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa), este es una prueba cuantitativa, además es un método de análisis molecular que puede aplicarse a las células sanguíneas o de la médula ósea.

Es la prueba más sensible para identificar y medir el gen BCR-ABL. Básicamente, la prueba de PCR, aumenta o “amplifica” pequeñas cantidades de

fragmentos específicos de ARN o ADN, para que sea más fácil detectarlos y cuantificarlos. De este modo, la anomalía BCR-ABL puede detectarse incluso cuando está presente en un número muy bajo de células. Con la prueba PCR, se puede detectar aproximadamente una célula anormal en un millón de células. La prueba de PCR cuantitativa se usa para determinar la cantidad relativa de células con BCR-ABL en la sangre, y se ha convertido en el tipo más usado y relevante de prueba de PCR debido a su alto grado de sensibilidad y su capacidad para cuantificar el nivel de enfermedad presente. <sup>(14)</sup>

**CAPÍTULO IV**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**

## DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1. Tipo de Estudio

Se realizó una investigación cuantitativa, observacional y descriptiva, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con tratamiento en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

- **Cuantitativa:** Ya que fue una cantidad específica de pacientes (25 pacientes) de los que se obtuvieron datos.
- **Observacional:** A través de una técnica de revisión de expedientes se obtuvieron datos, sin la necesidad de intervenir en la conducta del paciente.
- **Descriptiva:** El estudio se limitó a la obtención de datos para describir el problema.

Se tipifica en cuanto al tiempo el estudio como:

- **Transversal:** ya que los pacientes entrevistados son los que acudieron a retirar medicamentos al servicio de farmacia entre los meses de octubre a diciembre de 2018.
- **Retrospectivo,** ya que, a partir de los datos generales obtenidos en la entrevista, se procedió a revisar los expedientes de estos pacientes tres meses anteriores al último retiro de medicamentos y detectar el comportamiento en cuanto a la puntualidad de retiro de medicamentos y los valores del marcador biológico del gen BCR-ABL.

### 4.2. Investigación bibliográfica

La investigación bibliográfica se realizó en las siguientes bibliotecas:

- “Dr. Benjamín Orozco” Facultad de Química y Farmacia  
Universidad de El Salvador.

- Central de la Universidad de El Salvador.
- Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)
- Internet.

### **4.3. Investigación de campo**

En este estudio los datos se obtuvieron directamente de los pacientes que acudieron a retirar medicamento (datos primarios), lo que permitió monitorear para obtener los demás datos en documentos archivados, la información obtenida sirvió para documentar las variables existentes sin alterar las condiciones existentes.

#### **4.3.1. Universo**

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, que recibieron tratamiento en el Hospital Médico Quirúrgico – Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el año 2018, los cuales: 47 pacientes con dosis de 400 mg, 25 pacientes con dosis de 600 mg y 8 pacientes con dosis de 800 mg haciendo un total de 80 pacientes

#### **4.3.2. Muestra**

El cálculo de la muestra dado el reducido número de pacientes prescritos con Mesilato de Imatinib de 600 mg fue del 100 %. Es decir 25 pacientes.

#### **4.3.3. Criterios de selección**

Muestra: 25 pacientes con indicación de Mesilato de Imatinib en dosis de 600 mg. Pacientes, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión establecidos

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con indicación médica Mesilato de Imatinib 600 mg

- Pacientes tanto de sexo masculino y femenino
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes ambulatorios
- Pacientes dispuestos a responder a las preguntas de la entrevista
- Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes sin la capacidad para responder a las preguntas de la entrevista
- Pacientes con indicación médica profiláctica de 400 y 800mg.

#### **4.4. Variables que fueron medidas**

En el cuadro N°1 se describen las variables observables de la muestra en estudio.

**CUADRO N° 1. VARIABLES CON SUS INDICADORES.**

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala</b>	<b>Categorías</b>
<b>Sexo</b>	Independiente	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Características sexuales secundarias.	Cualitativa	Hombre, Mujer
<b>Edad</b>	Independiente	Lapso transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o periodo que se estima de la existencia de una persona.	Edad en años cumplidos hasta la fecha.	Cuantitativa	18 – 35 años. 36 – 64 años Más de 65 años.

Cuadro N°1. Continuación.

Variable	Tipo	Concepto	Indicador	Escala	Categorías
<b>Años de diagnóstico</b>	Independiente	Lapso transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad (LMC) hasta la fecha en la que se realizó el estudio	Tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico hasta la fecha del estudio	Cuantitativa	1 a 10 años 11 a 20 años
<b>Estadio de la enfermedad</b>	Independiente	Etapas o períodos determinados de cómo evoluciona una enfermedad	10 -19 % de blastocitos tanto en la sangre como en la médula ósea, o más de un 20 % de los basófilos en la sangre periférica.	Cuantitativa	-Fase crónica <b>-Fase acelerada</b> -Fase blástica
<b>Pauta posológica</b>	Independiente	La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un vaso de agua (22 onz) para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales.	Terapia de 1a línea en LMC: pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)	Cuantitativa	Fase acelerada: dosis de 600 mg
<b>Puntualidad del retiro de medicamento</b>	Independiente	Período estimado de la dosis repetitiva mensualmente del medicamento en estudio	SAFISSS	Cuantitativa	Días hábiles de lunes a viernes (3 días o 3 días después de la fecha que aparece en la receta repetitiva)



Cuadro N°1. Continuación.

Variable	Tipo	Concepto	Indicador	Escala	Categorías
Valores de BCR-ABL	Dependiente	El gen de fusión <b>BCR-ABL</b> se encuentra en la mayoría de los pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC)	Resultado de examen clínico	Cuantitativa	-Respuesta citogenética completa -Respuesta molecular mayor (RMM) -Respuesta molecular completa (RMC)

#### 4.4.1. Métodos e instrumentos de recolección de datos.

##### Metodología

Fase 1: Entrevista personalizada (con consentimiento verbal) para realizar el test de Morisky-Green y el cuestionario de conocimiento del medicamento.

Fase 2: constituye, la revisión del registro de dispensaciones del Sistema Administrativo Financiero del ISSS y, así obtener el registro de fechas de retiro de medicamentos de cada paciente en el periodo del 1º de octubre al 20 de diciembre del 2018.

Fase 3: consistió en revisar expedientes clínicos y obtener datos del monitoreo del biomarcador molecular “%BCR-ABL” y también el año de diagnóstico de la LMC de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio.

Todos los datos fueron procesados manualmente en hojas de Excel y se presentan en los resultados.

## **Instrumentos**

- a. Test de Morisky-Green-Levine (Anexo N°1)
- b. Test de conocimiento del tratamiento con Mesilato de Imatinib.  
(Anexo N°2)
- c. Herramienta SAFISSS. (Anexo N°3)
- d. Receta repetitiva (Anexo N°4)
- e. Examen clínico %BCR-ABL en expediente (Anexo N°5)
- f. Clasificación de datos (Anexo N°6)
- g. Tabulador de datos: Estos fueron consignados en una tabla para su posterior procesamiento en una hoja de Excel. (Anexo N°7)

**CAPÍTULO V**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

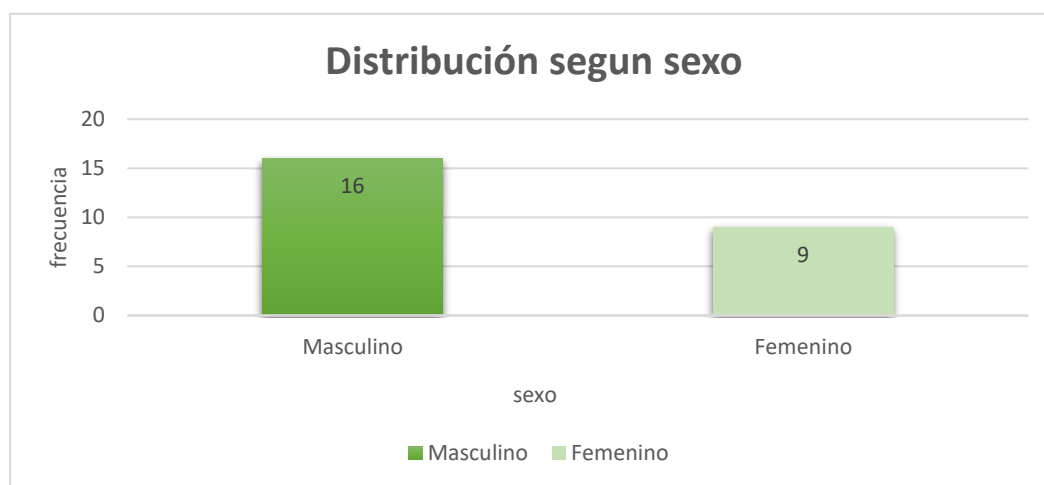
### 5.1. Identificación de las características basales de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib de 600 mg.

Las variables identificadas para caracterizar la población en estudio fueron: sexo, edad, años en tratamiento, estadio de la enfermedad, puntualidad del retiro de medicamentos, valores de BCR-ABL. A continuación, se detallan los datos obtenidos.

#### 5.1.1. Distribución de la muestra en estudio según sexo.

**Tabla N° 6.** Distribución según sexo de los pacientes en el estudio, con dosis de 600 mg de Mesilato de Imatinib en el Hospital Médico Quirúrgico - Oncológico del ISSS.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	16	64
Femenino	9	36
Total	25	100



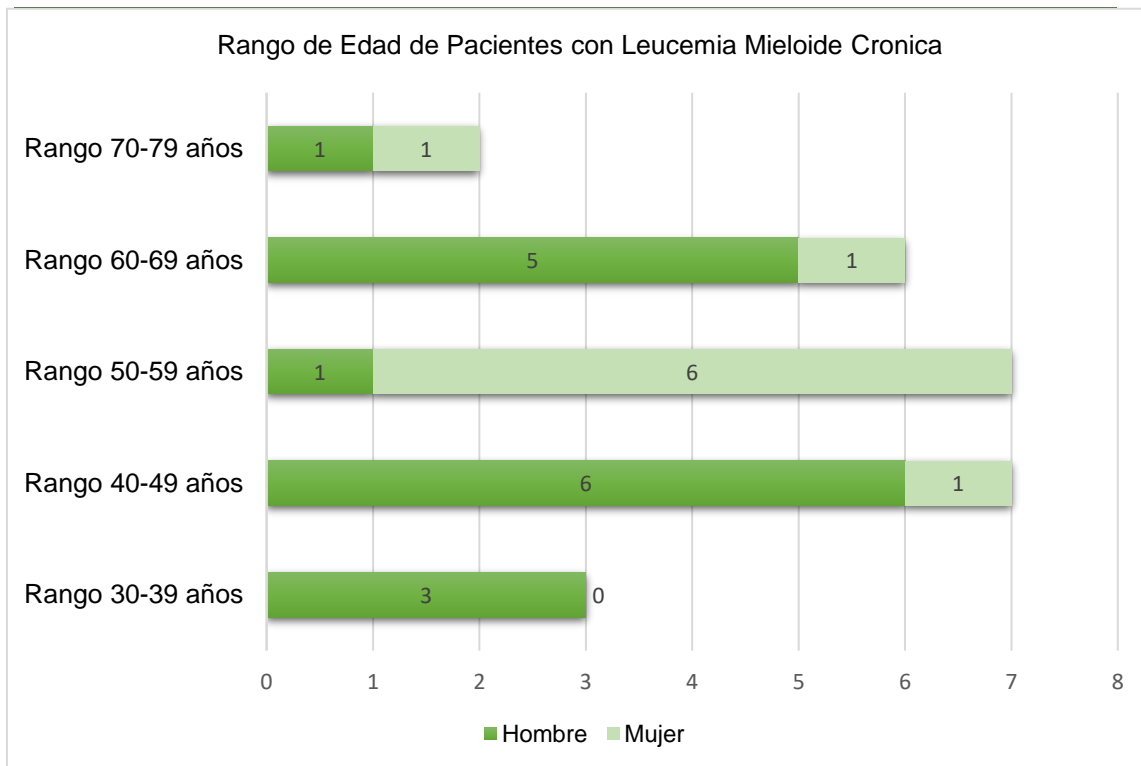
**Figura N° 10.** Distribución porcentual según sexo de los pacientes prescritos con Mesilato de Imatinib 600 mg.

Según los datos obtenidos, el 64 % de los pacientes pertenecen al sexo masculino, y el 36% corresponden al sexo femenino, lo que demuestra que los hombres son más propensos a padecer Leucemia Mieloide Crónica.

### 5.1.2. Distribución de la muestra según los rangos de edad

**Tabla N° 7** Distribución por grupos de edades de los pacientes que usaron Mesilato de Imatinib de 600 mg. Período octubre-diciembre 2018 en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncológico del ISSS.

Edad	Hombre	Mujer
Rango 30-39 años	3	0
Rango 40-49 años	6	1
Rango 50-59 años	1	6
Rango 60-69 años	5	1
Rango 70-79 años	1	1



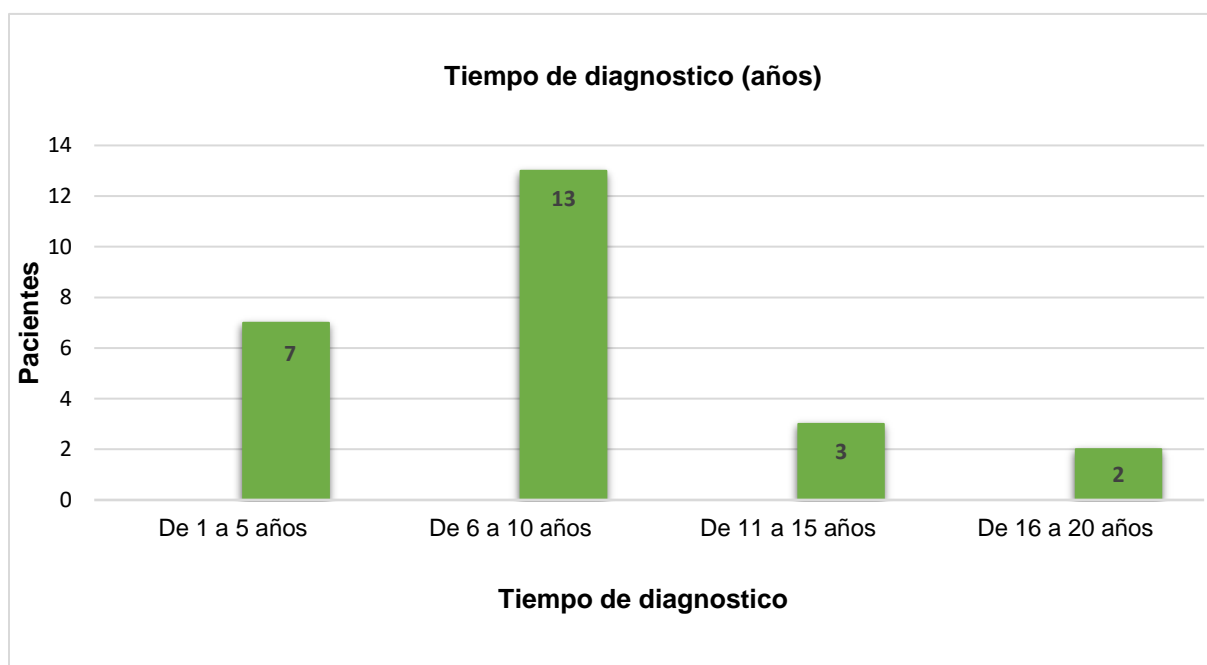
**Figura N° 11.** Relación de hombres y mujeres que se encuentran en cada uno de los rangos de edad en HMQ-O del ISSS diagnosticados con LMC.

En la figura N°12 se presentan la relación de hombres y mujeres en donde hay dos grupos de edad de frecuencia mayor, por grupo de edad con prescripción de Mesilato de Imatinib; los cuales uno abarca el rango de edad de 40-49 años y el otro es el rango de edad de 50-59 años con 7 pacientes respectivamente. Sin embargo, la cantidad de pacientes en el grupo de edad mayor a 60 años es menor y según la American Cancer Society el riesgo de padecer LMC aumenta con la edad. (4)

**5.1.3. Tiempo de los pacientes de haber sido diagnosticado con Leucemia Mieloide Crónica y estar usando Mesilato de Imatinib en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncología del ISSS.**

**Tabla N° 8.** Tiempo de diagnóstico de los pacientes en estudio.

Tiempo de Dx (años)	Frecuencia	Fecha de DX
De 1 a 5 años	7	2017-2013
De 6 a 10 años	13	2012-2008
De 11 a 15 años	3	2007-2003
De 16 a 20 años	2	2002-2000
<b>Total</b>	<b>25</b>	



**Figura N°12.** Tiempo de diagnóstico de los pacientes en estudio.

Según la figura N°13 los resultados obtenidos en la gráfica la mayoría de los pacientes se encuentran entre los 6 y 10 años en tratamiento con Mesilato de Imatinib.

#### 5.1.4. Aplicación del Test Morisky-Green

En la actualidad, no existe un método único que sea considerado de referencia para medir la adherencia por lo que se deben utilizar varios de ellos, con el fin de compensar las insuficiencias que todos poseen; es por ello, que se cuenta con dos tipos de métodos disponibles para medir la adherencia y estos se clasifican en: directos e indirectos, los cuales se detallan en el cuadro N°2

**CUADRO N° 2.** Métodos para determinar adherencia. <sup>(3)</sup>

Métodos directos	Métodos indirectos
- Determinación de la concentración del fármaco o su metabolito o un biomarcador en una muestra biológica	- Basados en la entrevista clínica (incluye la utilización de cuestionarios) - Recuento de medicación sobrante - Dispositivos electrónicos - Análisis de los registros de dispensación

Uno de los métodos más utilizados para evaluar si un paciente es cumplidor con el tratamiento pautado es el test de Morisky-Green, por ser sencillo y aplicable a todos los pacientes para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes.

Consiste en una serie de cuatro preguntas con respuestas dicotómicas (SI/NO) que reflejan la conducta del paciente con respecto al cumplimiento;<sup>(3)</sup> para considerar si un paciente es cumplidor o no, se requería que contestara de la siguiente manera:

NO, SI, NO, NO, a las cuatro preguntas realizadas.

Las preguntas que se deben de realizar entre mezcladas con la conversación y de forma cordial son las siguientes. (ver cuadro N°3)



**CUADRO N° 3.** Test para dar por cumplidor a un paciente, requiere que este responda: Tres NO y un SI, según se muestra el siguiente cuadro. <sup>(3)</sup>

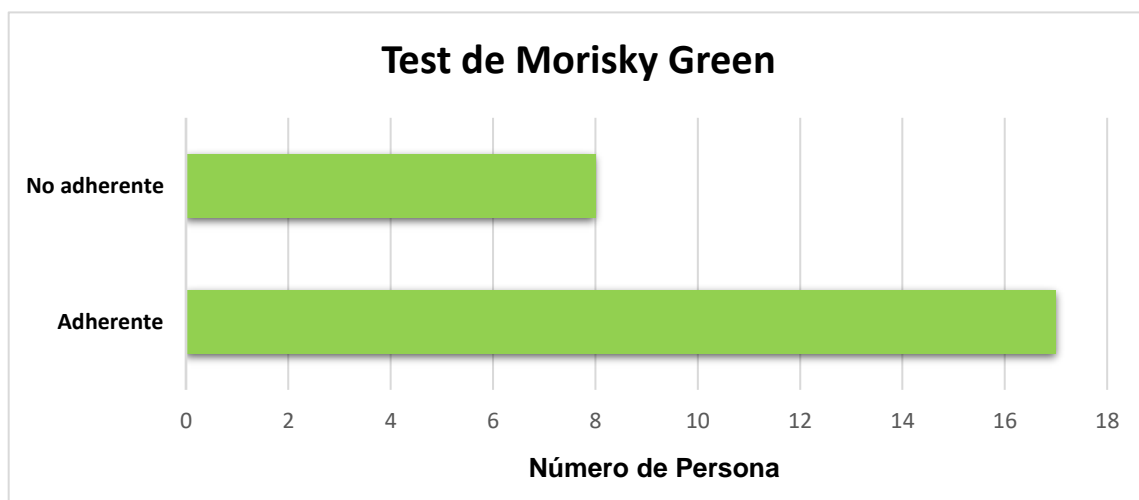
	SI	NO
1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?		X
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	X	
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?		X
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?		X

**Tabla N° 9.** Resultado de la aplicación Test de Morisky-Green a pacientes que usan Mesilato de Imatinib 600 mg en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncológico del ISSS.

Forma de respuesta	Frecuencia
a) Cumplimiento Suficiente: <b>NO, SI, NO, NO</b>	17
b) Cumplimiento Insuficiente: <b>SI, SI, NO, NO</b>	4
c) Cumplimiento Insuficiente: <b>SI, SI, NO, SI</b>	2
d) Cumplimiento Insuficiente: <b>SI, SI, SI, SI</b>	2
<b>Total</b>	<b>25</b>

**Tabla N° 10.** Resultado del cumplimiento terapéutico según test de Morisky-Green.

Test Morisky Green		
<b>Cumplidor</b>	17	68%
<b>No Cumplidor</b>	8	32%
<b>Total</b>	25	100%



**Figura N° 13.** Resultados test de Morisky Green de los pacientes entrevistados en el estudio.

Los resultados obtenidos del Test de Morisky-Green muestran un 68% de pacientes cumplidores y un 32% de incumplidores; 4 de estos pacientes ( 50%), pacientes aunque toman el medicamento a diario, no mantienen un horario de cumplimiento, por lo que hay fluctuaciones en la concentración plasmática del medicamento, ya que si lo toman pasadas las 24 horas habrá caída de la concentración plasmática y si lo toman antes habrá un espacio de sobredosis, lo que aumenta los efectos adversos), los efectos adversos son causa posible de dejar de tomar el medicamento.

#### **5.1.5. Tasa de posesión de medicamento Mesilato de Imatinib 600 mg, de los pacientes con leucemia mieloide crónica en la farmacia del Hospital Médico Quirúrgico – Oncología del ISSS, en el periodo en estudio.**

En el área de farmacia se dispensa y registra el retiro mensual de Mesilato de Imatinib obteniendo así los datos de retiro que incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha de estudio hasta la última dispensación ya que la

puntualidad en los retiros es un aspecto que incide en el cumplimiento de la ingesta de medicamentos.

Según Mc Mahon et al. 2011. Se recomienda estudiar, como mínimo, períodos de tres meses en fases iniciales del tratamiento y de seis meses en fases más avanzadas. (8). Realizando este estudio en un periodo de tres meses.

En la tabla N° 11 se detallan los datos de retiro de medicamentos en los tres meses en los que se realizó el estudio, se especifica las fechas en las que los pacientes llegaron a retirar la medicación y aparecen dos fechas por cada mes, fecha de tickets y fecha de necesidad.

**Donde:**

**Fecha de tickets:** Fecha en la cual el paciente llega a farmacia a retirar el medicamento y en el que se les elabora el ticket a las recetas

**Fecha de necesidad:** Fecha que aparece en la parte inferior derecha de la receta (Ver anexo N°7) la cual indica el día y mes que debe presentarse a retirar la medicación. Cabe mencionar que de la fecha antes mencionada los pacientes tienen el derecho de presentarse 3 días antes y 3 días después de esta fecha y, si llegan 5 días después de la fecha se procede a hacerle el descuento de las tabletas no tomadas en ese periodo.

Con la aplicación de la tasa de posición del medicamento se puede conocer si un paciente es puntual o no; tal como se indica en la siguiente fórmula:

$$MPR = \frac{\text{Número de unidades totales dispensadas}}{\text{Número de unidades teóricas prescritas en ese intervalo de tiempo}} \times 100$$

Explicación de la aplicación de tasa de posesión de la medicación:

1. Para el paciente de la casilla número 1, (ver tabla N° 11) de acuerdo con el registro SAFISS, se espera que retire un total de 270 tabletas de Mesilato de Imatinib en los 3 meses de estudio; fraccionadas en: 180 tabletas de 100 mg y 90 tabletas de 400 mg; entonces, debido a que retiró el total de la dosis prescrita en el tiempo establecido presenta una tasa de posesión del 100 %, siendo así un paciente cumplidor de acuerdo con el sistema de registro.

$$\%MPR = \frac{270}{270} * 100 = 100\%$$

2. Para el paciente de la casilla número 2, (ver tabla N° 11) de acuerdo al registro SAFISS, se espera que retire un total de 270 tabletas de Mesilato de Imatinib en los 3 meses de estudio; fraccionadas en: 180 tabletas de 100 mg y 90 tabletas de 400 mg; y debido a que él retiró solamente 180 tabletas (120 tabletas de 100mg y 60 tabletas de 400mg de Mesilato de Imatinib), el paciente no cumple la dosis prescrita en el tiempo establecido por lo que presenta una tasa de posesión del 66.6 %, siendo así un paciente no cumplidor de acuerdo al sistema de registro.

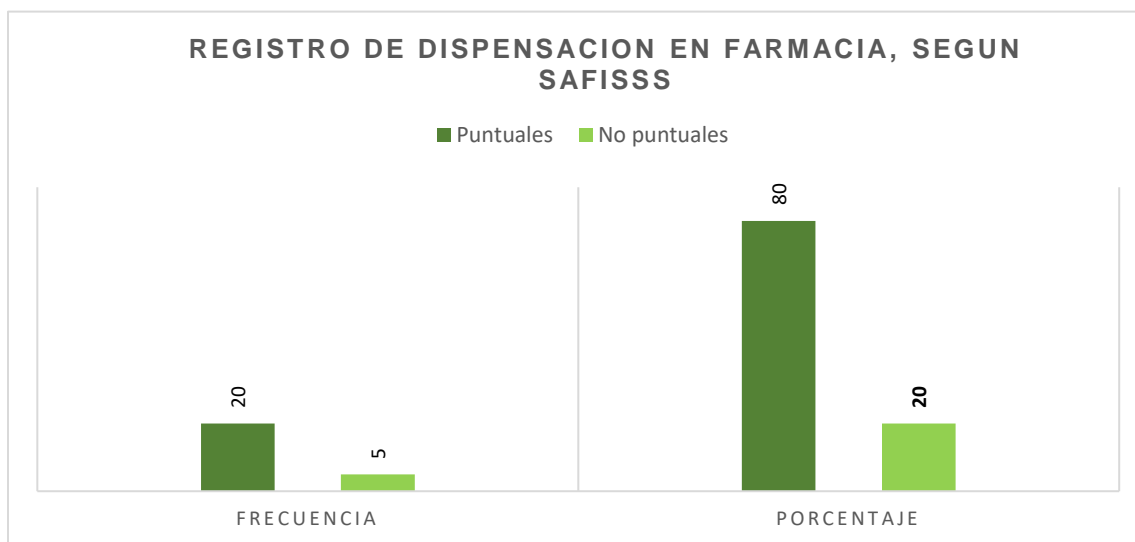
$$\%MPR = \frac{180}{270} * 100 = 66.7\%$$

**Tabla N° 11.** Registro de dispensaciones de farmacia de octubre a diciembre de 2018.

x N° Pac.	Medicamento en estudio		Mes de Octubre		Mes de Noviembre		Mes de Diciembre		Puntualidad
	Imatinib 100mg	Imatinib 400mg	Fecha ticket	F. necesidad	Fecha de ticket	F. Necesidad	Fecha de ticket	F. Necesidad	% de Puntualidad.
1	60,60,60	30,30,30	02.10.2018	02.10.2018	05.11.2018	02.11.2018	04.12.2018	02.12.2018	100
1	60,60,0	30,30,0	31.10.2018	27.10.2018	29.11.2018	27.11.2018	0	27.12.2018	66.7
1	60,60,60	30,30,30	09.10.2018	09.10.2018	09.11.2018	09.11.2018	11.12.2018	09.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	01.10.2018	01.10.2018	31.10.2018	01.11.2018	29.11.2018	01.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	03.10.2018	06.10.2018	05.11.2018	06.11.2018	06.12.2018	06.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	01.10.2018	01.10.2018	31.10.2018	01.11.2018	30.11.2018	01.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	04.10.2018	04.10.2018	27.11.2018	27.11.2018	17.12.2018	27.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	12.10.2018	11.10.2018	09.11.2018	11.11.2018	07.12.2018	11.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	17.10.2018	17.10.2018	15.11.2018	17.11.2018	17.12.2018	17.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	12.10.2018	12.10.2018	15.11.2018	12.11.2018	07.12.2018	12.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	04.10.2018	20.10.2018	04.10.2018	20.11.2018	04.10.2018	20.12.2018	100
1	60,60,0	30,30,0	29.10.2018	29.10.2018	29.11.2018	29.11.2018	0	29.12.2018	66.7
1	60,60,60	30,30,30	23.10.2018	23.10.2018	22.11.2018	22.11.2018	12.11.2018	22.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	26.10.2018	26.10.2018	27.11.2018	26.11.2018	27.11.2018	27.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	25.10.2018	27.10.2018	26.11.2018	27.11.2018	26.11.2018	26.12.2018	100
1	60,60,0	30,30,0	26.10.2018	28.10.2018	26.11.2018	28.11.2018	0	28.12.2018	66.7
1	60,60,0	30,30,0	29.10.2018	29.10.2018	26.11.2018	29.11.2018	0	29.12.2018	66.7
1	60,60,60	30,30,30	29.10.2018	29.10.2018	30.11.2018	29.11.2018	30.11.2018	29.12.2018	100
1	60,60,0	30,30,0	05.10.2018	01.10.2018	06.11.2018	01.11.2018	0	01.12.2018	66.7
1	60,60,60	30,30,30	04.10.2018	20.10.2018	26.11.2018	20.11.2018	03.12.2018	20.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	03.10.2018	02.10.2018	05.11.2018	02.11.2018	04.12.2018	02.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	05.10.2018	05.10.2018	06.11.2018	05.11.2018	04.12.2018	05.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	08.10.2018	04.10.2018	05.11.2018	04.11.2018	03.12.2018	04.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	04.10.2018	04.10.2018	05.11.2018	04.11.2018	04.12.2018	04.12.2018	100
1	60,60,60	30,30,30	10.10.2018	10.10.2018	12.11.2018	10.11.2018	11.12.2018	10.12.2018	100

**Tabla N° 12.** . Registro de dispensación en farmacia, según SAFISSS

Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Puntuales	20	80
No puntuales	5	20
Total	25	100

**Figura N° 14.** Gráfico muestra el porcentaje y la frecuencia de puntualidad de los pacientes en estudio.

Con los registros de dispensación se calcula la «tasa de posesión de la medicación» o medication possession ratio (MPR), utilizando las fechas de dispensación. (8) Y se utiliza la fórmula mencionada anteriormente; para conocer si un paciente es cumplidor o no; utilizando el siguiente rango:

Pacientes cumplidores (MPR $\geq$ 80%) y no cumplidores (MPR $<$ 80%). (25)

El porcentaje y la frecuencia de puntuales y no puntuales obtenido fue de un 80% puntuales (20 pacientes) y un 20% (5 pacientes) impuntuales; a pesar de tratarse de un método indirecto por medio de este se puede monitorear el cumplimiento del paciente en el uso de sus fármacos, ya que al registrar retiros mensuales, si el paciente incumple con uno o más retiros de dosis del medicamento, significa que hay días en que el medicamento no fue tomado o dejara de tomar, debido a que este medicamento tiene una vida media de 24 horas, es un medicamento de dosis crítica y esta actitud del paciente afecta la eficacia del tratamiento.

#### **5.1.6. Porcentaje de pacientes según medición de cumplimiento a través del biomarcador molecular BCR-ABL (respuesta molecular).**

El biomarcador molecular BCR-ABL permite conocer la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente al iniciar el tratamiento con los inhibidores de tirosinasa (Mesilato de Imatinib, Nilotinib, Dasatinib), y también para conocer si el tratamiento es efectivo en los pacientes con LMC. Las células de leucemia mieloide crónica (LMC) contienen un gen anormal, llamado BCR-ABL, que no se encuentra en las células normales. Este gen produce una proteína BCR-ABL, que causa que las células de LMC crezcan y se reproduzcan descontroladamente. El BCR-ABL es un tipo de proteína conocida como tirosina Kinasa. Los medicamentos conocidos como inhibidores de la tirosina Kinasa (TKI) que se dirigen a la proteína BCR-ABL son el tratamiento convencional de la LMC. <sup>(5)</sup> En la actualidad, existen 3 pruebas (que se explican a continuación) que los médicos realizan para asegurarse de que la respuesta al tratamiento está en línea con los objetivos planteados en el tratamiento de la LMC. <sup>(17)</sup>

### Respuesta Hematológica.

La respuesta hematológica mide que el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas sea normal. Es el primer objetivo del tratamiento.

#### ¿Cómo se mide?

Mediante un análisis de sangre.

#### ¿Cada cuánto tiempo se debe medir?

Desde el inicio del tratamiento, cada 15 días.

Una vez alcanzado un recuento sanguíneo completo normal, cada 3 meses. (17)

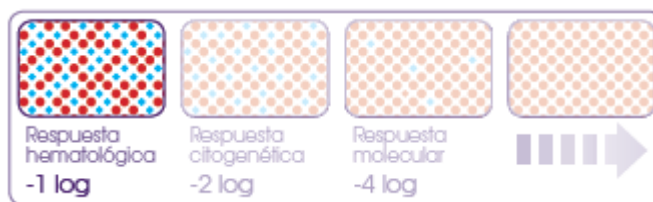


Figura N° 15. Respuesta hematológica. (17)

### Respuesta Citogenética.

La respuesta citogenética mide el número de cromosomas Filadelfia que hay en la médula ósea.

#### ¿Cómo se mide?

Analizando los cromosomas en una muestra de células de la médula ósea.

#### ¿Cada cuánto tiempo se debe medir?

Desde el inicio del tratamiento, cada 6 meses.

Una vez que ya no se detecta cromosoma Filadelfia (respuesta citogenética completa), la medición se realiza cada año. (17)

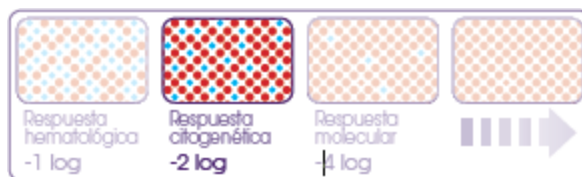


Figura N° 16. Respuesta citogenética. (17)



## Respuesta Molecular

La respuesta molecular mide la reducción de genes BCR-ABL causantes de la LMC que no pueden ser vistos con las otras pruebas. Es la forma más profunda de medir cómo el tratamiento controla la enfermedad. El objetivo es que esta reducción sea lo más rápida y amplia posible.

### ¿Cómo se mide?

Mediante la prueba de la PCR en una muestra de sangre.

### ¿Cada cuánto tiempo se debe medir?

La realización de la prueba de la PCR regularmente permite medir la respuesta al tratamiento, por lo que se recomienda realizar una al menos cada 3 meses. (17)

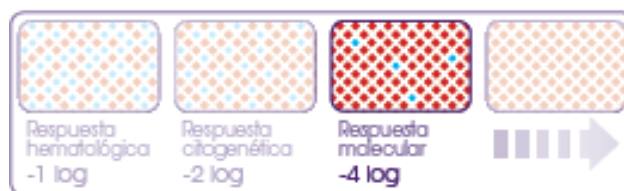


Figura N° 17. Respuesta molecular. (17)

La respuesta molecular se puede dividir en:

- **Respuesta molecular mayor** (RMM o MMR, por sus siglas en inglés), en la prueba de RCP (o PCR, por sus siglas en inglés), un examen de sangre que permite detectar y contar muy pequeñas cantidades de partes específicas de un gen, aún puede detectarse BCR-ABL, pero a un bajo nivel (niveles de BCR-ABL por debajo del 0.1%). Los médicos califican de excelente esta respuesta. (6)

**Para la RMM** (niveles de BCR-ABL por debajo del 0.1%)

- **Respuesta molecular completa o profunda** aún puede detectarse la LMC, pero a un muy bajo nivel, cerca del límite técnico de detección

(niveles de BCR-ABL inferiores al 0.01% en el caso de **RM4/MR4** e inferiores al 0.0032% en el caso de **RM4.5/MR4.5**).

**Para RM4:** Niveles inferiores al 0.01% de BCR-ABL

**Para RM4.5** Niveles inferiores al 0.0032% de BCR-ABL. <sup>(6)</sup>

Se podría hablar de una cuarta repuesta para este tratamiento la cual es:

- **Indetectabilidad**

**Enfermedad indetectable a nivel molecular (RM5)**, no puede detectarse BCR-ABL en la sangre o médula ósea. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con LMC aún pueden tener cantidades mínimas del gen de BCR-ABL, pero estas son técnicamente indetectables. <sup>(6)</sup>

**RM5** (BCR-ABL indetectable o  $\leq 0.001\%$ ).

Los médicos pueden referirse, en este caso, a que los niveles de BCR-ABL son indetectables, lo que indica que cada vez hay menos enfermedad detectable y se están alcanzando los objetivos del tratamiento. <sup>(17)</sup>

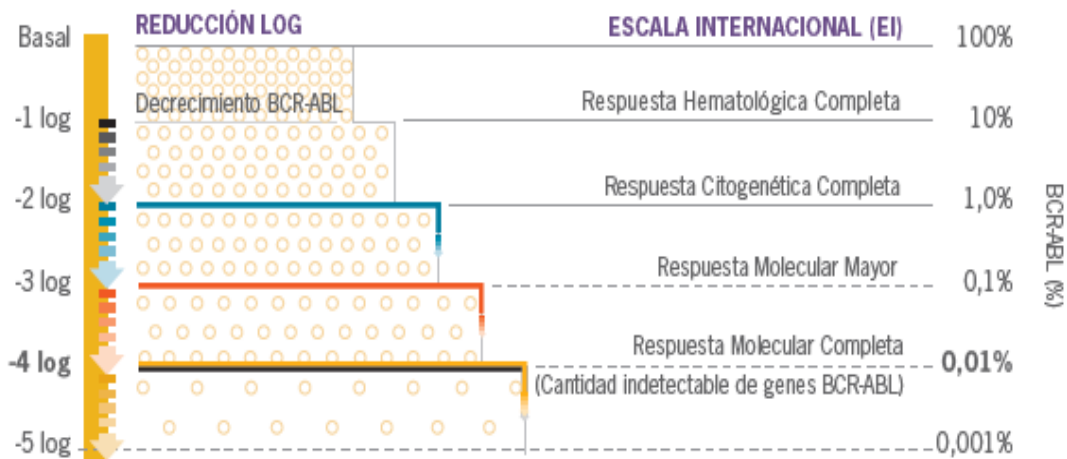


**Figura N° 18.** Enfermedad indetectable. <sup>(17)</sup>

-La prueba de la PCR se realiza con un sencillo análisis de sangre que determina la cantidad de BCR-ABL causantes de la LMC.

-La prueba de la PCR es la única prueba que tiene suficiente sensibilidad para encontrar la más mínima expresión de células patológicas.

-La presencia de BCR-ABL se correlaciona con la evolución de la enfermedad.

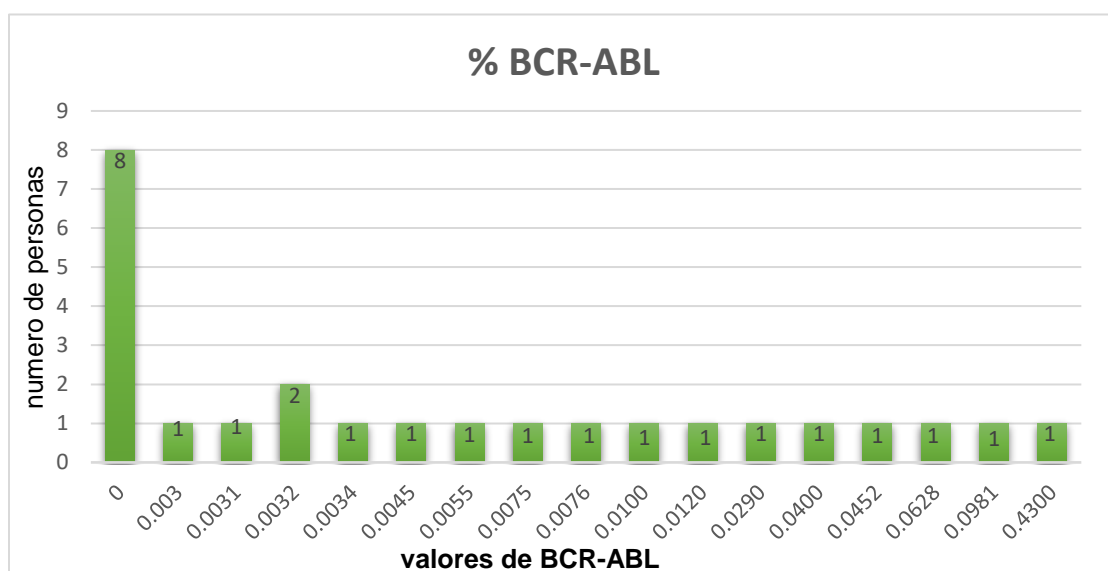


**Figura N° 19.** Resultado de la Respuesta molecular en escala internacional para la LMC <sup>(17)</sup>

Los pacientes que tienen más de 5 años de estar en tratamiento con Mesilato de Imatinib con dosis de 600mg se esperaría que presenten valores de 0 en los resultados de la respuesta molecular.

**Tabla N°13.** Datos del %BCR-ABL obtenidos a través del examen PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)

BCR-ABL%	Nº paciente
0	8
0.003	1
0.0031	1
0.0032	2
0.0034	1
0.0045	1
0.0055	1
0.0075	1
0.0076	1
0.0100	1
0.0120	1
0.0290	1
0.0400	1
0.0452	1
0.0628	1
0.0981	1
0.4300	1
Total	25



**Figura N° 20.** Gráfico de los diferentes %BCR-ABL obtenidos de los 25 pacientes que toman Mesilato de Imatinib 600mg.

De acuerdo a resultados obtenidos, solo 8 pacientes (32%) han alcanzado el nivel de enfermedad indetectable a nivel molecular (valor= 0), este es el nivel que se esperaría que todos los pacientes de este estudio tuviesen; debido a el tiempo en que han estado en tratamiento, se observa que, 16 de 25 pacientes, aunque no han alcanzado el nivel deseado, se encuentran en niveles que se consideran como excelente respuesta al tratamiento con Mesilato de Imatinib, pero revela que en algún momento el paciente posiblemente no cumplió su dosis.

### 5.2. Conocimiento de los pacientes en estudio sobre el medicamento que usan: Mesilato de Imatinib.

Las preguntas del test estuvieron orientadas a explorar cuanto sabe el paciente acerca del medicamento que está usando.

**CUADRO N° 4.** Resultados obtenidos al aplicar el Test de Conocimiento.

Pregunta	Contesta correctamente	No contestan correctamente	Comentarios
1. Nombre del medicamento que toma	25	0	
2. Dosis que debe ingerir	25	0	
3. ¿Para qué sirve el Imatinib?	25	0	
4. ¿Sabe cómo Administrarlo? / Ha presentado algún efecto secundario?  Las respuestas fueron: a. Con abundante agua: 21 b. Con un vaso con agua: 1 c. Con agua después de cenar: 2 d. Después de las comidas: 1  Efecto secundario e.1 Si: 5 e.2 No: 20	3          Efecto secundario presentado: Ardor en la boca del estomago	22	Según la <a href="http://www.drugs.com">www.drugs.com</a> , debe tomarse después de la comida con un vaso de agua. Ardor estomacal

Cuadro N°4. Continuación

Pregunta	Contesta correctamente	No contesta correctamente	Comentarios
<p>5. Sabe que ocurre si se interrumpe la dosis? Las respuestas fueron:</p> <p>a. Se reactiva la enfermedad: 2 b. No hará efecto: 3 c. Recae la enfermedad: 8 d. No debe olvidarlas:3 e. No funciona el tratamiento:3 f. Se siente mal:6</p>	16	9	Se toma como respuesta correcta los literales <b>a, b, c y e.</b>
<p>6.Hora en que toma su medicamento: Las respuestas fueron:</p> <p>a. Mañana y noche: 20 b. Después de cenar:3 c. Mediodía y noche: 2</p>	23	2	<p>Dosis de 400 mg o 600 mg deben administrarse una vez al día, y una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.</p> <p>Cuando la indicación es de una vez al día, el medicamento debe tomarse por la mañana. <b>Mantenga siempre el mismo horario.</b> <b><u>Se toma como correcto, literal a y b</u></b></p>
<p>7. ¿Qué hace si olvida una dosis? Las respuestas fueron:</p> <p>a. Tomar hasta la siguiente dosis: 8 b. No lo olvida: 17</p>	25	0	<p>Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria <a href="http://gruposdetrabajo.sefh.es">http://gruposdetrabajo.sefh.es</a></p> <p>¿Qué hacer si se ha olvidado tomar una dosis?: tómela lo antes posible Si han transcurrido más de 12 horas espere a la siguiente toma y no doble nunca la dosis.</p>

Cuadro N°4. Continuación

Pregunta	Contesta correctamente	No contesta correctamente	Comentarios
<p>8. Donde y en qué condiciones almacena el medicamento</p> <p>a. Gaveta del ropero: 4</p> <p>b. Gaveta del ropero y cartera: 1</p> <p>c. Mesa de noche : 5</p> <p>d. Mesa del comedor: 3</p> <p>e. Cartera: 1</p> <p>f. Mueble en el cuarto: 1</p> <p>g. Mesa /comedor y cartera: 2</p> <p>h. Chinero: 3</p> <p>i. Tocador, oficina y Cartera:1</p> <p>j. Botiquín y mesa : 1</p> <p>k. Modulo del tv: 1</p> <p>l. Botiquín: 1</p> <p>m. sobre la refrigeradora: 1</p>	14	11	<p>Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria <a href="http://gruposdetra bajo.sefh.es">http://gruposdetra bajo.sefh.es</a></p> <p><b>CONSERVACIÓN</b></p> <p>Mantenga los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.</p> <p>Se toma como respuesta correcta, los literales: a, b, c, e, f, j, l. En las demás respuestas el medicamento queda expuesto a la luz, el calor o la humedad.</p>
<p>9. Alimentos contraindicados en su tratamiento</p> <p>a. NO. 21</p> <p>b. soda y alcohol: 2</p> <p>c. Granadilla carambola y toronja:1</p> <p>d. grasas:1</p>	1	24	<p>Está contraindicado el jugo de toronja, ya que inhibe la enzima que metaboliza al Imatinib, lo que dará por resultado un aumento de los efectos adversos del medicamento.</p>
<p>10. Que sabe del consumo de carbohidrato respecto al efecto del Imatinib?</p> <p>a. No sabe: 25</p>	25	0	<p>Los alimentos no interfieren en la farmacocinética del Imatinib, salvo la toronja y la hierba de San Juan.</p>

El test aplicado, de tipo exploratorio sobre aspectos básicos que todo paciente debe de conocer para hacer un uso eficiente y seguro de sus medicamentos; cómo se puede observar, las preguntas que evidencia que los pacientes entrevistados desconocen la manera correcta de administrar el medicamento son: el número 4 (88%) ,5 (36%), 8 (44%), y 9 (96%) las cuales exploran sobre la manera correcta en la que deben de tomar el medicamento, explorar sobre la manera correcta en que deben tomar sus medicamentos y la conducta frente al horario u omisión de dosis y el almacenamiento de este medicamento. Los resultados del test, muestran información dispersa para este grupo de pacientes e identifica que no ven como importante mantener un horario exacto en la ingesta del medicamento. También el almacenamiento, refleja una conducta relacionada más con la conveniencia del paciente que con la estabilidad de este. Es importante no perder de vista, que variaciones de horario en medicamentos de dosis crítica como el Mesilato de Imatinib, su eficacia está orientada a mantener ausentes la producción del gen BCR-ABL, que es parámetro que indica la remisión de células plasmáticas cae por debajo del umbral de efectividad o por el contrario si el intervalo de horario se acorta, entonces habrá un espacio de tiempo en que el paciente está sobre dosificado, lo que da por resultado un aumento en los efectos adversos. Los resultados pueden explicar el hecho de que no todos los pacientes han logrado llegar a un nivel indetectable de su enfermedad.

### **5.3. Reconocer los problemas relacionados a la medicación del Mesilato de Imatinib en pacientes con Leucemia mieloide crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib 600 mg.**

Problema Relacionado con el Medicamento (PRM) es un Problema de Salud vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente. “entendiendo por Problema de Salud, todo aquello que requiere, o puede requerir una acción por parte del agente de salud (incluido el paciente). (7)



**Tabla N° 14.** Problemas relacionados al medicamento según el Test de Conocimiento.

<b>Administración errónea del medicamento</b>
Características personales
Conservación inadecuada
Incumplimiento

Los problemas relacionados a la medicación que se encontraron al ser aplicado el test de conocimiento fueron:

### **Características personales**

La impuntualidad en el retiro de medicamentos es un PRM de actitud, relacionado con las características personales de los pacientes, que puede estar influenciada por la falta de retroalimentación de cómo funcionan sus medicamentos

### **Conservación inadecuada.**

Según el test de conocimiento que se realizó, se tiene que de los 25 pacientes entrevistados; 11 de ellos (44%) no almacenan correctamente el medicamento, ya que según las respuestas obtenidas el medicamento queda expuesto a la luz, el calor o la humedad.

### **Incumplimiento**

Olvido de horario, lo toman cada día, pero no siguen horario, esto está relacionado con la falta de recordatorios al momento de dispensación, ya que no todos los retiros son posteriores a la consulta, sino son simplemente cumplimiento de recetas repetitivas, entonces solo pasan a Farmacia por su medicamento. De los 25 pacientes de la muestra 5 de ellos incumplen con el cumplimiento de cumplir el medicamento cada 24 horas y lo toman una vez al día, sin tomar en cuenta lo importante que es mantener la misma hora cada día,

para evitar la caída de la concentración plasmática o la sobrecarga de dosis cuando el intervalo es anterior a las 24 horas.

Entonces los prm detectados que afectan el cumplimiento de los pacientes de la muestra son: características personales, Incumplimiento y conservación inadecuada de medicamentos.

**CAPÍTULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. No existe un método óptimo para determinar la adherencia es por ello que en este estudio se utilizó métodos directos e indirectos para poder determinarla y así en conjunto superar las carencias y limitaciones que presentan cada uno de ellos.
2. De acuerdo con la caracterización realizada al grupo de pacientes en estudio es posible establecer que esta enfermedad en su comportamiento epidemiológico y de acuerdo a los grupos de edades afectados, el comportamiento es similar al que reportan datos anunciados en el marco teórico siendo los hombres más propensos a padecer dicha enfermedad.
3. La información que conocen los pacientes sobre su medicamento y su uso, no es suficiente para que tengan un comportamiento que garantice el uso eficaz y seguro de los medicamentos, esto se observó en el test de Morisky Green, test de conocimiento y tasa de posesión que evidencio que los principales problemas relacionados a la medicación son características personales, conservación inadecuada e incumplimiento.
4. Problemas como los detectados en este estudio y que enfrenta el paciente, consecuencia de una entrega poco informada, sobre dosis, horarios y otros aspectos abordados en esta investigación son responsabilidad del Químico farmacéutico asignado a la dispensación de medicamentos.

5. Dado que las cantidades de los medicamentos se entregan desde que el paciente debuta en la enfermedad, son para treinta días, cuando este realiza los retiros subsecuentes fuera de tiempo significa que hay días descubiertos de dosificación, por incumplimiento del paciente. El SAFISSS, permite detectar esos comportamientos de los pacientes, por lo que este instrumento constituye una herramienta de análisis farmacéutico, que enriquece la actividad farmacéutica en la consulta externa.
  
6. Conforme pasa el tiempo de uso de Mesilato de Imatinib, los resultados del gen defectuoso BCR-ABL, considerado marcador biológico, deben de estar en cero o muy próximos a este valor, los datos muestran que solo el 32% de los pacientes están en ese rango, que son los considerados adherentes.

**CAPÍTULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## 7.0 RECOMENDACIONES

1. Se debe promover la coordinación de los profesionales que intervienen en la atención y cuidado del paciente para contribuir a la prevención y disminución de los pacientes de riesgo.
2. En cuanto a la duración del tratamiento, es importante conocer el motivo de la indiferencia que presentan los pacientes por cumplir con el régimen posológico establecido por el médico. Por ese motivo, es importante analizar estudios posteriores.
3. El Químico Farmacéutico debe de acceder al historial clínico de los pacientes que han sido identificados como incumplidores, para lograr realizar un análisis comparativo y poder abordar apropiadamente desde el punto de vista farmacéutico a cada uno de los pacientes que presenten problemas relacionados al medicamento de manera individualizada.
4. Los servicios de farmacia deben prestar más atención a los instrumentos administrativos (SAFISSS) con los que cuenta dicho hospital de manera que; se pueda evaluar la conducta de los pacientes con respecto a la tasa de posición del medicamento.
5. El Instituto del Salvadoreño del Seguro Social implemente en cada uno de los hospitales y unidades médicas la atención farmacéutica para las diversas patologías crónicas con el fin de mejorar la calidad de vida de

los pacientes y disminuir los costos a los diversos tratamientos farmacológicos.

6. Las instituciones de salud promuevan maestrías sobre Atención Farmacéutica para que el Químico Farmacéutico pueda detectar los problemas que conlleva la falta de adherencia, el uso de instrumentos que se pueden utilizar en esta detección, y el abordaje de cómo solucionar esta problemática.
  
7. En un futuro se podría aplicar este estudio con los otros dos inhibidores de la tirosina cinasa (nilotinib y dasatinib) con los que cuenta el ISSS en la farmacia del Hospital Médico Quirúrgico – Oncológico.
  
8. El involucramiento de jefaturas y responsables de áreas farmacéuticas es un paso imprescindible, para el mejor desempeño clínico del Químico farmacéutico en el ejercicio futuro profesional.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ana. L. Moreno (2009). Respuesta de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica al tratamiento con Imatinib. Visto: 29/07/2018 [Online] disponible en [www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis316.pdf](http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis316.pdf)
2. Arango S.S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Visto:06/06/2018 [Online] disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>.
3. Ars Pharmaceutica. (2018). Métodos para medir la adherencia terapéutica Visto:18/06/2019. [On line]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n3/2340-9894-ars-59-03-163.pdf>
4. Cancer.org. Factores de riesgo. Visto: 03/03/2019. [On line]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>.
5. Cancer.org. Terapias dirigidas. Visto: 03/03/2019. [On line]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemiamieloidecronica/tratamiento/terapias-dirigidas.html>.
6. Recomendaciones terapéuticas para pacientes de LMC Un resumen comprensible para el paciente de las recomendaciones de la European LeukemiaNet (2013) para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Visto:26/05/2019. [Online] disponible en: <https://www.cmladvocates.net/download/educational-material-for-patient-advocates/elnet-cml-recommendations-summary-2013/451-summary-cml-treatment-recommendations-2013-spanish/file>. CMLAdvocatesNetwork. 2013.

7. COMITE DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAUSE, GIF-UGR 2007. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Visto: 12/11/2019. [Online] disponible en: <https://www.Semanticscholar.org/paper/Tercer-Consenso-de-Granada-sobreProblemasconyaConsensoInvestigaci%C3%B3n/c7d09232b48ece55fc88422d1c7ff629dc4e6535>.
8. Ficha de evaluación de nuevos medicamentos, Imatinib-Glivec (Feb 2005). Visto: 31/07/2018. [Online] disponible en: [https://www.asturias.es/AsturSalud/Ficheros/Ciudadanos/Tu%20Salud/Problemas%20de%20Salud/Medicamentos%20\(Informaci%C3%B3n%20y%20evaluaci%C3%B3n%20de\)/fichas/7035.pdf](https://www.asturias.es/AsturSalud/Ficheros/Ciudadanos/Tu%20Salud/Problemas%20de%20Salud/Medicamentos%20(Informaci%C3%B3n%20y%20evaluaci%C3%B3n%20de)/fichas/7035.pdf).
9. Formulario Modelo de la OMS 2004. Portal de Información Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Sección Adhesión (cumplimiento) al tratamiento farmacológico. Visto 10/08/2018. [Online] disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.3.html#Js5422s.4.3>.
10. Glivec Mesilato de Imatinib Visto: 29/07/2018 [Online] disponible en: <http://corporacionmisalud.com/sistema/vademecum/PLM/productos/40821.htm>.
11. III día mundial de la LMC (2013, Sep. 22), Factores-pronósticos en la lmc. Visto: 29/07/2018 [Online] disponible en: <http://aeal.es/dialmc2013/5-4-factores-pronosticos-en-la-lmc/>.

12. III Foro Dialogo Pfizer-pacientes, 2009. La adherencia al tratamiento: cumplimiento y constancia para mejorar la calidad de vida. Visto: 10/08/2018. [Online] disponible en: [https:// www.pfizer.es/docs/pdf/asociaciones\\_pacientes/2009/FOROpfizer\\_2009.pdf](https://www.pfizer.es/docs/pdf/asociaciones_pacientes/2009/FOROpfizer_2009.pdf).
13. Instituto Salvadoreño del Seguro Social servicio de hematología del Hospital Médico Quirúrgico- Oncología, Guía de manejo de Leucemia Mieloide Crónica, San Salvador, El salvador abril de (2014) Visto: 03/08/2018.
14. LMC Leucemia Mieloide Crónica. Visto: 06/06/2018 [Online] disponible en: [http:// www.asociacionalma.org.ar / index.php / 2015 – 04–14–18 - 4 8 -15/ leucemia-mieloide-cronica-lmc](http://www.asociacionalma.org.ar/index.php/2015-04-14-18-48-15/leucemia-mieloide-cronica-lmc).
15. María L. P. Patricia C. P. (2008). Adherencia al tratamiento Visto: 10/08/2018. [Online] disponible en: [http://www.medigraphic.com/ pdfs/ derma/cd-2008/cd083b.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2008/cd083b.pdf).
16. Miguel A.R, Emilio G. J. (2008), Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Visto: 05.03.2018. [On line]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-revisiontests- medicion - del - cumplimiento - 13125407>.
17. Novartis Oncology. En LMC pregunta y conoce tu respuesta. Visto: 10/04/2019. [Online] disponible en: [http://www.aeal.es/dialmc2012/images /120912%20Folleto%20LMCv6.pdf](http://www.aeal.es/dialmc2012/images/120912%20Folleto%20LMCv6.pdf)

18. Novartis Pharma GmbH. Ficha técnica o resumen de las características del producto Imatinib. Visto 29/07/2018. [Online] disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf).
19. Olatz I. B; Ramón M. V. 2017. Lo que debes saber sobre la ADHERENCIA al tratamiento. Visto: 03/03/2019. [Online] disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro\\_ADHERENCIA.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf).
20. Prospecto internacional de Glivec, Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza (2016). Disponible en: Inserto de medicamento Mesilato de Imatinib Visto: 31/07/2018.
21. SECA 2014. La calidad en la atención a pacientes con leucemia mieloide crónica indicadores de calidad y seguridad. Visto: 23/07/2018 [Online] disponible en: <http://calidadasistencial.es/wpseca/wpcontent/uploads/2015/02/453-leucemia2.pdf>.
22. T.I. Mughal (2001). Leucemia mieloide crónica: STI 571 magnifica el dilema terapéutico. Visto: 25/06/2018 [Online] disponible en: <https://es.scribd.com/document/239215238/LMC-STI-571-Magnifica-El-Dilema-Terapeutico>.
23. Teresa G. C. 2016. Adherencia al tratamiento con neoplásicos orales. Visto 10/08/2018. [Online] disponible en: <http://eprints.ucm.es/38712/1/T37560.pdf>.

24. Todos podemos contribuir en la lucha contra el cáncer. Visto:25/06/2018. [Online]. Disponible en: [http://www.issv.gob.sv/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1688%3Aissv-todos-podemos-contribuir-en-la-lucha-contra-el-cancer&catid=1%3Anoticias-ciudadano&Itemid=77](http://www.issv.gob.sv/index.php?option=com_content&view=article&id=1688%3Aissv-todos-podemos-contribuir-en-la-lucha-contra-el-cancer&catid=1%3Anoticias-ciudadano&Itemid=77).
25. Uso de recursos y costes asociados a la no adherencia al tratamiento con corticoides inhalados en el asma (2018) Visto: 10/09/2018. [Online] disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-uso-recursos-costes-asociados-no-S1138359317300862>.
26. [www.madrimasd.org/blogs/salud\\_publica/2010/09/19/132148](http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2010/09/19/132148). Criterios clínicos. Visto 10/10/2020.
27. [www.niams.nih.gov/es/acerca/estudiosclinicos#:~:text=Un%20estudio%20cl%C3%ADnico%20es%20una,equipos%20o%20medicamentos%20en%20personas](http://www.niams.nih.gov/es/acerca/estudiosclinicos#:~:text=Un%20estudio%20cl%C3%ADnico%20es%20una,equipos%20o%20medicamentos%20en%20personas). Los estudios clínicos visto: 10/10/2020.

## GLOSARIO

- **Adherencia:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) define adherencia como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida. <sup>(12)</sup>
- **Apoptosis:** Es una forma de muerte celular programada, o "suicidio celular". <sup>(1)</sup>
- **Biomarcador molecular:** Un biomarcador molecular es una molécula que se puede utilizar para medir e indicar la presencia de una enfermedad, un cambio fisiológico, una respuesta al tratamiento o un trastorno psicológico. <sup>(2)</sup>
- **Cariotipo:** patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código, que describe las características de sus cromosomas. <sup>(17)</sup>
- **Crisis Blástica:** Periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. <sup>(21)</sup>
- **Cromosoma Philadelphia:** Anomalía del cromosoma 22 en la que este recibe una parte del cromosoma 9. En la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfocítica aguda, con frecuencia se encuentran células de la médula ósea que contienen el cromosoma Filadelfia. <sup>(17)</sup>
- **Esplenomegalia:** agrandamiento del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales. <sup>(15)</sup>

- **Fase Crónica:** Los pacientes en esta fase, generalmente presentan síntomas muy leves (si es que los presentan) y generalmente responden a tratamientos convencionales. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la fase crónica. <sup>(21)</sup>
- **Fase de Aceleración:** En esta fase las células de la leucemia comienzan a acumularse en el cuerpo rápidamente, y esto causa síntomas. Con frecuencia las células de la leucemia adquieren nuevas mutaciones genéticas, lo que les ayuda a crecer y podría reducir la eficacia de los tratamientos. <sup>(21)</sup>
- **Fecha de necesidad:** Fecha que aparece en la parte inferior derecha de la receta la cual indica el día y mes que debe presentarse a retirar la medicación.
- **Fecha de tickets:** Fecha en la cual el paciente llega a farmacia a retirar el medicamento y en el que se les elabora el ticket a las recetas.
- **Hepatomegalia:** agrandamiento del hígado. <sup>(15)</sup>
- **Inhibidores de la tirosina quinasa:** Es un tipo de inhibidor enzimático que bloquea específicamente la acción de una o más proteínas Cinasas. <sup>(5)</sup>
- **Leucemia mieloide crónica:** También conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotentes. <sup>(21)</sup>

- **Mesilato de Imatinib:** Medicamento usado para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, tumores del estroma gastrointestinal y otros tipos de cáncer. <sup>(20)</sup>
- **Problema Relacionado con el Medicamento:** Es un Problema de Salud vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente. <sup>(7)</sup>
- **Purpuras:** Presencia de parches y manchas de color púrpura en la piel, ocurre cuando pequeños vasos sanguíneos dejan escapar sangre bajo la piel. <sup>(15)</sup>
- **Reacción en cadena de la polimerasa:** Técnica de laboratorio que permite amplificar pequeñas regiones específicas del ADN. <sup>(13)</sup>
- **Respuesta Citogenética:** La respuesta citogenética mide el número de cromosomas Filadelfia que hay en la médula ósea. <sup>(17)</sup>
- **Respuesta Hematológica:** Esta mide el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas sea normal. <sup>(17)</sup>
- **Respuesta molecular mayor:** Es un examen de sangre que permite detectar y contar muy pequeñas cantidades de partes específicas de un gen, aún puede detectarse BCR-ABL, pero a un bajo nivel. <sup>(17)</sup>
- **Respuesta molecular:** Mide la reducción de genes BCR-ABL causantes de la LMC que no pueden ser vistos con las otras pruebas. <sup>(17)</sup>



- **Sistema Euro:** Sistema utilizado para el tratamiento con interferón alfa recombinante. <sup>(11)</sup>
- **Sistema pronóstico de Sokal:** Sistema utilizado con tratamientos basados en quimioterapia. <sup>(11)</sup>
- **Tasa de posesión de la medicación:** Este método permite el seguimiento longitudinal del tratamiento en el tiempo (persistencia al tratamiento). <sup>(19)</sup>
- **Test de Conocimiento:** cuestionario no validado para determinar el conocimiento de los pacientes sobre su medicación.
- **Test de Morisky-Green-Levine:** Consiste en una serie de cuatro preguntas con respuestas dicotómicas (sí/no) que reflejan la conducta del paciente respecto a la adherencia. Pretende valorar si el enfermo adopta actitudes correctas en relación con su tratamiento, asumiendo que si éstas son incorrectas el paciente no es adherente. Se considera adherente al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas. Si alguna respuesta es incorrecta, se califica como no adherente. <sup>(23)</sup>

## **ANEXOS**

## ANEXO N° 1.

### Formato del Test de Morisky-Green-Levine

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?      Sí\_\_\_ No\_\_\_
  
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?      Sí\_\_\_ No\_\_\_
  
3. Si se encuentra bien ¿Deja de tomar la medicación?      Sí\_\_\_ No\_\_\_
  
4. Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomar la medicación?      Sí\_\_\_ No\_\_\_

Adherente Sí\_\_\_ No\_\_\_

**Se considera adherente si contesta: No, Si, No, No**

## ANEXO N° 2.

Test de conocimiento del tratamiento con Imatinib.

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

1. Nombre de medicamento que toma:
2. Dosis que toma:
3. ¿Sabe para qué sirve el Imatinib?
4. ¿Cómo debe administrarlo?
5. ¿Sabe qué pasa si interrumpe una dosis?
6. ¿A qué hora toma su medicamento cada día?
7. ¿Qué hace si olvida una dosis?
8. ¿Dónde y en qué condiciones almacenarlo?
9. ¿Sabe de alimentos que estén contraindicados en el tratamiento con Imatinib?
10. ¿Qué sabe del consumo de carbohidratos y el efecto del Imatinib?

### ANEXO N° 3.

Tabla N°11 Registro de dispensación SAFISS

Nº AFILIACIÓN
NOMBRES
APELLIDOS
DESPACHO
COD. CENTRO DESPACHA
NOMBRE DEL CENTRO DESPACHA
CÓDIGO DE ALMACÉN DESPACHA
FECHA DESPACHO RECETA
HORA DE ENTRADA
CÓDIGO DE SERVICIO
NOMBRE SERVICIO
NJVP(M/O)
NOMBRE DEL MEDICO
CODIGO TECNICO
NOMBRE DEL TÉCNICO
TIPO DE RECETA
NOMBRE DEL TIPO DE RECETA
NUMERO TICKET
RECEPCIÓN
FECHA DE TICKET
FECHA DE NECESIDAD
CÓDIGO DE MEDICAMENTO
NOMBRE DE MEDICAMENTO
CANTIDAD. DESPACHADA
LOTE
COSTO TOTAL

ANEXO N° 4.

INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL  
RECETA MEDICA PARA USO REPETITIVO

HOSPITAL MEDICO QUIRURGICO Y ONCOLOGICO-1515  
HEMATOLOGIA ONCOLOGICA

QQ N° 419322

30 Cantidad por Mes  
3 Periodo (Meses)

29 OCT 2018 Fecha Emisión Receta

Mesilato de Imatinib  
400mg  
1 tableta cada día.

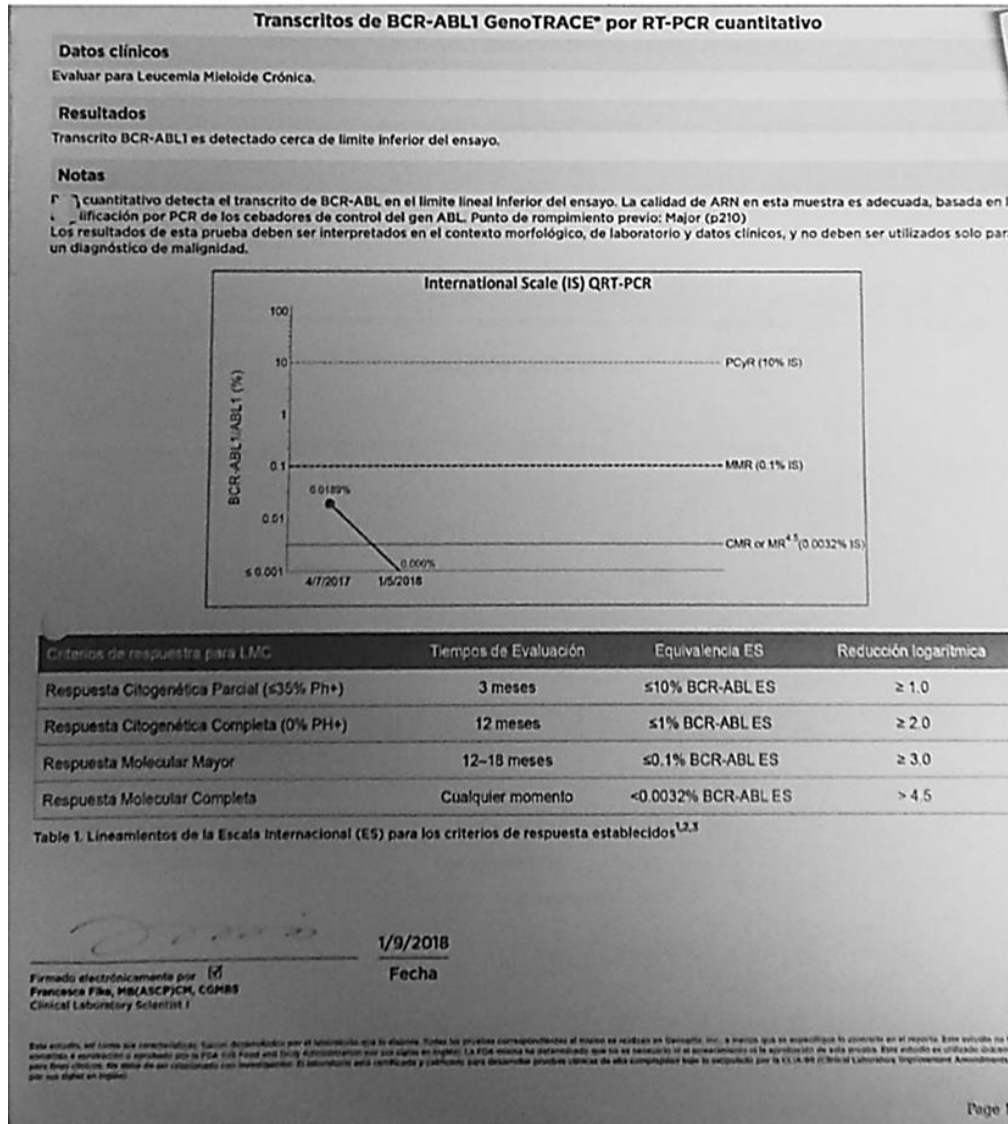
29 NOV 2018  
Dra. Iris Arminda Rivera  
DOCTORA EN MEDICINA  
J.V.P.M. No. 7930

RESERVADO PARA FARMACIA

Técnico Código del Medicamento Unidades Despachadas

Figura N°22. Receta de dispensación

## ANEXO N° 5.



**Figura N°23. Examen clínico BCR-ABL**







## ANEXO N° 8.

### Test de Morisky-Green-Levine aplicado.

#### Test de Morisky-Green-Levine

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?      Sí  No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?      Sí  No
3. Si se encuentra bien ¿Deja de tomar la medicación?      Sí  No
4. Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomar la medicación?      Sí  No

Adherente Sí  No

Adh: N, S, N, N

## ANEXO N° 9.

### Test de conocimiento del tratamiento con Imatinib aplicado.

Sexo: M. Edad: 43<sup>a</sup>

1. Nombre de medicamento que toma:  
Imatinib.
2. Dosis que toma:  
400mg. + 200mg.
3. ¿Sabe para qué sirve el Imatinib?  
Si
4. ¿Como debe administrarlo?  
Si. lo toma con agua
5. ¿Sabe qué pasa si interrumpe una dosis?  
Si.
6. ¿A qué hora toma su medicamento cada día?  
noche. despues de la cena
7. ¿Qué hace si olvida una dosis?  
al siguiente dia, solo toma temprano.
8. ¿Dónde y en qué condiciones almacenarlo?  
Botiquin.
9. ¿Sabe de alimentos que estén contraindicados en el tratamiento con Imatinib?  
Si, todo lo que es gras.
10. ¿Qué sabe del consumo de carbohidratos y el efecto del Imatinib?  
Eleva el colesterol y triglicéridos,  
Da dolor muscular

ANEXO N° 10.

[www.laboratorioscentrolab.com](http://www.laboratorioscentrolab.com); Email: [resultados.centrolab@hotmail.com](mailto:resultados.centrolab@hotmail.com)

Paciente :	Solicitud :	Fecha de Ingreso : 12/02/2019 ✓
Núm. de afiliación :	Fecha de Ingreso : 09:40 AM	Fecha Validación : 12/02/2019
Genero :	Hora Validación : 10:12 AM	Creado por : --
Núm. Entrada :	Validado por :	
Origen :		
Servicio :		
Médico referente :		

Nombre del examen	Resultado	Valores normales	Unidad
<b>Inmunohematología</b>			
BCR-ABL1 / ABL1	BCR - ABL1 / ABL1		Fecha
BCR Resultado Anterior	07/02/2019		
Origen de Muestra	SANGRE COMPLETA		
BCR - ABL1 / ABL1 %	0.000		0.0 %
BCR ABL1 / ABL1 % (IS)	0.000		V.R. 0.0 %
BCR Interpretación	Transcripciones de Fusión NO Detectadas		
P190 BCR-ABL1	No Detectable		V.R. No Detectable
P210 BCR-ABL1	No Detectable		V.R. No Detectable

Firmado por : ERLY ISBELA TELAYA CHAVEZ

----- FIN DEL PROTOCOLO -----

República de El Salvador  
C. S. S. P.  
LABORATORIO CLINICO CENTROLAB  
ESPECIALIDADES DIAGNOSTICAS SICURSAL I  
N° Inscripción 1674  
Prop. Soc. Centrolab Especialidades  
Diagnosticas, S.A. de C.V.  
San Salvador, San Salvador

*Erlay*  
Linda Erlay Isabela Zelaya Chavez  
LICENCIADA EN LABORATORIO CLINICO  
J.V.P.L.C. No. 1984

Figura N°24. Examen clínico con BCR-ABL indetectable

## ANEXO N° 11.

### Guía de manejo de LMC en el servicio de hematológico

Guía Clínica: Leucemia Mieloide Crónica  
Abril 2014  
Servicio de Hematología.

HMQO

#### INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL.

#### SERVICIO DE HEMATOLOGIA

#### N°1 GUÍA DE MANEJO DE: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

ABRIL 2014

#### I -Introducción:

La Leucemia Mieloide Crónica ( LMC), representa la Leucemia Crónica mas frecuente dentro de la población atendida en el ISSS., la incidencia es en pacientes entre la 2ª a 6ª década de la vida. Forma parte del grupo de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas. Los pacientes con cuadros clínicos de sospecha de diagnostico de LEUCEMIA deben ser referidos oportunamente, para evaluación por el Hematólogo del Servicio de Hematología del Hospital MQ-Oncología; junto con la referencia enviar reporte de Hemograma completo, con recuento de plaquetas y cualquier otro estudio de laboratorio o RX realizado en la Unidad Medica que refiere.

#### II.- Definición:

Leucemia Mieloide Crónica (LMC): es un desorden o neoplasia hematopoyética clonal, causada por alteración genética en la célula madre o célula "Stem" pluripotencial; dando como resultado una producción desregulado de células no linfoides maduras; que en algún momento de su evolución afecta todas las líneas hematopoyéticas (mieloide, monocítica, eritroide, megacariocitos, células de linaje B y algunas veces de linaje T).

En el 95% de los casos la LMC tiene una anomalía cromosómica con la presencia del Cromosoma Philadelphia (Ph +); que consta de una translocación reciproca entre el brazo largo del cromosoma 9 con el 22, designada como t (9; 22) (q34; q11). Como resultado de la translocación 9:22 se forma un gen quimerico de proteína BCR-ABL, con función de Tirocin quinasa que fosforila moléculas intermedias en varias vías importantes, afectando la proliferación, maduración, resistencia a la apoptosis y adhesión celular.

El 5% de los casos de LMC que no se encuentra positivo el cromosoma Ph por cariotipo, tienen un transcripto BCR/ABL críptico detectado solo por PCR. Hay 4 variantes de transcriptos BCR/ABL: e13a2, e14a2 que codifican el BCR/ABL p-210; e1a2 que codifica BCR/ABL p-190 y e19a2 que codifica BCR/ABL p-230 La enfermedad es heterogénea en su presentación clínica y curso.

**ANEXO N° 12.**



**Figura N°24.** Entrevista de pacientes año 2018

## ANEXO N° 13.

Formato de carta de entrega de copia del trabajo de graduación.

San Salvador, 15 de octubre de 2020

Licenciada  
Blanca Leticia Ramos  
Encarga de Medicamentos NILO  
Farmacia de Oncología ISSS  
Presente

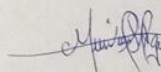
Estimada licenciada:

Con la presente le solicito recibir copia de tesis " Estudio sobre adherencia a tratamiento con Mesilato de Imatinib en el Hospital Médico Quirúrgico-Oncológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) ", la cual entre otros aspectos analiza el rol del Químico Farmacéutico y los instrumentos con que ya cuentan las Farmacias del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, para lograr mejorar la adherencia de los pacientes a su tratamiento, como en este caso al Mesilato de imatinib

Atentamente,

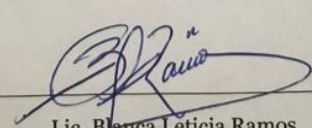


Gracia María Pérez Martínez



Laura Marielos Vargas Aguilar

Recibe: \_\_\_\_\_

  
Lic. Blanca Leticia Ramos  
Encargada de Medicamentos NILO  
Farmacia de Oncología

