FACULTAD DE FARMACIA

CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACION DE LA ADHERENCIA A LA TERAPIA E IMPLEMENTACION DE UN PLAN DE ATENCION FARMACEUTICA A PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

LYDIA SOFIA MORAGA SCHMIDT

Director de Internado: Prof. Patricia Acuña Johnson

Co-director de Internado: QF María Cristina Luco González

2012

A mis queridos padres, Hermes y Úrsula.

Me enseñaron a cultivar lo más valioso que poseo, mi relación con Dios.

A todos los "Amigos de una nueva vida", por su gran valor y optimismo.

AGRADECIMIENTOS

Durante estos seis años de estudio he crecido en sentido profesional, personal y espiritual, y mucho de este aprendizaje se debe a las personas que han formado parte de mi vida estos años. A todas ellas, les agradezco desde lo más profundo de mi corazón.

A quien primero debo agradecer es a mi Dios, Jehová, que me ha guiado y dado las fuerzas y sabiduría necesarias para enfrentar todas las cosas.

Gracias a mis padres, Hermes y Úrsula, y mis hermanos, Naty, Hermes y Pedro. Mi querida y hermosa familia, es maravilloso saber que siempre cuento con ustedes. Gracias papá, porque siempre logras simplificar hasta los problemas más engorrosos. Gracias mamá, porque me enseñaste a amar la justicia y la rectitud. Gracias Naty, Hermes, Pedro, por ser mis mejores amigos y compañeros.

A lo largo de mis años universitarios, ustedes amigos, siempre han estado ahí. Cami, Romi, María Paz, Mila, Ale, Nicol, Daniel, Víctor. Creo que no se imaginan lo bien que me siento con ustedes, y cuánto voy a extrañar los días (y noches) de estudio y risas que pasábamos juntos.

A mis hermanos y amigos de las congregaciones Marga-Marga y Este de Viña, quiero agradecerles por el cariño y el apoyo que siempre me han dado. ¡Son demasiados para nombrarlos a todos! Gracias por los buenos momentos que hemos pasado juntos, ¡siempre me alegra muchísimo verlos!

No puedo olvidar a las personas con las que he compartido durante mis prácticas profesionales e internado. Los químicos farmacéuticos que gentilmente compartieron conmigo su experiencia, especialmente Don John Lewis, Sra. Cristina Luco y Sra. María Eugenia Trujillo. A todo el equipo de la Unidad de Farmacia del Hospital Dr. Gustavo Fricke, especialmente el personal de oncología, Natasha y Srta. Guacolda, por colaborar con mi trabajo y reírse de mis chistes.

Gracias a los pacientes que participaron de este trabajo, que depositaron su confianza en una inexperta farmacéutica; aprendí mucho de ustedes y me alegro de haberlos conocido.

Por último, doy gracias a todos los profesores y funcionarios de la facultad de farmacia de la Universidad de Valparaíso, que durante los años de estudio nos han entregado sus conocimientos, experiencia y cooperación, especialmente a la profesora Patricia Acuña, por ser un ejemplo de profesionalismo, simpatía y elegancia.

A todos ustedes, ¡muchas gracias!

Solo me queda por decir… 1,2,3 ¡Farmacia!

Lydia Moraga Schmidt

INDICE

1. INTRODUCCION 1
2. OBJETIVOS 9
3. PACIENTES Y METODOS 10
4. RESULTADOS 18
5. DISCUSION 31
6. CONCLUSIONES 40
7. REFERENCIAS 41
8. ANEXOS 46

RESUMEN

La falta de adherencia es un reconocido obstáculo para el logro de metas terapéuticas en enfermedades crónicas. En el tratamiento con fármacos antineoplásicos orales el incumplimiento terapéutico pone en riesgo la eficacia de la terapia, con consecuencias como progresión de la enfermedad, recaída y aumento de los costos asociados a la atención en salud. La Leucemia Mieloide Crónica es una enfermedad maligna tratada con agentes del tipo inhibidores de tirosina kinasa, una familia de fármacos de última generación, con excelentes resultados en estudios clínicos. Recientemente, se ha señalado que el incumplimiento en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica tratados con estos medicamentos compromete en gran medida el éxito de la terapia. Debido a que la adherencia es un factor crítico para mantener la respuesta deseada y que los inhibidores de tirosina kinasa son medicamentos de alto costo, se realizó un estudio de adherencia a la farmacoterapia. Para ello, se desarrolló un programa de Atención Farmacéutica orientado a la educación sanitaria en pro del cumplimiento. Para medir la adherencia se utilizaron herramientas tales como cuestionarios y el registro de dispensación de medicamentos.

La educación realizada tuvo resultados significativos en el nivel de conocimiento de los pacientes respecto de su patología y medicamentos, lo que se reflejó en un aumento de pacientes adherentes. La labor del químico farmacéutico en el plano asistencial resulta idónea para realizar educación de pacientes y fomentar la adherencia a los tratamientos a fin de lograr metas terapéuticas concretas.

ABSTRACT

Nonadherence to a certain pharmacotherapy is a recognized obstacle for the achievement of therapeutic goals in chronic diseases. In the oral anticancer drug treatment, non-compliance threatens the effectiveness of therapy, with consequences such as disease progression, relapse, and increased costs associated with health care. Chronic myeloid leukemia is a malignant disease treated with oral anticancer agents of type tyrosine kinase inhibitors, a family of next-generation drugs, with excellent results in clinical studies. Recently it has been noted that nonadherence in patients with chronic myeloid leukemia treated with these drugs greatly compromises the success of therapy. Because adherence is critical to maintain the desired response and tyrosine kinase inhibitors are expensive drugs, a study of adherence to pharmacotherapy was performed. To do this, we implemented a program of pharmaceutical care to health education oriented towards compliance. Adherence was measured by using tools such as questionnaires and dispensing records.

Education had significant results on the level of patients' knowledge about their disease and medications, and was reflected in an increase in compliant patients. The role of a pharmacist in a healthcare plan is required for patient education and to promote adherence to treatment in order to achieve specific therapeutic goals.

1. INTRODUCCION

La adherencia terapéutica ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "la medida en la cual la conducta de una persona, incluidas la toma de la medicación, la mantención de una dieta y/o la modificación de estilos de vida, se corresponde con las recomendaciones entregadas por un profesional de la salud" (1). Un paciente es óptimamente adherente si no deja de tomar ninguna de las dosis de sus medicamentos, no toma dosis adicionales, y toma su dosis en la cantidad correcta y a los tiempos indicados (2). Específicamente la adherencia a la medicación, o cumplimiento farmacoterapéutico, es un factor de suma importancia para el logro de metas terapéuticas, y en enfermedades crónicas es un factor de especial interés. Esto se debe al impacto negativo que tiene el incumplimiento en la eficacia de la terapia, y el subsecuente deterioro en los síntomas y severidad de la enfermedad, junto al incremento de los costos asociados a la atención en salud (3) (4).

Junto con el desarrollo de terapias orales para el tratamiento del cáncer, la falta de adherencia se ha presentado como un tema relevante para la atención de pacientes oncológicos. Si los pacientes no toman adecuadamente sus medicamentos, no es posible que se beneficien completamente de ellos. En este campo, los estudios de adherencia han encontrado que los niveles de cumplimiento farmacoterapéutico con agentes antineoplásicos orales varía entre 16% y 100%, siendo uno de los principales factores incidentes en la eficacia del tratamiento y un factor predictor en la incidencia de recaída y muerte (2). Debido al impacto negativo que tiene el incumplimiento farmacoterapéutico en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, su detección, manejo y la determinación de sus causas son asuntos que conciernen a todo el equipo de salud, incluido el químico farmacéutico (1).

Si bien la medición de la adherencia a los tratamientos es necesaria, implica un gran desafío debido a la imprecisión de las herramientas para este propósito. Ninguno de

los métodos actualmente existentes es considerado un “gold standard”, si no que todos entregan una visión aproximada del nivel de cumplimiento (5). Los métodos son diversos; medición directa de la concentración plasmática del fármaco, dispositivos electrónicos ubicados en la tapa del frasco del medicamento, cuestionarios y revisiones de bases de datos, entre otros. Todos estos métodos presentan ventajas y desventajas, son susceptibles a la manipulación por parte del paciente, o bien, no entregan información completa sobre horario y cantidad de dosis ingerida. Es por ello que, para obtener un resultado lo más exacto posible, se recomienda recurrir a una combinación de métodos (2) (3) (5).

Los métodos que recurren a información entregada por el propio paciente resultan de mucha utilidad en la práctica clínica. Su principal desventaja es que tienden a sobreestimar el nivel de adherencia debido a que el paciente no recuerda con exactitud cuántas veces ha dejado de tomar el medicamento, o minimiza el incumplimiento para no quedar como incumplidor. Esto debe considerarse un sesgo propio del método (5). A pesar de este inconveniente, cuenta con varias ventajas que lo convierten en una herramienta práctica: la implementación es de bajo costo, simple y poco invasiva y, lo más significativo, es que permite distinguir entre incumplimiento voluntario e involuntario, lo cual facilita realizar intervenciones oportunas en función de la razón por la cual el paciente no toma su medicación (6). Por lo tanto, al medir la adherencia mediante cuestionarios y entrevistas no se pretende conocer al valor exacto de adherencia que presenta un paciente, sino más bien identificar a los pacientes cuya adherencia no es óptima y que deben ser intervenidos oportunamente para mejorar su cumplimiento.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un cáncer hematológico cuyo tratamiento consta de medicamentos administrados por vía oral, por ende su administración queda bajo la responsabilidad del propio paciente. La LMC es una neoplasia mieloproliferativa (7) que se caracteriza por una alteración genética, consistente en la translocación recíproca

de los cromosomas 9 y 22, observándose en el cariotipo del paciente un cromosoma 22 acortado conocido como cromosoma Filadelfia. Esto resulta en la aparición del gen de fusión BCR-ABL cuya expresión es una tirosina kinasa citoplasmática activada constitutivamente. Se ha demostrado que esta proteína tiene un papel central en la transformación de las células leucémicas, participando en una serie de eventos que incluyen proliferación exacerbada y supresión de la apoptosis. La consecuencia de esta alteración es una enfermedad progresiva, caracterizada por elevados recuentos de células mieloides, principalmente granulocitos maduros y sus precursores. Sin el tratamiento adecuado, progresa de una fase crónica a una fase acelerada, seguida por una crisis blástica que se asocia a una supervivencia de aproximadamente 6 meses (8) (9).

La LMC constituye alrededor del 15% de las leucemias del adulto, con una mortalidad de 1,5 por 100.000 habitantes. Según información del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) en el período 1999-2007 la tasa de mortalidad anual en el país fluctuó de 65 a 70 pacientes, presentándose como edad de máxima incidencia entre los 40 y 60 años. La incidencia es levemente mayor en varones (10). La LMC está incluida en el listado de patologías del programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) (11).

Actualmente, el tratamiento de primera línea para esta patología son los inhibidores de tirosina kinasa (ITK), una familia de nuevos agentes terapéuticos cuya forma de acción se conoce como “terapia target” o terapia molecular. Su elevada eficacia reside en su mecanismo de acción, que se diferencia totalmente de la quimioterapia convencional. Los ITK inhiben selectivamente la oncoproteína responsable del desarrollo y progresión de la enfermedad, generada del gen de fusión BCR-ABL, sin afectar las células normales. La eficacia superior respecto al anterior tratamiento de preferencia ha sido ampliamente demostrada (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21).

Los ITK actualmente aprobados para el tratamiento de la LMC son imatinib, dasatinib y nilotinib. Imatinib está indicado como tratamiento de primera línea, mientras

que dasatinib y nilotinib son de segunda línea, en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib (11).

La eficacia del tratamiento con ITK se mide en criterios de respuesta hematológica, citogenética y molecular. La respuesta hematológica indica la regresión de los recuentos de leucocitos a niveles normales, en sangre periférica y médula ósea. La respuesta citogenética y molecular indica desaparición del cromosoma Filadelfia o del transcrito del gen de fusión *BCR-ABL*, respectivamente (8).

La introducción de imatinib al arsenal terapéutico cambió drásticamente el curso de la LMC, permitiendo alcanzar remisiones moleculares mantenidas en el tiempo. La profunda manera en la cual este medicamento cambió el pronóstico de esta enfermedad queda en evidencia con un reciente estudio, que llegó a la conclusión de que los pacientes que han alcanzado la remisión citogenética completa luego de 2 años de tratamiento tienen una supervivencia similar a la población general (22).

A pesar de los excelentes resultados del tratamiento con imatinib, existe un número de pacientes que presenta resistencia inicial al fármaco o la adquieren durante el tratamiento, lo que puede deberse a factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos se relacionan con mutaciones del gen BCR-ABL, amplificaciones o sobreexpresiones del gen y aparición de alteraciones citogenéticas adicionales. Los factores extrínsecos tienen que ver con la biodisponibilidad oral y los niveles plasmáticos del fármaco y, por lo tanto, la adherencia al tratamiento es de extrema importancia, no solo en cuanto a tomar regularmente la dosis del medicamento sino además en relación a factores que pueden afectar su absorción, como la ingesta junto con alimentos (10) (23). Por otro lado, cuando un paciente no toma los medicamentos como se ha indicado se pueden producir errores en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Puede considerarse que el tratamiento no es efectivo, que la dosis es insuficiente o que el paciente es resistente a la terapia, cuando la verdadera razón de la falta de eficacia es que simplemente el medicamento no está siendo administrado.

En los últimos años una serie de trabajos han destacado la importancia de la adherencia al tratamiento en la LMC y su implicancia clínica en cuanto al éxito de la terapia con ITK. Las consecuencias reportadas en relación al alto nivel de incumplimiento son significativas, destacándose entre éstas, inadecuada respuesta a la terapia, desarrollo de resistencia, aumento del índice de progresión a fases avanzadas y fracaso terapéutico (6) (24) (25) (26). En cuanto a la toma diaria de estos medicamentos, estudios han demostrado que los pacientes que olvidan el 10% de sus dosis cuentan con una probabilidad significativamente menor de alcanzar respuestas moleculares que aquellos con adherencia superior al 90% (25). Asimismo, los pacientes que han alcanzado la respuesta citogenética, pero que presentan una adherencia menor al 85%, tienen hasta 30 veces más probabilidades de perder dicha respuesta al tratamiento (26). Por lo tanto, la baja adherencia al tratamiento pone en serio riesgo los resultados de la terapia.

Las consecuencias del incumplimiento no se limitan sólo al área clínica; existe un importante componente económico que, en el caso de los ITK, es especialmente relevante debido al alto costo de la terapia. A modo de ejemplo, en el período comprendido entre los meses de mayo y noviembre del año 2011, el gasto en ITK en el Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar (HFG) ascendió a $194.800.487, correspondiente a un promedio de 17 pacientes en tratamiento. Esto significa que si un paciente no cumple con la terapia indicada, o la cumple de manera deficiente, no solamente facilita la progresión de una enfermedad potencialmente mortal, sino que además, está dilapidando un recurso público valioso puesto a su disposición. Cabe señalar que dentro del concepto de uso racional de medicamentos, está incluido el uso incorrecto de éstos por parte de los pacientes. Si los medicamentos no se prescriben y usan adecuadamente, lo que incluye el cumplimiento terapéutico, se desperdician fondos públicos y personales (27).

Una importante manera de mejorar el cumplimiento y la adherencia a una determinada farmacoterapia, especialmente en patologías que requieren tratamiento permanente, es la comunicación entre el profesional de la salud y el paciente (23). El

establecimiento de programas formales y permanentes que favorecen este vínculo, constituyen hoy en día un importante apoyo para el éxito de la terapia en términos de eficacia y seguridad y, finalmente, en una mejora en la calidad de la atención en salud.

En este contexto, la Atención Farmacéutica (AF) ha demostrado ser de gran utilidad como herramienta para optimizar el uso de medicamentos en pacientes crónicos, con resultados positivos en la mejoría de la adherencia y el conocimiento del paciente sobre su propia patología, así como en el logro de metas terapéuticas (28) (29) (30) (31). Las intervenciones orientadas a la educación del paciente han demostrado incrementar el número de pacientes oncológicos con niveles séricos aceptables de fármacos administrados por vía oral y de sus metabolitos activos (2).

La AF fue definida por Hepler y Strand a inicios de la década de los noventa, como "la entrega responsable de una terapia medicamentosa con el propósito de alcanzar metas terapéuticas específicas que mejoren la calidad de vida del paciente. Estas metas tienden a curar una enfermedad, a eliminar o reducir los síntomas de una patología y detener o retardar el desarrollo de una enfermedad o sintomatología" (32). Esta definición coloca al paciente como el centro del quehacer profesional del químico farmacéutico, y lo responsabiliza en el logro de metas terapéuticas, así como en prevenir y solucionar los problemas que se deriven del uso de fármacos. A su vez, lo integra al equipo de salud y lo convierte en uno de los profesionales a los que el paciente puede acudir en caso de dudas con su medicación (33).

Una de las actividades que involucra la AF es el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), como una manera de monitorear el uso de fármacos y sus resultados, con el objetivo de alcanzar metas terapéuticas. El SFT se entiende como un servicio profesional que tiene como objetivo la detección, resolución y/o prevención de problemas relacionados con medicamentos (PRM) y que debe proveerse de manera continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás

profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (34).

Asimismo, Cipolle y colaboradores definieron los PRM como eventos indeseados experimentados por un paciente, que involucran, o se sospecha que pueden involucrar, la terapia farmacológica, y que interfieren con el logro de los objetivos deseados de la terapia. Estos mismos autores proponen una clasificación de PRM en 7 categorías, considerando el incumplimiento como uno de ellos (tabla 1) (35).

Tabla 1: PRM, clasificación de Cipolle y col (2004)

Necesidades del paciente	Problemas relacionados con medicamentos
Indicación	1. El medicamento es innecesario porque el paciente no tiene una indicación clínica por el momento.
	2. Se requiere un medicamento adicional para tratar o prevenir un problema de salud en el paciente.
Efectividad	3. El medicamento no está siendo efectivo para alcanzar la respuesta deseada en el paciente.
	4. La dosis utilizada es demasiado baja como para alcanzar el efecto deseado en el paciente.
Seguridad	5. El medicamento está causando una reacción adversa en el paciente.
	6. La dosis utilizada es demasiado alta, resultando en efectos indeseados en el paciente.
Cumplimiento	7. El paciente no puede o no desea tomar el medicamento como se pretende.

Por consiguiente, el logro de metas terapéuticas en el uso de ITK en pacientes con LMC, tal como en otras patologías crónicas, es también una de las responsabilidades del químico farmacéutico, así como la prevención e identificación de PRM que impidan alcanzar dichas metas. Entre los obstáculos encontrados se cuentan la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM), la administración incorrecta y una baja o mediana adherencia al tratamiento. Todos estos problemas pueden ser pesquisados

mediante un programa personalizado de AF y SFT, realizando las intervenciones apropiadas que aseguren el buen uso de este grupo terapéutico de alta eficacia y de los recursos económicos invertidos en el tratamiento de esta patología.

De acuerdo a lo señalado, dado que el HGF es el establecimiento de mayor complejidad de la Red Asistencial del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, recibe las derivaciones más complejas de los centros de atención primaria y secundaria, incluidas las de hematooncología, debido a que es el único establecimiento de la Red que cuenta con los especialistas. (36). Debido a esto, se consideró un centro apropiado para realizar un programa de AF a los pacientes con LMC atendidos periódicamente en el Consultorio Adosado de Especialidades (CAE).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Evaluar la adherencia a inhibidores de tirosina kinasa en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica atendidos en el Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, con el fin de establecer un plan de Atención Farmacéutica orientado a la educación para el cumplimiento terapéutico.

2.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la adherencia a ITK mediante un plan de Atención Farmacéutica que incluya la aplicación de métodos tales como registro de retiro de medicamentos, encuestas de adherencia y entrevistas con pacientes.
2. Detectar y resolver problemas relacionados con la medicación, con énfasis en los ITK, que pudieran afectar el cumplimiento terapéutico y su eficacia, mediante seguimiento farmacoterapéutico.
3. Realizar educación al paciente con LMC en relación con el tratamiento, cumplimiento y detección de RAM, con énfasis en los ITK, utilizando material visual e impreso.
4. Reevaluar la adherencia a la terapia con ITK mediante encuesta y entrevista de adherencia.

3. PACIENTES Y METODOS

El internado se realizó entre los meses de Febrero y Julio de 2012, con pacientes voluntarios atendidos en el HFG. Las etapas del estudio y los tiempos abarcados por cada una de ellas se resumen en la Figura 1:

Figura 1. Etapas del Programa de AF y períodos de tiempo abarcados por cada una de ellas

El proyecto fue expuesto al grupo de hematólogos responsables del tratamiento de los pacientes que formaron parte del estudio, antes de iniciar el trabajo propuesto. La presentación se centró en el problema de la adherencia a ITK, estudios recientes y la propuesta de un plan de AF para mejorar la adherencia. La buena acogida permitió contar con la cooperación del equipo médico y la participación de los pacientes. Aun así, para facilitar la concurrencia de los pacientes, se diseñó un documento de derivación a dicho programa (Anexo 1), el que fue entregado a los médicos tratantes de pacientes con LMC.

3.1 Pacientes

La selección de pacientes se realizó de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros, mayores de 15 años.
- Pacientes con LMC diagnosticada por estudio citogenético y/o molecular, en tratamiento con ITK de primera o segunda generación, atendidos en el HFG.
- Pacientes que acudieron regularmente a control de su patología y/o retiro de ITK y que voluntariamente aceptaron participar en el programa de AF.
- Pacientes que se encontraban en tratamiento con ITK a lo menos durante un mes previo al inicio del estudio.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 15 años o con LMC en tratamiento con otros agente(s) terapéutico(s) no ITK.
- Pacientes que no concurrieron periódicamente al programa de AF.
- Pacientes que reuniendo los criterios de inclusión, no aceptaron participar en el programa de AF.
- Pacientes que no completaron el ciclo de entrevistas.
- Pacientes que iniciaron tratamiento con ITK con posterioridad al inicio del estudio.
- Pacientes que desearon retirarse del estudio

3.2 Métodos

3.2.1 Evaluación de adherencia a la terapia con ITK

Se utilizó una combinación de métodos para evaluar la adherencia (3).

***Dispensación y registro**:*

La dispensación de ITK se realiza en la Unidad de Farmacia Oncológica, al paciente o a un familiar, previa presentación de receta.

Se efectuó el registro detallado de la frecuencia de dispensación del medicamento, identificándose los pacientes en tratamiento que concurrían irregularmente a retirar el medicamento, calculándose un porcentaje de adherencia, según el registro de retiro de los medicamentos disponibles en farmacia, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{N^{\circ}\ de\ dosis\ retiradas}{N^{\circ}\ de\ dosis\ requeridas\ para\ el\ período} \times 100$$

***Aplicación de cuestionarios para evaluación de adherencia**:*

La adherencia a la terapia se evaluó mediante la aplicación del test de Morisky-Green, en la primera y última entrevista.

Adicionalmente, con el objetivo de diagnosticar el grado de conocimiento de los pacientes acerca de su farmacoterapia y patología, de su adherencia al tratamiento y reacciones adversas, se aplicó un cuestionario, denominado cuestionario 1, al inicio y al término de este trabajo (Anexo 6).

3.2.2 Educación

Tomando como referencia las entrevistas iniciales con los pacientes, y considerando los puntos críticos detectados durante la etapa de diagnóstico, se elaboró material educativo con el objetivo de explicar al paciente qué es la LMC, qué se busca al realizar exámenes de sangre y de médula ósea, cuál es el tratamiento y la importancia del cumplimiento terapéutico como medio para alcanzar buenos resultados (Anexo 2).

Lo anterior se reforzó con material impreso en la forma de tríptico conteniendo los puntos principales tratados durante la presentación, particularmente aspectos de adherencia y consejos prácticos para mejorar el cumplimiento terapéutico. Este material fue entregado en las entrevistas posteriores, repasando los puntos principales (Anexo 3).

Además, se dictaron dos charlas dirigidas a la asociación de pacientes con LMC de la Quinta Región, llamada “Amigos de una nueva vida”. En la primera ocasión se presentó el proyecto de AF, junto a un foro de preguntas y respuestas con los pacientes y familiares. En la segunda, se realizó una exposición junto a uno de los médicos hematólogos del hospital.

3.2.3 Programa de Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico

Se realizó SFT a los pacientes ingresados al programa de AF, utilizándose la metodología sugerida por la guía de seguimiento farmacoterapéutico Dáder, modificada (34).

La evaluación de la adherencia y la educación para el cumplimiento terapéutico, fueron realizadas como parte de las actividades incluidas en el programa de AF. Las entrevistas se llevaron a cabo en una oficina de las dependencias de farmacia, que permitía contar con la privacidad y tranquilidad requeridas.

A continuación se describen las etapas del programa de AF y cada una de las actividades incluidas.

Etapas del programa de Atención Farmacéutica

1. **Primera entrevista: Invitación al programa de AF y evaluación inicial de adherencia.**

Invitación al programa de AF:

Esta entrevista se realizó con pacientes derivados por el médico hematólogo tratante, contactados telefónicamente o abordados al momento de retirar sus medicamentos. A cada paciente se le explicó el fundamento y objetivos del programa, que se realizaría a través de la Unidad de Farmacia del HGF. En esta ocasión, el paciente pudo resolver sus dudas en cuanto al estudio, de modo que una vez aclaradas, le fue entregado el documento de Consentimiento Informado (Anexo 4), para su lectura y eventual firma. Los pacientes que firmaron el consentimiento fueron incorporados al programa de AF.

Evaluación inicial de la adherencia:

Los pacientes que voluntariamente accedieron a participar en el estudio respondieron el test de Morisky-Green (Anexo 5) (37). Posteriormente, con fines diagnósticos, relativo al conocimiento de su patología y medicamentos, adherencia y hábitos, se les aplicó el cuestionario 1 (Anexo 6). La adherencia se evaluó mediante una

pregunta relativa al número de comprimidos olvidados en los últimos 30 días (pregunta n° 5).

A partir de la información obtenida se calculó un porcentaje de adherencia de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{30 - N° \ de \ comprimidos \ olvidados}{30} \ X \ 100$$

Además, se efectuó una autoevaluación de la adherencia, para lo cual se solicitó a los pacientes que calificaran su adherencia en una escala de 0 a 10, donde 0 era equivalente a no seguir las indicaciones médicas en absoluto, y 10 a seguirlas en su totalidad (pregunta n° 6).

En las situaciones que lo requerían, para solucionar los PRM detectados, se intervino de inmediato y, en los casos en que se contaba con antecedentes de retiro irregular del medicamento por parte del paciente, se realizó educación acerca de la importancia del cumplimiento terapéutico. Con la información obtenida durante esta primera entrevista se elaboró una ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico para cada paciente, que reunía los datos básicos para estudiar el caso (Anexo 7). Al mismo tiempo, los pacientes fueron citados a una próxima entrevista con el farmacéutico en el plazo de un mes, de preferencia coincidiendo con la fecha de control con hematología.

2. Entrevistas de seguimiento y educación al paciente

Con la información reunida en esta primera etapa y la información obtenida del estudio de fichas clínicas, se formuló una nueva ficha llamada Historia Farmacoterapéutica (Anexo 8), que fue utilizada en las entrevistas de seguimiento posteriores.

La Historia Farmacoterapéutica reúne los datos personales del paciente, antecedentes mórbidos y farmacológicos, exámenes y parámetros recientes. En esta ficha se resumieron los PRM encontrados, y se adjuntó también una copia de las notificaciones de RAM enviadas al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Además, se llevó registro de cada entrevista realizada con el paciente.

En entrevistas sucesivas se realizó educación utilizando material preparado para tal efecto. Se detectaron PRM y se realizaron las intervenciones necesarias. Los pacientes que concurrían a control médico cada 2 meses tuvieron seguimiento por vía telefónica.

3. Entrevista final: Evaluación de adherencia y finalización del programa

El ciclo de entrevistas concluyó con la evaluación de los resultados de las intervenciones en relación a la adherencia. Para ello se realizó una entrevista final, en la que nuevamente se aplicó el test de Morisky-Green y el cuestionario 1 (Anexo 6). Adicionalmente, se empleó un segundo cuestionario (cuestionario 2) para evaluar la percepción del paciente respecto del programa de Atención Farmacéutica (Anexo 9).

Junto con la evaluación, se entregaron recomendaciones finales y se reafirmaron los aspectos que se mostraron más débiles en el cuestionario. Finalmente, se agradeció a cada paciente la participación.

3.3 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el software Stata en su versión 11. El análisis incluyó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks; los datos con distribución normal se analizaron con el test t-student y los datos con distribución anormal se analizaron con el test de Wilcoxon Mann-Whitney. Ambas pruebas comparan el grado de significancia de

la diferencia de medias, expresándose mediante un valor p. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

4. RESULTADOS

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, del total de 19 pacientes adultos tratados con ITK dispensados en la Unidad de Farmacia Oncológica, 16 pacientes reunieron los requisitos y aceptaron participar del programa de AF.

4.1 Características de la población estudiada

Género: de los 16 pacientes que componen la muestra, 11 (69%) correspondieron al género masculino y 5 (31%) al femenino.

Edad: El promedio de edad correspondió a 46,5 ± 10,6 años. La edad fluctuó en un rango de 19 a 60 años. La moda y la mediana corresponden a 54 y 49,5 años respectivamente. La mayor distribución se observó entre 41 y 60 años (81%).

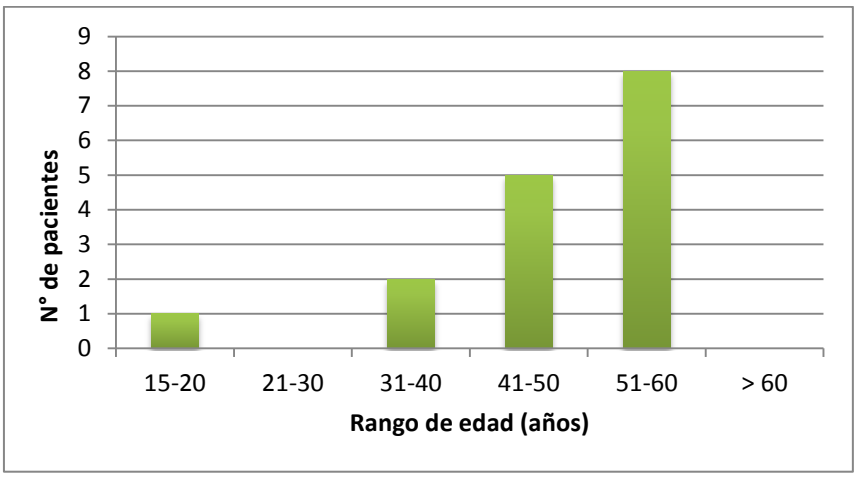


Figura 2: Distribución de pacientes por rango etario (n=16)

Patologías crónicas concomitantes y medicamentos: El diagnóstico concomitante de otras patologías crónicas que requieren una terapia permanente, como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), depresión e hipotiroidismo y número de pacientes que las presentaron se agrupa en la Tabla 2.

Tabla 2: Patologías crónicas concomitantes y N° de pacientes

Patologías crónicas	N° de pacientes	% de pacientes
HTA, depresión y DM 2	2	12,5
HTA y depresión	1	6,3
Depresión e hipotiroidismo	1	6,3
HTA	3	18,7
Depresión	2	12,5
Sin otras patologías	7	43,7
Total	**16**	**100**

De los 16 pacientes del estudio, 8 se encontraban sólo en tratamiento con el ITK respectivo. En 3 casos se observó el uso concomitante de 3 medicamentos y en 5 casos, la utilización de 5 o más. Los medicamentos utilizados por el grupo de pacientes en estudio correspondían a analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINES), antihipertensivos de diversas clases, hipoglicemiantes (metformina), antidepresivos (ravotril y sertralina), ansiolíticos e inductores del sueño benzodiazepínicos, e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), entre otros.

4.2 LMC y tratamiento ITK

Etapa LMC: todos los pacientes participantes del estudio se encontraban en etapa crónica. El nivel de respuesta al tratamiento y el N° de pacientes en cada escalón se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Etapa de respuesta al tratamiento y N° de pacientes (n=16)

Criterio de respuesta al tratamiento	N° de pacientes	% de pacientes
Respuesta Hematológica	7	43,7
Respuesta Citogenética	7	43,7
Respuesta Molecular	1	6,3
Pérdida de Respuesta Hematológica*	1	6,3
* por abandono de terapia		

Uso de ITK: el N° de pacientes en tratamiento con cada uno de los ITK disponibles al inicio y al término del internado se resume en la Tabla 4.

Tabla 4. Número de pacientes con inhibidores de tirosina kinasa específicos

	Inicio estudio	Término estudio
N° de pacientes con imatinib	7 (44%)	5 (31%)
N° de pacientes con nilotinib	4 (25%)	3 (19%)
N° de pacientes con dasatinib	5 (31%)	8 (50%)
Total	16 (100%)	16 (100%)

4.3 Evaluación de adherencia

Durante las entrevistas con los pacientes se entregaron recomendaciones para mejorar la adherencia. Entre éstas, se sugirió utilizar ayudas para recordar la toma del medicamento, tales como el uso de alarmas y de calendarios de registro de ingesta, el ajuste de toma del medicamento a un horario fijo, según la rutina diaria del paciente. Al finalizar el programa de AF, los 8 pacientes que inicialmente no tenían horario fijo para la toma del medicamento o que lo olvidaban ocasionalmente, habían comenzado a considerar las recomendaciones.

Evaluación de adherencia por cuestionarios: los resultados obtenidos a partir de las preguntas n° 5 y n° 6 del cuestionario 1 aplicado al inicio y término del estudio (Anexo 6), se presentan en las Tablas 5 y 6. Se indican los resultados por paciente y luego, el valor promedio obtenido con todos los pacientes. Cabe señalar que en todas las tablas referidas a resultados obtenidos para cada uno en particular, los pacientes se identifican con un número, a fin de mantener reserva de su identidad.

Tabla 5. Resultados cuestionario y autoevaluación de adherencia por paciente

	Pregunta n° 5		Pregunta n° 6	
Pacientes	**(%) pre intervención**	**(%) post intervención**	**Autoevaluación pre intervención**	**Autoevaluación post intervención**
1	83	97	7	5
2	97	100	9	10
3	100	100	10	10
4	93	100	7	10
5	83	67	7	5
6	97	97	8	9
7	100	97	10	10
8	100	100	9	9
9	100	100	8	10
10	100	100	9	10
11	93	90	6	9
12	100	100	8	8
13	100	97	10	9
14	0	93	9	9
15	97	100	10	10
16	100	100	10	10

En relación con la pregunta n° 5, se observan 6 casos (37,5%) en los que la medición de adherencia es mayor después de la intervención, 2 de los cuales (12,5%) presentan una mejoría mayor a 10%. Sin embargo, 3 casos (18,7%) disminuyen su adherencia, y 1 caso (6,3%) presenta una disminución mayor al 10%.

Con respecto a la pregunta n° 6, los pacientes que autoevaluaron su adherencia con un valor más alto luego de la intervención fueron 6 (37,5%); 7 pacientes (43,7%) no modificaron su comportamiento frente a la adherencia y 3 (18,7%) se autoevaluaron con un valor menor que al inicio del seguimiento, sin embargo, de acuerdo a la pregunta n° 5, 2 de ellos mejoraron la adherencia.

Tabla 6: Resultados cuestionario y autoevaluación de adherencia promediados (n=16)

Test	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Adherencia 30 días pre intervención (%)	0	100	90.187	24.71
Adherencia 30 días post intervención (%)	67	100	96.125	8.3
Autoevaluación pre intervención	6	10	8.562	1.31
Autoevaluación post intervención	5	10	8.9375	1.65

La diferencia entre los puntajes obtenidos antes y después de la intervención se evaluó mediante la aplicación de la prueba estadística de Wilcoxon Mann-Whitney a los promedios de ambas mediciones de adherencia. Ambos valores se mantuvieron similares antes y después de la intervención (p=0,5 y p=0,2539 al comparar la adherencia a 30 días pre y post intervención y EVA pre y post intervención).

Test de Morisky-Green: los resultados de la aplicación del test de Morisky-Green al inicio y al final del programa de AF se muestran en los gráficos siguientes (Figuras 3 y 4). Además, los mismos se desglosan en cada una de las 4 preguntas incluidas en este test, en la Tabla 7.

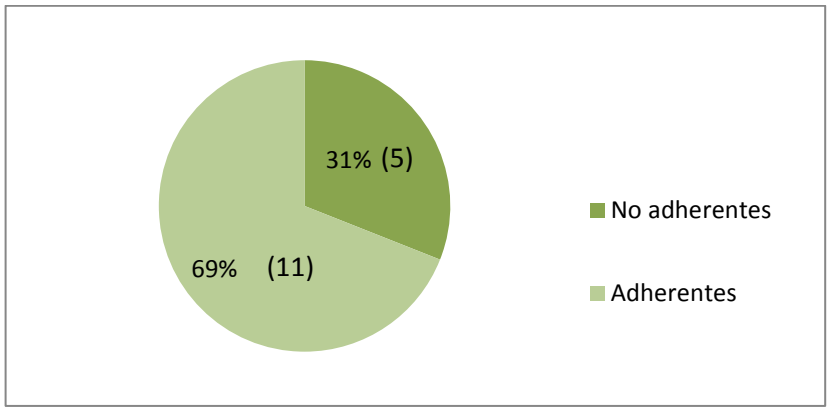


Figura 3: Resultados test de Morisky-Green previo a intervención (n=16)

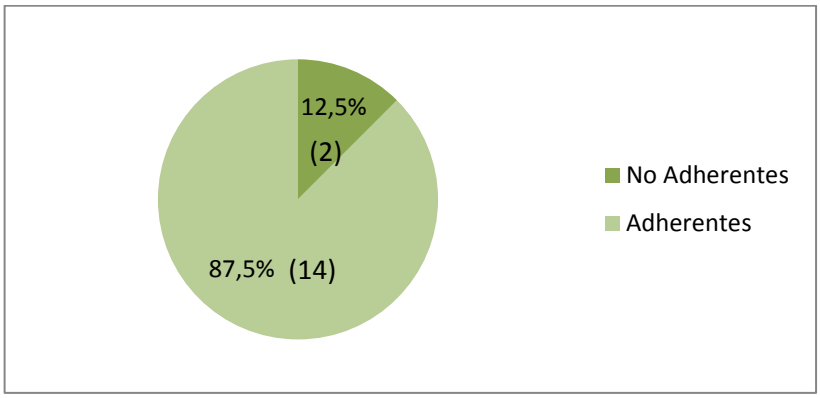


Figura 4: Resultados test de Morisky-Green posterior a intervención (n=16)

Tabla 7: Resultados test de Morisky-Green (n=16)

	Entrevista inicial		**Entrevista final**	
Preguntas	N° de respuestas afirmativas	N° de respuestas negativas	N° de respuestas afirmativas	N° de respuestas negativas
P 1	4	12	2	14
P 2	12	4	15	1
P 3	0	16	0	16
P 4	0	16	0	16

Evaluación de adherencia por registro de retiro del medicamento: Se calculó el porcentaje de adherencia de acuerdo a la cantidad de dosis retiradas de la Unidad de Farmacia Oncológica. Este cálculo se realizó dividiendo el período Febrero a Julio en dos períodos de tres meses cada uno, con el fin de dejar en evidencia las posibles variaciones en la conducta de adherencia a lo largo del período de estudio. Luego, se calculó para el período total. Los resultados se presentan a continuación, en la Tabla 8.

Tabla 8. Porcentaje de adherencia de acuerdo al retiro de medicamentos

Pacientes	Período Febrero a Abril 2012	Período Mayo a Julio 2012	Período Completo (Febrero a Julio 2012)
1	56%	94%	75%
2	91%	87%	89%
3	100%	99%	100%
4	94%	92%	93%
5	76%	88%	82%
6	80%	99%	90%
7	100%	100%	100%
8	100%	100%	100%
9	98%	86%	92%
10	100%	100%	100%
11	100%	96%	98%
12	96%	96%	96%
13	100%	100%	100%
14	20%	86%	53%
15	100%	100%	100%
16	100%	100%	100%

La distribución de los pacientes en rangos según el porcentaje de adherencia observado en el período completo se presenta en el siguiente gráfico:

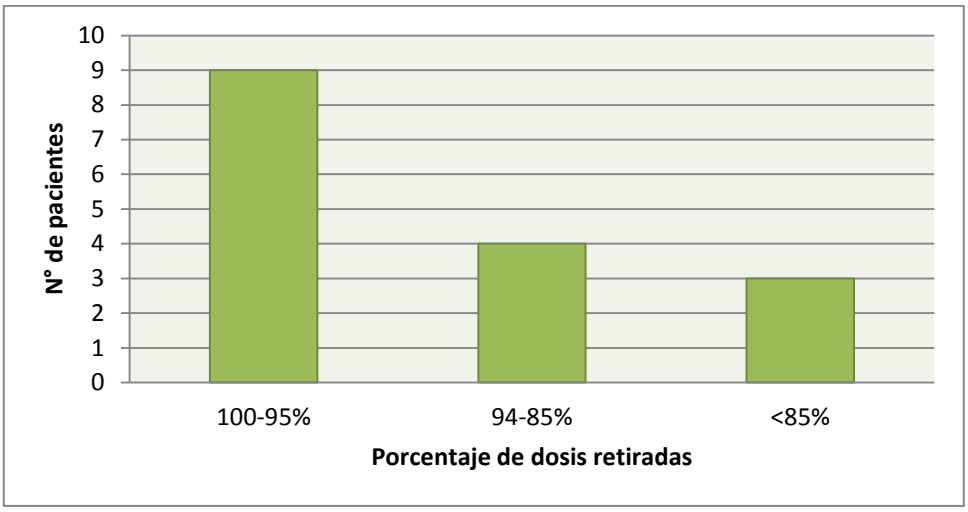


Figura 5: Número de pacientes que adhieren a la terapia con ITK según porcentaje de dosis retiradas en un período de 6 meses de tratamiento

En el período total de 6 meses, 9 pacientes (56,3%) acudieron a retirar el 95% de las dosis prescritas, o más. Asimismo, 4 pacientes (25%) retiraron entre un 95 y un 85% de las dosis y 3 pacientes (18,7%) retiraron 85% de sus dosis o menos.

4.4 Educación y hábitos

Las preguntas n° 1 a n° 4 del cuestionario 1 (Anexo 6) permitieron evaluar el nivel de conocimiento de cada paciente respecto de su patología y medicamentos, antes y después de realizar educación con la guía de aprendizaje para pacientes (Anexo 3). Los resultados se evaluaron mediante la aplicación de una escala con puntajes de 0 a 3 para cada pregunta (Anexo 10).

Al término del programa de AF, 15 de los 16 pacientes mejoraron el puntaje total en a lo menos un punto en relación con el puntaje obtenido inicialmente. Las mejoras más significativas se observan en las preguntas 2, 3 y 4.

En la Tabla 9 se presentan los puntajes obtenidos por cada paciente al inicio y término del programa de AF. La tabla 10 muestra los resultados promediados de todos los pacientes.

Tabla 9: Puntajes preguntas de conocimiento por paciente

	Puntaje al inicio del estudio					Puntaje al término del estudio				
Pacientes	**P 1**	**P 2**	**P 3**	**P 4**	**Total**	**P 1**	**P 2**	**P 3**	**P 4**	**Total**
1	3	1	1	0	5	3	2	1	1	7
2	3	2	1	3	9	3	2	2	3	10
3	2	1	1	0	4	3	2	1	0	6
4	3	0	1	0	4	3	0	1	1	5
5	3	3	1	3	9	3	3	1	3	10
6	3	1	3	3	10	3	2	3	3	11
7	3	2	1	0	6	3	2	1	3	9
8	3	2	3	1	9	3	3	3	3	12
9	3	3	2	3	11	3	3	2	3	11
10	0	1	1	0	2	3	3	2	2	10
11	3	2	1	1	7	3	2	1	2	8
12	3	3	2	1	9	3	3	3	3	12
13	3	3	2	0	8	3	3	2	2	10
14	3	3	1	0	7	3	3	1	2	9
15	3	1	2	0	6	3	1	2	1	7
16	3	0	2	0	5	3	1	2	0	6

Tabla 10: Puntajes promedio preguntas de conocimiento para el grupo de pacientes (n=16)

Preguntas	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
P1 pre intervención	0	3	2.75	0.77
P2 pre intervención	0	3	1.75	1.06
P3 pre intervención	1	3	15.625	0.72
P4 pre intervención	0	3	0.9375	1.28
Total pre intervención	**2**	**11**	**7**	**2.58**
P1 post intervención	3	3	3	0
P2 post intervención	0	3	2.187	0.91
P3 post intervención	1	3	1.75	0.77
P4 post intervención	0	3	2	1.09
Total post intervención	**5**	**12**	**8.937**	**2.20**

Las diferencias en los puntajes obtenidos en las preguntas de conocimiento antes y después de la intervención, se evaluaron mediante la aplicación de las pruebas estadísticas de Wilcoxon Mann-Whitney y t-student. Cada pregunta se analizó por separado y luego, el puntaje del cuestionario total. El análisis estadístico arrojó que las preguntas 2, 3 y 4 presentaron una mejoría significativa luego de la intervención (p=0,0156, p=0,0413, p=0,0003). La pregunta 1 no mostró ningún cambio (p=0,2500). El cuestionario total presentó una mejoría significativa (p=0,0004).

4.5 Detección de PRM e intervenciones

Se detectó un total de 29 PRM durante el período de estudio, con un promedio de aproximadamente 2 PRM por paciente. Según el tipo de PRM, se realizaron intervenciones dirigidas al paciente o al médico responsable de la terapia. En 2 pacientes, los medicamentos implicados correspondían al tratamiento de patologías controladas en Consultorios de Atención Primaria de localidades alejadas de la ciudad de Viña del Mar, de manera que las recomendaciones al médico tratante se enviaron a través del paciente.

Los PRM de necesidad detectados durante el SFT, también implicaron medicamentos distintos a los ITK, observándose por una parte multiplicidad en el uso de AINES, que implicaba el uso simultáneo de cuatro agentes para tratar el mismo problema de salud y, por otra, la necesidad de utilizar un analgésico con un mecanismo de acción diferente al AINE ya utilizado, a fin de conseguir un efecto sinérgico para mitigar el intenso dolor muscular que padecía el paciente producto de una RAM severa a imatinib.. Además, se detectó el caso de un paciente que no utilizaba medicamentos para tratar su hipertensión arterial.

También se detectaron PRM de efectividad, los que implicaron el uso de ITK y otros medicamentos. En dos casos de observó resistencia al tratamiento con ITK, por lo cual se realizó cambio de terapia. Un caso presentó refractariedad al tratamiento

antihipertensivo, y en otro se observó ineficacia frente al tratamiento con anagrelide, agente antiplaquetario.

En esta misma categoría, se consideró la interacción farmacológica omeprazol-dasatinib como un PRM potencial, debido a que la reducción del pH gástrico afecta considerablemente la absorción de dasatinib. Se detectó el uso concomitante de ambos medicamentos en el caso de 2 pacientes.

La mayor parte de los PRM detectados correspondieron a PRM de seguridad (31%) y de cumplimiento (34,5%). Los PRM de seguridad correspondieron a reacciones adversas a ITK y otros medicamentos. De un total de 9 RAM detectadas, 7 fueron reacciones adversas a ITK, donde las más leves correspondieron a reacciones de hipersensibilidad y edema palpebral. Las reacciones de mayor severidad, fueron notificadas al ISP. En total se realizaron 4 notificaciones relacionadas con un caso de hipoplasia medular secundaria al uso de dasatinib, una reacción de hipersensibilidad severa y mantenida en el tiempo, frente a dasatinib, un caso de elevación aguda de enzimas hepáticas y pancreáticas, luego de la administración de nilotinib y un caso de dolor muscular intenso inhabilitante, ocurrido en un paciente tratado con imatinib.

Otros medicamentos que produjeron RAM fueron anagrelide, con un caso de dolor agudo de articulaciones luego del incremento de la dosis y un caso de hipersensibilidad a un suplemento de vitamina B12.

Finalmente, se detectaron 10 casos de PRM por incumplimiento en 8 de los 16 pacientes del estudio.

Los PRM encontrados, su clasificación e intervenciones realizadas, se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: PRM e intervenciones realizadas

Categoría	Tipo de PRM	Descripción	Medicamentos implicados	Cantidad	Porcentaje	Intervenciones
Necesidad	PRM 1	-Uso de múltiples medicamentos con el mismo mecanismo de acción	Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales	1	3,4%	-Comunicación al médico y suspensión de agentes innecesarios
	PRM 2	-Necesidad de medicamento para tratar una condición de salud -Necesidad de medicamento adicional para conseguir efecto sinérgico	Analgésicos y antihipertensivos	2	6,9%	-Comunicación al médico tratante -Recomendación de medicamento adicional
Efectividad	PRM 3	-Refractariedad al tratamiento -Resistencia al tratamiento	Antihipertensivos e ITK	4	13,8%	-Comunicación al médico tratante -Propuesta de cambio de terapia
	PRM 4	-Dosis insuficiente -Interacción farmacológica reduce cantidad de medicamento absorbido	Antihipertensivos, inhibidores de la bomba de protones e ITK	3	10,3%	-Comunicación a médico tratante -Recomendación de aumento de dosis -Suspensión de medicamento responsable de interacción y recomendación de alternativa
Seguridad	PRM 5	-RAM	ITK, suplementos de vitaminas, anagrelide (inhibidor de la maduración de plaquetas)	9	31,1%	-Reporte de RAM severas y comunicación al médico tratante -Propuesta de cambio de terapia
	PRM 6			0	0%	
Cumplimiento	PRM 7	-Paciente no comprende o no conoce las indicaciones -Interrupción del tratamiento por períodos prolongados -El paciente olvida tomar el medicamento	ITK	10	34,5%	-Educación para el cumplimiento y recomendaciones para mejorar la adherencia -Llamado telefónico de pacientes inasistentes

4.6 Evaluación Programa de AF

El cuestionario de evaluación del programa de AF que contiene preguntas abiertas, fue aplicado a los pacientes en la última entrevista (Anexo 9) y permitió recoger sus opiniones respecto de la utilidad de la AF para mejorar su conocimiento sobre la enfermedad y su medicación, solucionar inquietudes en torno a la terapia con ITK y ayudar a obtener el máximo beneficio del tratamiento.

De acuerdo a la pregunta n° 1 del cuestionario 2, los 16 pacientes entrevistados consideraron que el plan de AF les fue de utilidad y 14 (87,5%) destacaron haber mejorado la comprensión y el conocimiento acerca de la enfermedad y su tratamiento. Asimismo, valoraron el interés demostrado en el paciente mediante seguimiento telefónico, realizado en los períodos entre un control y el siguiente.

Finalmente, respecto a la pregunta n° 2, los 8 pacientes (50%) que no utilizaban inicialmente ninguna ayuda para recordar la toma del medicamento, manifestaron su intención de continuar utilizando las recomendaciones recibidas para mejorar la adherencia a la terapia, ya sea utilizando alarmas, realizando registros de ingesta o del horario recomendados durante la AF.

5. DISCUSION

La LMC se presenta en mayor proporción en varones, entre los 40 y 60 años, según lo describe el MINSAL (11). Este mismo perfil de pacientes se observó en el presente estudio. Destaca por otra parte, la manifestación de depresión en estos pacientes (37,5%), patología que suele estar asociada al diagnóstico de enfermedades catastróficas como la leucemia. Aunque esta condición está reportada en la literatura como un posible efecto adverso de los ITK, debido a su prevalencia en pacientes con cáncer, es probable que la asociación sea incidental (38) (39).

Con respecto al uso de ITK en LMC, es frecuente observar una tendencia a pasar de la primera línea de tratamiento, imatinib, a la segunda línea, nilotinib y dasatinib, en un plazo aproximado de 6 meses de tratamiento. Esto se explica por la aparición de una respuesta insuficiente al tratamiento o por aparición de RAM severas a imatinib, tales como hipersensibilidad y dolor muscular intenso, que pueden llegar a ser inhabilitantes. En ambos casos, el cambio de terapia está justificado de acuerdo a las recomendaciones de paneles internacionales de expertos (40).

Seguimiento Farmacoterapéutico

La realización de SFT en este grupo de pacientes permitió identificar algunas de las principales necesidades en torno a su terapia. Como una forma de prevenir el incumplimiento de la terapia debido a la aparición de RAM y de evitar, en la medida de lo posible, las interacciones farmacológicas, es importante que al inicio de la terapia el paciente conozca las indicaciones de administración del medicamento. Por ejemplo, imatinib y dasatinib pueden ser administrados junto con alimentos, a diferencia de nilotinib, cuya indicación es en ayunas, al menos una hora antes de consumir cualquier alimento, con el fin de prevenir la aparición de RAM. Apoyar al paciente en la organización

de un horario que permita su administración cada doce horas y en condiciones de ayuno, es de especial importancia en este último medicamento en particular.

La mayoría de los PRM detectados durante el seguimiento fueron de seguridad y de cumplimiento; de ahí la necesidad de prestar especial atención a la aparición de RAM, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con cualquiera de los ITK (23). Educar al paciente en este aspecto y motivarlo a informar cualquier efecto no deseado y, a la vez, realizar una búsqueda activa de RAM, permite detectarlas de manera oportuna y realizar el manejo pertinente.

Adherencia

Al observar los resultados de la adherencia en función del retiro de medicamentos y respuestas al cuestionario, al inicio del estudio la mayoría de los pacientes presentaron una adherencia superior al 90%. Este resultado fue respaldado por el test de Morisky-Green, donde la mayor parte de los pacientes fueron caracterizados como adherentes. Durante las entrevistas se encontró un grado de incumplimiento ocasional, atribuible principalmente al olvido. Algunos casos particulares presentaron un mayor nivel de incumplimiento a causa de la no comprensión o desconocimiento de las indicaciones de administración. Estas causas son también las más comunes descritas en la literatura (6).

Además del test de Morisky-Green, se aplicó un cuestionario que incluía una pregunta de adherencia en los últimos 30 días y una autoevaluación de los propios pacientes. El objetivo fue contrastar los resultados obtenidos de la encuesta de Morisky-Green con las respuestas a la pregunta abierta, lo que permitió indagar sobre las razones del paciente para no estar tomando el medicamento. Es interesante señalar que todos los pacientes con baja o mediana adherencia, excepto dos casos, presentaron incumplimiento ocasional debido a desconocimiento de las indicaciones, o a bajo nivel de retiro del medicamento los primeros 3 meses. Esto significa que no abandonaban el

tratamiento por completo, sino que intercalaban días de olvido de la dosis con períodos de cumplimiento.

Particularmente un caso manifestó incumplimiento por no conocer las indicaciones. En este caso particular, el nivel de adherencia resultó de un 50% en el retiro del medicamento los primeros 3 meses, y la razón es que el paciente por iniciativa propia tomaba el medicamento día por medio (véase paciente 1 en tablas 5 y 8). En este caso, la educación y la recomendación de un registro de ingesta, junto con refuerzo en la importancia de tomar el medicamento diariamente resultaron efectivas (41).

La medición de adherencia por interrogación directa al paciente no entrega resultados muy exactos (5) debido a que es posible que no recuerde con exactitud la cantidad de dosis olvidadas en los últimos 30 días. Un modo alternativo de realizar esta pregunta es considerar un período de tiempo más corto, como los últimos 7 días. Sin embargo, y a pesar de entregar información inexacta, es un método valioso, porque permite entablar una conversación con el paciente e indagar las razones por las que se produce el incumplimiento y entregar las recomendaciones necesarias. Cabe señalar que las intervenciones educativas para favorecer la adherencia se realizaron por igual en todos los pacientes incluidos en el estudio, independientemente del nivel de adherencia reportado.

Asimismo, la autoevaluación de adherencia entregada por los pacientes presenta también algunas limitaciones. Es interesante hacer notar que, a pesar que en ciertos casos se tuvieron bajos porcentajes de adherencia, según se recoge del cuestionario y del registro de retiro de medicamentos, el paciente se autoevalúa con valor cercano a 10. Por otra parte, existen pacientes que mejoraron su nivel de adherencia al término del estudio y, sin embargo, se autoevaluaron con un puntaje más bajo que al inicio del seguimiento, lo que podría deberse al diseño de la pregunta, puesto que probablemente el paciente no comprende el concepto de adherencia del mismo modo que el profesional que lo entrevista. Esta falta de correlación se puede asociar con el hecho que quienes evaluaron

su adherencia con altos puntajes antes de la educación para el cumplimiento terapéutico, se hayan vuelto más autocríticos y por lo tanto, sus puntajes al término del seguimiento fueron inferiores a los iniciales. Una alternativa para mejorar esta herramienta, de manera que entregue información más precisa, sería diseñar una herramienta de autoevaluación en la cual se planteen categorías de adherencia en una escala más acotada y se describa la conducta esperada en cada categoría. De esta manera, el paciente puede comparar su conducta con una pauta más explícita.

En general, los trabajos de adherencia a ITK distinguen entre incumplimiento voluntario e involuntario (6). El incumplimiento involuntario es cuando un paciente no puede cumplir con la toma del medicamento, pero desea hacerlo. Por ejemplo, el olvido es un incumplimiento involuntario, lo mismo que la no comprensión o desconocimiento de las indicaciones. Sin embargo, cuando un paciente conoce las consecuencias del incumplimiento, y aun así permanece con un nivel bajo de adherencia, se considera incumplimiento voluntario. Este tipo de incumplimiento puede deberse a una actitud negativa hacia los medicamentos en general, o condiciones como depresión, ansiedad y estrés (42). Por otro lado, se debe tener en consideración el derecho del paciente a aceptar o rechazar un tratamiento (41). Esto se presentó con uno de los 16 pacientes, el cual, coincidentemente, presentaba un historial de inasistencias a controles médicos y abandono de terapia. En este caso la intervención orientada a la educación no tuvo éxito; además, este mismo paciente presentó un nivel superior de conocimiento de su patología en relación con la mayoría, por lo tanto, no se podría considerar como una causa de incumplimiento (véase paciente 5, Tablas 5 y 8).

El análisis estadístico en relación a la adherencia pre y post intervención, medida por la aplicación del cuestionario 1, arrojó la ausencia de una mejoría significativa. Esto se debe, posiblemente, a que como grupo el nivel de adherencia a la terapia con ITK era bastante alto previo a la intervención, por lo mismo, en este aspecto no se evidenciaron mejoras significativas. Sin embargo, en los casos particulares donde la adherencia era

baja, se observó una mejora después de la intervención (véase paciente 14, Tablas 5 y 8). Este caso particular se trataba de un paciente que debido a circunstancias personales había abandonado la terapia y no asistía a los controles con hematología. El uso del registro del retiro de medicamentos permitió identificar esta situación de modo que se realizaron llamados telefónicos sucesivos para manifestarle la preocupación de farmacia por la descontinuación de la terapia. Luego de unas semanas, este paciente reanudó su tratamiento y su control con hematología. Por esta razón, debido a que los 30 días previos a la entrevista el paciente no se encontraba tomando su medicamento, la evaluación inicial de adherencia se escapa totalmente de la media. En este tipo de casos que escapan del valor promedio, las intervenciones tienen un efecto significativo; sin embargo, al observar los datos globalmente, estos casos quedan opacados por el alto nivel de adherencia de la mayoría de los pacientes.

Los gráficos de resultados del test de Morisky-Green, test validado para la evaluación de adherencia de una farmacoterapia (37), muestran una disminución de la cantidad de pacientes evaluados como no adherentes, en cambio, los resultados obtenidos para cada pregunta por separado indican que en ningún caso la aparición de reacciones adversas parece ser motivo de abandono de la terapia. En definitiva, de acuerdo a ésta información y la obtenida en las entrevistas con los pacientes, los casos de incumplimiento se debieron a olvido del medicamento, a la falta de un horario fijo para la toma el medicamento y a desconocimiento de las indicaciones.

Una de las medidas de adherencia utilizadas fue el registro del retiro de medicamentos, el que se tradujo a porcentaje de adherencia. En un sentido más riguroso, esta herramienta no es una medida de adherencia por sí misma; más bien corresponde a una medida de cobertura, puesto que el cálculo se realizó en relación a las dosis retiradas por el paciente y las dosis prescritas durante el período del estudio. Sin embargo, indirectamente se relaciona con la adherencia, puesto que los ITK están disponibles en farmacia para ser retirados por los pacientes y, por tanto, es responsabilidad del paciente

acudir a retirarlos oportunamente, de manera que no se produzcan lagunas de tiempo en las que no cuente con el medicamento. El que un paciente retire todas sus dosis de manera regular no implica necesariamente que sea adherente, pero el paciente que no retira sus dosis de manera regular, con seguridad no está cumpliendo con la terapia de manera satisfactoria y, por ende, puede considerarse como no cumplidor. La fuente de información utilizada para obtener el dato de adherencia en el período de seis meses fue el registro que se lleva en farmacia del retiro de los medicamentos. Este mismo registro entrega información de la fecha y cantidad dispensada y por lo tanto, permitiría un cálculo diferente de adherencia, considerando como días de no cumplimiento la diferencia mayor a 30 días entre un retiro y otro, puesto que la cantidad de dosis entregadas a cada paciente corresponde al tratamiento para 30 días.

Por otra parte, el registro de retiro del medicamento muestra poca correlación con las mediciones de adherencia mediante cuestionarios. Es necesario señalar que el cálculo de adherencia mediante registro de retiro de medicamento es una herramienta adaptada a las circunstancias particulares de la Farmacia Oncológica del HGF y no es un instrumento validado, a diferencia del test de Morisky-Green. Sin embargo, la utilidad de este instrumento es detectar a los pacientes que presentan períodos largos de tiempo, mayores a 30 días, entre un retiro y otro. Los lapsos de tiempo entre retiros de medicamento son los que disminuyen el valor de esta medida de adherencia (43), aunque a corto plazo, esto no refleja necesariamente el nivel de adherencia. Muchos pacientes tienden a acumular una cantidad de medicamentos en sus casas, de manera que no requieren acudir exactamente al término de 30 días para una nueva prescripción. Por otra parte, que el paciente tenga en su poder la cantidad de dosis requeridas para un determinado período de tiempo, no significa necesariamente que tome los medicamentos correctamente (1) (44). Por ende, esta herramienta presenta gran utilidad en un seguimiento a largo plazo. Si se utiliza como método de medición de adherencia el uso de cuestionarios y entrevistas y se combina con un método diferente, como el registro del retiro de medicamentos, se puede alcanzar una estimación aceptable de los niveles de

adherencia (3) (37). El registro del retiro de medicamentos de acuerdo a la prescripción permite identificar los pacientes que no cuentan con todas las dosis necesarias para ser 100% adherentes y es especialmente útil en un sistema cerrado de dispensación, vale decir, cuando es posible controlar el lugar donde el paciente obtiene sus medicamentos (41). Este método responde a la situación particular de la Farmacia Oncológica del HGF, debido a que la dispensación del medicamento se hace exclusivamente en este lugar. La posibilidad de que un paciente inasistente esté obteniendo su medicamento por otra vía es prácticamente nula, especialmente por el alto costo de la terapia. Por lo tanto, un paciente que no acude a retirar su medicamento puede considerarse que ha descontinuado el tratamiento.

La información sobre el horario de la ingesta, la cantidad ingerida en cada toma, o si el paciente efectivamente tomó el medicamento adquirido, puede conocerse mediante interrogación directa. Por lo tanto, es conveniente utilizar estos métodos de manera complementaria. Durante la realización de este internado pudo identificarse dos casos de abandono de terapia que fueron oportunamente contactados para fomentar el reinicio del tratamiento.

En este aspecto, el químico farmacéutico se encuentra en una posición ideal para coordinar las necesidades específicas de los pacientes en torno a sus medicamentos, así como para su educación en el uso correcto de los medicamentos y el cumplimiento de los tratamientos, con el objetivo de alcanzar mejores respuestas y un uso más eficiente de los recursos disponibles. En el ámbito asistencial, se cuenta con el acceso a las herramientas para realizar seguimiento de los pacientes, detectar casos donde la adherencia es deficiente y realizar las intervenciones necesarias (45).

Educación

El aspecto más apreciado por los participantes del programa de AF fue la intervención en educación a los pacientes. Los resultados dan cuenta cómo, en la mayoría de los casos, los pacientes fueron capaces de dar respuestas más completas a las preguntas, luego de la educación (Tabla 9). Esto se debería a que el material educativo estaba orientado a enseñar y aclarar conceptos básicos relacionados con la patología a un nivel fácil de entender por alguien no familiarizado con el lenguaje técnico. La información se basó, en parte, en la guía de aprendizaje para pacientes con LMC de la *National Comprehensive Cancer Network*, un organismo que elabora guías clínicas y de apoyo a pacientes con distintos tipos de cáncer (46). Las mejoras en los resultados se observan en las preguntas 2, 3 y 4, las cuales contemplaban la información incluida en el material educativo preparado. Los pacientes que comprenden su enfermedad y para qué sirven sus medicamentos, suelen estar más dispuestos a seguir las indicaciones respecto al tratamiento, los hace participar activamente en el cuidado de su salud y mejora, a su vez, la comunicación con los profesionales que los atienden (42) (47).

La evaluación del programa de AF con preguntas de opinión para los pacientes mostró que todos valoraron el recibir material educativo que les permitiera comprender con mayor exactitud su enfermedad y los medicamentos utilizados. Muchos de ellos llevan años con el diagnóstico y en tratamiento, y sin embargo presentan muchas dudas y temores que es posible despejar conversando francamente sobre el tema. Esto es algo que especialmente se logró durante las charlas dictadas al grupo de LMC de Viña del Mar.

Un aspecto que destacaron los pacientes en la evaluación del programa de AF es la utilidad de las recomendaciones para no olvidar la toma del medicamento. Muchos pacientes expresaron en un principio que no consideraban un riesgo olvidarse del medicamento “de vez en cuando”, hecho bastante común y denotado en la literatura (6) (42). La utilización de recordatorios para la toma del medicamento, junto con la educación para la adherencia, disminuye al mínimo los olvidos ocasionales, y por ende mejora la

utilización de los medicamentos. Es destacable el hecho de que los ocho pacientes que inicialmente no utilizaban ningún tipo recordatorio para su medicamento comenzaron a utilizar las recomendaciones entregadas y manifestaron su intención de seguir tomándolas en cuenta.

Las charlas presentadas en el grupo de LMC de la Quinta Región resultaron un excelente apoyo para el desarrollo del programa de AF. Permitió contactar pacientes que no habían acudido a la AF y además, contestar muchas preguntas de pacientes y familiares en torno a la terapia y la patología. Además, permitió fortalecer el vínculo de confianza que se intentó establecer para realizar el seguimiento. Es notorio el hecho de que pocos conocieran el rol que puede tener el químico farmacéutico en este tipo de actividades, relacionadas con apoyo y educación al paciente y familia.

La mejoría de la comunicación con los pacientes por parte de la Farmacia Oncológica permitió mejorar la atención de pacientes. En las gestiones de la farmacia oncológica, el mantenerse al día con los cambios de terapia y los pormenores del tratamiento de cada paciente permitió mejorar hasta cierto grado la atención dada a estos pacientes, debido a que se pudo gestionar la compra de los medicamentos de manera más oportuna, al conocerse de antemano los cambios de terapia.

Finalmente, es necesario destacar la necesidad e importancia del enfoque multidisciplinario para fomentar la adherencia a los medicamentos (1), convirtiéndose en una excelente oportunidad para la integración del químico farmacéutico al equipo de salud en el plano asistencial y ponerlos a disposición del paciente a través de la realización de AF. Los conocimientos y habilidades que el profesional químico farmacéutico pone a disposición del equipo de salud y del paciente contribuyen a crear y mejorar la comunicación con otros profesionales y con los pacientes atendidos en los servicios de farmacia, permitiendo optimizar su farmacoterapia, proveyendo soluciones prácticas para alcanzar resultados concretos.

6. CONCLUSIONES

1. La adherencia a la terapia con ITK determinada al inicio del estudio es alta y, por ello, la realización de intervenciones con el fin de mejorarla se justifica especialmente para los casos de pacientes que presentan incumplimiento involuntario debido a olvido, falta de horario fijo para la administración del medicamento y desconocimiento de las indicaciones.
2. Los PRM más comunes en este grupo de pacientes son los de seguridad y cumplimiento, siendo por lo tanto, la detección de RAM y la educación en pro de la adherencia las principales necesidades de este grupo de pacientes atendidos a través del Seguimiento Farmacoterapéutico.
3. La utilización de cuestionarios como herramienta para evaluar la adherencia a la farmacoterapia en el contexto de este trabajo resulta de utilidad, permitiendo establecer un diálogo con el paciente y conocer más claramente las causas de incumplimiento.
4. El registro del retiro de medicamentos es una herramienta complementaria para identificar pacientes no adherentes y tomar medidas oportunas y necesarias para incentivar el reinicio de la terapia.
5. La educación al paciente es esencial para mejorar la comprensión de las indicaciones y su adhesión a las mismas. Permite además, mejorar la comunicación entre profesionales de la salud y pacientes, fomentando el autocuidado y haciéndolos partícipes de su tratamiento.
6. La participación del químico farmacéutico en el equipo de salud es fundamental para prevenir problemas relacionados con el incumplimiento farmacoterapéutico y fomentar la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con LMC.

7. REFERENCIAS

1. Sabate E. 2003. Adherence to long therm therapies: evidence for action. World Health Organization. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (página visitada el 21 de Octubre de 2012)

2. Ruddy K, Mayer E y Patridge A. 2009. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin. 59:56-66.

3. Osterberg L y Blaschke T. 2005. Adherence to medication. N Engl J Med. 353:487-97.

4. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR y Epstein RS. 2005. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care. 43(6):521-30.

5. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N y Wilson A. 2011. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review. BMC Med Res Methodol. 3;11:149.

6. Eliasson L, Clifford S, Barber N y Marin D. 2011. Exploring chronic myeloid leukemia patient's reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk Res. 35(5):626-30.

7. Tefferi A, Thiele J y Vardiman JW. 2009. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms. Order out of chaos. Cancer. 115:3842-7.

8. Sawyers CL. 1999. Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 340:1330-40. N Engl J Med.

9. Deininger MWN, Goldman JM y Melo JV. 2000. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 96:3343-56.

10. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) 2008. Leucemia Mieloide Crónica. Protocolos Cáncer del Adulto. http://www.redcronicas.cl/index.php?option=com_docman&Itemid=292 (página visitada el 21 de Octubre de 2012)

11. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) 2010. Guía Clínica Leucemia en personas de 15 años y más. http://www.minsal.gob.cl/portal/url/page/minsalcl/g_gesauge/guias.html (página visitada el 21 de Octubre de 2012)

12. Deininger M, Buchdunger E y Druker BJ. 2005. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 105(7):2640-53.

13. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S y Sawyers CL. 2001. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 344(14):1031-7.

14. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R y Talpaz M. 2001. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the. Vol. Philadelphia chromosome. N Eng J Med. 344(14):1038.42.

15. Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Druker BJ, Talpaz M, Sawyers CL, Rosamilia M, Ford J, Lloyd P y Capdeville R. 2004. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. J Clin Oncol. 22(5):935-42.

16. Sawyers CL Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, Schiffer CA, Talpaz M, Guilhot F, Deininger MW, Fischer T, O'Brien SG, Stone RM, Gambacorti-Passerini CB, Russell NH, Reiffers JJ, Shea TC, Chapuis B, Coutre S, Tura S, Morra E, Larson RA, Saven A, Peschel C, Gratwohl A, Mandelli F, Ben-Am M, Gathmann I, Capdeville R, Paquette RL y Druker BJ. 2002. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood. 99(10):3530-9.

17. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H y Taylor K. 2003. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 348(11):994-1004.

18. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T y Verhoef G. 2006. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 355(23):2408-17.

19. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Müller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA e

Investigadores IRIS. 2009. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 23(6):1054-61.

20. Deremer DL, Ustun C y Natarajan K. 2008. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Ther. 30(11):1956-75.

21. Steinberg M. 2007. Dasatinib: a tirosine kinase inhibitor for the tratment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Clin ther. 29(11):2289-2308.

22. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M, Fava C, Nagler A, Della Casa CM, Morra E, Abruzzese E, D'Emilio A, Stagno F, le Coutre P, Hurtado-Monroy R, Santini V, Martino B, Pane F, Piccin A, Giraldo P, Assouline S, Durosinmi M, Leeksma O, Pogliani EM, Puttini M, Jang E, Reiffers J, Valsecchi MG y Kim D. 2011. Multicenter Independent Assessment of Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Imatinib. J Natl Cancer Inst. 103:553-561.

23. Wong S y Mirshahidi H. 2011. Use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: management of patients and practical applications for pharmacy practitioners. Ann Pharmacother. 45(6):787-97.

24. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T y Abraham I. 2009. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood. 113:5401-11.

25. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K, Paliompeis C, Latham V, Foroni L, Molimard M, Reid A, Rezvani K, de Lavallade H, Guallar C, Goldman J y Khorashad JS. 2010. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol. 28(14):2381-8.

26. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, Mahon F, Kozlowski K, Paliompeis C, Foroni L, Khorashad JS, Bazeos A, Molimard M, Reid A, Rezvani K, Gerrard G, Goldman J y Marin D. 2011. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood. 117(14):3733-36.

27. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2002. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. 5(9):1-6.

28. Lee JK, Grace KA y Taylor AJ. 2006. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol. JAMA. 296:2563-2571.

29. Rodríguez MA. 2005. Atención farmacéutica al paciente adulto mayor en el área salud mental de un consultorio de atención primaria de salud. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso.

30. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, Stroupe KT, Wu J, Clark D, Smith F, Gradus-Pizlo I, Weinberger M y Brater DC. 2007. Pharmacist Intervention to Improve Medication Adherence in Heart Failure: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 146(10):714-725.

31. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, Kuhn W y Jaehde U. 2012. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. Support Care Cancer. 2012 Feb 2 [Epub ahead of print].

32. Hepler CD y Strand LM. 1990. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 47:533-43.

33. González G. 2004. Fundamentos de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 1era ed. Ediciones Universidad Católica de Chile. pp 291-320.

34. Faus M, Sabater D, Silva M. 2007. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ra ed. Edición Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica.

35. Cipolle R, Strand LM y Morley P. 2004. Pharmaceutical Care Practice. 2nd ed. McGraw Hill. New York NY. pp 171-191.

36. Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota. 2012. http://ssviqui.redsalud.gob.cl (página visitada el 15 de Octubre de 2012)

37. Solán XN, Sorli ML y Villar J. 2007. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. An Med Interna. 24(3):138-141.

38. Celano CM, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, Stern TA, Caro MA y Huffman JC. 2011. Deprresogenic effects of medications: a review. Dialogues Clin Neurosci. 13:109-125.

39. Quek R, Morgan JA, George S, Butrynski JE, Polson K, Meyer F, Demetri GD y Block SD. 2009. Small molecule tyrosine kinase inhibitor and depression. J Clin Oncol. 27(2):312-3.

40. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J y Hehlmann R; European LeukemiaNet. 2009. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 27(35):6041-51.

41. Haynes RB, McDonald HP y Garg AX. 2002. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA. 288(22):2880-3.

42. Albrecht S. 2011. The Pharmacist's Role in Medication Adherence. US Pharm. 36(5):45-48.

43. Steiner JF y Prochazka AV. 1997. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. J Clin Epidemiol. 50(1):105-16.

44. De Boer IM, Prins JM, Sprangers MA y Nieuwkerk PT. 2010. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 55(5):635-40.

45. Touchette DR. 2010. Improving adherence in the community and clinic pharmacy settings: an emerging opportunity. Pharmacotherapy. 30(5):425-7.

46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2011. Guidelines for patients. Chronic myelogenous leukemia. http://www.nccn.org (página visitada el 3 de Abril del 2012).

47. Nichols-English G y Poirier S. 2000. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. J Am Pharm Assoc (Wash). 40(4):475-85.

8. ANEXOS

ANEXO 1

FARMACIA ONCOLÓGICA

DERIVACION A PLAN ATENCION FARMACEUTICA

De: Dr. (a) _____

A: Egresada QF. Lydia Moraga Schmidt

Nombre paciente: _____

Fecha: _____

Lugar: Farmacia Central, localizada en el primer piso del hospital Dr. Gustavo Fricke

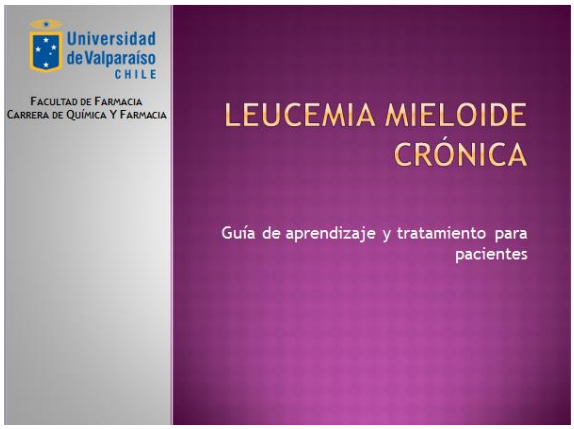
_____
Firma Médico tratante

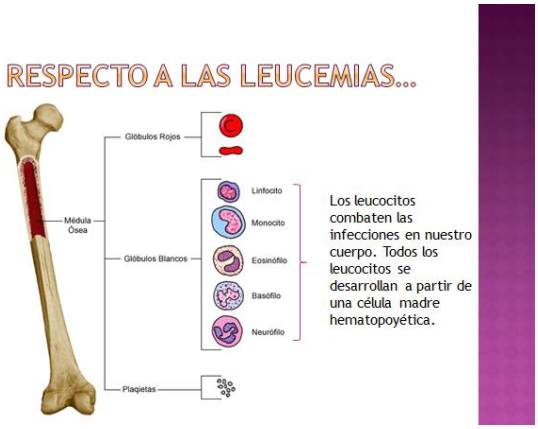
ANEXO 2

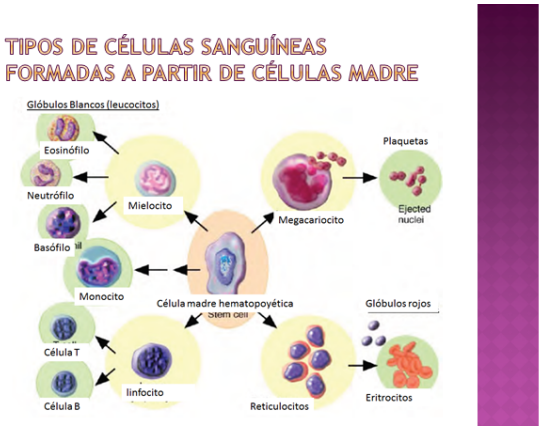
Folleto educativo

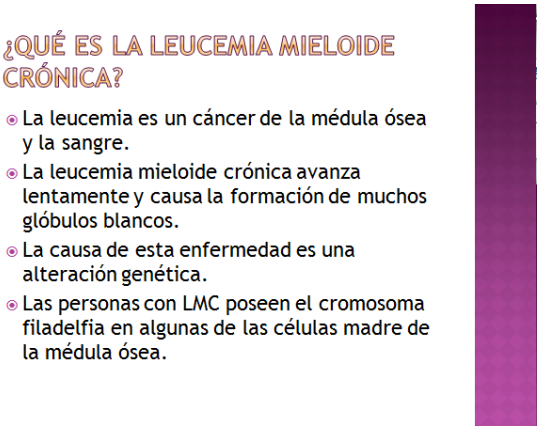
ANEXO 3

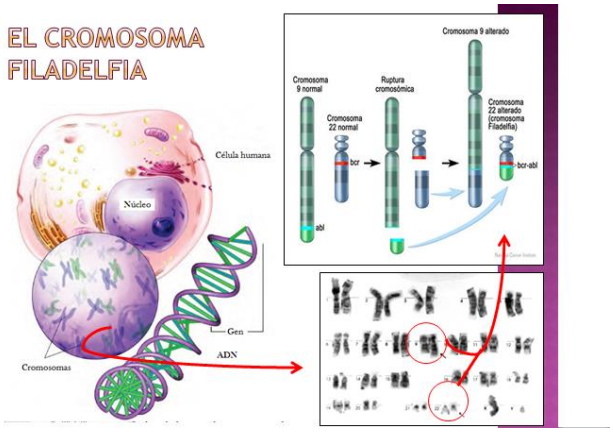
Presentación "Guía de aprendizaje y tratamiento para pacientes"

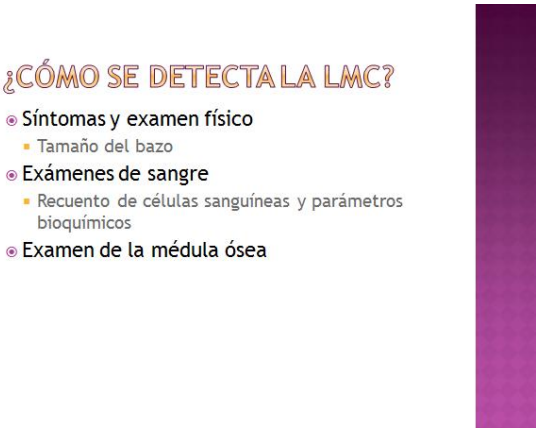






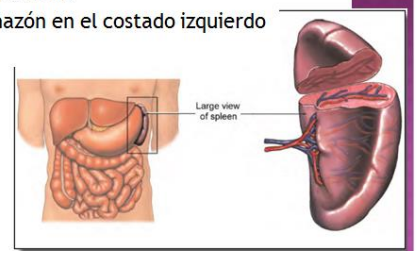






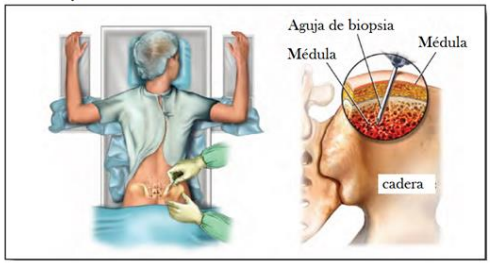
SÍNTOMAS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

- Cansancio
- Pérdida de peso
- Sudoración nocturna
- Dolor o hinchazón en el costado izquierdo
- Fiebre
- Piel pálida



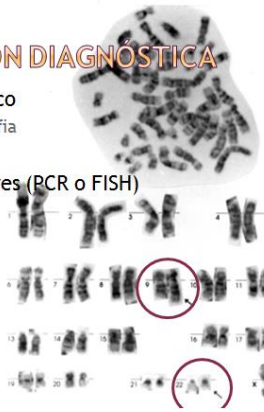
EXAMEN DE MÉDULA ÓSEA

- Aspiración
- Biopsia



CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

- Estudio citogenético
  - Cromosoma Filadelfia
- Estudios moleculares (PCR o FISH)
  - Gen BCR-ABL

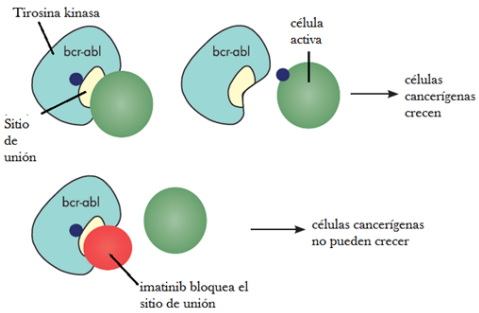


¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO?

- Actualmente la primera línea de tratamiento son los Inhibidores de tirosina kinasa

Fármaco	Nombre comercial
Imatinib	Glivec®/Zeite®
Dasatinib	Sprycel®
Nilotinib	Tasigna®

MECANISMO DE ACCIÓN



¿CÓMO SE EVALÚA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO?

- Respuesta hematológica
- Respuesta citogenética
- Respuesta molecular

IMPORTANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LA TERAPIA

- Tome el medicamento todos los días a la dosis y tiempo indicados
- Utilice técnicas para recordar la toma de su medicamento
  - Registro de ingesta, alarmas, un horario que calce con su rutina diaria

¡Gracias!
¿Preguntas?

ANEXO 4

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN PLAN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE VIÑA DEL MAR

Declaración del paciente:

1. Acepto libremente participar en el plan de Atención Farmacéutica aplicado a pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa. Este plan es parte de un internado realizado en conjunto con la Universidad de Valparaíso, durante el año 2012.
2. Me han explicado claramente los objetivos de este plan y estoy de acuerdo con ellos.
3. Estoy en conocimiento que este plan de Atención Farmacéutica es gratuito y que tengo la libertad de abandonarlo cuando lo estime conveniente.
4. Me comprometo a entregar información completamente fidedigna, que sé tiene un carácter confidencial y no podrá ser entregada a terceros sin mi autorización.

Nombre del paciente: _____

Firma: _____

Fecha: _____

ANEXO 5

Test de Morisky – Green

Nombre paciente:

Fecha:

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento para la leucemia mieloide crónica?

   Sí No

2. ¿Toma el medicamento a la misma hora todos los días?

   Sí No

3. Cuando se encuentra mejor ¿deja de tomar su medicamento?

   Sí No

4. Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomarlo?

   Sí No

ANEXO 6

CUESTIONARIO 1

Nombre paciente:

Fecha:

Grado de conocimiento

1. ¿Conoce su diagnóstico? ¿Cuál es?_____
2. ¿Puede explicarme en qué consiste su enfermedad? _____

   _____
3. ¿Qué medicamento utiliza para tratar su enfermedad?_____
4. ¿Sabe cómo funciona el medicamento? _____

Adherencia

5. ¿Cuántos comprimidos ha dejado de tomar en el último mes?_____

   No los tomó porque:

   -olvidó tomarlos _____

   -no sabe o no entiende porqué debe tomarlos _____

   -no lo cree necesario _____

   -son muchas tabletas _____

   -le hacen mal _____

   -no estaba disponible en farmacia_____
6. En una escala de 0 a 10, donde 0 es no seguir las indicaciones del médico en absoluto y 10 seguir las instrucciones del médico en un 100%, ¿qué valor se adjudicaría a sí mismo?

   _____

Hábitos y RAM

1. ¿En qué horario toma su medicamento?_____

2. ¿Qué ayudas usa para recordar la toma de su medicamento?_____

3. Al tomar sus medicamentos ¿ha sentido algún malestar? _____

   _____

   ¿En qué grado le molesta? (0-10) _____

4. ¿Cómo y dónde guarda sus medicamentos? _____

ANEXO 7

FICHA INICIAL DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Fecha inicio seguimiento:

Datos del paciente			
Nombre:			**Edad:**
N° de Ficha:	**Rut:**	**Fecha de Nacimiento:**	
Estado civil:	**Teléfonos:**		
Domicilio:			
Grupo familiar:			
Médico tratante:		**ITK:**	
Dosis:	**Posología:**		
Tiempo en tratamiento:			
¿Suspensión de tratamiento?			
Tratamiento previo:			
¿Suspensión de tratamiento?			
Otras patologías:			
Otros medicamentos:			
Preocupaciones de Salud:			
Otros:			

ANEXO 8

PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

Nombre paciente:

Rut:

Edad:

Ficha:

Fecha inicio seguimiento:

Médico tratante:

Teléfono:

Domicilio:

FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Antecedentes de la patología
Fecha de diagnóstico:
Tratamiento actual:
Tratamiento previo:
Etapa actual LMC:

Adherencia al tratamiento

RESUMEN MEDICAMENTOS

Fechas / Medicamentos				

EXÁMENES Y PARÁMETROS

Fechas / Exámenes				

PROBLEMAS DE SALUD

PS: **inicio:**	**PS:** **inicio:**
PS: **inicio:**	**PS:** **inicio:**
PS: **inicio:**	**PS:** **inicio:**
PS: **inicio:**	**PS:** **inicio:**

MEDICAMENTOS

Medicamento: **Médico prescriptor:** **Pauta prescrita:** **Pauta utilizada:** **Necesario:** **Seguro:** **Efectivo:** **Inicio:** **Finalización:** **Forma de uso y administración:** **Observaciones:**	**PS:**
Medicamento: **Médico prescriptor:** **Pauta prescrita:** **Pauta utilizada:** **Necesario:** **Seguro:** **Efectivo:** **Inicio:** **Finalización:** **Forma de uso y administración:** **Observaciones:**	**PS:**
Medicamento: **Médico prescriptor:** **Pauta prescrita:** **Pauta utilizada:** **Necesario:** **Seguro:** **Efectivo:** **Inicio:** **Finalización:** **Forma de uso y administración:** **Observaciones:**	**PS:**

PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS

PRM	Intervención	Resultado

REGISTRO ENTREVISTAS

FECHA:
FECHA:
FECHA:
FECHA:
FECHA:

ANEXO 9

CUESTIONARIO 2

EVALUACIÓN PROGRAMA DE AF

Nombre:

Fecha:

1. ¿Le ha sido de utilidad este plan de atención farmacéutica? ¿Cómo?_____

   _____

2. ¿Qué recomendaciones dadas en este programa piensa seguir poniendo en práctica?

   _____

Anexo 10

Puntajes cuestionarios Diagnóstico y Final

N°	Pregunta	Cuestionario diagnóstico		Cuestionario Final	
		Respuestas	Puntaje	Respuestas	Puntaje
1	¿Conoce su diagnóstico?	No	0	No	0
		LMC	3	LMC	3
		Leucemia	2	Leucemia	2
		Cáncer	1	Cáncer	1
2	¿Puede explicarme en qué consiste su enfermedad?	No	0	No	0
		Cáncer	1	Cáncer	1
		Sangre		Sangre	
		Médula		Médula	
		Síntomas	2	Síntomas	2
		Aumento GB		Aumento GB	
		Cromosoma		Cromosoma	
		Proteína		Proteína	
		Genes-genética		Genes-genética	
		Cromosoma Ph	3	Cromosoma Ph alterado	3
		t(9:22)		t(9:22)	
		Tirosina kinasa		Tirosina kinasa	
		Enfermedad progresiva		Enfermedad progresiva	
3	¿Qué medicamento utiliza para tratar su enfermedad?	No sabe	0	No sabe	0
		PA o nombre comercial y/o dosis	1	PA o nombre comercial y/o dosis	1
		PA y nombre comercial	2	PA y nombre comercial	2
		PA, nombre comercial y dosis	3	PA, nombre comercial y dosis	3
4	¿Sabe cómo funciona su medicamento?	No	0	No	0
		Detiene enfermedad	1	Detiene enfermedad	1
		Quimioterapia		Quimioterapia	
		Evita multiplicación de	2	Evita multiplicación de	2
		Detiene células cancerígenas		Detiene células cancerígena	
		Disminuye GB		Disminuye GB	
		Bloquea/inhibe	3	Bloquea/inhibe	3
		Cromosoma Ph		Cromosoma Ph	
		Proteína		Proteína	
		Tirosina kinasa		Tirosina kinasa	

LMC: leucemia mieloide crónica; GB: glóbulos blancos; Ph: Filadelfia, cromosoma; t(9:22): translocación 9:22

Es posible que se presenten efectos indeseados al tomar su medicamento. En la mayoría de los casos son tolerables.

Algunos efectos adversos comunes son:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular y calambres
- Cansancio
- Diarrea y náuseas
- Rash cutáneo (alergia)

Si alguno de estos efectos adversos le llega a incomodar, consulte a su médico antes de suspender una dosis.

Si olvida una dosis, tome la siguiente dosis programada, no tome el doble para compensar la dosis perdida.

Este folleto ha sido preparado como parte del Programa de Atención farmacéutica de la farmacia del Hospital Dr. Gustavo Fricke, en conjunto con la Universidad de Valparaíso, para proporcionar información útil al paciente con leucemia mieloide crónica y sus familiares.

Gobierno de Chile

SERVICIO SALUD VIÑA DEL MAR-QUILLOTA
HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE
FARMACIA

Universidad de Valparaíso
CHILE

FACULTAD DE FARMACIA
CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA

Material educativo elaborado por QF egresada Lydia Moraga Schmidt Interna de Química y Farmacia Universidad de Valparaíso

Programa de Atención Farmacéutica a Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica

La leucemia mieloide crónica

y su tratamiento

¿Qué es la leucemia mieloide crónica?

- La leucemia mieloide crónica (LMC) es un cáncer de la médula ósea y la sangre.
- Las personas con LMC tienen el cromosoma Filadelfia. Esto significa que una parte del material genético de sus células se encuentra alterada.
- La alteración genética lleva a que se formen muchos glóbulos blancos, un tipo de célula que hay en la sangre.
- Como consecuencia, las personas con LMC experimentan ciertos síntomas, como cansancio, sudoración nocturna, fiebre, dolor y aumento del volumen abdominal.
- Puesto que se trata de una enfermedad crónica, avanzará lentamente a una etapa más grave.

Por esto es muy importante recibir el tratamiento apropiado

¿por qué debo tomar un medicamento?

Los medicamentos para la LMC evitan en la mayoría de los casos que la enfermedad avance

Para obtener el máximo beneficio de la terapia es importante que siga las instrucciones dadas por su médico y químico farmacéutico.

Esto significa tomar el medicamento diariamente, a la dosis y tiempos indicados.

Los medicamentos utilizados actualmente para tratar la LMC son:

Fármaco	Nombre comercial
Imatinib	Glivec®/Zeite®
Dasatinib	Sprycel®
Nilotinib	Tasigna®

Algunos consejos prácticos para obtener el máximo beneficio de su terapia

- Tome su medicamento todos los días a la misma hora. Para ello, escoja un horario que calce con su rutina diaria.
- Para no olvidar la toma del medicamento:
  - Active alarmas o recordatorios en su teléfono en el horario de administración.
  - Pídale a una persona cercana que le ayude a recordar la toma de su dosis.
  - Lleve un registro de la toma del medicamento en una agenda o calendario.
- Conozca las indicaciones de administración de su medicamento; para ello consulte con su médico o químico farmacéutico.