

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Diseño e implantación de una aplicación móvil para el seguimiento
farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Roberto Collado Borrell

Directores

Vicente Damián Escudero Vilaplana

Rosa María Romero Jiménez

Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2019



**DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UNA APLICACIÓN MÓVIL PARA EL
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO
CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES**

Memoria que presenta Roberto Collado Borrell
para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Vicente Damián Escudero Vilaplana

Dra. Dña. Rosa María Romero Jiménez

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Roberto Collado Borrell

Aspirante al Grado de Doctor



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D. Roberto Collado Borrell, estudiante en el Programa de Doctorado D9BI - Doctorado en Farmacia, de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, como autor de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

“Diseño e implantación de una aplicación móvil para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”.

y dirigida por: Dra. Irene Iglesias Peinado; Dr. Vicente Damián Escudero Vilaplana; Dra. Rosa María Romero Jiménez.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 13 de junio de 2019

Fdo.:



Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Dr. Vicente Escudero Vilaplana, farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. Rosa María Romero Jiménez, farmacéutica adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

CERTIFICAN

Que el presente Trabajo titulado: “Diseño e implantación de una aplicación móvil para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”, llevado a cabo por D. Roberto Collado Borrell, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y que para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid a 13 de junio de 2019.

Irene Iglesias Peinado

Rosa M^a Romero Jiménez

Vicente Escudero Vilaplana

A Luisa, Gonzalo y Lola
A mis padres y hermanos

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la inestimable colaboración de muchas personas, que, desinteresadamente, prestaron su ayuda para que este proyecto sea una realidad.

Quiero agradecer, en primer lugar, a la Dra. María Sanjurjo, por haberme dado la oportunidad de trabajar en el Servicio del que formo parte y cuyas enseñanzas científicas y actitudes humanas han constituido un ejemplo a tratar de imitar.

También quiero agradecer a la Dra. Ana Herranz, por su ayuda e impulso y por guiarme en el camino de la investigación.

A mis directores de tesis, los Dres. Vicente Escudero, Rosa Romero e Irene Iglesias:

Al Dr. Vicente Escudero, compañero de “fatigas” y gran amigo, por su estímulo constante, apoyo, y por enseñarme y transmitirme su pasión por aquello en lo que cree.

A la Dra. Rosa Romero, por su gran ayuda en el día a día, generosidad y altruismo.

A la Dra. Irene Iglesias, por su compromiso con este proyecto y dedicación.

A la Dra. Almudena Ribed, por su generosidad y compañerismo. Porque este proyecto ha sido, en parte, gracias a ella.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por ayudarme cada día y hacer que trabajar en el Servicio sea una experiencia única. No me olvido de todas las personas con las que empecé mi proceso de formación en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, a quienes también quiero agradecer su apoyo.

A mi familia y amigos, por estar siempre a mi lado y porque en ningún momento dudaron de que este proyecto saliera adelante.

A mi madre, por creer siempre en mí, por su ilusión y apoyo continuo e incondicional. No he podido tener mejor ejemplo.

También me gustaría agradecer esta tesis a alguien que, por motivos de salud, tuvo que abandonar muy pronto su carrera científica, pero que de algún modo ha conseguido transmitirme los valores de esfuerzo y dedicación y del que estoy convencido, se siente orgulloso de que haya podido terminar este proyecto, por ello y mucho más, gracias papá.

A Luisa, mi mujer, mi mejor amiga, gracias por ser incansable, por motivarme continuamente, ayudarme y hacerme ver que todo es más fácil de lo que parece. Sin tu apoyo y confianza no hubiera sido posible. Gracias por estar cerca siempre que te necesito. A mis hijos Gonzalo y Lola, por hacer que mi vida sea más feliz.

Y sin olvidar a los grandes “colaboradores” de este proyecto, los pacientes.

A todos, gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

A. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
B. ÍNDICE DE TABLAS.....	3
C. ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
D. ÍNDICE DE ANEXOS	6
E. RESUMEN	8
1. INTRODUCCIÓN	22
1.1. EL CÁNCER	23
1.1.1. Definición	23
1.1.2. Epidemiología	23
1.1.2.1. Incidencia	23
1.1.2.2. Mortalidad.....	24
1.2. NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS: ANTINEOPLÁSICOS ORALES	27
1.3. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTINEOPLÁSICOS ORALES: MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES	29
1.3.1. Inhibidores tirosin kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico	29
1.3.2. Inhibidores de los receptores tirosin kinasa ALK y sus variantes	30
1.3.3. Inhibidores de Raf kinasas	32
1.3.4. Inhibidores de las kinasas asociadas a Janus.....	36
1.3.5. Inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton	37
1.3.6. Inhibidor de las enzimas poli polimerasa.....	38
1.3.7. Inhibidores de las kinasas MEK.....	39
1.3.8. Antimetabolitos	40
1.3.9. Inhibidores de las ciclinas.....	41
1.3.10. Inhibidores mTOR.....	42
1.3.11. Inhibidor de la Fosfoinositol 3-kinasa	42
1.3.12. Inhibidores BCR-ABL.....	43
1.3.13. Agentes inmunomoduladores.....	45
1.3.14. Inhibidores de andrógenos	48
1.4. SEGURIDAD DE LOS ANTINEOPLASICOS ORALES	50
1.4.1. Efectos adversos de los antineoplásicos orales.....	50
1.4.2. Interacciones farmacológicas	66
1.4.2.1. Interacciones medicamento-medicamento	66
1.4.2.2. Interacciones medicamento-plantas medicinales	68
1.5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	70
1.5.1. Atención farmacéutica.....	70
1.5.2. Problemas relacionados con medicamentos	71
1.5.2.1. Definición.....	71
1.5.2.2. Importancia de los problemas relacionados con medicamentos	72
1.5.3. Seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes con antineoplásicos orales	73
1.5.4. Adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales.....	74
1.5.4.1. Definición de adherencia	74

1.5.4.2. Evaluación de la adherencia.....	76
1.5.5. Calidad de vida del paciente oncohematológico	76
1.5.5.1. Definición de la calidad de vida	76
1.5.5.2. Evaluación de la calidad de vida	77
1.6. LOS PACIENTES Y LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS	78
1.6.1. <i>mHealth</i>	79
1.6.1.1. Aplicaciones móviles.....	80
1.6.1.2. Aplicaciones móviles en el campo de la oncohematología	81
1.6.1.3. Herramientas para la búsqueda y selección de aplicaciones móviles.....	82
1.7. REGULACIÓN DE LAS APLICACIONES MÓVILES	84
1.8. PROTECCIÓN DE DATOS.....	89
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	94
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	95
2.2. OBJETIVOS	96
2.2.1. <i>Objetivo general</i>	96
2.2.2. <i>Objetivos específicos</i>	96
3. MATERIAL Y MÉTODOS	98
3.1. ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO	99
3.1.1. <i>Ámbito del estudio</i>	99
3.1.2. <i>Población a estudio</i>	102
3.1.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	102
3.1.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	102
3.2. METODOLOGÍA.....	103
3.2.1. <i>Constitución de un equipo multidisciplinar</i>	103
3.2.2. <i>Análisis de las aplicaciones destinadas a pacientes con cáncer</i>	104
3.2.3. <i>Análisis de las características de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales</i>	105
3.2.4. <i>Diseño de las funcionalidades de la aplicación</i>	105
3.2.5. <i>Implantación de la aplicación en nuestros pacientes</i>	106
3.2.6. <i>Análisis del impacto de la implantación de la app</i>	107
3.3. DURACIÓN Y CRONOGRAMA.....	107
3.3.1. <i>Duración</i>	107
3.3.2. <i>Cronograma</i>	108
3.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y SU MEDIDA.....	109
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	112
3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	112
3.7. FINANCIACIÓN	113
4. RESULTADOS	114
4.1. ANÁLISIS DE LAS APLICACIONES DESTINADAS A PACIENTES CON CÁNCER.....	115
4.1.1. <i>Características de las app</i>	115
4.1.2. <i>Contenido de las app</i>	116
4.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES	119
4.2.1. <i>Características farmacoterapéuticas de los pacientes</i>	119
4.2.1.1. <i>Seguridad de los antineoplásicos orales</i>	120
4.2.1.2. <i>Adherencia</i>	122

4.2.1.3. Calidad de vida	122
4.2.1.4. Consumo de recursos.....	123
4.2.2. Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad.....	123
4.3. DISEÑO DE LAS FUNCIONALIDADES DE LA APLICACIÓN.....	125
4.3.1. Objetivo de la app.....	125
4.3.2. Interlocutores.....	127
4.3.3. Acceso al Sistema.....	128
4.3.3.1. Proceso de alta del paciente.....	128
4.3.3.2. Login	130
4.3.4. Datos personales, asistenciales y clínicos	131
4.3.5. Menú de e-OncoSalud®.....	136
4.3.5.1. Agenda	136
4.3.5.2. Tratamiento.....	137
4.3.5.3. Autocontroles	141
4.3.5.4. Biomedidas	142
4.3.5.5. Efectos secundarios.....	146
4.3.5.6. Mensajes	152
4.3.5.7. Consejos.....	153
4.3.6. Cuadro de mando.....	156
4.3.7. Explotación de los datos	157
4.4. IMPLANTACIÓN DE LA APLICACIÓN E-ONCOSALUD® EN PACIENTES REALES	158
4.4.1. Características de los pacientes	158
4.4.2. Seguridad.....	160
4.4.3. Comunicación.....	162
4.4.4. Consumo de recursos	165
4.4.5. Calidad de la atención recibida.....	167
5. DISCUSIÓN	168
5.1. APLICACIONES MÓVILES DESTINADAS A PACIENTES CON CÁNCER	169
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTINEOPLASICOS ORALES	172
5.2.1. Características farmacoterapéuticas de los pacientes	172
5.2.2. Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad.....	176
5.3. DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE E-ONCOSALUD®	178
5.3.1. Diseño de e-OncoSalud®	178
5.3.2. Implantación de e-OncoSalud®	187
5.4. DESAFÍOS EN EL DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE E-ONCOSALUD®	194
5.5. LIMITACIONES DEL PROYECTO.....	196
6. CONCLUSIONES.....	198
7. ANEXOS.....	202
8. BIBLIOGRAFÍA.....	220

A. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEAL: Asociación Española de Afectados por Linfomas, Mielomas y Leucemias

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANEOs: Antineoplásicos orales

App: Aplicaciones móviles

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EVA: Escala Visual Analógica

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

GEPAC: Grupo Español de Pacientes con Cáncer

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

Gp-P: Glicoproteína P

HTA: Hipertensión arterial

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISMP: Institute for Safe Medication Practices

ITK: Inhibidor de la tirosin kinasa

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONTSI: Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información

Ph+: Cromosoma Filadelfia positivo

PRM: Problemas Relacionados con la Medicación

PRO: Patient Reported Outcomes

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RGPD: Reglamento General de Protección De Datos

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire

SOGUG: Grupo Español de Oncología Genitourinaria

TIC: Tecnologías de la información y la comunicación

VEGFR: Receptor de los factores de crecimiento del endotelio vascular

B. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estimación de la mortalidad de tumores en España para el año 2012 y 2035	26
Tabla 2. Adaptación de los grados de toxicidad según la clasificación CTCAE v.4.03.....	51
Tabla 3. Adaptación de los niveles de gravedad de las náuseas según la clasificación CTCAE v.4.03	53
Tabla 4. Adaptación de los niveles de gravedad de los vómitos según la clasificación CTCAE v.4.03	53
Tabla 5. Adaptación de los niveles de gravedad de la diarrea según la clasificación CTCAE v.4.03	55
Tabla 6. Adaptación de los niveles de gravedad de la mucositis según la clasificación CTCAE v.4.03	56
Tabla 7. Adaptación de los niveles de gravedad de la toxicidad cutánea según la clasificación CTCAE v.4.03	58
Tabla 8. Adaptación de los niveles de gravedad del cansancio según la clasificación CTCAE v.4.03	60
Tabla 9. Adaptación de los niveles de gravedad de la hipertensión arterial según la clasificación CTCAE v.4.03	62
Tabla 10. Adaptación de los niveles de gravedad del hipotiroidismo según la clasificación CTCAE v.4.03.	63
Tabla 11. Efectos adversos más frecuentes de los antineoplásicos orales	64
Tabla 12. Gravedad de las interacciones según la base de datos Lexicomp®	68
Tabla 13. Distribución de las app en función del tipo de cáncer.....	115
Tabla 14. Características de las app analizadas.....	116
Tabla 15. Diagnóstico de los pacientes.....	119
Tabla 16. Antineoplásicos orales prescritos	120
Tabla 17. Frecuencia y porcentaje de efectos secundarios por tipo y gravedad	121
Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de los problemas relacionados con la medicación	122
Tabla 19. Puntos de interés y necesidades que cubre la app en base a las características de los pacientes y a las funcionalidades de las app disponibles.....	126
Tabla 20. Diagnósticos de los pacientes que utilizaron e-OncoSalud®	159
Tabla 21. Tipos de antineoplásicos orales recibidos por los pacientes que utilizaron e-OncoSalud®	160
Tabla 22. Clasificación de los mensajes enviados por los pacientes a través de e-OncoSalud®	162

C. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia del cáncer en el mundo, excluidos tumores cutáneos no melanoma	23
Figura 2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012 (excluidos tumores cutáneos no melanoma)	24
Figura 3. Mortalidad por tumores en la población general en España en el año 2016.....	25
Figura 4. Infografía sobre las recomendaciones para el diseño, uso y evaluación de apps de salud de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía.....	87
Figura 5. Fases del proceso para la obtención del distintivo AppSaludable.....	88
Figura 6. Esquema sobre las fases realizadas en el estudio.....	103
Figura 7. Cronograma de trabajo	109
Figura 8. Mapa de interlocutores y sistemas.....	128
Figura 9. Pantalla datos personales del paciente	129
Figura 10. Pantalla inicial para acceder al sistema desde un smartphone	130
Figura 11. Pantalla inicial para acceder al sistema desde un ordenador o tablet	130
Figura 12. Pantalla datos personales y asistenciales	132
Figura 13. Pantalla datos clínicos del entorno web	135
Figura 14. Pantalla módulo agenda. Entorno app	136
Figura 15. Pantalla módulo agenda. Entorno web	137
Figura 16. Pantalla módulo tratamiento. Entorno app	139
Figura 17. Pantalla módulo tratamiento. Entorno web.....	140
Figura 18. Pantalla Control de adherencia. Entorno web.....	141
Figura 19. Pantalla evolutivo peso. Modulo autocontroles. Entorno app.....	142
Figura 20. Pantalla evolutivo peso. Modulo autocontroles. Entorno web	143
Figura 21. Pantalla evolutivo tensión arterial. Módulo autocontroles. Entorno app.....	144
Figura 22. Pantalla evolutivo tensión arterial. Módulo autocontroles. Entorno web	144
Figura 23. Pantalla evolutivo estado general. Módulo autocontroles. Entorno app	145
Figura 24. Pantalla evolutivo estado general. Módulo autocontroles. Entorno web.....	146
Figura 25. Pantalla módulo mensajes. Entorno app.....	153

Figura 26. Pantalla módulo consejos. Entorno app	155
Figura 27. Pantalla principal módulo consejos. Entorno web	155
Figura 28. Pantalla principal cuadro de mandos. Entorno web.....	156
Figura 29. Resultados en seguridad reportados a través de e-OncoSalud®	161
Figura 30. Impacto de e-OncoSalud® en los resultados en salud	166
Figura 31. Resultados de la encuesta de satisfacción con e-OncoSalud®	167

D. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Cuaderno de Recogida de Datos para el análisis de las características de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales	203
Anexo 2. Encuesta sobre el interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad.	204
Anexo 3. Encuesta de satisfacción con e-Oncosalud®	205
Anexo 4. Módulos de e-Oncosalud®	207
Anexo 5. Algoritmos de actuación de e-Oncosalud®	210
Anexo 6. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de las náuseas y vómitos	211
Anexo 7. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de la mucositis	212
Anexo 8. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de la diarrea	213
Anexo 9. Hoja informativa con consejos sobre el manejo del estreñimiento	214
Anexo 10. Hoja informativa con consejos sobre el manejo del cansancio o astenia	215
Anexo 11. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de la alopecia	216
Anexo 12. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de las alteraciones en la piel y uñas	217
Anexo 13. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de las alteraciones del gusto	218
Anexo 14. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de los efectos emocionales	219

E. RESUMEN

DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UNA APLICACIÓN MÓVIL PARA EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

INTRODUCCIÓN

Los antineoplásicos orales (ANEOs) han ido tomando cada vez mayor relevancia dentro de la terapéutica. Estos medicamentos, aunque proporcionan mayor seguridad, autonomía y calidad de vida, son considerados medicamentos de alto riesgo por los errores de medicación en relación a su uso (dosis, falta de adherencia, etc.). Además, debido a las características inherentes de la vía oral, ha aumentado la responsabilidad de los pacientes sobre su terapia, ya que son los últimos responsables de su administración. Todo ello, asociado a la complejidad del tratamiento y a las numerosas incógnitas que se enfrentan los pacientes con cáncer, hace que cada vez recurran más a internet en busca de información.

Este cambio de paradigma ha llevado a que los modelos sanitarios sufran una transformación para mejorar la atención a la población, y así conseguir el resultado deseado de las terapias prescritas. Los farmacéuticos de hospital, cada vez más integrados en los equipos de atención al paciente, han sentido la necesidad de contribuir a esta mejora en la atención, reorganizándose y estableciendo nuevas prioridades dentro de su labor asistencial. En este sentido, las tecnologías de la información y comunicación (TICs), en concreto la salud móvil, puede suponer una herramienta para dotar a los pacientes de mayor autonomía y posibilidad de comunicación, y a los profesionales sanitarios mejorar el seguimiento y la atención a los pacientes.

Las aplicaciones móviles (apps), por su accesibilidad para la mayoría de la población y por la posibilidad de monitorización remota, son herramientas que nos permitirán reorientar los programas de Atención Farmacéutica a la realidad actual. Actualmente,

no existe ninguna app destinada al paciente oncohematológico que incluya toda la información relevante sobre su tratamiento y que permita una monitorización a tiempo real de su farmacoterapia. Además, las apps presentan una serie de retos, como la fiabilidad y validez. El farmacéutico hospitalario, como profesional de la salud habituado al uso de las TICs aplicadas al uso de los medicamentos y experto en la seguridad del paciente, es uno de los profesionales más idóneos para desarrollar iniciativas tecnológicas que permitan mejorar la atención y garantizar un uso adecuado de los ANEOs.

OBJETIVO

Objetivo principal

Diseñar e implantar una aplicación móvil para favorecer la comunicación y el seguimiento domiciliario de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales y evaluar su impacto.

Objetivos específicos

- ✓ Diseñar una aplicación móvil para los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales en base a sus características y a las aplicaciones móviles disponibles.
- ✓ Analizar el impacto de la aplicación móvil en la seguridad del tratamiento con antineoplásicos orales.
- ✓ Analizar el impacto de la aplicación móvil en el consumo de recursos sanitarios: visitas a urgencias, consultas no programadas al servicio de oncología o hematología y consultas al médico de atención primaria.
- ✓ Analizar el impacto de la aplicación móvil en la comunicación paciente-farmacéutico.
- ✓ Evaluar la calidad de la atención percibida por los pacientes en tratamientos con antineoplásicos orales que utilizan la aplicación móvil.

METODOLOGÍA

Ámbito del estudio

El proyecto se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Este Servicio de Farmacia dispone de una Unidad de Pacientes Externos para la dispensación de los medicamentos que recoge la legislación vigente. La Unidad de Pacientes Externos cuenta con un programa de Atención Farmacéutica al paciente en tratamiento con ANEOS para educarle en la correcta manipulación y administración del fármaco, así como para optimizar la adherencia, el manejo de efectos adversos e interacciones con comidas y medicamentos.

Población a estudio: Pacientes adultos que inicien tratamiento con un ANEO dispensado en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y que dispongan de Smartphone.

Metodología: El proyecto se desarrolló en 6 fases:

1. Constitución de un equipo multidisciplinar: Se creó un grupo de trabajo integrado por tres farmacéuticos, un oncólogo y un hematólogo. Los integrantes del grupo se seleccionaron en base a su amplia experiencia clínica e investigadora en el campo de la oncohematología y en el manejo de TIC en nuestro centro.
2. Análisis de las app destinadas a pacientes con cáncer: se realizó un estudio observacional, descriptivo, de todas las aplicaciones para smartphone relacionadas con el cáncer, con el fin de conocer sus características principales e identificar los puntos que podrían ser útiles para nuestra app y cuáles podrían ser mejoradas.
3. Análisis de las características de los pacientes en tratamiento con ANEOs:
 - Características farmacoterapéuticas: estudio observacional de seguimiento prospectivo. Se realizó una entrevista clínica en la consulta de pacientes externos al inicio y sexto mes de tratamiento.

- Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad: Paralelamente, a estos mismos pacientes, se les realizó una encuesta al sexto mes de tratamiento.

4. Diseño de las funcionalidades de la app: una vez analizados los problemas relacionados con el tratamiento en estos pacientes, sus intereses y las necesidades no cubiertas por las app disponibles, se definieron las funcionalidades mediante una serie de apartados encaminados a mejorar los resultados obtenidos. Tras definir el contenido se contrataron los servicios de una empresa informática, para su desarrollo.

5. Implantación de la app en nuestros pacientes: a partir de junio de 2017 se empezó a ofrecer la app a todos los pacientes que iniciaran tratamiento con ANEOs.

6. Análisis del impacto de la implantación de la app: tras 12 meses desde la implantación, se realizó un corte en aquellos pacientes que llevaban un mes con la app y se evaluó su impacto en la comunicación, seguridad, consumo de recursos y calidad de la atención.

Periodo de estudio: La duración completa del presente trabajo fue de 3,5 años, desde el 1 de noviembre de 2014 hasta el 1 de agosto de 2018.

RESULTADOS

Análisis de las app destinadas a pacientes con cáncer:

Se analizaron 166 apps. La mayoría tenían más de una finalidad. Informativa (39,8%), diagnóstica (38,6%) y preventiva (28,3%) fueron las más frecuentes. El 9,6% (16 apps) actuaban como agendas que aportaban información relacionada con la gestión de pruebas, citas y organización de los tratamientos y el 6% (10 apps) estaban orientadas al registro y seguimiento de los tratamientos y efectos adversos. El 47,6% no actualizaron su contenido en el último año. Sólo el 48,8% de las apps habían sido desarrolladas por organizaciones sanitarias.

Análisis de las características de los pacientes en tratamiento con ANEOs:

- Características farmacoterapéuticas:

Se analizaron 51 pacientes. Los resultados mostraron que los pacientes en tratamiento con ANEOS son de edad media-avanzada (edad media = 68,7 años (DE = 10,7)), polimedicados (media de 5,3 medicamentos concomitantes (DE = 2,7), adherentes (media de adherencia del 97,2%), con interacciones medicamentosas (el 47,1% de los pacientes presentaron al menos una interacción), con numerosos efectos adversos (el 100% de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, siendo los más frecuentes fatiga (53% de los pacientes), diarrea (41%), toxicidad cutánea (31%) y náuseas (24%)) y que consumen gran cantidad de recursos sanitarios (el 7,8% de los pacientes acudió a consultas no programadas al Servicio de Oncología y el 33,3% acudió a urgencias).

- Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad:

El 45,1% de los pacientes consultan frecuentemente información médica en internet. Sin embargo, solo el 9,8% de los pacientes considera que la información que encuentra es sencilla de comprender. Además, el 76,5% tiene smartphone, el 18% tiene instaladas app de salud y el 72,6% utilizaría una app para el seguimiento de su tratamiento si fuera recomendado desde el hospital. Por otro lado, al 39,2% le gustaría comunicarse con su profesional sanitario a través de una app.

Diseño de las funcionalidades de la app:

A nivel funcional e-OncoSalud® se estructuró en 5 módulos:

- *Agenda:* diario de actividad donde el paciente puede registrar distintos eventos (cita con su médico, analítica, prueba de imagen, etc.) con alertas personalizables.

- *Tratamiento:* fármacos que toma y su posología. Permite visualizar su prospecto y programar avisos para su administración y así mejorar la adherencia.

- *Evolutivos:* estado general, presión arterial, peso y efectos adversos. El paciente los puede registrar con una periodicidad definida, salvo los efectos adversos, que serán

registrados cuando sucedan. El manejo de los efectos adversos está estructurado en base a un algoritmo de decisión que, en función de una serie de preguntas realizadas para clasificar su gravedad, emite distintas recomendaciones.

- *Mensajes*: canal de comunicación paciente-farmacéutico para contactar a tiempo real.
- *Consejos*: información general y de los síntomas, enlaces a webs de interés e instrucciones de uso de la app.

Los datos recogidos por la app se envían a través de una interfaz web para que los farmacéuticos puedan hacer seguimiento a tiempo real de los pacientes.

Impacto de la app en los pacientes:

70 pacientes descargaron y utilizaron la app (50,0% hombres), con una edad media de 58,9 años (DE = 13,1). Los ANEOs más frecuentes fueron: sorafenib (17,1%), enzalutamida (10,0%), imatinib (10,0%), pazopanib (8,6%), afatinib (7,1%) y everolimus (7,1%). La media de tiempo con la app instalada fue de 20,5 [rango 4,3-51,9] semanas.

Comunicación:

El 65,7% de los pacientes utilizaron el módulo de mensajería de para comunicarse con los farmacéuticos. Se enviaron 347 mensajes. La media de mensajes por paciente fue de 7,54 mensajes. Todos los mensajes fueron contestados en menos de 3 horas.

Seguridad:

El 48,6% de los pacientes registraron al menos un efecto adverso asociado al tratamiento antineoplásico en el módulo de autocontroles. Los más frecuentes fueron: cansancio (28,6% de pacientes), diarrea (25,7% de pacientes), alteraciones en la piel (18,6% de pacientes) y náuseas (10,0% de pacientes). Durante la primera semana de tratamiento, el 42,1% de los pacientes registraron, al menos, un efecto adverso.

Consumo de recursos:

Durante el periodo de seguimiento, gracias a la utilización de la app, se han derivado a 6 pacientes a su médico de cabecera, a 3 pacientes a urgencias hospitalarias (de los cuales ingresaron 2 pacientes) y se evitaron 4 asistencias a urgencias.

Calidad de la atención:

La encuesta de satisfacción obtuvo una puntuación global de 9,03 (DE = 1,38). Algunos de los puntos mejor valorados por los pacientes fueron la facilidad para poder comunicarse con el farmacéutico (9,50; DE = 0,93), la facilidad de uso (9,17; DE = 0,47), la utilidad (8,97; DE = 0,49) y la ayuda para obtener información sobre su tratamiento, síntomas y estilo de vida (8,94; DE = 0,57). El 100% de los pacientes recomendaría la app a otros pacientes.

CONCLUSION

Diseñar una aplicación móvil es un proceso paulatino, que requiere seguir una serie de pasos, como analizar la población diana y el mercado disponible, consensuar y diseñar el contenido y, finalmente, validarla. Este proyecto ofrece una metodología para el diseño e implantación de una app que puede ser fácilmente exportada a otros Servicios de Farmacia Hospitalaria.

DESIGN AND IMPLEMENTATION OF A MOBILE APPLICATION FOR THE PHARMACOTHERAPEUTIC FOLLOW-UP OF PATIENTS UNDER TREATMENT WITH ORAL ANTINEOPLASTIC DRUGS

INTRODUCTION

Oral antineoplastic drugs have been increasingly important in therapeutics. These medications, although they provide greater safety, autonomy and quality of life, are considered high-risk medications due to medication errors in relation to their use (dose, lack of adherence, etc.). In addition, due to the inherent characteristics of the oral route, the responsibility of patients regarding their therapy has increased, since they are ultimately responsible for its administration. All this, associated with the complexity of the treatment and the numerous uncertainties that cancer patients face, means that they increasingly resort to the internet in search of information.

This paradigm shift has led to health models undergoing a transformation to improve care for the population, and thus achieve the desired result of the prescribed therapies. Hospital pharmacists, increasingly integrated into patient care teams, have felt the need to contribute to this improvement in care, reorganizing and establishing new priorities within their care work. In this sense, information and communication technologies (ICTs), specifically mobile health, can be a tool to provide patients with greater autonomy and communication possibilities, and health professionals to improve patient follow-up and care.

Mobile applications (apps), because of their accessibility for the vast majority of the population, are tools that will allow us to reorient Pharmaceutical Care programs to the current reality. Currently, there is no app for the oncohematological patients covering all the relevant information about their treatment and that allows a real-time monitoring of their pharmacotherapy. In addition, the apps present a series of challenges, such as reliability and validity. The hospital pharmacist, as a health professional accustomed to the use and validation of new technologies applied to the use of medicines and as an expert in patient safety, is one of the most ideal

professionals to develop technological initiatives to improve care and to guarantee an adequate use of the oral antineoplastic drugs.

OBJECTIVE

Main objective

Design and implement a mobile application to promote communication and home monitoring of patients undergoing treatment with oral antineoplastic drugs and to assess their impact.

Specific objectives

- ✓ Design a mobile application for patients under treatment with oral antineoplastic drugs based on their characteristics and available mobile applications.
- ✓ Analyze the impact of the mobile application on the safety of treatment with oral antineoplastic drugs.
- ✓ Analyze the impact of the mobile application on the consumption of health resources: Visits to the emergency room, unscheduled consultations to the oncology or hematology service and consultations to the primary care physician.
- ✓ Analyze the impact of the mobile application on patient-pharmacist communication.
- ✓ Evaluate the quality of care perceived by patients in treatments with oral antineoplastic drugs that use the mobile application.

METHODS

Setting: Pharmacy Service of Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain). The General University Pharmacy Service Gregorio Marañón has an outpatient unit dispensing oral antineoplastic drugs to patients for home administration. This

outpatient unit has a pharmaceutical care program for patients undergoing treatment with oral antineoplastic drugs with the aim of educating them on the correct handling and administration of the drug as well as to optimize adherence, the management of side effects and interactions with foods and medications.

Population under study: Adult patients under treatment with oral antineoplastic drugs dispensed in the outpatient unit of the Pharmacy Service of the General University Pharmacy Service Gregorio Marañón and who have a smartphone.

Methods: This project was developed in 6 stages:

1. Constitution of a multidisciplinary team: A working group was created, composed of three pharmacists, a medical oncologist and a hematologist. The members were selected based on their extensive clinical and research experience in the field of oncohematology and ICT management in our center.

2. Analysis of the apps aimed at patients with cancer: An observational study of all applications for smartphone related to cancer patients was carried out in order to know their main characteristics and to identify points that could be improved with our app.

3. Analysis of the characteristics of patients under treatment with oral antineoplastic drugs:

- Pharmacotherapeutic characteristics: A clinical interview was conducted in the outpatient unit at the beginning of the treatment and after six months.

- Interest of patients in the use of an app for the management of their disease: In parallel, to these same patients, a survey was carried out to the sixth month of treatment.

4. Design of the functionalities of the app: Once the main problems related to the treatment in these patients, their interests and the needs not covered by the available app were analyzed, functionalities were defined through a series of sections aimed at

improving the results obtained. After defining all the content, the services of a computer company were contracted for its development.

5. Implementation of the app in our patients: As of June 2017, the app was offered to all the patients who started treatment with oral antineoplastic drugs.

6. Analysis of the impact after the implementation of the app: After 12 months since the implementation, a cut was made in those patients who had been using the app for a month, and the impact on communication, safety, consumption of resources and quality of care was evaluated.

Study period: The complete duration of this work was 3.5 years, from November 1, 2014 to August 1, 2018.

RESULTS

Analysis of the existing app for cancer patients:

166 apps were analyzed. Most of them had more than one purpose: Informative (39.8%), diagnostic (38.6%) and preventive (28.3%) were the most frequent. 9.6% (16 apps) acted as agendas that provided information related to the management of tests, appointments and organization of treatments and 6% (10 apps) were aimed at recording and monitoring treatments and side effects. 47.6% did not update their content in the last year. Only 48.8% of the apps had been developed by health organizations.

Analysis of the characteristics of patients under treatment with oral antineoplastic drugs:

- Pharmacotherapeutic characteristics:

51 patients were analyzed. Patients on treatment with oral antineoplastic drugs are of medium-advanced age (mean age = 68.7 years (SD = 10.7)), polymedicated (average of 5.3 concomitant medications (SD = 2.7)), adherent to treatment (average adherence of

97.2%), with drug-drug interactions (47.1% of patients had at least one interaction), with numerous side effects (100% of the patients had at least one side effect; the most frequent being fatigue (53% patients), diarrhea (41%), cutaneous toxicity (31%) and nausea (24%)) and consuming a large amount of healthcare resources (7.8% of patients had at least one unscheduled visit to the Oncology Service and 33.3 % went to the emergency room).

- Interest of patients in the use of an app for the management of their disease:

45.1% of patients frequently consult medical information on the internet. However, only 9.8% of patients consider that the information they find is easy to understand. In addition, 76.5% have a smartphone, 18% have a health app installed and 72.6% would use an app to monitor their treatment if it were recommended by the hospital. On the other hand, 39.2% would like to communicate with their healthcare professional through an app.

Design of the app's functionalities:

At functional level e-OncoSalud® was structured in 5 modules:

- *Agenda*: The agenda allows to record recording daily patient activity (appointments with the specialist and with the pharmacist, medical tests, imaging tests). The agenda contains a reminder module with personal visual/sound alerts.

- *Treatment*: The medicines the patient is taking, with information on dose, unit of measure, frequency and quantity. This section shows an icon that enables the patient to see the package insert.

- *Self-monitoring*: General status, blood pressure, weight, and adverse effects. The patient can record these values at regular intervals, except for adverse effects, which are registered as they occur. Instructions on the management of the adverse effects are structured using decision trees. The patient can register the adverse effect and, according to a decision tree that guides the patient through a series of questions, various suggestions are made.

- *Messages:* Bidirectional communication channel via which both patients and pharmacists can contact each other as necessary.

- *Education:* The patient has a self-care guide, with advice and information on prevention associated with his/her treatment and various links to web pages of interest.

All the data recorded in the app are sent automatically through a web interface to the pharmacist for real-time monitoring in such a way as to enable continuous home-monitoring.

Impact of the app on patients:

70 patients downloaded and used the app: 50% men, average age of 58.9 years (SD = 13.1). The most frequent oral antineoplastic drug delivered were: sorafenib (17.1%), enzalutamide (10%), imatinib (10%), pazopanib (8.6%), afatinib (7.1%) and everolimus (7.1%). The average time using the app was 20.5 [4.3 - 51.9] weeks.

Communication:

65.7% of the patients used e-OncoSalud® to communicate with the pharmacist. During the study period, patients sent 347 messages (7.28 messages per patient were sent). All messages were answered by the pharmacist in less than 3 hours.

Safety:

48.6% of patients recorded at least one side effect in the app. The most frequent being fatigue (28.6% of the patients), diarrhea (25.7%), skin toxicity (18.6%), and nausea (10%). 42.1% of patients showed at least one side effect during the first week of treatment.

Consumption of resources:

Thanks to the messages sent by the patients and the automatic recommendations of the app, six patients were referred to their general practitioner, three to the

emergency department, two patients were admitted in the hospital and four emergency room attendances were avoided.

Quality of Care:

Overall Patient satisfaction with e-OncoSalud® was 9.03 points out of 10 (SD = 1.38). Some of the most highly-valued aspects were the patient-pharmacist communication channel (9.50; SD = 0.93), the ease of use (9.17; SD = 0.47), the usefulness (8.97; SD = 0.49) and the assistance obtaining information on drug treatment, symptoms and lifestyle (8.94; SD = 0.57). All the patients would recommend the app to other patients.

CONCLUSION

Designing a mobile application is a gradual process, which requires following a series of steps, such as analyzing the target population and the available market, agreeing and designing the content and, finally, validating it. This project offers a methodology for the design and implementation of an app that can be easily exported to other Hospital Pharmacy Services.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER

1.1.1. Definición

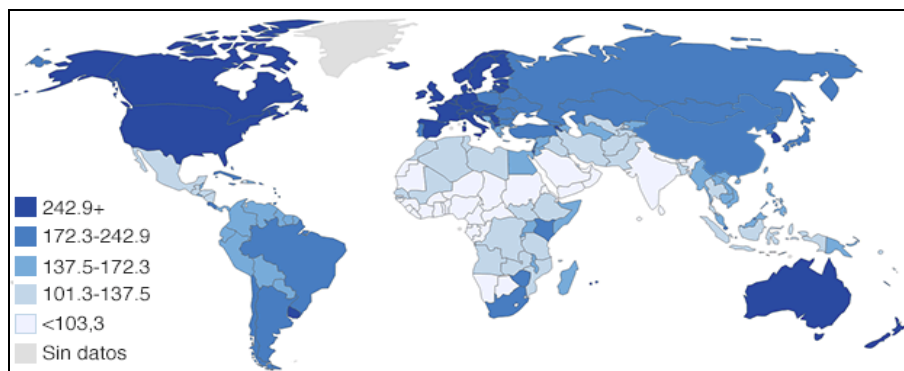
El cáncer es un término que engloba un conjunto de enfermedades con etiología, historia natural, pronóstico y tratamiento específicos que presentan como característica común el crecimiento celular indiscriminado y autónomo de los mecanismos de control celular del organismo y con capacidad metastásica¹.

1.1.2. Epidemiología

1.1.2.1. Incidencia

En los últimos años se ha experimentado un crecimiento constante de la incidencia del cáncer debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida, debido a que el riesgo de desarrollar tumores aumenta con la edad. De hecho, se estima que uno de cada dos hombres y casi una de cada tres mujeres tendrá cáncer a lo largo de su vida². Sin embargo, en esta tendencia se identifican factores controlables asociados que pueden aumentar o disminuir su riesgo de aparición como el tabaco, alcohol, contaminación y obesidad, entre otros²⁻⁴. En la Figura 1 se muestra un mapa con la incidencia del cáncer a nivel mundial.

Figura 1. Incidencia del cáncer en el mundo, excluidos tumores cutáneos no melanoma



Fuente: Globocan (2012).

En 2012, se estimaron 14 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, cifra que se prevé que aumente en las dos próximas décadas a 22 millones de casos nuevos al año³. Según REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres)⁴. Los tipos de cáncer más frecuentes en el año 2018 fueron pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago. En los varones, los tumores más frecuentemente diagnosticados fueron próstata, colorrectal y pulmón. En mujeres fueron el cáncer de mama seguido del colorrectal y útero². En Figura 2 se muestra una estimación de la incidencia de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012.

Figura 2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012 (excluidos tumores cutáneos no melanoma)



Fuente: Data source: GLOBOCAN 2012.

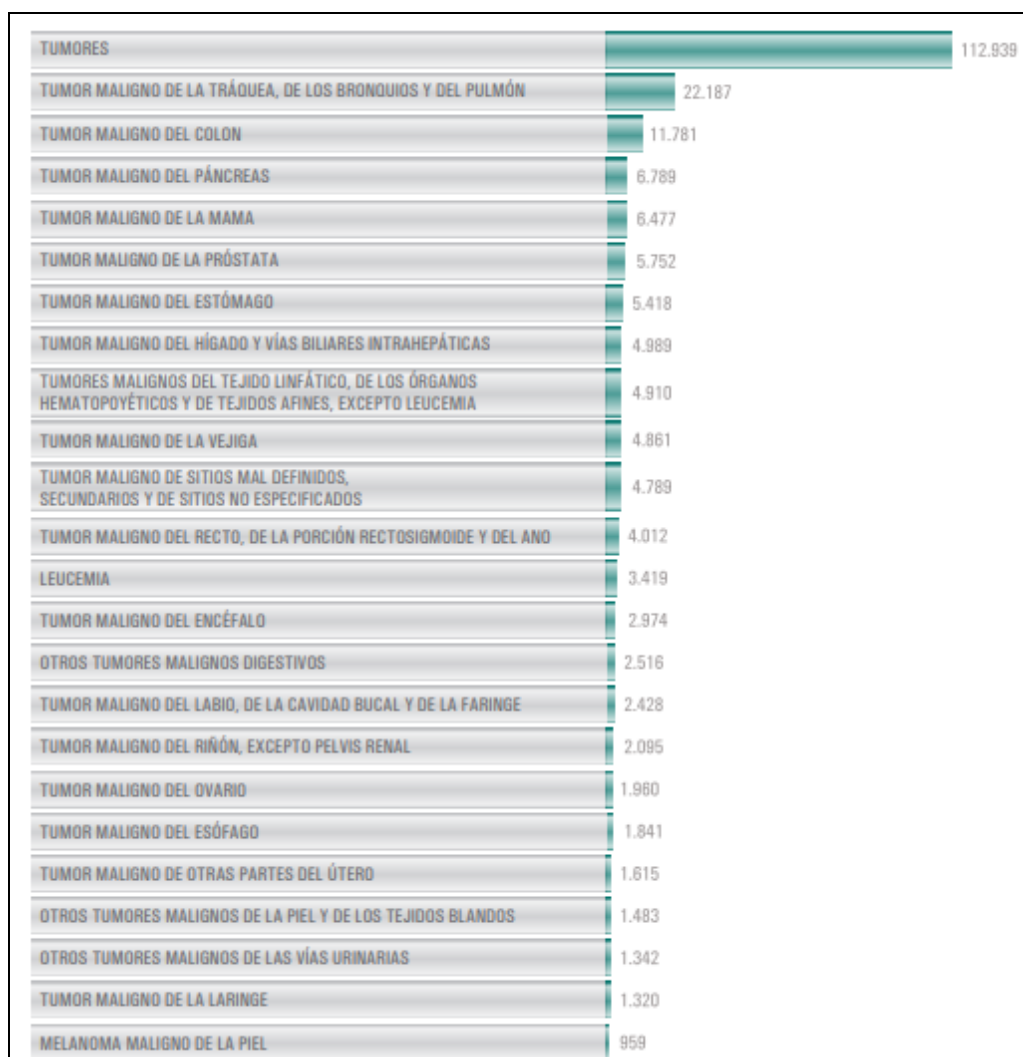
1.1.2.2. Mortalidad

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. Según el informe “Las Cifras del Cáncer en España” editado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), que toma en consideración los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, los grupos EUROCORE, REDECAN, así como los de GLOBOCAN, entre otros, se estima que en 2015 el cáncer fue responsable de 8,8 millones de muertes en el mundo, cifra que se prevé que aumente hasta alcanzar los 14 millones en 2035^{2,5}.

En 2016, los tumores fueron la segunda causa más frecuente de muerte en España, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades respiratorias. Los tumores que causaron un mayor número de fallecimientos en 2016 en España fueron el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal, seguidos del cáncer de páncreas, mama y de próstata² (Figura 3).

Si atendemos al sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los varones y la segunda en mujeres. En los varones, el tumor que causó el mayor número de fallecimientos en 2016 fue el cáncer de pulmón, seguido del de colon. En las mujeres, el tumor que causó un mayor número de fallecimientos en España en el año 2016 fue el cáncer de mama, seguido del de colon⁶.

Figura 3. Mortalidad por tumores en la población general en España en el año 2016



Fuente: INE. INEbase, últimos datos disponibles para 2016.

De acuerdo con los datos de REDECAN, en el año 2016 en España, una de cada tres muertes en varones y una de cada cinco en mujeres se debieron a tumores malignos⁴. Según los datos del INE, la principal causa de muertes en los hospitales españoles fueron los tumores (27,5%)⁶. Las predicciones poblacionales indican que la mortalidad asociada a tumores para el año 2035 ascenderá a 156.898 (Tabla 1)².

Tabla 1. Estimación de la mortalidad de tumores en España para el año 2012 y 2035

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		4.653.385	3.548.190	8.201.575
	< 65 años	1.896.169	1.539.484	3.435.653
	> = 65 años	2.757.216	2.008.706	4.765.922
2035		8.498.822	6.135.322	14.634.144
	< 65 años	2.715.529	2.139.310	4.854.839
	> = 65 años	5.783.293	3.996.012	9.779.305
	Cambio demográfico	3.845.437	2.587.132	6.432.569
	< 65 años	819.360	599.826	1.419.186
	> = 65 años	3.026.077	1.987.306	5.013.383

Fuente: Las Cifras del Cáncer en España (2018). SEOM.

Por otro lado, entre los años 2003-2012, a pesar del aumento global de la incidencia, la mortalidad asociada al cáncer ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas. Esta tendencia se debe a los avances terapéuticos, a las actividades preventivas y a las campañas de diagnóstico precoz. Actualmente, la supervivencia de los pacientes con cáncer en nuestro país es similar a la del resto de países de nuestro entorno².

1.2. NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS: ANTINEOPLÁSICOS ORALES

La oncohematología es una de las ciencias médicas en la que más avances se están produciendo en los últimos años. El desarrollo actual de fármacos antineoplásicos se orienta hacia las terapias dirigidas a dianas moleculares. Los tratamientos dirigidos se diferencian de la quimioterapia clásica en que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral, en lugar de destruir de manera más indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente. Dentro de estos tratamientos dirigidos se encuentran los antineoplásicos orales (ANEOS)^{7,8}.

Los ANEOs son fármacos que reconocen las características específicas de las células tumorales, actuando directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento de las células tumorales⁷. Se consideran ANEOs aquellos fármacos de administración oral que tienen actividad antitumoral directa (afatinib, alectinib, axitinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, lomustina, nilotinib, palbociclib, pazopanib, regorafenib, ribociclib, sorafenib, sunitinib, trametinib y vemurafenib), determinados inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida y pomalidomida) y los fármacos hormonales o antihormonales (abiraterona, enzalutamida)⁹.

Desde la aprobación de la capecitabina en 1998¹⁰, los ANEOs han ido tomando cada vez mayor relevancia dentro de la terapia oncohematológica. De hecho, actualmente se estima que representan entre del 30-40% de los tratamientos contra el cáncer^{11,12}.

Dentro de los ANEOs, destacan los inhibidores de la tirosin kinasa (ITK)⁷. Las tirosin kinasas son enzimas responsables de la activación de muchas proteínas a través de las cascadas de transducción de señales, implicadas en la patogénesis de muchos tipos de tumores. Las proteínas se activan mediante la adición de un grupo fosfato a la proteína (fosforilación), un paso que los ITK inhiben¹³. Desde su descubrimiento, se han desarrollado numerosos ITK. Imatinib fue el primero en desarrollarse para el

tratamiento de la leucemia mieloide crónica, siendo el primer ITK en demostrar un incremento sustancial de la supervivencia global en estos pacientes¹⁴. Posteriormente, se aprobaron gefitinib, erlotinib y sunitinib.

1.3. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTINEOPLÁSICOS ORALES: MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES

1.3.1. Inhibidores tirosin kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Erlotinib, gefitinib y afatinib inhiben específicamente la tirosin kinasa presente en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tipo 1 (ErbB1)¹⁵⁻¹⁷. Afatinib, además, es un inhibidor irreversible de los receptores de la familia ErbB tipo 2, 3 y 4 ErbB2, ErbB3 y ErbB4¹⁷. La presencia de mutaciones activadoras del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis. La potente efectividad de erlotinib, gefitinib y afatinib se atribuye a la estrecha unión al lugar de unión del ATP en el dominio kinasa mutado del EGFR¹⁵⁻¹⁷. Debido al bloqueo de la cascada de señales, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis¹⁸.

✓ *Erlotinib*¹⁹

Indicaciones

Cáncer de pulmón no microcítico:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea.
- Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

Cáncer de páncreas:

- Tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.

✓ ***Gefitinib***²⁰

Indicaciones

Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

✓ ***Afatinib***²¹

Indicaciones

- Tratamiento de pacientes adultos *naïve* (sin tratamiento previo) a ITK del EGFR con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

- Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino.

1.3.2. Inhibidores de los receptores tirosin kinasa ALK y sus variantes

✓ ***Crizotinib***²²

Crizotinib es un inhibidor selectivo del receptor de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK) y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK). Crizotinib inhibe también la actividad tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) y del receptor de Nantes (RON).

Indicaciones

- Tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK.
- Tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK, previamente tratados.
- Tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ROS1.

✓ **Ceritinib**²³

Ceritinib es un inhibidor oral altamente selectivo y potente de ALK. Ceritinib inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización descendiente y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK *in vitro* e *in vivo*. La traslocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el cáncer de pulmón no microcítico. En la mayoría de los casos de cáncer de pulmón no microcítico, EML4 es la pareja de la translocación de ALK; esto genera una proteína de fusión EML4 ALK que contiene el dominio de la proteína kinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML4.

Indicaciones

- En monoterapia, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK.
- En monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK, previamente tratado con crizotinib.

✓ **Alectinib**²⁴

Alectinib es un inhibidor muy selectivo y potente de la tirosin kinasa ALK y RET. En estudios preclínicos, la inhibición de la actividad de la tirosin kinasa ALK produjo un bloqueo de las vías de señalización, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT, y la inducción de la muerte de células tumorales (apoptosis). Alectinib demostró *in vitro* e *in vivo* actividad contra las formas mutadas de la enzima ALK, incluidas las mutaciones responsables de resistencia a crizotinib. El principal metabolito de alectinib (M4) ha demostrado una potencia y actividad *in vitro* similar.

Indicaciones

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK.
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.

1.3.3. Inhibidores de Raf kinasas

Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib y regorafenib bloquean las kinasas serina/treonina (RAF kinasas) que median la proliferación, diferenciación y transformación de ciertas células tumorales e inhiben múltiples receptores tirosina kinasa: receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET)^{25,26}.

Sunitinib inhibe los PDGFR α y PDGFR β , VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, c-KIT, FLT3, CSF-1R, y el RET²⁷. Sorafenib inhibe la actividad de los PDGFR- β , VEGFR-2, VEGFR-3, c-KIT, FLT-3, y CRAF, BRAF, V600E BRAF²⁸. Pazopanib inhibe PDGFR α y PDGFR β , VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 y el c-KIT²⁹. Axitinib inhibe los VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3³⁰. Regorafenib

inhibe VEGFR1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE2, PDGFR, FGFR, c-KIT, RET, RAF-1, BRAF y CSF1R³¹.

✓ **Sunitinib**²⁷

Indicaciones

- Tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.
- Tratamiento del Carcinoma de células renales metastásico en adultos.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

✓ **Sorafenib**²⁸

Indicaciones

- Tratamiento del carcinoma hepatocelular.
- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales metastásico en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.
- Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

✓ **Pazopanib**²⁹

Indicaciones

- Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales metastásico en adultos con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.
- Tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos avanzados que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

✓ **Axitinib**³⁰

Indicaciones

- Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales metastásico tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

✓ **Regorafenib**³¹

Indicaciones

- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en pacientes previamente tratados.
- Tratamiento de pacientes con GIST irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes a los mismos.
- Tratamiento del carcinoma hepatocelular en pacientes previamente tratados con sorafenib.

✓ Lenvatinib³²

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosin kinasa que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTKs relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los FGFR1, 2, 3 y 4, y el PDGFR α , KIT y RET.

Indicaciones

- Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo.

✓ Dabrafenib³³

Dabrafenib es un inhibidor de kinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Las mutaciones BRAF se han identificado de manera muy frecuente en tipos de cáncer específicos, como en aproximadamente el 50% de los melanomas. La mutación BRAF observada con mayor frecuencia es la V600E que representa aproximadamente el 90% de las mutaciones BRAF observadas en melanoma.

Indicaciones

- Tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600.

✓ **Vemurafenib**³⁴

Vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonina kinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento.

Indicaciones

- Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.

1.3.4. Inhibidores de las kinasas asociadas a Janus

✓ **Ruxolitinib**³⁵

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las kinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Estas kinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

La mielofibrosis y la policitemia vera son neoplasias proliferativas que están asociadas a la desregulación de la transducción de señales de las proteínas JAK1 y JAK2. La base de esta desregulación se cree que está asociada a niveles altos de citoquinas circulantes que activan la vía JAK-STAT, mutaciones de ganancia de función como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos reguladores negativos. Los pacientes con mielofibrosis presentan desregulación de la transducción de señales de JAK independientemente de la presencia de la mutación JAK2V617F. En más del 95% de pacientes con PV se encuentran mutaciones activadoras en JAK2 (V617F o exón 12).

Indicaciones

- Tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, secundaria a policitemia vera o a trombocitemia esencial.

- Tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

1.3.5. Inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton

✓ Ibrutinib³⁶

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de su actividad enzimática.

La BTK, un miembro de la familia de kinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el linfoma de células del manto, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular y la leucemia linfocítica crónica. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B es la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos *in vivo*, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos *in vitro*.

Indicaciones

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario.
- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que no han sido previamente tratados.
- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento previo.

- Tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

1.3.6. Inhibidor de las enzimas poli polimerasa

✓ **Olaparib**³⁷

Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo*, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases. Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación.

Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga, que requiere los genes funcionales BRCA1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas bicatenarias del ADN. En ausencia de BRCA1 o 2 funcionales, las roturas bicatenarias del ADN no se pueden reparar mediante la recombinación homóloga. En su lugar se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos, que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que estas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

Indicaciones

Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

1.3.7. Inhibidores de las kinasas MEK

✓ **Trametinib**³⁸

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad kinasa, de las kinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK son componentes de la vía de señalización extracelular relacionada con kinasas. En el melanoma y en otros tipos de cáncer, esta vía está activada frecuentemente por isoformas mutadas de BRAF que activan MEK. Trametinib inhibe la activación de MEK por BRAF e inhibe la actividad kinasa de MEK. Así, trametinib inhibe el crecimiento de líneas celulares con mutación BRAF V600.

Indicaciones

- Tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.
- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600.

✓ **Cobimetinib**³⁹

Cobimetinib es un inhibidor reversible, selectivo y alostérico que bloquea la ruta de las proteinkinasa activadas por mitógenos (MAPK) dirigiéndose a la kinasa activada por mitógenos reguladora de la señal extracelular MEK1 y MEK2, lo que provoca una

inhibición de la fosforilación de la kinasa reguladora de la señal extracelular ERK1 y ERK2. Por lo tanto, cobimetinib bloquea la proliferación de células inducida por la ruta de la MAPK mediante la inhibición de la señalización a nivel de MEK1/2.

Indicaciones

En combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600.

1.3.8. Antimetabolitos

✓ **Capecitabina**⁴⁰

La capecitabina es un profármaco no citotóxico que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo. La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-fluorouracilo, la timidina fosforilasa, se encuentra en tejidos tumorales y en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos.

Indicaciones

- Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III.
- Tratamiento del cáncer de colorrectal metastásico.
- Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya

una antraciclina, o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

1.3.9. Inhibidores de las ciclinas

Palbociclib y ribociclib son inhibidores de las kinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y las CDK4/6 son factores en los que confluyen múltiples vías de señalización que conducen a la proliferación celular. A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular⁴¹⁻⁴³.

✓ **Palbociclib**⁴²

Indicaciones

Tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- En combinación con un inhibidor de la aromatasa.
- En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

✓ **Ribociclib**⁴³

Indicaciones

En combinación con un inhibidor de la aromatasa, está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, como tratamiento hormonal inicial.

1.3.10. Inhibidores mTOR

✓ Everolimus⁴⁴

Everolimus es un inhibidor selectivo de la serina-treonina kinasa mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTORC1. La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas que regulan las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis.

Indicaciones

- Tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (grado 1 o 2), en pacientes adultos con enfermedad en progresión.
- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF.

1.3.11. Inhibidor de la Fosfoinositol 3-kinasa

✓ Idelalisib⁴⁵

Idelalisib inhibe la fosfatidilinositol 3-kinasa p110 δ (PI3K δ), que es hiperactiva en las neoplasias malignas de linfocitos B y fundamental para numerosas vías de señalización

que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de células malignas en los tejidos linfoides y en la médula ósea.

Idelalisib es un inhibidor selectivo de la unión del adenosina-5'-trifosfato (ATP) al dominio catalítico de PI3K δ , lo que genera una inhibición de la fosforilación del fosfatidilinositol, un segundo mensajero lipídico clave, y la prevención de la fosforilación de Akt (proteína kinasa B).

Idelalisib induce la apoptosis e inhibe la proliferación de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B malignos y de las células tumorales primarias. Mediante la inhibición de la señalización a través de los receptores de quimiocinas CXCR4 y CXCR5 inducida por las quimiocinas CXCL12 y CXCL13, respectivamente, idelalisib inhibe la migración y retención de los linfocitos B malignos en el microambiente tumoral.

Indicaciones

- En combinación con rituximab u ofatumumab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfática crónica que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento.
- En monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

1.3.12. Inhibidores BCR-ABL

✓ **Imatinib**⁴⁶

Imatinib es inhibidor de la actividad tirosincinasa del producto originado de la translocación del gen Bcr-Abl en leucemias mieloides crónicas y del oncogen c-Kit de los GIST. Además, inhibe el PDGFR.

Indicaciones

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferon-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Ph+ de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR.
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica con reordenación de FIP1L1-PDGFR.
- Pacientes adultos con GIST malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- Tratamiento adyuvante en pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit CD117 positivo.
- Tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans no resecable.

✓ Dasatinib⁴⁷

Dasatinib inhibe la actividad de la kinasa Bcr-Abl y de las kinasas de la familia SRC junto con otras kinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores kinasa de las efrinas y el receptor del PDGF- β .

Indicaciones

- Leucemia mieloide crónica en fase crónica de nuevo diagnóstico Ph+.
- Leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda Ph+ y crisis blástica linfoide procedente de leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

✓ Nilotinib⁴⁸

Nilotinib es un inhibidor potente del Bcr-Abl. Nilotinib mantiene actividad frente a la gran mayoría formas mutantes de Bcr-Abl resistentes a imatinib.

Indicaciones

Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica Ph+ de nuevo diagnóstico, en fase crónica.

1.3.13. Agentes inmunomoduladores**✓ Talidomida⁴⁹**

Talidomida es un potente inhibidor del factor de necrosis tumoral α (TNF α) con actividad inmunomoduladora, antiinflamatoria y potencialmente antineoplásica. Favorece la transformación de los linfocitos Th1 en Th2, la producción de IL-2 e interferón y la activación de células natural killer; inhibe la quimiotaxis de los

neutrófilos, reduce la expresión de ciertas moléculas de adhesión celular e interfiere en algunos de los procesos de angiogénesis.

Indicaciones

En combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

✓ **Lenalidomida**⁵⁰

Lenalidomida es un derivado de la talidomida con propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los monocitos.

Indicaciones

- En combinación con dexametasona, en el tratamiento de los pacientes adultos con Mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- En terapia combinada, para el tratamiento de pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
- En monoterapia, en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.
- En monoterapia, en el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio asociado

a una anomalía citogenética de delección 5q aislada, cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario.

✓ **Pomalidoma**⁵¹

Pomalidomida tiene actividad tumoricida directa, actividad inmunomoduladora y es capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales.

Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de MM resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos NK e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej. TNF- α e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Indicaciones

En combinación con dexametasona está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

1.3.14. Inhibidores de andrógenos

✓ **Abiraterona**⁵²

Abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, dehidroepiandrosterona y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

Indicaciones

- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos, en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

✓ **Enzalutamida**⁵³

Enzalutamida es un inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el

crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor.

Indicaciones

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos, en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado a docetaxel.

1.4. SEGURIDAD DE LOS ANTINEOPLASICOS ORALES

1.4.1. Efectos adversos de los antineoplásicos orales

Según el Real Decreto 577/2013 del 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, un efecto adverso es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento⁵⁴. Se considera un efecto adverso grave cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento⁵⁴.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de efectos adversos que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como los que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento⁵⁴.

A pesar de que los ANEOs no presentan los problemas de seguridad relacionados con la administración parenteral, son considerados medicamentos de alto riesgo por el ISMP (Institute for Safe Medication Practices)⁵⁵.

A diferencia de la quimioterapia convencional en la que los tratamientos buscan destruir las células de crecimiento celular rápido, los ANEOs bloquean moléculas específicas de las células cancerosas para retardar o detener el crecimiento del cáncer⁵⁶. Esta especificidad hace que los efectos adversos de los ANEOs sean diferentes a los de la quimioterapia convencional y se produzcan en una menor proporción. Sin embargo, y no por ello menos despreciable, los ANEOs presentan una serie de efectos adversos comunes, muchos de ellos considerados efectos adversos de clase, como son el cansancio, toxicidad cutánea, toxicidad gastrointestinal, mucositis, hipertensión arterial y alteraciones hepáticas⁵⁷.

Los efectos adversos pueden tener un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes y la continuidad del tratamiento, con la consiguiente repercusión en la efectividad del mismo. Por ello, la toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo, para así poder prevenir o detectar la aparición de toxicidad y tener un buen control sintomático, siendo el sistema más empleado la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events; Tabla 2)⁵⁸.

Tabla 2. Adaptación de los grados de toxicidad según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

ADAPTACIÓN DE LOS GRADOS DE TOXICIDAD SEGÚN LA CLASIFICACIÓN CTCAE	
<i>Grado</i>	<i>Definición</i>
1	Síntomas menores que no requieren tratamiento.
2	Síntomas moderados que precisan tratamiento conservador, no invasivo.
3	Síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo (hospitalización o prolongación de la misma).
4	Daño funcional irreversible que precisa una intervención urgente mayor terapéutica.
5	Muerte del paciente.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Destacan por su frecuencia los siguientes efectos adversos^{56,57,59}:

- Gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos
- Mucositis
- Cutáneos: rash, acné, prurito y eritrodisestesia palmo-plantar
- Cansancio o astenia
- Hipertensión arterial
- Alteraciones hematológicas: neutropenia, trombocitopenia, anemia
- Pulmonares: enfermedad pulmonar intersticial
- Hepáticos: hepatitis tóxica

En el tratamiento con ANEOs son clave los consejos para la prevención y el manejo de efectos adversos, en los que el farmacéutico tiene un papel destacado en la información y seguimiento de los mismos⁶⁰. El manejo de éstos va a precisar, en ocasiones, un abordaje multidisciplinar⁶¹.

✓ Náuseas y vómitos

Definición

- Náuseas: sensación desagradable, subjetiva que se localiza en la parte posterior de la garganta y en el estómago, seguida o no del vómito.
- Vómitos: contracciones potentes de los músculos abdominales que hacen que el contenido del estómago sea expulsado de forma violenta por la boca.

Las náuseas y vómitos son unos de los efectos adversos que más ansiedad provocan en los pacientes, afectando a su calidad de vida y obligando, en algunos casos, a retrasar o suspender los tratamientos. Se generan por estímulos químicos y somáticos⁶².

A pesar de la frecuencia y gravedad que se producen con la quimioterapia convencional, los ANEOs no suelen provocar náuseas y vómitos graves. Todos los ANEOs, a excepción de los inhibidores de ciclinas, pertenecen al grupo de mínimo riesgo emetógeno. Existen determinados factores que pueden determinar una mayor predisposición a presentar náuseas o vómitos, como son la edad, sexo, consumo de alcohol y opiáceos, entre otros^{57,62}. En las Tablas 3 y 4 se definen los criterios de toxicidad del CTCAE que valoran la gravedad de las náuseas y vómitos inducidos⁵⁸.

Tabla 3. Adaptación de los niveles de gravedad de las náuseas según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

NÁUSEAS	
Grado	Definición
1	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación.
2	Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativa.
3	Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica nutrición parenteral total u hospitalización.
4	Consecuencias potencialmente mortales.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tabla 4. Adaptación de los niveles de gravedad de los vómitos según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

VÓMITOS	
Grado	Definición
1	1–2 episodios en 24 h.
2	3–5 episodios en 24 h.
3	≥6 episodios en 24 h; se indica alimentación por sonda, nutrición parenteral total u hospitalización.
4	Consecuencias potencialmente mortales.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tratamiento

Medidas farmacológicas⁵⁹:

- Antagonistas de los receptores de dopamina: actúan en la zona desencadenante quimiorreceptora. El más empleado es la metoclopramida. Pueden producir movimientos extrapiramidales.

- Antagonistas de los receptores serotoninérgicos: los más empleados son ondansetron y granisetron. Los efectos secundarios más frecuentes son el dolor de cabeza y el estreñimiento.
- Corticoesteroides: la mayoría de las veces se emplean en combinación con otros fármacos antieméticos. Entre sus efectos secundarios destaca la excitación, el insomnio o el aumento del apetito.
- Inhibidores del receptor NK-1: se administra conjuntamente con corticoides e inhibidores de la serotonina. El más empleado es aprepitant. Puede producir astenia, hipo y molestias digestivas.

El tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por los ANEOs suele ser suficiente con un corticoide, un antagonista de los receptores de la dopamina o un antiserotoninérgico.

✓ **Diarrea**

Definición

La diarrea se define como 2 o más deposiciones líquidas al día. Es una de las complicaciones más frecuentes en este tipo de tratamientos. Además de afectar a la calidad de vida, puede producir una serie de complicaciones médicas importantes por depleción de volumen y alteraciones electrolíticas⁶³.

La diarrea producida por los ANEOs, especialmente los inhibidores de la tirosin kinasa, se debe al daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y del colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal. Es una toxicidad limitante de dosis⁵⁹. En la Tabla 5 se definen los criterios de toxicidad del CTCAE que valora la gravedad de diarrea.

Tabla 5. Adaptación de los niveles de gravedad de la diarrea según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

DIARREA	
Grado	Definición
1	Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día.
2	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día y presentación nocturna.
3	Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa.
4	Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tratamiento

El tratamiento depende de la severidad y presencia de factores de riesgo: fiebre, vómitos, neutropenia, sangrado, deshidratación, etc. Los pacientes con diarrea leve y sin factores de riesgo pueden ser tratados ambulatoriamente con medidas farmacológicas y antidiarreicos orales, mientras que los que presentan diarrea grave y/o factores de riesgo necesitarán tratamiento hospitalario⁵⁹.

Medidas farmacológicas⁵⁹:

- Loperamida: se une a los receptores opiáceos en la pared intestinal. Como consecuencia, inhibe la secreción de acetilcolina y prostaglandinas, por lo tanto, reduce el peristaltismo propulsivo, incrementando el tiempo de tránsito en el intestino. La dosis inicial es de 4 mg (2 cápsulas) seguida de 2 mg (1 cápsula) tras cada deposición diarreica. La dosis máxima es de 8 cápsulas (16 mg) al día.
- Octreotido: permite la disminución de la secreción intestinal y prolonga el tránsito intestinal. Se utiliza a dosis de 100-150 mcg por vía subcutánea tres veces al día.

✓ Mucositis

Definición

La mucositis es una reacción inflamatoria de la mucosa del tracto digestivo que provoca la aparición de lesiones, principalmente en la boca y/o garganta. Puede ir desde un simple enrojecimiento hasta la aparición de llagas o úlceras dolorosas. También puede afectar a otras mucosas (conjuntiva, vaginal y anal)⁶³. Afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes debido a la dificultad para la alimentación y a la aparición de infecciones secundarias. Suele tener un curso autolimitado, con una duración media de 14 días. Desaparece al finalizar el tratamiento⁵⁹. En la Tabla 6 se definen los criterios de toxicidad del CTCAE que valoran la gravedad de la mucositis.

Tabla 6. Adaptación de los niveles de gravedad de la mucositis según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

MUCOSITIS	
Grado	Definición
1	Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas.
2	Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral.
3	No es posible la ingesta oral.
4	Requiere nutrición enteral o parenteral.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tratamiento

Medidas farmacológicas⁵⁹:

- Enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína viscosa, benzocaína).
- Fármacos que recubren las mucosas (enjuagues con soluciones antiácidas).
- Vitamina E: 200-400mg /día.

- Analgésicos orales, siendo en ocasiones necesario el empleo de mórnicos.
- En paciente con candidiasis oral, enjuagues con antifúngicos orales. No utilizar bicarbonato ni clorhexidina ya que pueden interactuar con los antifúngicos.

✓ **Toxicidad cutánea: rash acneiforme, eritrodisestesia palmo-plantar**

Definición

La toxicidad dermatológica puede ocurrir en más de la mitad de los pacientes tratados con ANEOs. De los tipos de toxicidad cutánea, el más frecuente es el rash acneiforme, que afecta al 60-80% de los pacientes. Otras toxicidades cutáneas que pueden aparecer debido a este tipo de tratamientos son la toxicidad ungueal y la eritrodisestesia palmo-plantar. Este tipo de toxicidad puede tener efectos muy negativos en la calidad de vida de los pacientes⁵⁹.

Rash acneiforme

Erupción dermatológica confinada, fundamentalmente, a zonas ricas en glándulas sebáceas como la cara, cuello, zona retroauricular, espalda, parte superior de tórax y cuero cabelludo. Puede afectar a otras zonas, pero siempre respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies. La erupción es dosis dependiente. Generalmente, su gravedad es de leve a moderada, y severa únicamente en 5-20% de los casos. Normalmente, el rash se resuelve en unas 4-6 semanas desde la aparición, quedando en la zona afectada una evidente sequedad cutánea⁵⁹. En la Tabla 7 se definen los criterios de toxicidad del CTCAE que valoran la gravedad de la toxicidad cutánea.

Tabla 7. Adaptación de los niveles de gravedad de la toxicidad cutánea según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

TOXICIDAD CUTÁNEA	
Grado	Definición
1	Afecta a la cara y no se acompaña de síntomas.
2	Afecta a la cara asociado a prurito, El área afectada es inferior al 50% de la superficie corporal.
3	Cuando la erupción se extiende además de la cara, al tórax y la espalda o a más del 50% de la superficie corporal; o cuando se produce el desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares y vesiculares descamativas.
4	Aparece en forma de una dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tratamiento

Medidas farmacológicas⁵⁹:

Se aplican en función del grado de afectación cutánea:

- Grado 1:
 - Se recomienda lavar de las zonas afectadas con jabón antiséptico dos veces al día. Se pueden asociar corticoides tópicos por la mañana y eritromicina tópica por la noche.
- Grado 2:
 - Además de los tratamientos anteriores se añadirá:
 - Antihistamínico tipo hidroxicina 25 mg /8 horas (si el picor es muy intenso 50 mg/8 horas y si es muy leve, 25 mg/noche).
 - Doxiciclina 100 mg/24 horas o minociclina 100 mg /24 horas.

- Grado 3:
 - Doxiciclina 100 mg/12 horas o minociclina 100 mg /12 horas.
 - Considerar el uso de pulsos cortos de corticoides sistémicos (metilprednisolona).
 - Suspender el ANEO de 7 a 10 días y en ese período usar corticoides tópicos y tetraciclinas orales.

- Grado 4:
 - Suspender el ANEO y trasladar al paciente a una unidad especializada.

Eritrodisestesia palmo-plantar

También conocido como síndrome mano-pie, la eritrodisestesia palmo-plantar se presenta inicialmente como disestesias en palmas y plantas seguido de edema y un eritema simétrico, intenso y bien delimitado. Progres a descamación, ulceración, infección y pérdida de función. Aparece normalmente tras 2-3 ciclos de tratamiento. Se trata disminuyendo la dosis o interrumpiendo el ANEO. Suele resolverse en 2-4 semanas tras finalizar el tratamiento⁵⁹.

Tratamiento

Medidas farmacológicas⁵⁹:

No existe un tratamiento farmacológico óptimo. Se ha investigado el uso de corticoides y piridoxina con resultados variables. Actualmente el tratamiento consiste en la aplicación de compresas frías, tratamiento con corticosteroides, vitamina B6, vitamina E y dimetil-sulfóxido al 99% tópico:

- Grado 1: Cremas emolientes, queratinolíticos y ácido salicílico. No requiere modificar la dosis del ANEO.

- Grado 2: Anestésicos o corticoides tópicos y analgesia para el dolor. Reducir la dosis del ANEO.
- Grado 3: Interrumpir y reevaluar a los 7 días. Si desaparece reanudar con escalada dosis.

✓ Cansancio o astenia

Definición

Sensación de agotamiento físico, emocional y mental persistente. Puede estar producido por la propia enfermedad o por sus tratamientos. Se describe como una falta de energía que impide realizar incluso pequeños esfuerzos cotidianos o una falta de fuerzas generalizada que no encuentra alivio con el descanso. Es una de las complicaciones más frecuentes, apareciendo hasta en el 50% de los pacientes. En ocasiones está relacionado con la aparición de hipotiroidismo o anemia. Puede afectar considerablemente a las actividades cotidianas de una persona^{59,63}.

Tabla 8. Adaptación de los niveles de gravedad del cansancio según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

CANSANCIO (ASTENIA)	
<i>Grado</i>	<i>Definición</i>
1	Aumento de la astenia en relación con la situación basal, pero sin interferir con las actividades habituales.
2	Astenia moderada: dificultad para llevar a cabo algunas actividades habituales.
3	Astenia severa: incapacidad para realizar algunas actividades habituales.
4	Encamado o con incapacidad para realizar cualquier actividad habitual.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tratamiento

*Medidas farmacológicas*⁵⁹:

En el caso de conocer la causa (hipotiroidismo, anemia) el tratamiento debe ir enfocado a corregirla.

En el resto de los casos, se recomienda:

- Ejercicio: el aumento de la actividad física puede reducir el cansancio. Se recomienda la realización de ejercicios suaves, diarios, siendo los más adecuados los ejercicios aeróbicos ligeros.
- Control nutricional adecuado: la ingesta de las calorías necesarias, así como los líquidos, proteínas y otros alimentos ayudan a prevenir el cansancio y a aumentar la energía.
- Medidas psicosociales: la carga emocional asociada al cáncer puede producir cansancio. Reduciendo la tensión, la ansiedad y la depresión se obtiene un efecto beneficioso sobre la misma.

✓ **Hipertensión arterial**

Definición

Se considera hipertensión arterial (HTA) cuando las cifras promedio de la presión arterial sistólica y diastólica son de forma mantenida iguales o mayores a 140/90 mmHg⁵⁹.

Es un efecto de clase de todos los inhibidores de la angiogénesis como consecuencia del papel principal del VEGF en la regulación del tono vasomotor y en el mantenimiento de la tensión arterial. Los ANEOs que producen HTA con mayor frecuencia son sorafenib, sunitinib, axitinib, regorafenib y pazopanib⁵⁹. En la tabla 9 se definen los criterios de toxicidad del CTCAE que valoran la gravedad de la HTA.

Tabla 9. Adaptación de los niveles de gravedad de la hipertensión arterial según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
Grado	Definición
1	Sistólica: 130-139 mmHg, diastólica: 80-89 mmHg.
2	Sistólica: 140-159 mmHg, diastólica: 90-99 mmHg; requiere tratamiento con un antihipertensivo.
3	Sistólica \geq 160 mmHg, diastólica \geq 100 mmHg; intervención médica; requiere tratamiento con más de un antihipertensivo.
4	Amenaza de vida (crisis hipertensiva, déficit neurológico permanente...), requiere intervención urgente.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

Tratamiento

Medidas farmacológicas⁵⁹:

El tratamiento consiste fundamentalmente en drogas vasodilatadoras. Se consideran fármacos de elección los IECAs, ARA-II o los antagonistas del calcio. En el caso de que con la utilización de dos fármacos antihipertensivos a dosis máximas no sea suficiente para la normalización de cifras, o que la hipertensión se acompañe de signos y/o síntomas de daño orgánico, el tratamiento deberá ser interrumpido. En cualquier caso, es conveniente analizar las posibles interacciones de los ANEOs con estos tratamientos para garantizar la máxima efectividad y seguridad de los mismos.

✓ **Hipotiroidismo**

Definición

Cuadro clínico resultante de la disminución en la producción de hormonas tiroideas que se caracteriza por una disminución del metabolismo. Entre los síntomas clínicos se incluyen astenia, estreñimiento y piel seca^{59,64}.

Se ha descrito en pacientes de forma precoz en las dos primeras semanas de tratamiento, aunque su incidencia se incrementa con la duración del mismo. Dada la

frecuencia y los síntomas inespecíficos, los pacientes deberían ser monitorizados (TSH y T4) antes del comienzo del tratamiento y cada 2-3 meses⁵⁹.

Tratamiento

*Medidas farmacológicas*⁵⁹:

- Terapia hormonal sustitutiva (levotiroxina).

Tabla 10. Adaptación de los niveles de gravedad del hipotiroidismo según la clasificación CTCAE v.4.03⁵⁸

HIPOTIROIDISMO	
<i>Grado</i>	<i>Definición</i>
1	Asintomático, sin necesidad de intervención.
2	Sintomático, sin interferencias con las actividades habituales. Indicación de terapia sustitutiva con hormona tiroidea.
3	Síntomas que interfieren con las actividades habituales. Necesidad de hospitalización.
4	Coma mixedematoso potencialmente mortal.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

✓ **Alteraciones hepáticas**

Definición

Alteraciones en las pruebas de función hepática (aumento de los niveles de transaminasas: alanina aminotransferasa -ALT-, aspartato aminotransferasa -AST- y bilirrubina). Se ha observado con mayor frecuencia con el uso de los inhibidores de la tirosin kinasa del VEGFR. El mecanismo fisiopatológico no está totalmente dilucidado. La mayoría de las veces es reversible, y limitante de dosis. Actualmente no existe un tratamiento adecuado. Ante cualquier grado 3 o 4 de hipertransaminasemia es obligatorio interrumpir el ANEO⁵⁹.

Una vez analizados los principales efectos adversos de los ANEOs, en la Tabla 11 se muestra un resumen de los principales fármacos con la toxicidad asociada más frecuente o significativa.

Tabla 11. Efectos adversos más frecuentes de los antineoplásicos orales⁵⁹

EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LOS ANEOS	
<i>Fármaco</i>	<i>Efectos adversos</i>
ABIRATERONA	Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos Hepatotoxicidad
AFATINIB	Diarrea Reacciones cutáneas
ALECTINIB	Estreñimiento Edema Mialgia
AXITINIB	Hipertensión Alteraciones tiroideas
CABOZANTINIB	Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento Cansancio Toxicidad cutánea Hipertensión
CAPECITABINA	Diarrea Reacciones cutáneas Cansancio
CERITINIB	Diarrea, náuseas, vómito, estreñimiento Cansancio Toxicidad hepática Anemia
CRIZOTINIB	Neutropenia, leucopenia Efectos sobre la visión: diplopia, fotopsia, visión borrosa y moscas volantes Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento
DABRAFENIB	Pirexia, escalofríos
DASATINIB	Alteraciones gastrointestinales Hemorragias, anemia, neutropenia, trombocitopenia
ENZALUTAMIDA	Cansancio Sofocos, cefalea Hipertensión
ERLOTINIB	Alteraciones gastrointestinales (diarrea) Rash, prurito, sequedad
EVEROLIMUS	Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) Mucositis Anemia, leucopenia Insomnio, cefalea, cansancio
GEFITINIB	Alteraciones gastrointestinales (diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos) Alteraciones cutáneas (rash)
IBRUTINIB	Diarrea, náuseas, pirexia Neutropenia, hemorragia Dolor musculoesquelético

REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES DE LOS ANEOS	
<i>Fármaco</i>	<i>Reacciones adversas</i>
IMATINIB	Trombopenia, anemia Hipotiroidismo Edemas palpebral y maleolar Aumento de bilirrubina y transaminasas
LAPATINIB	Alteraciones gastrointestinales (diarrea)
LENALIDOMIDA	Cansancio Neutropenia, trombocitopenia, anemia Estreñimiento, diarrea Toxicidad cutánea
NILOTINIB	Alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómitos...)
NINTEDANIB	Gastrointestinales (diarreas, náusea, vómitos, dolor abdominal) Alteración hepática
OLAPARIB	Cansancio Náuseas, vómitos, diarrea, ardor de estómago Cefalea Anemia
PALBOCICLIB	Alargamiento QTc Alteración hepática
PAZOPANIB	Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) Hipertensión Insomnio, cansancio Alteración hepática
REGORAFENIB	Reacciones cutáneas Diarrea, náuseas, vómitos
PALBOCICLIB	Alargamiento QTc Alteración hepática
SORAFENIB	Reacciones cutáneas (síndrome mano-pie, eritema, piel seca, enrojecimiento facial) Alteraciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, náusea) Anorexia, cansancio
SUNITINIB	Hipertensión arterial Alteraciones gastrointestinales Anemia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia
TALIDOMIDA	Neutropenia, trombocitopenia, anemia Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento Neuropatías periféricas
VEMURAFENIB	Artralgia Náuseas Cansancio Reacciones cutáneas (rash, reacciones de fotosensibilidad, prurito)

Fuente: elaboración propia. Datos obtenidos de las Fichas técnicas.

1.4.2. Interacciones farmacológicas

1.4.2.1. Interacciones medicamento-medicamento

Las interacciones farmacológicas se conocen como modificaciones del efecto de un fármaco causadas por la administración conjunta o sucesiva de otro fármaco⁶⁵.

Los mecanismos por los que se producen las interacciones son complejos y, a menudo, hay más de uno implicado. Pueden ser de tipo farmacocinético, si afectan a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción o de tipo farmacodinámico si afectan al lugar de acción⁶⁶.

Dentro de los procesos farmacocinéticos, destaca el metabolismo como mecanismo más importante en las interacciones. Los procesos de metabolismo o biotransformación se llevan a cabo fundamentalmente en el hígado, aunque también pueden ocurrir en otros tejidos, como el intestino. De forma general, estos procesos se producen en dos fases. En la fase I, ocurren una serie de reacciones que pueden producir tanto activación como inactivación del compuesto original. En la fase II generalmente, mediante reacciones de conjugación, da lugar a sustancias inactivas, no tóxicas y fáciles de excretar⁶⁶.

El sistema enzimático más importante en la fase I es el oxidativo. Dentro de este sistema se encuentra el conocido citocromo P-450, implicado en el metabolismo de muchos ANEOs. Este sistema comprende una superfamilia de enzimas. Las tres principales involucradas en el metabolismo hepático de fármacos son el CYP1, CYP2 y CYP3, siendo las formas CYP2D6 y CYP3A4 las más utilizadas⁶⁶⁻⁶⁸.

La uridinadifosfato glucuroniltransferasa, conocida como UGT, es el sistema principal de la fase II. Una interacción de tipo inhibición del CYP450 da lugar a un menor metabolismo, incrementando una mayor exposición al fármaco y por tanto mayor riesgo de toxicidad específica. Generalmente la inhibición de estas enzimas se produce rápidamente. En el caso de la inducción, se origina una mayor cantidad de enzimas en

el sistema. Es un proceso más lento, que puede tardar hasta 2 semanas y puede dar lugar a una disminución de la concentración del fármaco⁶⁵⁻⁶⁷.

Al sistema CYP450 le acompañan otros sistemas implicados en metabolismo y excreción de los ANEOs. La glicoproteína P (gp-P) es una proteína transportadora presente en muchos tejidos, como el intestino, que actúa como una bomba extractora de fármacos. En el intestino limita la biodisponibilidad de los algunos fármacos administrados por vía oral, como los inhibidores de la tirosin kinasa (ITK). Esta glicoproteína juega un importante papel en el tratamiento del cáncer ya que se encuentra sobre-expresada en determinadas células tumorales por lo que se ha reconocido como una de las principales causas de resistencia a la quimioterapia. Este sistema, además de estar implicado en la resistencia a los fármacos, puede estar involucrado en las interacciones^{65,66,69}. Un ejemplo de ello son las interacciones con erlotinib, un ITK utilizado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, con el que se han descrito incrementos del área bajo la curva superiores al 50% cuando se administra conjuntamente con ketoconazol (inhibidor del CYP3A4 y de la gp-P)⁷⁰.

Otros sistemas, menos conocidos son el MRP (proteína asociada a la resistencia de fármacos), BCRP (proteína asociada a resistencia de cáncer de mama) o el OATP (OATPs, "Organic Anion Transporting Polypeptides"), responsable de la captación de un gran número de fármacos y compuestos endógenos en los hepatocitos^{66,71}.

Los ITK son los ANEOs que se relacionan con un mayor número de interacciones, debido a que muchos de los cuales son sustratos del CYP3A4. Erlotinib, gefitinib, pazopanib, imatinib, dasatinib, nilotinib, abiraterona y everolimus son ejemplos de ANEOs metabolizados principalmente por el CYP3A4. Los grupos terapéuticos más relevantes por su frecuencia de uso y efectos sobre la eficacia y seguridad de los ANEOs son: inhibidores de la bomba de protones, estatinas, antihipertensivos, antiepilépticos y anticoagulantes^{67,72}.

Al ser considerados medicamentos de alto riesgo, es importante analizar individualizadamente la medicación concomitante de los pacientes y, en caso de producirse interacciones, valorar la recomendación^{60,72}.

Una de las bases de datos más utilizadas para analizar las interacciones y su gravedad es Lexicomp® Interactions Module⁷³. Otras comúnmente utilizadas son Micromedex®⁷⁴ o BotPlus® del Consejo General de Colegios Farmacéuticos⁷⁵. Lexicomp® clasifica la gravedad de las interacciones en 3 categorías: C, D, X (Tabla 12).

Tabla 12. Gravedad de las interacciones según la base de datos Lexicomp®⁷³

Nivel de riesgo	Recomendación	Descripción
C	<i>Monitorizar la terapia</i>	Los beneficios suelen superar los riesgos asociados al uso concomitante de ambos fármacos. Se recomienda un plan de monitorización o seguimiento del paciente para determinar posibles efectos negativos. Puede ser necesario un ajuste de dosis de uno o ambos fármacos.
D	<i>Valorar la modificación/suspensión de la terapia</i>	Valorar para cada paciente la relación beneficio/riesgo. Puede precisarse monitorización estrecha del paciente, cambios empíricos de dosis o elección de un agente alternativo.
X	<i>Contraindicado</i>	Los riesgos asociados al uso combinado superan generalmente los beneficios.

Fuente: Lexicomp. Drug interactions.

1.4.2.2. Interacciones medicamento-plantas medicinales

En los últimos años se ha producido un incremento del uso de plantas medicinales en los países occidentales. En EEUU, se estima que entre el 54% y 77% de los pacientes con cáncer utilizan plantas medicinales. Los pacientes acuden a ellas como un tratamiento complementario o alternativo para paliar los efectos adversos y aliviar los síntomas del cáncer, como estimulante del sistema inmune o para tratar otro tipo de comorbilidades⁷⁶⁻⁷⁸.

Este tipo de tratamiento con plantas medicinales muchas veces es percibido como seguro debido a su origen natural, y aproximadamente más de la mitad de las veces es autoadministrado por el propio individuo, sin la prescripción previa de un profesional sanitario. Sin embargo, la mayoría de los ANEOs tienen un margen terapéutico estrecho, por lo que las interacciones con plantas medicinales pueden incrementar su toxicidad o disminuir su concentración hasta márgenes subterapéuticos^{76,78-80}.

En una revisión reciente se vio que más de la mitad de los ANEOs presentaban interacciones tanto con plantas medicinales como con alimentos, siendo el CYP3A4 el principal sistema implicado. Las más relevantes por sus efectos sobre la eficacia y seguridad fueron la hierba de San Juan, zumo de pomelo, ginseng, tabaco y ajo⁸¹.

Entre los sustratos enzimáticos implicados en el metabolismo de los ANEOs destaca el CYP450 seguido de la gp-P, UGT y la BCRP. Vemos que los sistemas transportadores, especialmente la gp-P, se presentan como mecanismos importantes a tener en cuenta a la hora de analizar las interacciones. Entre los ANEOs con mayor cantidad de sistemas implicados en las interacciones con plantas destacan imatinib, pazopanib, lapatinib y nilotinib. Por otro lado, el potencial de interacciones de los inmunomoduladores talidomida y lenalidomida con las plantas medicinales es bajo⁸¹.

1.5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2001 un documento de consenso sobre atención farmacéutica en el que definió el Seguimiento Farmacoterapéutico como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos, de forma continuada, 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”⁸².

Desde entonces, el seguimiento farmacoterapéutico ha ido adquiriendo mayor relevancia. Años más tarde, el concepto seguimiento farmacoterapéutico quedaría reflejado en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios⁸³.

Posteriormente, en 2007, en el Tercer Consenso de Granada se definió el seguimiento farmacoterapéutico como “el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con la medicación, para la prevención y resolución de los resultados negativos asociados a la medicación”⁸⁴.

El seguimiento farmacoterapéutico, por tanto, se constituye como la actividad que supone un cambio cualitativo importante, ya que se trata de un servicio que, en lugar de estar centrado en el proceso de uso de los medicamentos, se centra en los resultados de la farmacoterapia del paciente^{85,86}.

1.5.1. Atención farmacéutica

En 1990 Hepler y Strand definieron la atención farmacéutica como “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente”⁸⁷. Años más tarde, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el Informe de Tokio sobre el papel del

farmacéutico en el sistema de atención de salud, definió la atención farmacéutica como “un compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr los resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente”⁸⁸.

1.5.2. Problemas relacionados con medicamentos

1.5.2.1. Definición

A consecuencia de los problemas derivados del uso de medicamentos, en 1990 se estableció el concepto de problemas relacionados con la medicación (PRM)⁸⁹. Este concepto ha ido evolucionado a lo largo de los años utilizándose diferentes definiciones y clasificaciones. En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM, en el que se definió este término y se estableció una clasificación en 6 categorías⁹⁰. Tras una segunda revisión en el año 2002, se publicó el tercer Consenso de Granada sobre PRM en el año 2007⁸⁴. En este tercer consenso se incorporó el término de resultados negativos asociados a la medicación (RNM), definido por primera vez por Fernández-Llimós et al⁹¹. y posteriormente por el grupo FORO⁹². Además, se adaptó la definición de seguimiento farmacoterapéutico publicado en el año 2001 por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En este consenso se asumió que los PRM son elementos de proceso que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM.

Las definiciones del tercer Consenso de Granada son:

- PRM: aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.
- RNM: resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

1.5.2.2. Importancia de los problemas relacionados con medicamentos

Los PRM, por un lado, pueden ser inevitables, si incluyen efectos adversos motivados por los fármacos y prevenibles o evitables si surgen como consecuencia de errores de medicación. Ambos tipos pueden ser responsables de la aparición de nuevos problemas médicos e incluso del fracaso terapéutico. Sin embargo, la mayoría de los PRM son prevenibles, por lo que es fundamental detectarlos a tiempo para poder evitarlos⁹³.

Los PRM son un motivo frecuente de ingresos hospitalarios desde el Servicio de Urgencias⁹⁴. Dos de cada tres ingresos hospitalarios relacionados con los medicamentos son evitables, siendo originados como consecuencia de un error de medicación⁹⁵. Por otro lado, la morbilidad asociada al uso de medicamentos es muy elevada. El 20,4% de los ingresos por PRM detectados en los Servicios de Urgencias requieren traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos o provoca daño permanente en el paciente⁹⁶.

Los PRM no solo tienen repercusión en la morbilidad del paciente, sino que pueden tener un gran impacto para los sistemas sanitarios. En 1993, Bates et al. estimaron que el incremento del coste en la atención sanitaria derivado de un evento adverso asociado al uso de los medicamentos prevenible era de 4.685 dólares⁹⁷. De forma similar, en el año 2008 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de nuestro país estimó un coste medio de 5.584 euros por cada efecto adverso prevenible⁹⁸.

En este contexto, es indudable la importancia del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico y la atención farmacéutica de pacientes para ayudar a prevenir, identificar y solucionar PRM. Está demostrado que los programas de Atención Farmacéutica en el paciente oncológico se enfocan de forma preferente a detectar PRM, evitar errores de medicación, y prevenir los RNM^{60,99,100}.

1.5.3. Seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes con antineoplásicos orales

Los ANEOs son considerados medicamentos de alto riesgo. The National Patient Safety Agency registró, entre noviembre de 2003 y julio de 2007, 400 incidentes de seguridad relacionados con ANEOs, incluyendo tres muertes. La mitad de estos incidentes se debió a errores en la dosis, en la frecuencia y en la duración de la pauta¹⁰¹.

Weingart et al. describen en su publicación *Medication errors involving oral chemotherapy* que los errores de medicación relacionados con los ANEOs producen en su mayoría un daño clínicamente significativo. Estos resultados han alertado sobre el riesgo de errores potencialmente fatales en este tipo de pacientes, y muchas instituciones han fijado entre sus objetivos de calidad mejorar la seguridad de la quimioterapia oral¹⁰¹. Por otro lado, la aparición de estas nuevas moléculas orales ha producido un cambio en el modelo de administración de la quimioterapia. Hemos pasado de un proceso controlado y supervisado directamente en el Hospital de Día por los oncólogos y enfermeras, a la administración por parte del paciente en su domicilio, siendo éste el último responsable de la administración de su tratamiento⁸.

En España, los ANEOs son dispensados desde la Unidad de Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia de los Hospitales. En estas Unidades cuentan con programas de atención farmacéutica al paciente en tratamiento con ANEOs para educarle en la correcta manipulación y administración del fármaco, así como para optimizar la adherencia, el manejo de efectos adversos e interacciones con comidas y otros medicamentos.

Por tanto, la dispensación de los ANEOs a través del Servicio de Farmacia de Hospital hace que la figura del farmacéutico de hospital juegue un papel fundamental en la optimización de la eficiencia y seguridad de estos fármacos, mediante la protocolización, información al paciente y seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes. El farmacéutico es el último profesional sanitario que está en contacto con el paciente antes de la administración de la medicación, por lo que tiene una labor clave en la educación de los pacientes. Además, el farmacéutico tiene acceso a la historia clínica del paciente y a su perfil farmacoterapéutico, lo que le permite intervenir en la detección de todas posibles interacciones y efectos adversos,

disminuyendo los posibles PRM, que podrían estar ligados a su vez con los ingresos y el consiguiente gasto hospitalario^{60,102}.

A pesar de ello, el número de estudios publicados sobre atención farmacéutica en pacientes oncohematológicos es reducido. En uno de los más recientes, Ribed et al. observaron que un programa de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con ANEOs incrementaba la detección de PRM hasta en un 59%. En dicho programa, se posiciona la revisión de las interacciones farmacológicas y la seguridad como los aspectos más importantes en el seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes. Esto puede explicarse por el elevado número de medicamentos que toman los pacientes oncohematológicos y por la frecuencia de los efectos adversos de los ANEOs, destacando los trastornos gastrointestinales y las reacciones cutáneas. En este caso, la información sobre la prevención y manejo de los efectos adversos permitió disminuir significativamente la gravedad de los mismos. Además, el programa permitió aumentar un 20% el número de pacientes adherentes⁶⁰.

1.5.4. Adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales

1.5.4.1. Definición de adherencia

La OMS define la adherencia como “la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico u otro profesional sanitario, tanto desde el punto de vista de estilos de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito”¹⁰³.

Al contrario de lo que ocurre con la quimioterapia convencional, la quimioterapia oral se administra en el domicilio del paciente, sin la supervisión directa de ningún profesional sanitario. En este contexto, surge el problema de la adherencia. La falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico es un problema relevante en la práctica clínica, reconocido por la OMS como un problema de salud pública, pues es uno de los factores que contribuye a la falta de eficacia. Además,

puede tener implicaciones sanitarias negativas, generando un aumento del gasto sanitario y personal¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Este problema ha sido ampliamente estudiado en los últimos años^{106,107}. Los datos publicados en el campo de la oncohematología sitúan la adherencia de los ANEOs entre el 16% y el 100%¹⁰⁷. En el estudio ADAGIO (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes), se observó que a los 90 días de tratamiento solamente el 14,2% de los pacientes tuvieron una adherencia del 100%¹⁰⁸. Sin embargo, el estudio realizado por Olivera-Fernandez R et al., en el que analizaron la adherencia de 151 pacientes con ANEOs, observaron una adherencia del 72%. En este mismo estudio, encontraron que la adherencia estaba influenciada por los efectos adversos¹⁰⁹. Otros autores, como Barthélémy et al. encontraron una adherencia cercana al 70%, valores similares a los encontrados en la bibliografía¹¹⁰.

La adherencia a tratamientos crónicos, como son algunos ANEOs, disminuye a lo largo del tiempo, lo cual repercute directamente en la efectividad de los tratamientos¹¹¹. Efficace et al. reportaron una adherencia del 51% en pacientes con LMC en tratamiento con imatinib durante más de 3 años¹¹².

En una revisión sistemática realizada en 2013, se observaron varios factores que pueden influir en la adherencia, entre los que se encuentran la edad y los efectos adversos¹¹³. Otros factores que también pueden afectar a la adherencia son la duración del tratamiento, número de medicamentos concomitantes, vivir acompañado y la información que recibe el paciente sobre su tratamiento^{60,103,111,113,114}. Por consiguiente, evaluar la adherencia, conocer las causas del incumplimiento terapéutico y realizar intervenciones farmacéuticas para mejorarla son funciones básicas del farmacéutico dentro del equipo sanitario multidisciplinar asistencial. De hecho, la OMS cita la falta de adherencia a la medicación oral como el factor más modificable que compromete la respuesta clínica y un tema prioritario de salud pública¹⁰³.

1.5.4.2. Evaluación de la adherencia

Se estima que en tratamientos crónicos el grado de adherencia global está entre el 50 y 75%¹¹⁵. Sin embargo, se recomienda un grado superior al 90% para obtener buenos resultados terapéuticos¹¹¹.

Actualmente existen varios métodos para analizarla. El método ideal debería permitir una medida continua y cuantitativa de la adherencia, tener alta sensibilidad y especificidad, ser fiable, reproducible, rápido, económico y aplicable en situaciones diferentes. Uno de los más utilizados es el cuestionario SMAQ, que a través de 5 preguntas permite estimar el cumplimiento terapéutico. Otro de los métodos consiste en analizar el registro de dispensaciones proporcionado por los programas de prescripción electrónica^{108,115-120}.

Debido a que no existen métodos 100% fiables para medir la adherencia, se recomienda combinar varios para obtener datos más próximos a la realidad^{117,120,121}. En este sentido, los programas de telemedicina, bien a través de mensajes de texto, llamadas telefónicas o aplicaciones móviles, han demostrado ser una estrategia para mejorar la adherencia de los pacientes con enfermedades crónicas. Un programa de telemedicina que incorpore un sistema recordatorio con alertas en el momento de la toma de la medicación, así como un sistema de información y monitorización a tiempo real permitirá mejorar la adherencia. En este sentido, las aplicaciones de smartphone se presentan como herramientas potenciales para favorecer la adherencia¹²²⁻¹²⁵.

1.5.5. Calidad de vida del paciente oncohematológico

1.5.5.1. Definición de la calidad de vida

La OMS define la Salud como un estado completo de bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad. En este contexto, surge el concepto de calidad de vida relacionada con la salud, definida como "la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses"¹²⁶. Su medición sirve

como una manera de evaluar la salud de la población, e incluso para analizar diferentes intervenciones sanitarias^{125,126}.

1.5.5.2. Evaluación de la calidad de vida

Existen varios métodos para analizar la calidad de vida relacionada con la salud en función de cada patología¹²⁵⁻¹²⁹. En los pacientes con cáncer, uno de los más utilizados es el cuestionario EORTC QLQ-C30¹²⁸, compuesto por 30 preguntas clasificadas en diferentes escalas. Otro de los métodos estandarizados es el EuroQol-5D (EQ-5D)¹²⁷, cuestionario sencillo y que puede utilizarse en varias patologías para la medición del estado de salud y de los resultados en salud en el ámbito poblacional. Está compuesto de un sistema descriptivo que comprende 5 dimensiones de salud que a su vez se clasifican según la gravedad y una escala visual analógica que evalúa de forma general el estado de salud del paciente. Proporciona un valor único para el estado de salud, en el que el valor 1 es el mejor estado de salud y 0 la muerte.

En las definiciones de atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico, en el Tercer Consenso de Granada, ya se mencionaba la figura del farmacéutico como un profesional para contribuir a unos mejores resultados en salud y en la calidad de vida⁸⁴. Es esencial evaluar la efectividad de las intervenciones sanitarias desde el punto de vista del paciente y que conciernen a la calidad de vida, a la satisfacción y a las preferencias del paciente oncohematológico. Estudios de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes crónicos con estado depresivo, insuficiencia cardiaca, dislipemia o hipertensión demuestran el beneficio que el farmacéutico aporta en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes¹³⁰⁻¹³³.

1.6. LOS PACIENTES Y LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

A pesar de los importantes avances médicos de los últimos años, la atención adecuada al creciente número de pacientes con cáncer sigue representando un importante reto de salud pública. Las mejoras en cantidad de vida de estos pacientes (disminución de la mortalidad y aumento de la supervivencia) han convertido a una gran parte de los pacientes oncohematológicos en pacientes crónicos. Este nuevo perfil de pacientes presenta nuevas necesidades en cuanto a su atención, como son una información más completa sobre salud, mayores posibilidades de comunicación e incluso nuevos servicios de atención remota^{11,134,135}.

Como parte de este cambio, las instituciones sanitarias están favoreciendo la transformación del tradicional paciente pasivo en un paciente activo, con mayor capacidad de autocuidado y bien formado, con el fin de potenciar su participación en las decisiones sobre su enfermedad y tratamiento. De ahí, que los profesionales sanitarios deban buscar nuevas fórmulas que optimicen los distintos procesos y satisfagan las necesidades de este nuevo perfil de pacientes. En este aspecto, la aplicación de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación (TIC) al campo de la sanidad, lo que se conoce como eSalud, se posiciona como una herramienta clave en el incremento de la eficiencia en la atención al paciente crónico y uno de los pilares en los que se sustenta la participación e implicación de los ciudadanos en el cuidado de su salud¹³⁴⁻¹³⁶.

La misión de la eSalud es servir de apoyo para la transformación hacia un modelo de atención remota, que sirva para completar y mejorar la atención presencial que hoy en día representa casi la totalidad de la asistencia¹³⁵. La incorporación de TIC a la sanidad ha ido evolucionando paralelamente a las necesidades de los pacientes. Mucho antes de la aparición del término eSalud, la democratización del uso de internet supuso el primer gran hito en la utilización de TIC aplicadas a la sanidad¹³⁴.

El fácil acceso a información ilimitada sobre salud contribuyó al empoderamiento de los pacientes, que encontraban en las páginas web contenidos suficientes para

satisfacer sus necesidades de información. Posteriormente, la aparición de la web 2.0 supuso un cambio desde la web tradicional estática hacia un modelo orientado a la interacción entre usuarios¹³⁴. De esta manera, a los pacientes se les abrió un abanico de posibilidades a la hora de poder establecer nuevos contactos e interacciones con otros pacientes y profesionales sanitarios. La web 2.0 ha generado nuevos retos en la comunicación, tanto de forma asíncrona (ej. blogs), como de forma síncrona (ej. redes sociales)¹³⁶.

Por último, la aparición de la mHealth o Salud móvil ha permitido la transformación de las funcionalidades clásicas de las TIC (contenidos, conversación, contactos, etc.) en la prestación de servicios a los pacientes. La utilización de dispositivos inalámbricos y portátiles (smartphones, tablets, wereables, etc.) permite la recogida, procesamiento y transmisión de información sobre aspectos relacionados con la salud del paciente a través de aplicaciones móviles (app) y dispositivos de telemonitorización^{134,135}.

Estos cambios en el sistema sanitario y la implantación de la eSalud como herramienta de atención a los pacientes deben ser impulsados por personas físicas (profesionales sanitarios) o por organizaciones sanitarias¹³⁷.

1.6.1. mHealth

En los últimos años hemos sido testigos de un gran crecimiento de las nuevas tecnologías, convirtiéndose la tecnología móvil y, en especial los smartphone, en una herramienta imprescindible en la vida diaria^{11,138-141}. Según el Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información (ONTSI), se estima que en España el 70,4% de la población posee un smartphone y que un 74,4% de los internautas consultan información sobre la salud en internet¹⁴². El campo de la salud también ha experimentado un cambio importante en el modo en el que se accede a la información. Internet se ha convertido en una herramienta que tanto los profesionales sanitarios como los pacientes utilizan como referencia¹⁴³. En este contexto, surge el concepto de mHealth. El Observatorio Global de Salud Electrónica de la OMS define

mHealth como las prácticas de medicina y salud pública que cuentan con apoyo de dispositivos móviles¹⁴⁴.

1.6.1.1. Aplicaciones móviles

Una de las principales herramientas de los smartphone son las aplicaciones (app), considerándose de gran utilidad aquellas que están dedicadas a la promoción y autocuidado de la salud^{11,143,145}.

Las mHealth app destinadas a los pacientes nacen con el objetivo de ser una guía para el manejo de su enfermedad, una fuente de información, y el de fomentar una mayor responsabilidad y protagonismo sobre el control de su salud^{146,147}. Esta mayor responsabilidad sobre el control de su salud, también conocido como empoderamiento del paciente, es uno de los puntos prioritarios para los Sistemas de Sanitarios por su impacto en los resultados en la salud y en la reducción de costes¹⁴⁸.

Actualmente se estima que el 40% de las muertes en EEUU son causadas por cambios en el comportamiento y/o hábitos de vida, como la falta de adherencia al tratamiento, convirtiendo la falta de empoderamiento en uno de los factores que contribuyen a las muertes prevenibles¹⁴⁸. Por lo tanto, las app se presentan como herramientas fundamentales para favorecer el empoderamiento de los pacientes^{148,149}.

A pesar de los potenciales beneficios de las app, su utilización aún no es la deseada¹⁴². El uso de app para el seguimiento de pacientes debe ser sencillo, que no requiera una importante inversión de tiempo y que cubra alguna necesidad del usuario. Según el analista de Silicon Valley, Andrew Chen, un 77% de los usuarios pierde interés en las app 72 horas tras su descarga y este valor se incrementa al 90% transcurrido el primer mes¹⁵⁰. Aunque se ha visto que la tasa de retención de las app recomendadas por un profesional sanitario es mayor que la media¹⁵¹, es esencial conocer el grado de aceptación que tendrían en nuestros pacientes. Se ha visto que cuando la app es útil los pacientes las acogen de buen grado y están dispuestos a utilizarlas¹⁴². Por lo tanto, en estos comienzos del uso de app, es clave conocer cuáles prescribir a nuestros

pacientes y así facilitar su penetración en la sanidad, donde el profesional sanitario juega un papel muy importante.

Actualmente, la principal utilización que hacen los usuarios de las app de salud es la relacionada con la prevención y estilos de vida saludable (alimentación, actividad física, sueño, relajación, control de adicciones, etc.)¹⁵². Existe una gran variabilidad de app respecto a sus funcionalidades, aunque más de la mitad de éstas tienen una única función¹⁵¹. Por este motivo, es primordial identificar las necesidades de cada paciente a la hora de prescribir la app con la funcionalidad o funcionalidades que mejor las cubran.

1.6.1.2. Aplicaciones móviles en el campo de la oncohematología

A medida que se cronifican los pacientes con cáncer, la salud digital está desempeñando un papel cada vez más importante en la atención de los pacientes y de sus cuidadores. Las app, por su accesibilidad para la gran mayoría de la población y por la posibilidad de monitorización remota, son herramientas capaces de ofrecer a los pacientes con cáncer la oportunidad de participar de su enfermedad y tener una mayor responsabilidad respecto al control de su salud, favoreciendo su empoderamiento y mejorando la seguridad y calidad de su atención^{11,147,148,153}.

Según el informe “Tendencias globales en Oncología para 2018” elaborado por la consultora IQVIA, se estima que existen más de 2.500 mHealth app relacionadas con el cáncer, y su uso en la práctica clínica se está incrementando, sobre todo en aquellas app destinadas al cuidado de la salud¹⁵⁴.

A pesar de ello, la evidencia acerca de los beneficios que pueden suponer estas app para los pacientes son limitados. De hecho, en 2015 fue la primera vez que se publicaron más de 5 artículos que analizaban la eficacia de app en oncología. Todos ellos fueron positivos, aunque dos mostraron una eficacia similar al estándar de atención. No obstante, estas cifras están cambiando. En los últimos cinco años, se han realizado 38 estudios para analizar su eficacia en el campo de la oncología, incluyendo

15 publicaciones en 2017, ocho de las cuales fueron ensayos clínicos. Sin embargo, la investigación de estas app está más centrada en el desarrollo y en lo ofrecen, que en los resultados que consiguen. Hay mucho entusiasmo por el papel de la salud digital en la monitorización y apoyo a los pacientes con cáncer, aunque se necesitan investigaciones para establecer su eficacia clínica¹⁵⁵.

1.6.1.3. Herramientas para la búsqueda y selección de aplicaciones móviles

Actualmente se estima que existen más de 300.000 app diferentes, por lo que también es necesario tener herramientas que sirvan de apoyo para encontrar app útiles y fiables¹⁵⁶. Aunque la actualización diaria de estas herramientas es muy compleja, ya que sólo en los dos últimos años el número de app se ha duplicado¹⁵¹, se describen, a continuación, algunas de las más destacadas:

1) Informes elaborados por instituciones privadas o públicas: a nivel europeo, se publicó el “Directorio Europeo de Aplicaciones de Salud 2012-2013”¹⁵⁷. Este directorio realiza un análisis de 200 app de salud destinada a pacientes y ciudadanos. Existe una ficha por cada app, clasificadas por orden alfabético y área terapéutica, en la que se especifica su temática, idioma, objetivo, funcionalidades, coste de la descarga, autor de la app y comentarios del revisor. En España, la plataforma The App Date publicó en 2014 el “Informe 50 mejores App de Salud en español”¹⁵², donde se describen estas 50 app en función de su temática y funcionalidades. También la Fundación iSYS publica periódicamente un ranking de las 20 mejores app de salud en base a un baremo objetivo¹⁵⁸.

2) Appdemecum: es una plataforma dirigida a los profesionales sanitarios para ayudarles en la prescripción de app de salud¹⁵⁹. Para ello, Appdemecum desarrolla diversas funciones: 1) selecciona y revisa las app para comprobar que cumplen con unos estándares de calidad y seguridad para su uso sanitario; 2) ordena las app en un directorio adaptado a las preferencias de cada profesional, aportando la información básica sobre su utilidad y la opinión de otros profesionales; y 3) permite que sean

prescritas a través de un sistema que las envía al terminal del paciente y así poder descargarlas fácilmente.

Appdemecum cuenta con un directorio de más de 200 app que cada profesional se puede personalizar según área clínica, fase del proceso asistencial, sistema operativo o valoración.

3) My Meath app (myhealthapps.net)¹⁶⁰: es un directorio de app creado por Patient View, una asociación de pacientes inglesa, que cuenta ya con más de 500 app. Al igual que Appdemecum, las app disponibles presentan una breve descripción de su objetivo y funcionalidades, y existen filtros de búsqueda (enfermedad, sistema operativo e idioma) para ayudar al usuario en la selección de las app más adecuadas.

4) Aplicaciones con distintivo AppSaludable¹⁶¹: en la página web calidadappsalud.com se puede consultar el catálogo de todas las app que han conseguido el distintivo AppSaludable y aquellas que están en proceso de evaluación. Además, esta página web es especialmente útil porque dispone de numerosos recursos de interés como una guía de recomendaciones para el diseño, uso y evaluación de app de salud. Este distintivo depende de Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía, perteneciente a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

5) TicSalut¹⁶²: es un organismo dependiente del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, que trabaja para impulsar el desarrollo y la utilización de las TIC y el trabajo en red en el ámbito de la salud. Cuenta con un observatorio en el que se pueden encontrar todos los proyectos de movilidad y de app que se desarrollen en el sector salud. Actualmente podemos encontrar más de 200 app en salud. Permite, además, hacer una búsqueda por especialidades médicas, países, ámbitos de actuación, etc.

1.7. REGULACIÓN DE LAS APLICACIONES MÓVILES

Todo el potencial que se presupone que pueden tener las app en salud contrasta con la falta de validez de su información. Al igual que los medicamentos y productos sanitarios tienen un marco regulatorio, las app en salud deberían estar legisladas. La FDA, pionera en la regulación de las app, elaboró en 2013 una guía con recomendaciones para garantizar la calidad de las mismas¹⁶³. En contraste, en España no existe un marco que regule el contenido de las app. Sin embargo, la normativa europea 93/42/CEE, relativa a los productos sanitarios, transpuesta por el Real Decreto 1591/2009, establece que determinados programas informáticos se podrían considerar como un producto sanitario¹⁶⁴.

Por tanto, es fundamental identificar durante el proceso de diseño si la app es un producto sanitario dado que, de serlo, deberá cumplir la legislación vigente.

Según el artículo 1 de la Directiva 93/42/CEE, se considera un producto sanitario a “Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, software informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

- Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad;
- Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia;
- Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico;
- Regulación de la concepción; y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios

farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios”¹⁶⁴.

No obstante, determinar si una app en salud es un producto sanitario, no siempre es tarea sencilla. Por ello, la Comisión Europea elaboró la guía MEDDEV 2.1/6 de ayuda a los desarrolladores para determinar si las app deben aplicar dicha directiva¹⁶⁵. Además, existen otras iniciativas para ayudar a decidir si una app es un producto sanitario, como la *Guidance on Medical Device stand-alone software including apps* publicada por Agencia Reguladora de Productos Sanitarios del Reino Unido¹⁶⁶.

Según la guía MEDDEV 2.1/6¹⁶⁵, punto c.1.1) Clinical Information Systems – CIS / Patient Data Management Systems – PDMS: *“A CIS/PDMS is a software based system primarily intended for e.g. intensive care units to store and transfer patient information generated in association with the patient’s intensive care treatment. Usually the system contains information such as patient identification, vital intensive care parameters and other documented clinical observations. These CIS/PDMS are not qualified as medical devices. Modules that are intended to provide additional information that contributes to diagnosis, therapy and follow-up (e.g. generate alarms) are qualified as medical devices”*.

Por todo lo anterior, una app merecería la consideración de producto sanitario si a través de algoritmos se procesase información clínica.

Una vez considerado si una app es un producto sanitario, debe determinarse su clasificación. Según la Directiva 93/42/CEE, los productos sanitarios se clasifican en cuatro grupos en base al riesgo que representan sobre el usuario¹⁶⁴:

- Clase I: productos que no entran en contacto con el paciente o que entran en contacto sólo con la piel intacta. Productos que penetran por orificio corporal como la boca o la nariz, de uso pasajero. Son considerados productos de riesgo bajo.
- Clase IIa: se incluyen en esta clase los productos que se introducen en el cuerpo humano por orificio corporal o por medios quirúrgicos, es decir a través de la

piel, pero que no están destinados a permanecer en él, también los que suministran energía o sustancias, o los que modifican procesos fisiológicos siempre que no se efectúe de forma potencialmente peligrosa. También se incluyen en esta clase los desinfectantes de productos no invasivos. Son considerados productos de riesgo moderado.

- Clase IIb: se incluyen en esta clase algunos productos implantables (aunque se clasifican muchos de ellos como clase III), los productos que pueden influenciar los procesos fisiológicos o que administran sustancias o energía de forma potencialmente peligrosa y los que se destinan al diagnóstico de funciones vitales. También se clasifican como IIb los productos sanitarios anticonceptivos o para la prevención de enfermedades de transmisión sexual y los desinfectantes de productos invasivos, así como los productos para el cuidado de lentes de contacto. Son considerados productos de riesgo severo.
- Clase III: se incluyen en esta clase algunos productos implantables, los productos destinados a entrar en contacto con el sistema nervioso central o con el sistema circulatorio central con fines de terapia o diagnóstico, los productos que contienen sustancias medicinales, los productos que se absorben totalmente y los productos que contienen derivados animales. Son considerados productos de riesgo alto.

Independientemente de que una app se considere un producto sanitario, es importante garantizar la calidad de su contenido. Por ello, en 2016, se constituyó un grupo de trabajo de la Comisión Europea integrado por profesionales sanitarios, ciudadanos, pacientes, industria y gestores para elaborar guías que permitan evaluar la fiabilidad de app relacionadas con la salud. Tras un año de trabajo, en marzo 2017, se publicó el informe en el que ponían de manifiesto la falta de consenso alcanzando en definiciones y objetivos¹⁶⁷.

A pesar de que en España no exista como tal un marco regulatorio, se han llevado a cabo iniciativas en Comunidades Autónomas como Andalucía y Cataluña^{161,162}. Según la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía, para que una app sea considerada segura y

de calidad debe seguir una serie de recomendaciones centradas en los siguientes aspectos: diseño y pertinencia, calidad y seguridad de la información, prestación de los servicios y confidencialidad y privacidad, todos ellos desarrollados a través de 31 requisitos (Figura 4).

Figura 4. Infografía sobre las recomendaciones para el diseño, uso y evaluación de apps de salud de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía¹⁶¹



Fuente: Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud.

Para garantizar la calidad de las apps, la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía ha creado el distintivo AppSaludable, un sello de garantía para reconocer aquellas aplicaciones móviles que son fiables para los usuarios. Este sello de calidad es el primer distintivo en España que reconoce la calidad y seguridad de las app de salud y uno de los pocos que existen a nivel europeo. Es un distintivo gratuito y abierto a todas las aplicaciones de iniciativas públicas y privadas, tanto españolas como de cualquier otro país¹⁶¹.

La obtención del distintivo es un proceso riguroso basado principalmente en la autoevaluación de la aplicación de acuerdo a las recomendaciones de la guía, y la posterior evaluación por parte de un comité de expertos de la Agencia, con el objeto de identificar posibles mejoras (Figura 5). Una vez concedido el distintivo, la aplicación pasa a formar parte de un repositorio de aplicaciones móviles de salud que destacan por su seguridad y calidad. Cabe destacar que aproximadamente el 90% de las app que se presentan al distintivo no lo consiguen. Actualmente, sólo 29 app lo han conseguido, y únicamente 2 destinadas al paciente oncológico, una de ellas la app objeto de la presente Tesis¹⁶¹.

Figura 5. Fases del proceso para la obtención del distintivo AppSaludable¹⁶¹



Fuente: Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud.

1.8. PROTECCIÓN DE DATOS

Garantizar la seguridad de las app que tratan datos de salud es fundamental. En este sentido, se debe verificar que se cumple con todo lo establecido en las leyes aplicables en materia de protección de datos, que se expone a continuación y cuya base se encuentra en la Constitución Española, cuyo artículo 18.1 garantiza el derecho a la intimidad personal.

1. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (actualización última, BOE 30/07/2018)¹⁶⁸.

En virtud del artículo 5.1 de la misma, los pacientes que usan un app de salud deben ser informados de modo expreso, preciso e inequívoco:

- De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
- Del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas.
- De las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos.
- De la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.
- De la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante.

De acuerdo con su artículo 6, se debe obtener el consentimiento de todos y cada uno de los pacientes para el tratamiento de sus datos personales.

En su artículo 7 considera especialmente protegidos los datos médicos y sanitarios personales y solo autoriza el tratamiento de los mismos siempre que se realice por un

profesional sanitario sujeto al secreto profesional o por otra persona sujeta asimismo a una obligación equivalente de secreto.

En la actualidad se está redactando una nueva Ley Orgánica, como consecuencia del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, que cambiará la LOPD.

2. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (Actualización última, BOE 8/03/2012)¹⁶⁹.

De acuerdo con su artículo 81 los datos recogidos y tratados en la app precisan medidas de seguridad de nivel alto, debido a que son datos de salud.

3. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos)¹⁷⁰.

Este Reglamento, conocido también como Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) expresa taxativamente lo siguiente: “Entre los datos personales relativos a la salud se deben incluir todos los datos relativos al estado de salud del interesado que dan información sobre su estado de salud física o mental pasado, presente o futuro. Se incluye la información sobre la persona física recogida con ocasión de su inscripción a efectos de asistencia sanitaria, o con ocasión de la prestación de tal asistencia, de conformidad con la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo; todo número, símbolo o dato asignado a una persona física que la identifique de manera unívoca a efectos sanitarios; la información obtenida de pruebas o exámenes de una parte del cuerpo o de una sustancia corporal, incluida la procedente de datos genéticos y muestras biológicas, y cualquier información relativa, a título de ejemplo, a una enfermedad, una discapacidad, el riesgo de padecer enfermedades, el historial médico, el tratamiento clínico o el estado fisiológico o biomédico del interesado, independientemente de su fuente, por ejemplo un médico u otro profesional sanitario, un hospital, un dispositivo médico, o una prueba diagnóstica *in vitro*”.

En cuanto al derecho de los pacientes establece: “Los interesados deben tener derecho a acceder a los datos personales recogidos que le conciernan y a ejercer dicho derecho con facilidad y a intervalos razonables, con el fin de conocer y verificar la licitud del tratamiento. Ello incluye el derecho de los interesados a acceder a datos relativos a la salud, por ejemplo, los datos de sus historias clínicas que contengan información como diagnósticos, resultados de exámenes, evaluaciones de facultativos y cualesquiera tratamientos o intervenciones practicadas. Todo interesado debe, por tanto, tener el derecho a conocer y a que se le comuniquen, en particular, los fines para los que se tratan los datos personales, su plazo de tratamiento, sus destinatarios, la lógica implícita en todo tratamiento automático de datos personales y, por lo menos cuando se base en la elaboración de perfiles, las consecuencias de dicho tratamiento. Si es posible, el responsable del tratamiento debe estar facultado para facilitar acceso remoto a un sistema seguro que ofrezca al interesado un acceso directo a sus datos personales. Este derecho no debe afectar negativamente a los derechos y libertades de terceros, incluidos los secretos comerciales o la propiedad intelectual y, en particular, los derechos de propiedad intelectual que protegen programas informáticos. No obstante, estas consideraciones no deben tener como resultado la negativa a prestar toda la información al interesado. Si trata una gran cantidad de información relativa al interesado, el responsable del tratamiento debe estar facultado para solicitar que, antes de facilitarse la información, el interesado especifique la información o actividades de tratamiento a que se refiere la solicitud.”

El RGPD establece un catálogo de las medidas que los responsables, y en ocasiones los encargados, deben aplicar para garantizar que los tratamientos son conformes al citado RGPD, así como que están en condiciones de demostrarlo.

Estas medidas de responsabilidad proactiva son las siguientes:

- Análisis de riesgo.
- Registro de actividades del tratamiento.
- Protección de datos desde el diseño y por defecto.

- Adopción de medidas de seguridad.
- Notificaciones de "violaciones de seguridad de los datos".
- Evaluaciones de impacto sobre la protección de datos.
- Nombramiento del Delegado de Protección de Datos.

Además, el RGPD contempla dos medidas más con la finalidad de contribuir a la correcta aplicación de la norma:

- La adhesión por parte de responsables y encargados de tratamiento a códigos de conducta.
- La creación de mecanismos de certificación y de sellos y marcas de protección de datos.

4. Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio, de medidas urgentes para la adaptación del Derecho español a la normativa de la Unión Europea en materia de protección de datos. (BOE 31/07/2018)¹⁷¹.

Establece que la actividad de investigación de la Agencia Española de Protección de Datos se llevará a cabo por los funcionarios de la misma o por funcionarios ajenos a ella habilitados expresamente por su Director. Así como que las inspecciones pueden incluir a los equipos físicos y lógicos donde se lleven a cabo el tratamiento de los datos. Desarrolla el régimen sancionador en materia de protección de datos.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La oncohematología es el área en la que más autorizaciones de comercialización de fármacos se están realizando en los últimos años y el área con mayor número de moléculas de investigación. Las terapias dirigidas, especialmente los antineoplásicos orales (ANEOS), que representan entre el 30-40% de los tratamientos antineoplásicos, hacen necesaria una reorganización del modelo de atención al paciente oncológico.

Estos nuevos tratamientos proporcionan al paciente una mayor capacidad de autocuidado, pero por otro lado le generan nuevas necesidades e incertidumbres, ya que se ha convertido en el último responsable de la administración de su tratamiento. La mayor autonomía proporcionada por estos nuevos fármacos debe ser complementada mediante programas de seguimiento domiciliario, que contribuirán al aumento de la seguridad y eficiencia de la farmacoterapia, así como la calidad de la atención a los pacientes gracias a una comunicación bidireccional paciente-farmacéutico.

En este sentido, las tecnologías de la información y comunicación (TICs), en concreto la salud móvil (mHealth), puede suponer una herramienta para dotar a los pacientes de mayor autonomía y posibilidad de comunicación, y a los farmacéuticos mejorar el seguimiento y la atención a los pacientes. Las app, por su accesibilidad para la mayoría de la población y por la posibilidad de monitorización remota, son las herramientas idóneas que nos permitirán reorientar la atención al paciente a la realidad actual.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

Diseñar e implantar una aplicación móvil para favorecer la comunicación y el seguimiento domiciliario de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales y evaluar su impacto.

2.2.2. Objetivos específicos

- Diseñar una aplicación móvil para los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales en base a sus características y a las aplicaciones móviles disponibles.
- Analizar el impacto de la aplicación móvil en la seguridad del tratamiento con antineoplásicos orales.
- Analizar el impacto de la aplicación móvil en el consumo de recursos sanitarios: visitas a urgencias, consultas no programadas al servicio de oncología o hematología y consultas al médico de atención primaria.
- Analizar el impacto de la aplicación móvil en la comunicación paciente-farmacéutico.
- Evaluar la calidad de la atención percibida por los pacientes en tratamientos con antineoplásicos orales que utilizan la aplicación móvil.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

3.1.1. Ámbito del estudio

El proyecto se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es uno de los mayores complejos hospitalarios del Sistema Sanitario Público que gestiona el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS). Dotado de una amplia Cartera de Servicios de alta complejidad, presta atención sanitaria en régimen de urgencias, ambulatorio, de hospitalización y domiciliario. El alto nivel de especialización le avala como centro de referencia de la Comunidad de Madrid y en el resto del territorio nacional. Dispone de acreditación como Referencia Nacional (CSUR) para el tratamiento de once patologías complejas, entre las que se encuentran los sarcomas y otros tumores músculo-esqueléticos en adultos y los tumores germinales de riesgo alto e intermedio y resistentes a quimioterapia de primera línea en adultos¹⁷².

El Hospital dispone de 1.351 camas instaladas, 39 quirófanos para intervenciones programadas y 5 quirófanos para intervenciones urgentes, 306 locales de consultas y cuenta con servicios de urgencias diferenciadas: ginecológica-obstétrica, infantil y adultos. Cuenta con una plantilla de más de 7.000 profesionales¹⁷².

El Servicio de Farmacia es un servicio altamente especializado, de reconocido prestigio nacional e internacional y con intensa vocación docente e investigadora. Forma parte de los servicios centrales del hospital y, por la naturaleza mixta de su cometido profesional, centro gestor del gasto y unidad asistencial, se relaciona estrechamente con los servicios clínicos del hospital, con los Órganos de Gobierno del mismo y con los pacientes. El Servicio de Farmacia funciona como un servicio centralizado en todas sus actividades de soporte, y dispone de personal farmacéutico integrado en el equipo asistencial para el desarrollo de programas de atención farmacéutica¹⁷³.

Actualmente dispone de una plantilla de más de 90 profesionales que incluye, entre otros: 1 Jefe de Servicio, 1 Jefe de Sección, 25 farmacéuticos especialistas, 3 farmacéuticos no especialistas, 8 farmacéuticos residentes, 1 biólogo, 1 técnico de laboratorio, 1 jefe del Área de Enfermería, 10 diplomados universitarios en enfermería, 33 auxiliares de enfermería y 5 técnicos en farmacia. El organismo que soporta fundamentalmente la toma de decisiones y la gestión del Servicio de Farmacia es su Comité de Dirección, formado por la jefa de Servicio, la jefa de Sección, los coordinadores de Área y el jefe del Área de Enfermería¹⁷³.

El Servicio de Farmacia es responsable de la gestión de adquisiciones de medicamentos en el hospital, gestión de consumos y seguimiento presupuestario, así como de la elaboración y dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados, ambulantes y externos. A su vez, el Servicio de Farmacia desarrolla actividades de gestión clínica de la farmacoterapia, que incluye programas de atención farmacéutica y mejora de la eficiencia, estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, y actividades de farmacovigilancia, gestión de riesgos y uso seguro de medicamentos. Además, el Servicio de Farmacia desarrolla servicios de docencia pre y postgrado y de investigación¹⁷³.

La misión, visión y valores del Servicio de Farmacia son¹⁷³:

Misión: “Contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de la población del área sanitaria, mediante una prestación farmacéutica efectiva, segura y eficiente, en un marco de asistencia integral y continua”.

Visión: “Ser un servicio de prestigio y un referente en el ámbito nacional e internacional”.

Valores: “Enfocados al paciente; calidad en la gestión; pasión por aprender y enseñar; orientados al resultado; trabajo en equipo/red; apuesta por el cambio y la innovación”.

El Servicio de Farmacia tiene un compromiso patente con la mejora de la calidad asistencial, formulado de manera explícita como línea estratégica del servicio, y puesto de manifiesto, entre otras acciones, con la certificación por la norma UNE-ISO

9001:2008, la norma UNE-ISO 14001:2004 y la obtención del Sello de Excelencia Europea 500+. En el año 2012, obtuvo el Premio a la Excelencia y Calidad del Servicio Público de la Comunidad de Madrid¹⁷³.

El Servicio de Farmacia en la atención al paciente externo:

En la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia se realiza la dispensación de los medicamentos que recoge la legislación vigente: medicamentos catalogados como Uso Hospitalario; medicamentos utilizados en condiciones diferentes a las establecidas en ficha técnica; aquellos medicamentos que, no estando catalogados como Uso Hospitalario, las autoridades sanitarias competentes obligan a su dispensación en el hospital; los tratamientos completos prescritos a pacientes hemofílicos, VIH positivo y diagnosticados de fibrosis quística (circular 8/1991de 23-4-91 del extinto INSALUD)¹⁷⁴.

En esta Unidad de Pacientes Externos se desarrollan actividades de atención farmacéutica. Concretamente en esta unidad se realiza:

- Validación de la prescripción de los tratamientos de dispensación hospitalaria, con el objetivo de garantizar la adherencia a los protocolos farmacoterapéuticos del hospital y la correcta indicación, selección y dosificación de los medicamentos.
- Información al paciente sobre su tratamiento con el fin de asegurar la correcta administración, adherencia y manejo de toxicidades y/o interacciones con la medicación concomitante.

Desde 2014, la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia cuenta con un programa de Atención Farmacéutica al paciente en tratamiento con ANEOs para educarle en la correcta manipulación y administración del fármaco, así como para optimizar la adherencia, el manejo de efectos adversos e interacciones. El objetivo de este proceso es garantizar la seguridad y máxima eficiencia del tratamiento mediante una monitorización exhaustiva de la farmacoterapia y la provisión de información al paciente.

De 2012 a 2017, el consumo de ANEOs dispensados desde el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se incrementó en un 17%, representando entre el 35-40% de la quimioterapia total. Actualmente, desde el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se dispensan más de 30 ANEOs diferentes, cuyo número va aumentando cada año, además de todos aquellos en fase de ensayo clínico.

3.1.2. Población a estudio

3.1.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes en tratamiento con ANEOs dispensados en la unidad de pacientes externos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Pacientes adultos, mayores de 18 años.
- Pacientes o cuidadores con dispositivo móvil tipo smartphone.

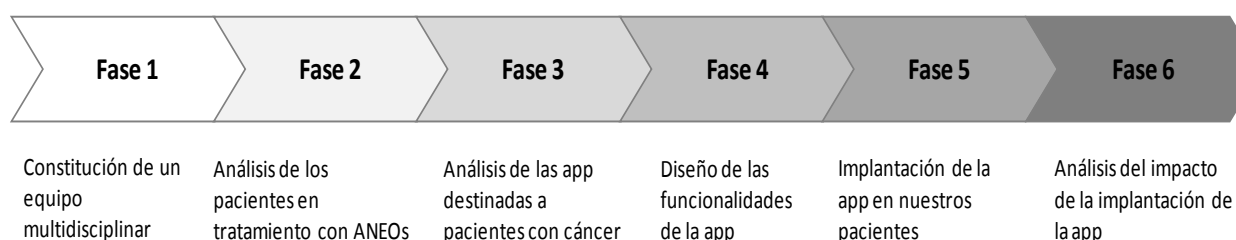
3.1.2.2. Criterios de exclusión

- Barrera idiomática que imposibilite realizar la entrevista o entender el funcionamiento de la app.
- Pacientes incluidos en algún ensayo clínico.

3.2. METODOLOGÍA

Para la consecución de los objetivos planteados el proyecto se desarrolló en 6 fases (Figura 6).

Figura 6. Esquema sobre las fases realizadas en el estudio



3.2.1. Constitución de un equipo multidisciplinar

Se creó un grupo de trabajo integrado por tres farmacéuticos hospitalarios, un oncólogo médico y un hematólogo. Los farmacéuticos se seleccionaron en base a su amplia experiencia clínica e investigadora en el campo de la oncohematología y en el manejo de TIC en nuestro centro. El oncólogo y el hematólogo se seleccionaron por ser miembros de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y por ser especialistas en patologías con experiencia en el uso de ANEOs, como la patología genitourinaria o la leucemia mieloide crónica. Todos los miembros participaron activamente en cada una de las fases del proyecto, así como en la descripción, análisis e interpretación de los resultados.

Se realizaron 7 reuniones nominales de consenso. Los objetivos de las reuniones fueron: 1) analizar las características de las app disponibles en el mercado y destinadas a los pacientes con cáncer para identificar los puntos que podrían ser mejorados con nuestra app; 2) analizar las características de los pacientes en tratamiento con ANEOs para identificar los puntos clave de su tratamiento y determinar el grado de interés en el uso de app para la gestión de su enfermedad; 3) diseñar las funcionalidades de la app; 4) implantar la app en nuestros pacientes; 5) analizar su impacto.

3.2.2. Análisis de las aplicaciones destinadas a pacientes con cáncer

Los farmacéuticos del grupo realizaron un estudio observacional, descriptivo, de todas las aplicaciones para smartphone relacionadas con el cáncer y destinadas a los pacientes y/o sus familiares o cuidadores, con el fin de conocer sus características principales e identificar los puntos que podrían ser útiles para nuestra app y qué mejoras podrían incluirse.

Para ello, se realizó una búsqueda en los sistemas operativos App Store (iOS) y Google Play (Android) dentro de la categoría “medicina” y “salud y forma física” o “bienestar”, empleando para la búsqueda los términos “cáncer” y “oncology” en el buscador principal. Se excluyeron todas las app destinadas al abandono del tabaco y las que no especificaban cuál era el destinatario. Se analizó la información disponible dentro de la plataforma de cada app y se descargaron para su evaluación. La descarga de las aplicaciones de iOS se realizó en un iPhone 4s y las pertenecientes a Android en un Samsung Galaxy S2. Para la extracción de los datos se diseñó una tabla Excel® donde se registraron las características generales de las app: nombre, fecha de la última actualización, coste, idioma y tipo de cáncer para el que estaba destinada. Posteriormente, su contenido se clasificó en base a su finalidad según las siguientes categorías: información general, diagnóstico, prevención, agenda, registro de los tratamientos, estado evolutivo de la enfermedad y síntomas para el seguimiento de la enfermedad, y otros. El análisis se completó con una búsqueda en las páginas web oficiales de cada app para analizar el nivel de evidencia científico de las mismas. Se consideró que tenían un nivel de evidencia suficiente aquellas desarrolladas por fundaciones y sociedades científicas, universidades, administraciones, hospitales e industria farmacéutica.

3.2.3. Análisis de las características de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales

Características farmacoterapéuticas

Los cinco integrantes del grupo definieron las variables que se deberían analizar. El registro de las variables se realizó en una hoja de recogida de datos (Anexo 1). Para el análisis de las características de los pacientes oncohematológicos en tratamiento con ANEOs se realizó un estudio observacional, de seguimiento prospectivo, en el que se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con ANEOs en 2015 dispensados en la unidad de pacientes externos del Servicio de Farmacia y que estuvieran al menos 6 meses en tratamiento. La identificación de los pacientes se realizó mediante el registro de dispensaciones obtenido a través del programa Pacientes Externos (Farhos®). Para identificar los puntos de interés, se realizó una entrevista clínica en la consulta de pacientes externos al inicio y sexto mes de tratamiento.

Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad

Paralelamente, a estos mismos pacientes, en la entrevista clínica realizada al sexto mes de tratamiento, se les entregó en mano una encuesta con 6 preguntas (Anexo 2) con el fin de identificar el grado de interés de estos pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad. Se dio la opción de que pudiera llevársela a casa y devolverla cumplimentada en la siguiente dispensación. La encuesta se elaboró por los 5 integrantes del equipo multidisciplinar.

3.2.4. Diseño de las funcionalidades de la aplicación

Una vez analizados los principales problemas relacionados con el tratamiento en estos pacientes, sus intereses y las necesidades no cubiertas por las app disponibles, los integrantes del grupo multidisciplinar definieron las funcionalidades de la app. De esta forma, en el diseño de la app, el grupo multidisciplinar la estructuró mediante una serie de apartados encaminados a mejorar los resultados obtenidos.

Tras definir todo el contenido, se contrataron los servicios de la empresa informática Nabelia®, especializada en el desarrollo e implantación de aplicaciones informáticas sanitarias, para su desarrollo. La contratación se realizó a través de un procedimiento negociado de acorde al Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público.

Tras 4 reuniones entre el grupo multidisciplinar y Nabelia® se elaboró un documento con el diseño y alcance funcional de la app, el servicio de soporte y el plan de implantación.

Finalmente, los farmacéuticos del grupo realizaron la validación de la app en las etapas finales del desarrollo mediante pruebas beta. En dicha validación se analizaron todas las funcionalidades de la app para garantizar un correcto funcionamiento. Además, analizaron la usabilidad de la app. Dos de ellos validaron la app en entorno iOS y el otro farmacéutico en entorno Android. Tras 6 versiones preliminares, en mayo 2017 se subió a las tiendas iOS y Android la versión definitiva de la app.

3.2.5. Implantación de la aplicación en nuestros pacientes

A partir de junio de 2017 se empezó a ofrecer la app a todos los pacientes que iniciaran tratamiento con ANEOs. Para ello, el farmacéutico, en la consulta de atención farmacéutica, ofreció la app a los pacientes en el momento del inicio. Junto con la dispensación y la información habitual de la consulta de atención farmacéutica, el farmacéutico enseñó a los pacientes el funcionamiento de la app utilizando su propio smartphone, les dio de alta en el sistema y les entregó un manual de uso de la app con las especificaciones técnicas y ejemplos prácticos de cómo usarla.

Para garantizar un seguimiento domiciliario completo, el grupo de trabajo definió las funciones detalladas de cada miembro. Los farmacéuticos acordaron realizar turnos semanales, en el que cada uno se responsabilizó de contestar los mensajes cada 3 horas, dentro del periodo comprendido entre las 8:00 am y las 10:00 pm de lunes a

domingo. Las dudas sobre interacciones se analizaron utilizando el aplicativo de Lexicomp® y para el manejo de los efectos adversos se utilizaron las guías *BC Cancer*.

3.2.6. Análisis del impacto de la implantación de la app

Tras 12 meses desde la implantación, el 1 de junio de 2018 se hizo un corte en aquellos pacientes que llevaban un mes con la app y se evaluó su impacto en la comunicación, seguridad, consumo de recursos y calidad de la atención. Los datos de la comunicación y seguridad se obtuvieron a través de la interfaz web.

La calidad de la atención se evaluó mediante una encuesta de satisfacción, diseñada específicamente para este proyecto. La encuesta estaba formada por 12 preguntas cerradas en una escala de valoración aditiva en el que se incluyeron aspectos sobre la usabilidad (en inglés *usability* “facilidad de uso”), facilidad de comunicación con el farmacéutico, utilidad para el manejo del tratamiento y grado de recomendación. La encuesta se entregó a los pacientes al mes de tener instalada la app (Anexo 3). Para garantizar el anonimato, se dio la opción de que pudiera llevársela a casa y devolverla cumplimentada en la siguiente visita.

3.3. DURACIÓN Y CRONOGRAMA

3.3.1. Duración

La duración completa del presente trabajo fue de 3,5 años, desde el 1 de noviembre de 2014 hasta el 1 de agosto de 2018.

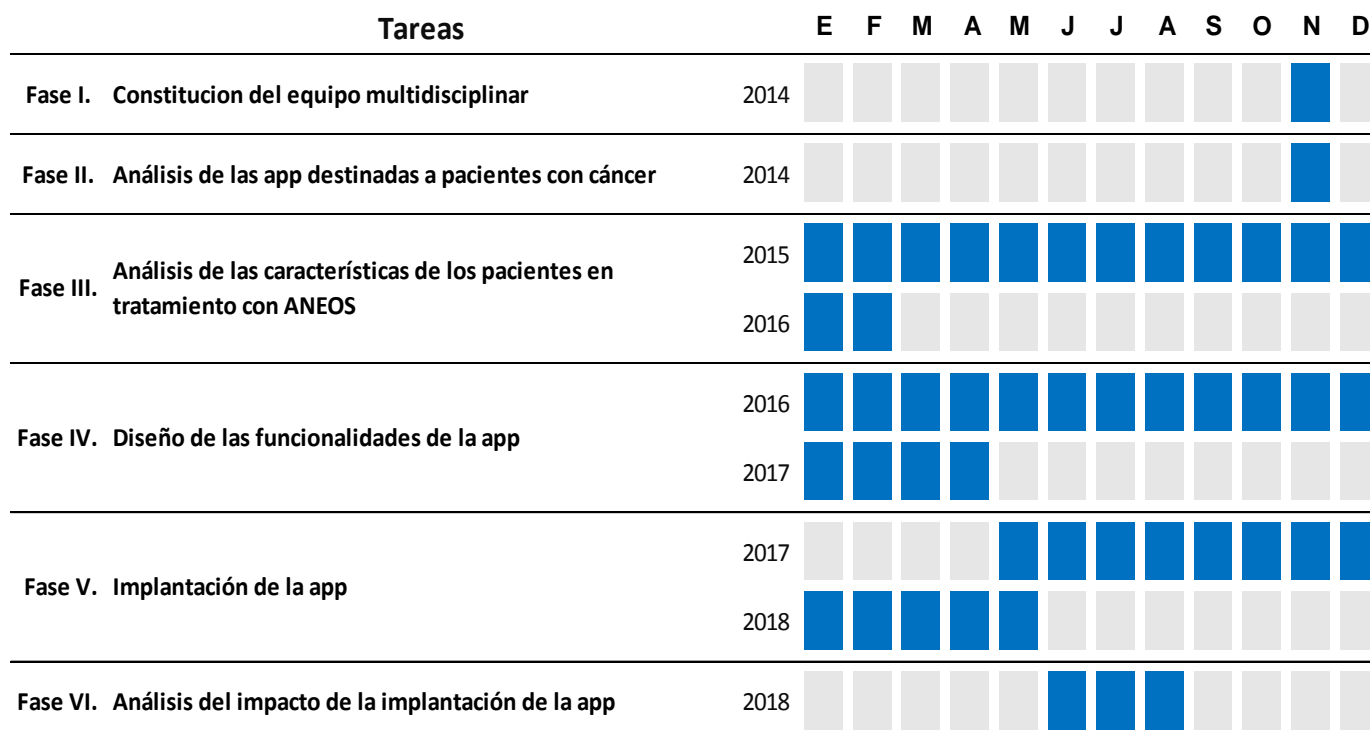
- I. La constitución del equipo multidisciplinar tuvo lugar el 1 de noviembre de 2014.
- II. El análisis de las app destinadas a pacientes con cáncer se realizó entre el 5 de noviembre de 2014 y el 30 de noviembre de 2014.

- III. El análisis de las características de los pacientes en tratamiento con ANEOs se desarrolló en dos fases:
 - a. Inclusión de pacientes: durante el periodo 2 de enero de 2015 - 29 de diciembre de 2015.
 - b. Análisis de los datos obtenidos: durante el 10 de febrero de 2016 - 29 de febrero de 2016.
- IV. El diseño de las funcionalidades de la app tuvo lugar en cuatro etapas:
 - a. Definición del contenido: se definió en dos reuniones durante el 10 de enero de 2016 y el 15 de enero de 2016.
 - b. Elaboración del documento con el diseño y alcance funcional de la app, el servicio de soporte y el plan de implantación: se elaboró entre el 30 de enero de 2016 y el 25 de abril de 2016.
 - c. Desarrollo de la app: se desarrolló entre el 28 de abril de 2016 y el 10 de septiembre de 2016.
 - d. La validación de la app se realizó en 6 versiones beta entre el 10 de septiembre de 2016 y el 30 de abril de 2017.
- V. La implantación de la app en nuestros pacientes comenzó el 1 de junio de 2017 y finalizó un año más tarde, el 31 de mayo de 2018.
- VI. El análisis del impacto de la implantación de la app se realizó entre el 1 de junio de 2018 y el 1 de agosto de 2018, fecha fin del estudio.

3.3.2. Cronograma

En la siguiente figura se describe el cronograma de trabajo seguido en este proyecto.

Figura 7. Cronograma de trabajo



3.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y SU MEDIDA

- ✓ **Estudio 1. Estudio observacional descriptivo de las app destinadas al paciente oncológico, con el fin de conocer sus características principales e identificar los puntos que podrían ser mejorados con nuestra app**

Variables:

- Características generales de las app: nombre, sistema operativo, fecha de la última actualización, coste, categoría, idioma y tipo de cáncer para el que estaba destinada. Además, se incluyó cualquier dato que pudiera aportar información sobre la calidad de las mismas.
- Finalidad: información general, diagnóstico, prevención, agenda, registro de los tratamientos, estado evolutivo de la enfermedad y síntomas para el seguimiento de la enfermedad, y otras.

- Nivel de evidencia científico: Se consideró que tenían un nivel de evidencia suficiente aquellas app desarrolladas por fundaciones y sociedades científicas, universidades, administraciones, hospitales e industria farmacéutica.
- ✓ ***Estudio 2. Estudio observacional, prospectivo, para conocer las características farmacoterapéuticas de los pacientes en tratamiento con ANEOs y su interés en el uso de app para la gestión de su enfermedad***

Variables:

- Demográficas: edad, sexo, entorno familiar (vive solo o acompañado) y fumador.
- Farmacoterapéuticas: ECOG, diagnóstico, ANEOs y línea de tratamiento.
- Seguridad: medicamentos crónicos concomitantes, número de interacciones analizadas con Lexicomp® y clasificadas según la gravedad (categoría C, D, X), efectos adversos clasificados según la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03 y problemas relacionados con la medicación definidos según el Tercer Consenso de Granada.
- Adherencia: mediante la realización del cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) y el registro de dispensaciones del programa Pacientes Externos (Farhos®) calculado mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = (\text{Unidades totales dispensadas} / \text{Unidades totales previstas}) \times 100$$

Se consideraron pacientes adherentes al tratamiento aquellos con porcentaje de adherencia $\geq 90\%$.

- Calidad de vida relacionada con la salud: mediante la realización de los cuestionarios EORT QLQ-C30 y EuroQol-5D. Del cuestionario EORT QLQ-C30, se seleccionaron las dos cuestiones correspondientes a la valoración global de la

salud. La puntuación va de 1 a 7, en el que el valor 7 se considera excelente. En el cuestionario EuroQol-5D, el valor 1 se considera el mejor estado de salud y 0 muerte. Se aplicó una transformación lineal para estandarizar la puntuación según la metodología empleada en el User Guide del EuroQol Group 2009.

- Consumo de recursos: número de asistencias a urgencias, ingresos y visitas no programadas al Servicio de Oncología.
- Interés en el uso de app: mediante la realización de una encuesta compuesta por 6 preguntas. La encuesta estaba estructurada en dos bloques: bloque a) Utilización de las TIC en la búsqueda de información relacionada con la salud (preguntas 1-3); bloque b) Preferencias de uso de las app en salud (preguntas 4-6). Las preguntas estaban compuestas por variables categóricas politómicas o dicotómicas con opciones de respuesta verdadero/falso.

✓ ***Estudio 3. Estudio observacional, longitudinal, prospectivo para analizar el impacto de la implantación de la app***

Los resultados se evaluaron mediante la comunicación, seguridad y consumo de recursos. La calidad de la atención se evaluó mediante una encuesta de satisfacción.

- Características demográficas: edad, sexo, ANEOs, medicamentos concomitantes.
- Comunicación: se evaluó mediante los mensajes que enviaron los pacientes a través de la app: porcentaje de pacientes que enviaron mensajes; total mensajes; media mensajes/paciente y tipo de mensaje.
- Seguridad: se evaluó a través de las siguientes vías:
 - Mediante el registro de evolutivos por parte del paciente: pacientes que registraron algún efecto adverso, tiempo de aparición, tipo de efecto adverso y recomendaciones automáticas de la app.

- Mediante los mensajes que enviaron los pacientes relacionados con la aparición de efectos adversos.
- Consumo de recursos: número de asistencias a urgencias, ingresos y visitas no programadas al Servicio de Oncología.
- Calidad de la atención: se evaluó mediante una encuesta de satisfacción específica de la app.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences Software 21.0 para Windows (SPSS Inc; Chicago, IL, USA).

Los resultados de las variables se describieron mediante su media y desviación típica. Para las variables categóricas, los resultados se presentaron por sus frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas con distribución no normal se describieron mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25, percentil 75). El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Sminov. En la comparación de variables numéricas, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba χ^2 de Pearson o exacta de Fisher. Se calcularon las correspondientes medidas de asociación y riesgo con sus intervalos de confianza. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $P < 0,05$.

3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Este estudio se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de

Fortaleza, 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos la legislación española (Orden SAS 3470/2009). El estudio, debido a sus características, no interfirió con los hábitos de prescripción del médico.

3.7. FINANCIACIÓN

La aplicación e-Oncosalud® ha sido desarrollada dentro del proyecto de investigación PI13/02056. Este proyecto fue cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III y los fondos FEDER dentro de la convocatoria de Proyectos en Investigación en Salud de 2013 del Instituto de Salud Carlos III. Ayuda cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional “FEDER”, una manera de hacer Europa.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DE LAS APLICACIONES DESTINADAS A PACIENTES CON CÁNCER

4.1.1. Características de las app

Se descargaron un total de 166 app destinadas a los pacientes con cáncer. De ellas, 75 estaban disponibles en Android, 59 en iOS y 32 en ambas plataformas.

Del total de las 166 app, 84 (50,6%) se descargaron dentro de la categoría medicina. En cuanto a su coste, 20 fueron de pago, con un coste medio de 2,15€ (DE: 1,73€). En relación al tipo de cáncer, las app estaban destinadas de forma general al cáncer o específicamente para diferentes tumores. En función del tipo de tumor, el cáncer de mama fue el mayoritario (23,5%), seguido del cáncer de piel (9%) (Tabla 13). Respecto a la fecha de actualización, el 52,4% habían actualizado el software en el último año. En cuanto al idioma, el 98,2% de las app descargadas estaban en inglés, el 1,8% en español y el 15,1% estaban en ambos idiomas. El resto de características de las app se describen en la Tabla 14.

Tabla 13. Distribución de las app en función del tipo de cáncer.

DISTRIBUCIÓN DE LAS APPS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CÁNCER		
<i>Tipo de tumor</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
General sobre el cáncer	68	41,0%
Mama	39	23,5%
Piel	15	9,0%
Próstata	6	3,6%
Ginecológico	6	3,6%
Pulmón	5	3,0%
Testículo	4	2,4%
Cabeza y cuello	4	2,4%
Hematológico	3	1,8%
Renal	2	1,2%
Sistema Nervioso Central	2	1,2%
Esófago	2	1,2%
Páncreas	2	1,2%
Hepático	2	1,2%
Pediátrico	2	1,2%
Vejiga	1	0,6%
Gástrico	1	0,6%
Colorrectal	1	0,6%
Tiroides	1	0,6%

Tabla 14. Características de las app analizadas

CARACTERÍSTICAS DE LAS APPS		
<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
Plataforma		
Android	75	45,2%
iOS	59	35,5%
Android/iOS	32	19,3%
Coste		
No	146	88,0%
Sí	20	12,0%
Categoría		
Medicina	84	50,6%
Salud y Bienestar (Android)	17	10,2%
Salud y forma física (iOS)	65	39,2%
Fecha de última actualización		
2009	4	2,4%
2010	7	4,2%
2011	21	12,7%
2012	19	11,4%
2013	28	16,9%
2014	87	52,4%
Nivel de evidencia suficiente		
Sí	84	50,6%
No	69	41,6%
No especifica	13	7,8%

4.1.2. Contenido de las app

La mayoría de las app tenían más de una finalidad. Entre las más frecuentes se encontraron la informativa (39,8%), diagnóstica (38,6%) y preventiva (28,3%).

- De las 66 (39,8%) app que proporcionaban información general sobre el cáncer, 42 (63,6%) ofrecían información sobre los antineoplásicos.

- De las app orientadas al diagnóstico, 20 (31,3%) estaban destinadas a pacientes con cáncer de mama y 14 (21,9%) al cáncer de piel. De las destinadas a pacientes con cáncer de mama, 12 (18,8%) informaban sobre cómo realizar una exploración mamaria o recordatorios para realizarlos. Entre las app destinadas al cáncer de piel, éstas incluían imágenes o herramientas para realizar fotografías que permitieran analizar las lesiones pigmentadas de la piel.

- 47 (28,3%) app estaban orientadas, a través de la educación e información, a contribuir a la prevención del cáncer promoviendo la modificación del estilo de vida mediante el ejercicio físico, cambios en la dieta y otras medidas básicas. De éstas, 21 (44,7%) estaban destinadas al cáncer en general y únicamente 2 (4,3%) estaban destinadas al cáncer de piel.

- En cuanto al resto de funcionalidades:

- 16 (9,6%) app actuaban como agendas que aportaban información relacionada con la gestión de pruebas, citas, organización de los tratamientos, etc.
- 10 (6%) estaban orientadas al registro y seguimiento de los tratamientos y efectos adversos para permitir un seguimiento estrecho de los mismos.
- 9 (5,4%) app estaban orientadas al apoyo emocional de los pacientes, a través de vivencias personales, música, etc.
- 8 (4,8%) eran diccionarios orientados al cáncer.
- 4 (2,4%) app (mama, pulmón, próstata y cáncer general) podían calcular el riesgo de desarrollar cáncer en un futuro a través de información personalizada.

En relación a la fiabilidad de estas app, el 50,6% presentaban una evidencia científica suficiente. De éstas, el 38,6% fueron desarrolladas por fundaciones científicas, 10,8% por sociedades científicas, 10,8% por hospitales y el 7,2% por la industria farmacéutica.

Características principales y puntos clave que podrían ser mejorados con nuestra app:

A pesar de la multitud de app disponibles, el número de app destinadas a los pacientes con cáncer es limitado. La mayoría de ellas tiene más de una finalidad, siendo la informativa y diagnóstica las más frecuentes. Sin embargo, sólo una pequeña proporción están orientadas al registro y seguimiento de los tratamientos y efectos adversos. A esto hay que añadir, tal y como se describe en este estudio, la falta de fiabilidad de la información en muchas de ellas, así como falta de actualización de los datos, que puede desencadenar problemas de seguridad.

Puntos clave:

- Pocas app destinadas a pacientes con cáncer.
- La mayoría están centradas en pacientes con cáncer de mama y piel.
- Pocas app cuyo idioma sea el español.
- Pocas app permiten el seguimiento de los tratamientos y efectos adversos.
- Falta de implicación de profesionales sanitarios en su diseño.
- Falta de actualización.

4.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

4.2.1. Características farmacoterapéuticas de los pacientes

Se incluyeron 51 pacientes (62,7% hombres) con una edad media de 68,7 años (DE= 10,7). El 23,5% vivía solo y ninguno era fumador en el momento actual. El 91,8% de los pacientes presentaron ECOG \leq 1. Los diagnósticos más prevalentes fueron mieloma múltiple (25,5%), cáncer de pulmón no microcítico (23,5%) y carcinoma células renales (21,6%) (Tabla 15). Los ANEOs más frecuentes fueron lenalidomida (29,4%), pazopanib (15,7%) y gefitinib (13,7%) (Tabla 16). El 53,1% eran pacientes *naïve* y el 28% habían recibido quimioterapia oral previa.

Tabla 15. Diagnóstico de los pacientes

TIPO DE NEOPLASIA		
<i>Tipo</i>	<i>frecuencia</i>	<i>porcentaje</i>
Mieloma múltiple	13	25,5%
Cáncer de pulmón no microcítico	12	23,5%
Cáncer de células renales	11	21,6%
Cáncer de próstata	5	9,8%
Cáncer de mama	3	5,9%
Cáncer colorrectal	2	3,9%
Leucemia mieloides crónica	2	3,9%
Síndrome mielodisplásico	2	3,9%
Tumor del estroma gastrointestinal	1	2,0%

Tabla 16. Antineoplásicos orales prescritos

ANTINEOPLÁSICO ORAL		
<i>Tipo</i>	<i>frecuencia</i>	<i>porcentaje</i>
Capecitabina	6	11,8%
Erlotinib	5	9,8%
Gefitinib	7	13,7%
Imatinib	4	7,8%
Pazopanib	8	15,7%
Sunitinib	2	3,9%
Lenalidomida	15	29,4%
Abiraterona	3	5,9%
Enzalutamida	1	2,0%

4.2.1.1. Seguridad de los antineoplásicos orales

La media del número de fármacos concomitantes por paciente fue 5,3 (DE= 2,7). El 47,1% de los pacientes presentaron al menos una interacción (17 pacientes con 1 interacción, 6 pacientes con 2 y 1 paciente con 3). El número total de interacciones identificadas fueron 32. El 50% estaban clasificadas como categoría C, el 15,6% como categoría D y el 34,4% como categoría X.

Todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, siendo los más frecuentes astenia (53% de los pacientes), diarrea (41%), toxicidad cutánea (31%) y náuseas (24%). Estos efectos adversos motivaron la reducción de dosis en el 23,5% de los pacientes. Entre los ANEOs que con más frecuencia redujeron la dosis por efectos adversos fueron: sunitinib (100%), erlotinib (40%), pazopanib (37,5%) y capecitabina (33,3%). En función de la gravedad, el 56,2% de los efectos adversos fueron de grado 1, el 30,8% grado 2, el 12,3% grado 3 y el 0,8% grado 4. En la tabla 17 se muestran la frecuencia y el porcentaje de efectos secundarios por gravedad y tipo.

En cuanto a la toxicidad hematológica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses en cuanto al recuento de neutrófilos ($p=0,001$), leucocitos ($p=0,003$) y plaquetas ($p=0,036$) con pazopanib, sunitinib, lenalidomida y gefitinib.

Tabla 17. Frecuencia y porcentaje de efectos secundarios por tipo y gravedad

EFECTOS ADVERSOS					
Tipo	Grado 1 n	Grado 2 n	Grado 3 n	Grado 4 n	Total
Náuseas	5 (41,7%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)	0 (0%)	12
Vómitos	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0 (0%)	3
Diarrea	11 (52,4%)	8 (38,1%)	2 (9,5%)	0 (0%)	21
HTA	3 (42,9%)	0 (0%)	4 (57,1%)	0 (0%)	7
Hematológicos	1 (11,1%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	9
Astenia	17 (63%)	8 (29,6%)	2 (7,4%)	0 (0%)	27
SPP	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0%)	0 (0%)	7
Cutáneos	12 (75%)	3 (18,8%)	1 (6,3%)	0 (0%)	16

HTA: hipertensión arterial

SPP: eritrodisestesia palmoplantar

Respecto a los PRM, se encontró al menos un PRM en el 72,5% de los pacientes (Tabla 18); los más frecuentes fueron: interacciones clínicas relevantes (39,1%), probabilidad de efectos adversos por falta de alguna medida preventiva (30,4%), incumplimiento del tratamiento (14,5%) y problema de salud insuficientemente tratado (8,7%). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los PRM con la edad ($p=0,045$), número de medicamentos concomitantes ($p=0,002$), ECOG 1 ($p=0,019$) y número de interacciones ($p=0,001$).

Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de los problemas relacionados con la medicación

PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACION (PRM)		
	<i>Tipo</i>	<i>n (porcentaje)</i>
1.	Administración errónea del medicamento	2 (2,9%)
2.	Características personales	0 (0%)
3.	Conservación inadecuada	0 (0%)
4.	Contraindicación	0 (0%)
5.	Dosis, pauta y/o duración no adecuada	2 (2,9%)
6.	Duplicidad	0 (0%)
7.	Errores en la dispensación	0 (0%)
8.	Errores en la prescripción	0 (0%)
9.	Incumplimiento	10 (14,5%)
10.	Interacciones	27 (39,1%)
11.	Otros problemas de salud que afectan al tratamiento	1 (1,4%)
12.	Probabilidad de efectos adversos	21 (30,4%)
13.	Problema de salud insuficientemente tratado	6 (8,7%)

4.2.1.2. Adherencia

La media de adherencia según el cuestionario SMAQ fue del 97,2% [rango 80-100] y según el registro de dispensaciones del 92,9% [rango 61-100]. No se encontró una correlación lineal entre ambas medidas de adherencia ($\rho=0,15$, $p=0,325$). El porcentaje de los pacientes que presentaron una adherencia superior o igual al 90% según el cuestionario SMAQ fue 86% y según el registro de dispensaciones 75,6%. No se encontró asociación entre los pacientes no adherentes con el resto de las variables analizadas.

4.2.1.3. Calidad de vida

Según el cuestionario EORTC QLQ-C30 la media de salud general fue 5,17 (DE= 1,30) y la de calidad de vida 5,3 (DE= 1,32). La media según el EuroQol-5D obtuvo un índice de 0,726 (DE= 0,205). Según la EVA se obtuvo un 66,5 (DE= 20,11). Ambos cuestionarios mostraron correlación estadísticamente significativa ($\rho=0,58$, $p<0,001$).

4.2.1.4. Consumo de recursos

El 7,8% de los pacientes acudió a consultas no programadas al Servicio de Oncología, el 33,3% a urgencias y el 17,6% tuvieron algún ingreso relacionado con el tratamiento durante los 6 meses de seguimiento. No se encontró asociación entre estas variables y el tipo de ANEOs o tumor. En función de los efectos adversos, se encontró una relación estadísticamente significativa entre las visitas no programadas al Servicio de Oncología con los pacientes que presentaron eritrodisestesia palmo-plantar ($p=0,049$).

4.2.2. Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad

En la encuesta realizada, observamos que el 45,1% de los pacientes consultan frecuentemente información médica en internet. Sin embargo, solo el 9,8% de los pacientes considera que la información que encuentra es sencilla de comprender.

Además, el 76,5% tiene smartphone, el 18% tiene instaladas app de salud y el 72,6% utilizaría una app para el seguimiento de su tratamiento si fuera recomendado desde el hospital. Por otro lado, al 39,2% le gustaría comunicarse con su profesional sanitario a través de una app.

Características farmacoterapéuticas de los pacientes con ANEOs que debemos tener en cuenta en el diseño de la app:

Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes en tratamiento con ANEOs son de edad media-avanzada, polimedicados, adherentes, con interacciones medicamentosas, numerosos efectos adversos y que consumen gran cantidad de recursos sanitarios. Asimismo, los resultados de la encuesta reflejaron que los pacientes oncohematológicos muestran un gran interés en la búsqueda de información sobre su salud a través de las TIC, especialmente los smartphone y las app.

Puntos clave:

- Pacientes con numerosas interacciones con su medicación habitual.
- Pacientes con numerosos efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, astenia, toxicidad cutánea e HTA entre los más frecuentes.
- Frecuentes PRM: problemas de salud no tratados, interacciones clínicas relevantes y probabilidad de efectos adversos por falta de alguna medida preventiva.
- Elevado consumo de recursos sanitarios: uno de cada 3 pacientes acudió a urgencias.
- Los pacientes tienen smartphone.
- Los pacientes quieren utilizar app para el seguimiento de su tratamiento.

4.3. DISEÑO DE LAS FUNCIONALIDADES DE LA APLICACIÓN

Una vez analizados los principales problemas relacionados con el tratamiento en estos pacientes, sus intereses y las necesidades no cubiertas por las app disponibles, los integrantes del grupo multidisciplinar definieron las funcionalidades de la app.

En la tabla 19 se muestran los puntos de interés y necesidades que cubre la app en base a las características de este tipo de pacientes y a las funcionalidades de las app disponibles en el mercado.

Los datos analizados pusieron de manifiesto que los pacientes en tratamiento con ANEOs tienen una serie de necesidades relacionadas con el seguimiento de su enfermedad y su tratamiento no cubiertas con las app disponibles.

Por ello, se diseñó una app (e-OncoSalud®) con una serie de funcionalidades que integran toda la información relevante de su tratamiento para fomentar el papel activo de estos pacientes en el control de su enfermedad: agenda para el registro de su actividad, registro de medicación, registro de efectos adversos y biomedidas y un canal de comunicación bidireccional; además de información elaborada por los 5 integrantes del grupo con actualización semestral del contenido.

4.3.1. Objetivo de la app

El objetivo es que la app ayude a los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEOs a mejorar su autocuidado, autonomía y seguridad de su tratamiento, además de permitir el seguimiento farmacoterapéutico por parte de los farmacéuticos.

Mediante el uso de esta plataforma el paciente tiene un canal de comunicación directo y bidireccional con su farmacéutico, sintiéndose totalmente respaldado en la monitorización y seguimiento clínico de su tratamiento.

Tabla 19. Puntos de interés y necesidades que cubre la app en base a las características de los pacientes y a las funcionalidades de las app disponibles.

Variables de interés			Resultados de las características de nuestros pacientes en tratamiento con ANEOs		Resultados de las características de las app disponibles	¿Necesidad cubierta con las apps disponibles?	Estructura y diseño de e-OncoSalud para cubrir las necesidades de los pacientes con ANEOs	
			Tipo	Valor	Número (%)	SI/NO		Funcionalidad
Características de los pacientes en tratamiento con ANEOs	Características demográficas	Idioma	Español	100%	15,10%	NO	Idioma en español	
		Tipo de neoplasia	Hematológica		33,3%	3 (1,8%)	NO	Diseñada de forma que pueda ser adaptada a todos los pacientes con ANEOs independientemente del tipo de neoplasia.
			Pulmón		23,5%	5 (3%)	NO	
			Renal		21,6%	2 (1,2%)	NO	
			Próstata		9,8%	6 (3,6%)	NO	
			Mama		5,9%	39 (23,5%)	SI	
			GIST		5,9%	0 (0%)	NO	
	Seguridad del tratamiento	Medicamentos concomitantes	Media de medicamentos		5,3	10 (6%)*	NO	Incorpora un registro de la medicación para que el paciente pueda tener un plan completo de su tratamiento y el profesional sanitario pueda identificar las interacciones.
			Interacciones		47,1%		NO	
			Interacciones contraindicadas		34,4%		NO	
Efectos adversos		Pacientes con al menos 1 efecto adverso		100,0%	NO		Incorpora un registro de efectos adversos. Se diseñó un algoritmo de ayuda para que en función de la gravedad dé una serie de recomendaciones.	
PRM	Pacientes con al menos 1 PRM		72,5%	NO	Incorpora un apartado de mensajes bidireccionales con el farmacéutico y educación mediante una guía de autocuidados, consejos e información preventiva.			
Adherencia al tratamiento	Adherencia > 90%	SMAQ		86,0%	NP	SI	Incorpora un sistema recordatorio para la toma de la medicación mediante alerta visual y sonora. Además evalúa la adherencia al tratamiento según el registro de las tomas.	
		TPM		75,6%				
Calidad de vida	Cuestionario	EuroQol-5D		0,726	NP	NP	La mejora del manejo de los efectos adversos a través de una monitorización a tiempo real mediante las nuevas tecnologías de la salud mejora la calidad de vida de los pacientes. La app en su apartado de "autocontroles" permite hacer un registro del estado general mediante una escala EVA.	
Características de las app disponibles en el mercado	Revisión y actualización del contenido de las apps	Grado de actualización último año	NP	NP	52,40%	NP	La app se actualiza cada vez que se comercialice un nuevo ANEO, se actualice la Ficha Técnica o según lo consideren los profesionales sanitarios, con una periodicidad máxima de 6 meses.	
	Funcionalidad de la app	Informativa	NP	NP	39,8%	SI	La app tiene 5 funcionalidades: -Agenda: el paciente puede registrar su diario de actividad. -Tratamiento: el paciente puede registrar su tratamiento, con información sobre el mismo -Autocontroles: permite el registro evolutivo de la medicación, autocontroles, biomédidas del paciente y efectos adversos. -Consejos: consejos e información preventiva en relación a la enfermedad y distintos enlaces a páginas de interés. -Mensajes: canal de comunicación bidireccional con el profesional sanitario.	
		Diagnóstica	NP	NP	38,6%	SI		
		Preventiva	NP	NP	28,3%	SI		
		Agendas	NP	NP	9,6%	NO		
		Registro y seguimiento	NP	NP	6,0%	NO		
		Apoyo emocional	NP	NP	5,4%	NO		
	Otros	NP	NP	4,8%	NO			
Validación científica de la app	Desarrollo por organizaciones sanitarias	NP	NP	48,8%	NO	La app ha sido desarrollada por un equipo investigador multidisciplinar integrado por farmacéuticos y médicos con experiencia en el campo de la oncohematología y en el manejo de tecnologías sanitarias.		

*10 apps (6%) estaban orientadas al registro y seguimiento de los tratamientos y efectos adversos para permitir un seguimiento estrecho de los mismos.

EVA: Escala Visual Analógica; GIST: Tumor del estroma gastrointestinal; NP: No procede; PRM: Problemas Relacionados con la Medicación; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; TPM: Tasa de Posesión de la Medicación.

4.3.2. Interlocutores

La app tiene dos interfaces, una para entorno móvil (app) y otra para entorno web.

La interfaz para los farmacéuticos se implantó para entorno web, mientras que la de los pacientes se desarrolló para entorno web y móvil (Android e iOS).

Paciente:

Es el principal interlocutor en el modelo, tanto por su condición de usuario que aporta información, como por su rol de empoderamiento para el que trabaja todo el sistema y el resto de actores. El paciente puede descargarse la aplicación gratuitamente desde Apple Store (iOS) o Play Store (Android). Una vez haya sido dado de alta su usuario por su farmacéutico y autenticado en el sistema, el paciente puede acceder a la aplicación, teniendo así la posibilidad de registrar su tratamiento, controlar las tomas conforme a las pautas asignadas, gestionar sus citas, enviar o recibir mensajes a/de su farmacéutico, almacenar registros evolutivos de su enfermedad a través de autocontroles (biomedidas) y efectos adversos y visualizar contenidos sobre el manejo de los efectos secundarios, entre otros.

El paciente puede acceder al programa tanto desde su smartphone como desde un ordenador o tablet. Con el fin de evitar problemas de memoria en los dispositivos móviles, riesgos de pérdida de información por averías de equipos móviles, conflictos ante un cambio de terminal o de operador y agujeros de riesgo y seguridad, toda la información que introduce el paciente viaja securizada a sus carpetas personales alojadas en un servidor perteneciente a la empresa STRATO. El paciente puede descargarse gratuitamente las actualizaciones del software.

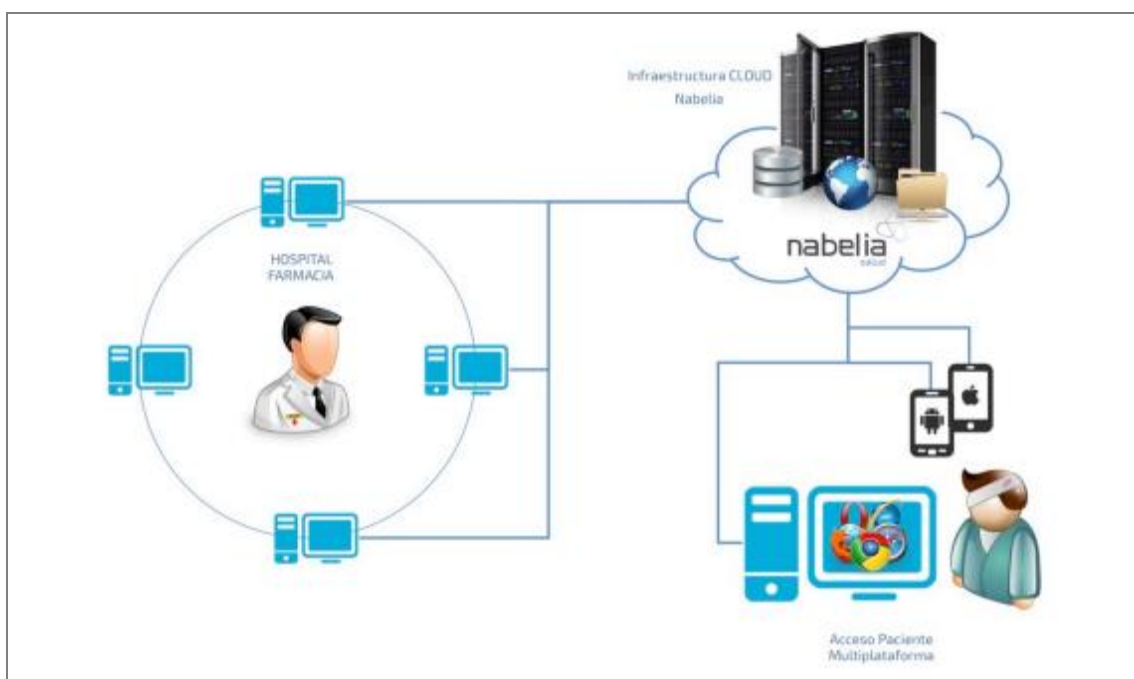
Farmacéutico:

Accede al sistema mediante una interfaz web, donde puede gestionar la cartera de pacientes asignados y tener un control del tratamiento, del evolutivo de la adherencia, de los efectos secundarios y del registro de biomedidas realizado por el paciente; así como permitir una comunicación bidireccional con el mismo.

Soporte Técnico (Call Center):

Tanto el paciente como los profesionales disponen de un *call center* exclusivamente para soporte técnico y funcional de la aplicación en horario de 9:00-14:00 de lunes a viernes. Algunos ejemplos de las cuestiones tecnológicas por las que el paciente dispone del soporte técnico son: olvido de la clave de acceso; adquisición de un nuevo terminal; rotura o pérdida de su teléfono; cambio de versión de iOS o de Android; error en una versión determinada del navegador utilizado, etc. Adicionalmente, el *call center* de Nabelia® podrá participar activamente en la formación inicial.

Figura 8. Mapa de interlocutores y sistemas



4.3.3. Acceso al Sistema

4.3.3.1. Proceso de alta del paciente

El proceso de alta lo realiza el farmacéutico a través del portal web, en un acceso situado en la pantalla inicial que aparece al acceder a la plataforma. Automáticamente se visualiza un formulario donde se solicitan todos los datos necesarios para el registro de un nuevo usuario. Los datos señalados con un asterisco son datos de obligado

registro: nombre y apellidos, fecha de nacimiento, email, teléfono, número de historia y profesional asignado (Figura 9).

Figura 9. Pantalla datos personales del paciente

Datos Personales del Paciente

Paciente

Nombre* <input type="text"/>	1º apellido* <input type="text"/>	2º apellido <input type="text"/>
NIF / NIE <input type="text"/>	Género Masculino ▼	Fecha nac.* <input type="text"/>
Tlfn <input type="text"/>	Móvil* <input type="text"/>	Email* <input type="text"/>
Usuario <input type="text"/>	Dirección <input type="text"/>	CP <input type="text"/>
Población <input type="text"/>	Provincia <input type="text"/>	

Persona de Contacto

Nombre <input type="text"/>	1º apellido <input type="text"/>	2º apellido <input type="text"/>
NIF / NIE <input type="text"/>	Vínculo N/A ▼	Teléfono <input type="text"/>
Móvil <input type="text"/>	Email <input type="text"/>	

Datos asistenciales

Nº historia* <input type="text"/>	Tjta Sanitaria <input type="text"/>	Centro sanitario HOSPITAL GENERAL UNIVERSITA
C. Att Primaria <input type="text"/>	Otro centro asist. <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>		

Contactos Asociados + Nuevo Contacto

Profesional	Teléfono	Email	Especialidad

Guardar

Finalizado el registro, el sistema envía un mensaje al paciente con su usuario y su contraseña.

4.3.3.2. Login

El paciente puede acceder a través de dos vías: descargándose la aplicación en su Smartphone (Figura 10) o accediendo a una URL en el navegador de su ordenador o tablet (Figura 11).

Figura 10. Pantalla inicial para acceder al sistema desde un smartphone

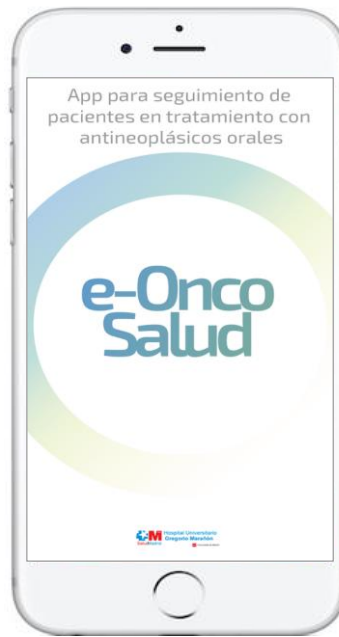
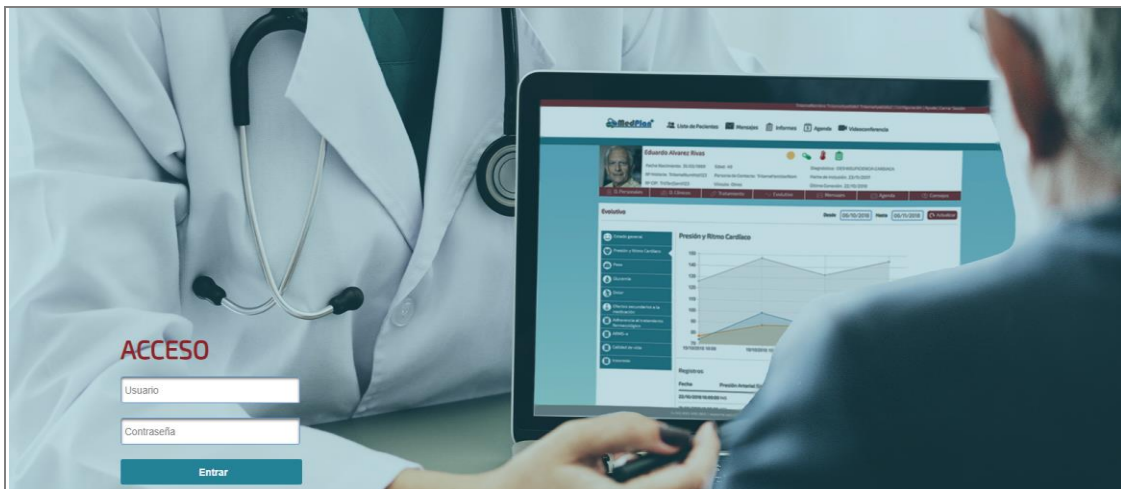


Figura 11. Pantalla inicial para acceder al sistema desde un ordenador o tablet



4.3.4. Datos personales, asistenciales y clínicos

El farmacéutico puede visualizar el listado de pacientes en seguimiento por la app. Los datos personales y asistenciales que se muestran en el listado son:

- Número de historia clínica
- Nombre y apellidos
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Usuario
- Fecha de alta
- Fecha de última actividad
- Icono de alerta, que sólo puede ver el farmacéutico en la web. Este icono aparece cada vez que se produzca uno de los siguientes casos:
 - El paciente ha escrito un mensaje al farmacéutico y está pendiente de leer
 - El paciente ha registrado algún efecto secundario nuevo
 - El paciente se ha saltado alguna toma del medicamento en las últimas 24 horas
 - El paciente ha añadido un nuevo fármaco
 - El paciente tiene una adherencia inferior al 90%

Además, siempre que se produzca uno de los cinco eventos anteriores, e-OncoSalud® envía un correo electrónico al farmacéutico indicando el evento producido y el nombre del paciente.

Los datos personales y asistenciales de un paciente se pueden visualizar tanto por el usuario paciente como por el farmacéutico (Figura 12).

Figura 12. Pantalla datos personales y asistenciales

D. Personales
D. Clínicos
Tratamiento
Evolutivo
Mensajes
Agenda
Consejos

Datos Personales del Paciente

Paciente

Nombre* <input type="text" value="pruebaHGUGM"/>	1º apellido* <input type="text" value="pruebaHGUGM"/>	2º apellido <input type="text"/>
NIF / NIE <input type="text"/>	Género Masculino ▼	Fecha nec.* <input type="text" value="14/05/1984"/>
Tlfn <input type="text"/>	Móvil* <input type="text" value="915867714"/>	Email* <input type="text" value="roberto.collado@salud.madrid.org"/>
Usuario <input type="text" value="prupru09"/>	Dirección <input type="text"/>	CP <input type="text"/>
Población <input type="text"/>	Provincia <input type="text"/>	

Persona de Contacto

Nombre <input type="text"/>	1º apellido <input type="text"/>	2º apellido <input type="text"/>
NIF / NIE <input type="text"/>	Vínculo N/A ▼	Teléfono <input type="text"/>
Móvil <input type="text"/>	Email <input type="text"/>	

Datos asistenciales

Nº historia* <input type="text" value="1234"/>	Tipo Sanitaria <input type="text"/>	Centro sanitario <input type="text" value="HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI"/>
C. Att Primaria <input type="text"/>	Otro centro asist. <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>		

Contactos Asociados Nuevo Contacto

Profesional	Teléfono	Email	Especialidad	
Vicente Escudero Vilaplana	915867714	vicente.escudero@salud.madrid.org	Farmacéutico/a	🗑
Roberto Collado Borrell	915867714	roberto.collado@salud.madrid.org	Farmacéutico/a	🗑

Guardar

Los datos clínicos no son visibles desde el perfil paciente en ningún entorno. Sólo se pueden visualizar por el profesional sanitario (Figura 13) y son los siguientes:

- Problemas activos. Permite incorporar “n” enfermedades adicionales del paciente, comorbilidades. Utiliza la estructura CIE9 más un campo de texto libre.
- Alergias. Establece un campo de texto libre para especificar las alergias.
- Peso. Peso en el momento del registro del paciente. Los registros posteriores de peso se cumplimentan en el autocontrol correspondiente y se visualizan en el evolutivo.

- Tipo de tumor. Lista cerrada con los siguientes valores:
 - Cáncer de próstata
 - Cáncer de colon
 - Cáncer renal
 - Cáncer de pulmón no microcítico
 - Cáncer de mama
 - Leucemia mieloide crónica
 - Leucemia linfoide aguda
 - Tumor neuroendocrino de páncreas
 - Tumor del estroma gastrointestinal
 - Mieloma múltiple
 - Síndrome mielodisplásico
 - Sarcoma de tejidos blandos
- Escala ECOG. Escala del 0 al 4 que varía con la evolución de la enfermedad. Se registra la fecha y el valor numérico.
- Línea de tratamiento. Escala ordinal: primera, segunda, tercera, cuarta y quinta.
- Analítica y resultados de otras pruebas. Se pueden registrar las siguientes variables:
 - Hemoglobina
 - Neutrófilos
 - Plaquetas
 - ALT
 - AST
 - Bilirrubina
 - Filtrado Glomerular

- Interacciones entre fármacos. Formada por cuatro columnas de forma que se puedan dar de alta n interacciones que se representarían como n filas. Las columnas serían:
 - Fecha
 - Medicamento 1: desplegable con los antineoplásicos orales
 - Medicamento 2: todos los medicamentos registrados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
 - Gravedad: Las cuatro opciones correspondientes a la tipificación de las interacciones (C, D, y X)
- Fumador. SI/NO
- Vive solo. SI/NO
- PRM. Es multiselección, debido a que un mismo paciente podría tener más de un PRM. Los valores para el campo PRM son:
 - Administración errónea del medicamento
 - Características personales
 - Conservación inadecuada
 - Contraindicación
 - Dosis, pauta y/o duración no adecuada
 - Duplicidad
 - Errores en la dispensación
 - Errores en la prescripción
 - Incumplimiento
 - Interacciones
 - Probabilidad de efectos adversos
 - Problema de salud insuficientemente tratado

- Consumo de recursos sanitarios. Existen 4 tipos: consulta al médico de atención primaria, consulta al médico especialista, asistencia a urgencias e ingreso. Se podrá elegir el tipo y la fecha del evento.

Figura 13. Pantalla datos clínicos del entorno web

Datos Clínicos

Diagnóstico Principal
 Vive solo
 Peso (Kg)
 Fumador

Tipo de tumor

Problemas activos + Nuevo Registro

Problema activo	Fecha de inicio	Fecha fin	Observaciones
No existen datos			

Anterior Siguinte

Linea de Tratamiento

Escala ECOG

Fecha	Grado
No existen datos	

Anterior Siguinte

Fecha:

 Grado:

Alergias + Añadir

Analítica + Añadir

Fecha	ALT	AST	Bilirrubina	Filtrado Glomerular	Hemoglobina	Neutrófilos	Plaquetas
No existen datos							

Anterior Siguinte

4.3.5. Menú de e-OncoSalud®

El menú de la app e-OncoSalud® consta de 5 módulos (Anexo 4):

4.3.5.1. Agenda

El paciente dispone una agenda para gestionar y visualizar las distintas tomas de los medicamentos registrados en la app (ANEOS y medicamentos concomitantes) y el resto de autocontroles programados. La agenda le indica sus tareas y se alimenta desde 3 fuentes diferentes que segmentan la tipología de los eventos:

- Tratamiento (toma de medicamentos programados).
- Control y seguimiento programado (por ej.: peso y tensión arterial).
- Evento privado (creado por el usuario; por ej.: consultas, analíticas o para planificar la próxima visita).

El paciente dispone de una vista diaria y una vista mensual de su agenda. La vista “mensual” permite diferenciar en modo gráfico los días con eventos marcados, eventos pendientes, el día de hoy, días especiales, etc.

Figura 14. Pantalla módulo agenda. Entorno app

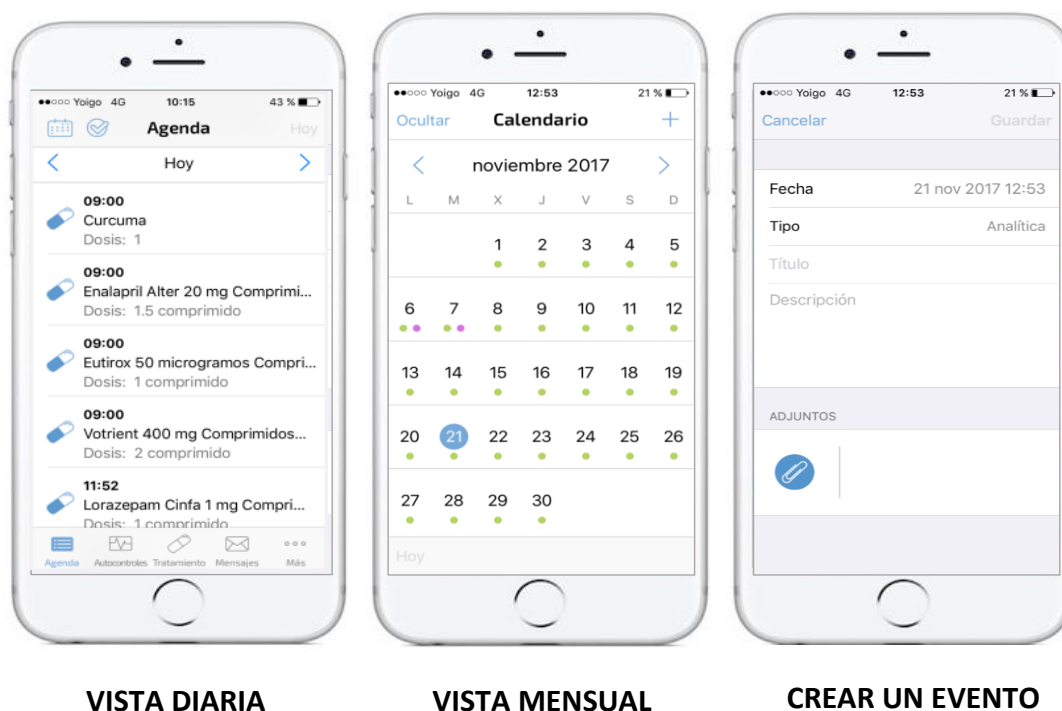


Figura 15. Pantalla módulo agenda. Entorno web

pruebaHGUGM pruebaHGUGM (prupru09)

D. Personales D. Clínicos Tratamiento Evolutivo Mensajes Agenda Consejos

Agenda Validación múltiple Mis eventos Nuevo Evento

Fármaco Evento privado Evolutivo

< > Hoy septiembre 2018 Mes Semana Día

lunes	martes	miércoles	jueves	viernes	sábado	domingo
27	28	29	30	31	1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11 21:00 COSENTYX 150	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

4.3.5.2. Tratamiento

Este apartado contiene en una sola pantalla todo el tratamiento del paciente, no solo los ANEOs. Aparecen tanto los fármacos registrados en la AEMPS como aquellos de campo libre introducidos por el paciente (ej. producto de herbolario). En una vista se puede ver el fármaco, dosis, unidad de medida y frecuencia de toma.

Además, seleccionado el nombre del fármaco o el principio activo, el paciente puede consultar el prospecto del medicamento o información más detallada sobre el mismo.

Tanto el paciente como el farmacéutico pueden introducir nuevos tratamientos, salvo que el farmacéutico bloquee los permisos. Los medicamentos autorizados por la AEMPS se obtienen de una base de datos actualizada a tiempo real. Asimismo, también se pueden añadir medicamentos en campo libre. Al seleccionar el medicamento, existe la posibilidad de ver la siguiente información:

- Nombre comercial.
- Principio activo.

- Dosificación (cantidad, unidad de medida y frecuencia de administración).
- Vía de administración.
- Imagen: sólo se muestra la imagen en caso de que el paciente la introduzca o si está disponible en la página web de la AEMPS.
- Observaciones del facultativo: en las observaciones se puede introducir algún enlace web, condiciones especiales de administración, entre otros.
- Icono “Más información”: mediante un icono de información “(i)”, en los antineoplásicos orales, se podrá visualizar un archivo en formato “pdf” con información detallada sobre el medicamento adaptado a los pacientes.

Registro de un nuevo medicamento

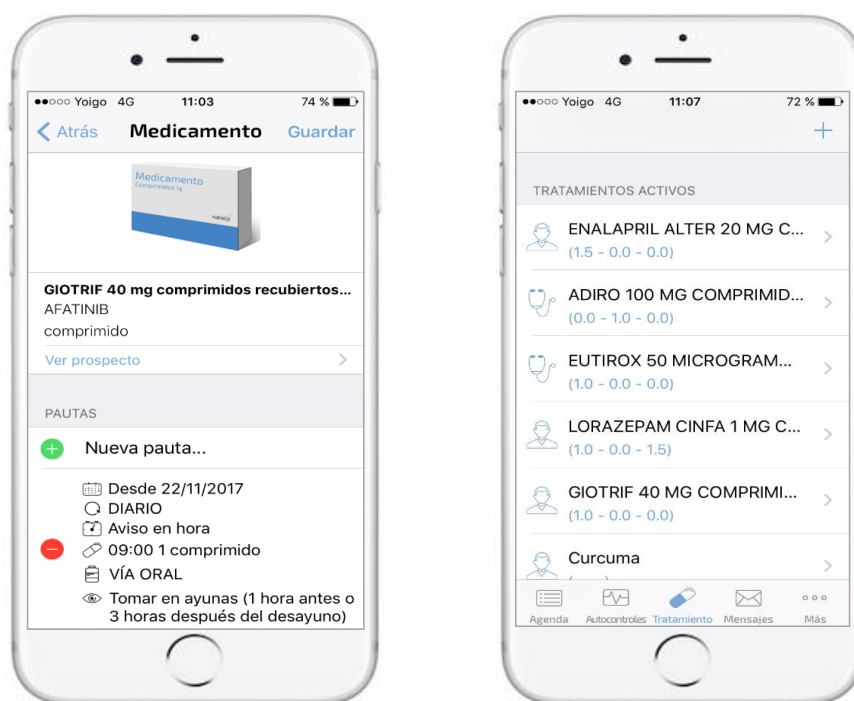
La información necesaria para añadir un nuevo medicamento es:

- Fecha y hora de inicio
- Duración:
 - o Continuo
 - o Durante un nº de días (establecer nº de días)
- Frecuencia:
 - o Diario
 - o Días de la semana (especificar L-M-X-J-V-S-D)
 - o Cada intervalo de días (especificar nº de días entre 1 y 365)
- Vía de administración:
 - o La/s vía/s de administración se muestran automáticamente entre las especificadas del listado de AEMPS.
- Aviso:
 - o En hora
 - o Con antelación

- No avisar
- Observaciones del farmacéutico

Cada tratamiento se puede editar añadiendo o eliminando pautas. Si se elimina un medicamento desde el listado de medicamentos, todas las pautas vigentes para ese medicamento se interrumpirán con la fecha y hora actuales, como fecha y hora de finalización.

Figura 16. Pantalla módulo tratamiento. Entorno app



Tanto el paciente como el farmacéutico pueden seleccionar aquellos fármacos en los que se quiera que salte un aviso para la toma de medicación. Este aviso puede ser activado o desactivado cuando se considere oportuno.

En el entorno web, un icono indica si el tratamiento ha sido añadido por el paciente o el farmacéutico (por ej.: el icono del fonendoscopio indica que el tratamiento ha sido añadido por el profesional sanitario) (Figura 17).

Figura 17. Pantalla módulo tratamiento. Entorno web

Tratamiento				<input type="button" value="Nuevo tratamiento"/> <input type="text" value="Buscar tratamiento"/>	
Tratamientos activos					
Prescrito por	Nombre	Principio activo	Adherencia		
	IDEOS COMPRIMIDOS MASTICABLES (0 - 0 - 1)	CALCIO CARBONATO, COLECALCIFEROL	<div style="width: 50%; background-color: yellow; border: 1px solid gray;"></div>		
	OMEPRAZOL KERN PHARMA 20 mg CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES EFG (0 - 1 - 0)	OMEPRAZOL	<div style="width: 50%; background-color: yellow; border: 1px solid gray;"></div>		
	IMATINIB TEVA 400MG comprimidos recubiertos con pelicula EFG (0 - 1 - 0)	IMATINIB MESILATO	<div style="width: 50%; background-color: yellow; border: 1px solid gray;"></div>		
	LYRICA 75 mg CAPSULAS DURAS (1 - 0 - 0)	PREGABALINA	<div style="width: 50%; background-color: yellow; border: 1px solid gray;"></div>		
	ZALDIAR 37.5 mg/325 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (1 - 0 - 0)	PARACETAMOL, TRAMADOL HIDROCLORURO	<div style="width: 50%; background-color: yellow; border: 1px solid gray;"></div>		
	LORMETAZEPAM CINFA 1 mg COMPRIMIDOS EFG (0 - 0 - 1)	LORMETAZEPAM	<div style="width: 50%; background-color: yellow; border: 1px solid gray;"></div>		
Tratamientos NO activos					
Prescrito por	Nombre	Principio activo	Adherencia		
No existen datos					
				Anterior	Siguiente

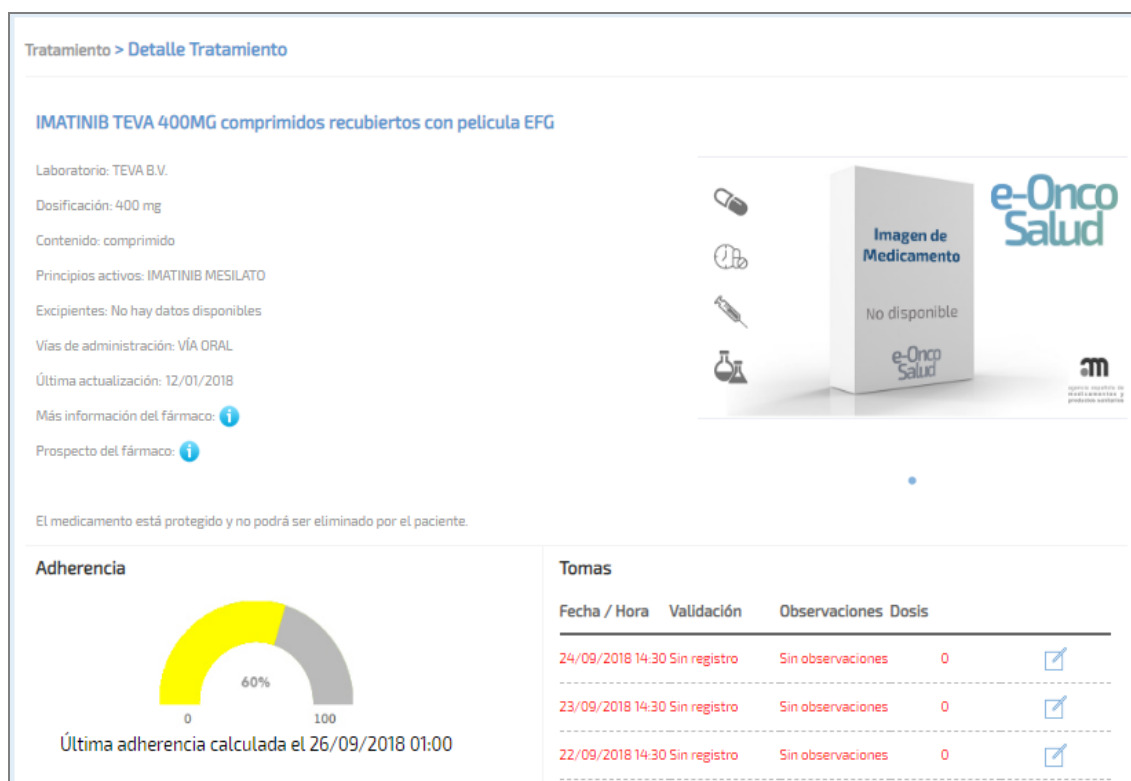
Control de la adherencia

En el módulo de tratamiento del paciente, al seleccionar su tratamiento, se muestran todos los medicamentos, su estado -activo o inactivo-, la fecha de inicio y la posología asociada, sus pautas y dosificación. Junto a cada medicamento, se incorpora también la gráfica que muestra el porcentaje de cumplimiento de la toma programada. El control de la adherencia, por tanto, está basado en tomas registradas como cumplidas frente a las tomas programadas. Adicionalmente, las “tomas fallidas” incorporan el motivo asociado del incumplimiento. El paciente puede validar la toma o indicar que no la ha tomado.

Si se anula la toma (“toma fallida”), se incorpora el motivo por el cual no se ha tomado el medicamento:

- Olvido de tomas
- Información insuficiente de la medicación y/o enfermedad
- Desmotivación
- Efectos adversos o miedo a tenerlos
- Pautas posológicas complejas y/o incómodas o tratamiento complejo
- Otras causas (aportar texto libre)

Figura 18. Pantalla Control de adherencia. Entorno web



4.3.5.3. Autocontroles

Este módulo cuenta con subprogramas que permiten el registro evolutivo de constantes y biomedidas del paciente.

El listado de evolutivos (biomedidas) definidos son los siguientes: peso, tensión arterial y estado general.

4.3.5.4. Biomedidas

Peso

Este control permite el registro del peso por parte del paciente (Figuras 18 y 19).

VARIABLES ASOCIADAS:

- Fecha y hora de control
- Parámetro "Peso":
 - o Numérico de 3 dígitos, con un decimal
- Observaciones: no
- Tabla de datos en web: sí
- Gráfico en web: gráfico de línea
 - o Eje x: Fecha y hora de control
 - o Eje y: Peso

Figura 19. Pantalla evolutivo peso. Modulo autocontroles. Entorno app

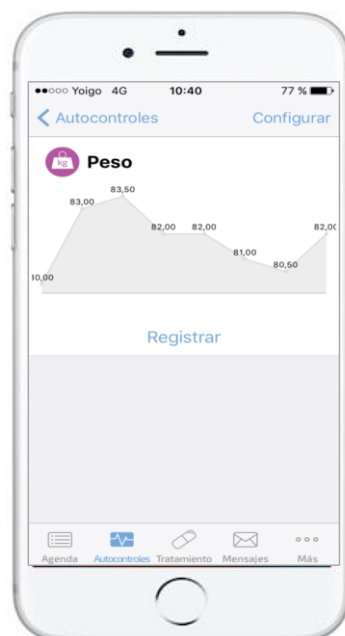
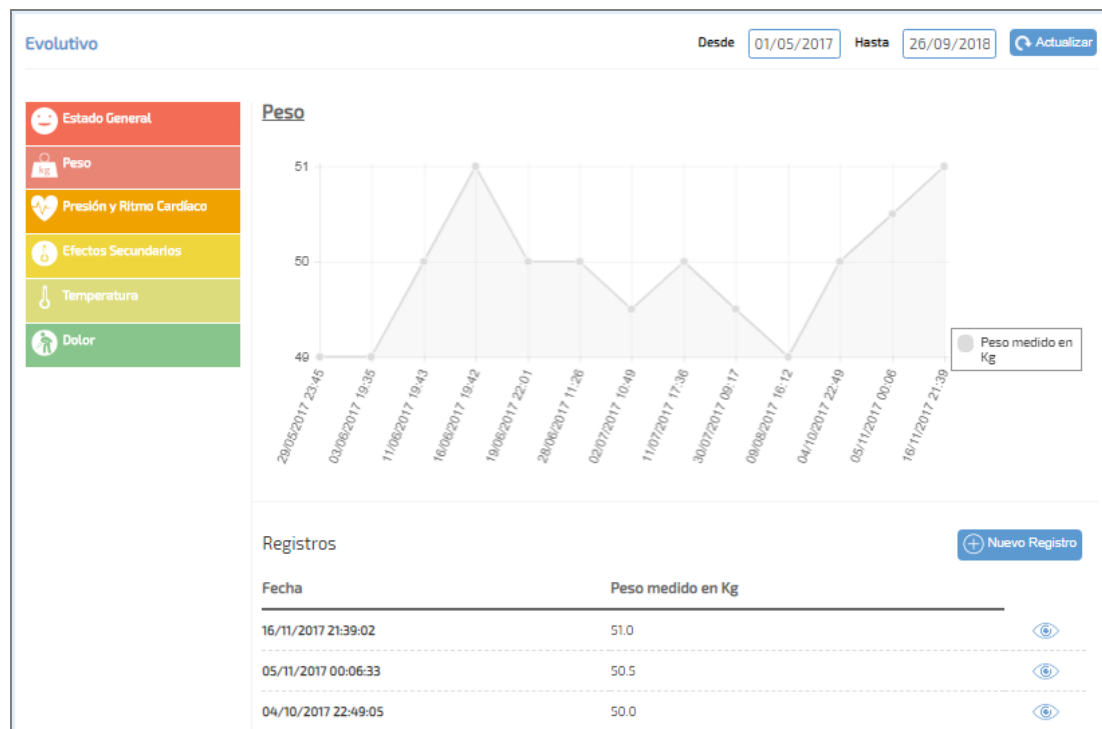


Figura 20. Pantalla evolutivo peso. Modulo autocontroles. Entorno web

Tensión arterial

Este control permite el registro de la presión arterial por parte del paciente (Figuras 18 y 19).

VARIABLES ASOCIADAS:

- Fecha y hora de control
- Parámetro Presión Arterial Sistólica:
 - o Numérico de 3 dígitos, sin decimales
- Parámetro Presión Arterial Diastólica:
 - o Numérico de 3 dígitos, sin decimales
- Tabla de datos en web: sí
- Gráfico en Web: lineal
 - o Eje x: Fecha y hora del control
 - o Eje y: Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica

Figura 21. Pantalla evolutivo tensión arterial. Módulo autocontroles. Entorno app

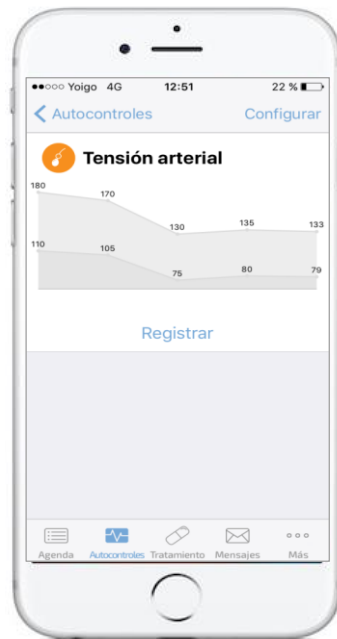
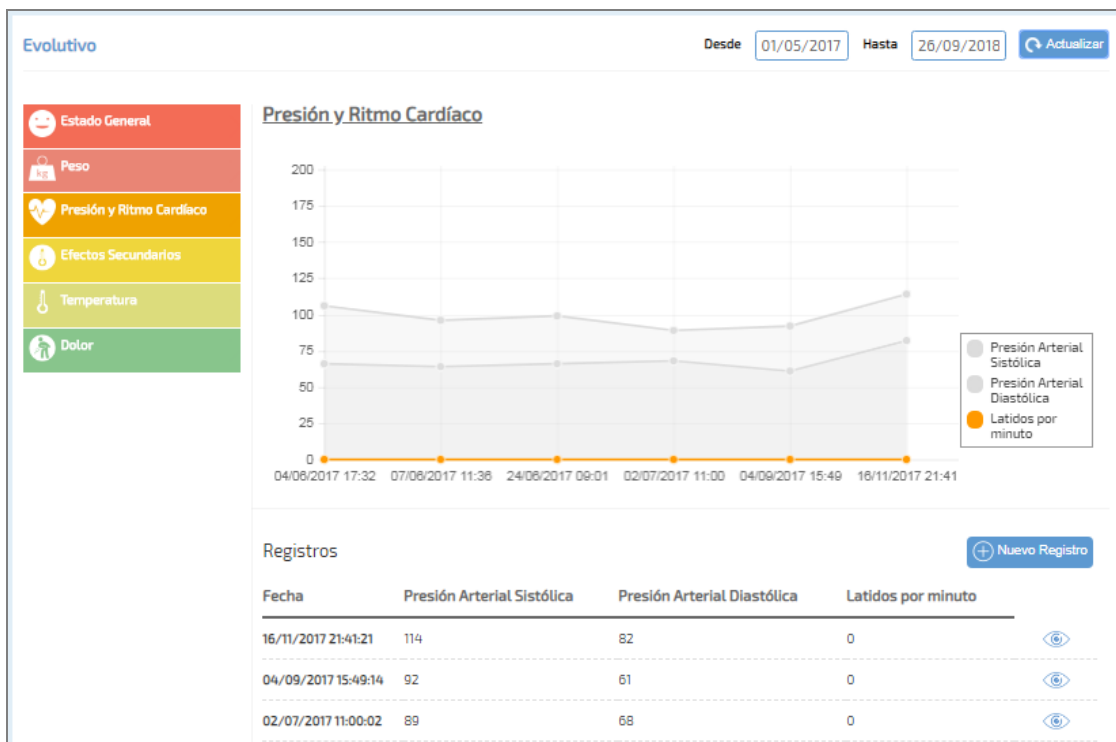


Figura 22. Pantalla evolutivo tensión arterial. Módulo autocontroles. Entorno web



Estado General

Permite al paciente valorar subjetivamente su estado general mediante un *slider* (barra deslizable).

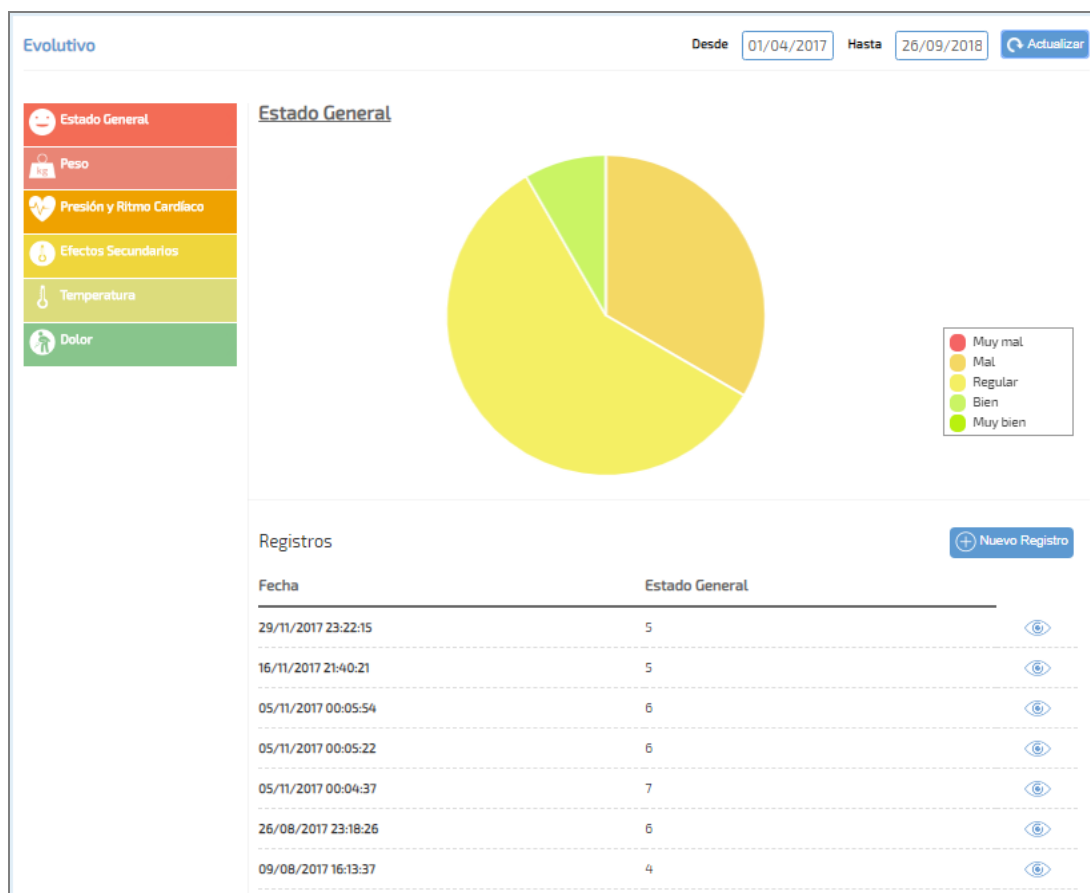
VARIABLES ASOCIADAS:

- Fecha y hora de control
- Parámetro Estado General (VAS): 1-10
- Utilizar emoticono de estado asociado a cada valor
- Observaciones: no
- Tabla de datos en web: sí
- Gráfico en web: gráfico circular

Figura 23. Pantalla evolutivo estado general. Módulo autocontroles. Entorno app



Figura 24. Pantalla evolutivo estado general. Módulo autocontroles. Entorno web



4.3.5.5. Efectos secundarios

Los efectos secundarios se tratan como autocontroles, mediante árboles de decisión. Se han incluido los efectos adversos más frecuentes detectados en el estudio de las características farmacoterapéuticas realizado. Estos efectos adversos tienen un nivel de decisión basado en un algoritmo (Anexo 5). Según el efecto adverso que registre el paciente, el algoritmo muestra una serie de preguntas que según la respuesta que marque, clasifica la gravedad del mismo y emite distintas recomendaciones. Las preguntas están definidas de forma que permitan clasificar la gravedad del efecto adverso según la gravedad del CTCAE (grados 1-4). En diarrea y vómitos, el árbol de decisión funciona en base a un conteo del número de eventos registrados en las últimas 24 horas, y cuando llegue a un número definido de eventos aparecen las diferentes recomendaciones. El listado de efectos adversos y sus algoritmos se muestra a continuación:

Náuseas

Tipo: lista desplegable con opciones:

1. Tengo menos apetito, aunque como más o menos lo mismo que siempre.
2. Como menos desde que inicié el nuevo tratamiento, aunque apenas he bajado de peso.
3. Como menos desde inicié el nuevo tratamiento y he bajado de peso últimamente.

Programado: no (tipo crisis).

El algoritmo, según la opción seleccionada, es el siguiente:

1. Aparece un archivo pdf con consejos sobre su manejo.
2. Aparece el siguiente mensaje: “¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida ni los líquidos?”. Si contesta “sí”; aparece un mensaje de “Acuda a Urgencias”. Si contesta “no”, aparece un mensaje de “Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera”
3. Aparece el siguiente mensaje: “¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida ni los líquidos?”. Si contesta “sí”; aparece un mensaje de “Acuda a Urgencias”. Si contesta “no”, aparece un mensaje de “Póngase en contacto con su médico especialista del hospital. Si no es posible, acuda a Urgencias”.

Vómitos

Tipo: aparece la siguiente pregunta: “Indique cuántos vómitos ha tenido desde la última vez registró este efecto adverso en las últimas 24 horas”.

- Programado: no (tipo crisis)
- Variables asociadas:
 - o Tipo: número entero sin decimales
 - o Valores: valor mínimo input: 1
 - o Valor máximo input: 15

1. Si el paciente registra 1 o 2 vómitos: aparece un archivo pdf con consejos sobre su manejo.
2. Si el paciente registra este efecto adverso entre 3 y 5 veces: aparece el siguiente mensaje: “¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida ni los líquidos?”. Si contesta “sí”; aparece un mensaje de “Acuda a Urgencias”. Si contesta “no”, aparece un mensaje de “Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera”
3. Si registra este efecto adverso 6 veces o más al día, aparece el siguiente mensaje: “Acuda a Urgencias”.

Diarrea

Tipo: aparece la siguiente pregunta: “Indique cuántas deposiciones ha realizado desde la última vez que registró este efecto secundario en las últimas 24 horas” Programado: no (tipo crisis)

- Variables asociadas:
 - o Tipo: número entero
 - o Valores: valor mínimo input: 1
 - o Valor máximo input: 15
 - o Posición decimales: no decimal
- Si el paciente registra este efecto adverso de 1 a 3 veces: aparece un archivo pdf con consejos sobre su manejo.
- Si el paciente registra este efecto adverso entre 4 y 6 veces: aparece el siguiente mensaje: “¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida ni los líquidos, o bien, tiene heces negras, o con pus o sangre?”. Si contesta “sí”; aparece el siguiente mensaje: “Acuda a Urgencias”.

Si la respuesta es “no”; aparece el siguiente mensaje: ¿Está tomando loperamida?

Si la respuesta es que “no”, aparece el mensaje: “Consulte la información clínica que le han facilitado para decidir si puede tomarse 1 capsula de loperamida

después de cada deposición, hasta un máximo de 8 cápsulas al día. Si no mejora en 24 horas, póngase en contacto con su médico de cabecera”. Si la respuesta es que “sí”, aparece el mensaje de “Póngase en contacto con su médico de cabecera”.

- Si registra este efecto adverso 7 veces o más: Aparecerá el siguiente mensaje: “¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida ni los líquidos, o bien, tiene heces negras, o con pus o sangre?”. Si contesta “sí”; aparece un mensaje de “Acuda a Urgencias”. Si contesta “no”, aparece un mensaje de “Póngase en contacto con su médico especialista del hospital. Si no es posible, acuda a Urgencias”.

Cansancio

Tipo: lista desplegable con opciones:

1. Cuando descanso se me quita la cansancio.
2. Aunque descanse, sigo cansando (me cuesta hacer algunas actividades como pasear o hacer la compra).
3. Debido al cansancio, tengo una importante dificultad para algunas actividades del autocuidado personal (como ducharme o vestirme) o importante dificultad respiratoria que no se pasa cuando descanso.

Programado: no (tipo crisis).

El algoritmo, según la opción seleccionada, es el siguiente:

1. Aparece un archivo pdf con consejos sobre su manejo.
2. Aparece el siguiente mensaje: “Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera y coménteselo a su especialista en la próxima revisión en el hospital”.
3. Aparece el siguiente mensaje: “Acuda a Urgencias”.

Fiebre

Tipo: aparece la siguiente pregunta: “Si presenta fiebre, por favor, indique cuál su temperatura (°C)”. “Además, seleccione la opción más aproximada”. Tipo: lista desplegable con opciones:

1. Llevo menos de 24 horas con fiebre y me encuentro bien.
2. Llevo más de 24 horas con fiebre.

Registro de variables: temperatura

Programado: no (tipo crisis)

Variables asociadas:

- Tipo: número entero con decimales
- Unidades: ° C
- Posición decimales: 1 decimal

El algoritmo, según la opción seleccionada, es el siguiente:

1. Aparece el siguiente mensaje: “Consulte la información clínica que le han facilitado para decidir si puede tomarse paracetamol 500 mg cada 8 horas”.
2. Aparece el siguiente mensaje: “¿Ha recibido quimioterapia en las últimas tres semanas, o bien, presenta alguno de los siguientes síntomas: diarrea, vómitos, erupciones en la piel, dificultad respiratoria, tos, confusión o bajo nivel de conciencia, mareos, hipotensión o dolor abdominal o torácico de reciente aparición? Si contesta “sí”; aparece un mensaje de “Acuda a Urgencias”. Si la respuesta es “no”; aparece el siguiente mensaje: “Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera”.

Alteraciones en la piel

Tipo: lista desplegable con opciones:

1. Tengo pequeños cambios en la piel (dermatitis, inflamación, erupción...), pero sin dolor.

2. Tengo cambios en la piel (ampollas, descamación...) con dolor que me limitan algunas actividades como por ejemplo pasear o hacer la compra.
3. Tengo cambios en la piel (ampollas, descamación...) con dolor que me limitan algunas actividades del autocuidado como por ejemplo vestirme o ducharme.

Programado: no (tipo crisis)

El algoritmo, según la opción seleccionada, es el siguiente:

1. Aparece un archivo pdf con consejos sobre su manejo.
2. Aparece el siguiente mensaje: "Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera".
3. Aparece el siguiente mensaje: "Póngase en contacto con su médico especialista del hospital. Si no es posible, acuda a Urgencias".

Otros

Opción de texto libre.

Tipo: aparece la siguiente pregunta: "Por favor, describa su efecto adverso". "Además, seleccione la opción más aproximada". Tipo: lista desplegable con opciones:

1. Este efecto adverso NO me limita en las actividades cotidianas como hacer la compra.
2. Este efecto adverso me limita en las actividades cotidianas como hacer la compra.
3. Este efecto adverso me limita en las actividades de mi autocuidado como ducharme.

Programado: no (tipo crisis).

El algoritmo, según la opción seleccionada, es el siguiente:

2. Aparece el siguiente mensaje: "Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera".

3. Aparece el siguiente mensaje: “Póngase en contacto con su farmacéutico o médico de cabecera

4.3.5.6. Mensajes

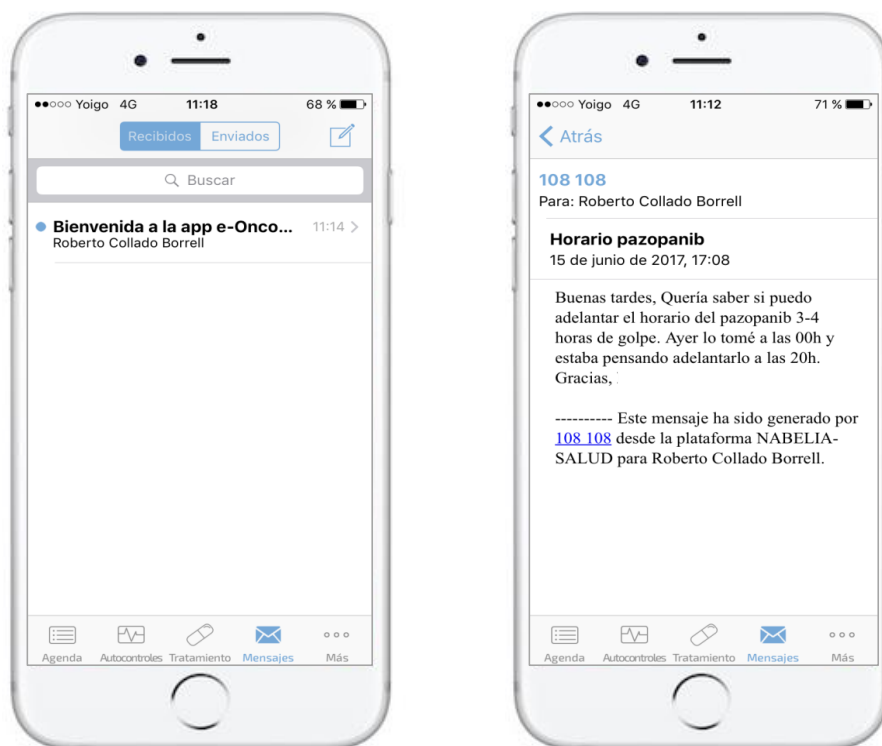
Este módulo incorpora mensajería individualizada bidireccional y envío masivo de mensajes (tanto espontáneos como programados). Estas funcionalidades están disponibles en la plataforma web (perfil facultativo y paciente) y en la app (perfil paciente).

El envío de mensajes individualizados consiste en establecer una vía de comunicación personal a tiempo real entre el paciente y el farmacéutico o farmacéuticos asociado/s como contacto.

Todos los mensajes escritos por los pacientes llegan tanto al correo electrónico del farmacéutico como a la plataforma web en el mismo momento que lo envía. Los mensajes escritos por el farmacéutico (desde la plataforma web) llegan instantáneamente a la app del paciente.

Desde la vista de Mensajes, el paciente puede visualizar los diferentes mensajes, que se dividen en “Recibidos”, que, a su vez, están divididos en “Leídos” y “No leídos”, “Enviados” y “Programados”.

Además de enviar mensajes individualizados, la app e-OncoSalud® puede enviar un mensaje al mismo tiempo a todos los pacientes que el farmacéutico considere, pudiendo, además, seleccionar una fecha determinada de envío.

Figura 25. Pantalla módulo mensajes. Entorno app

4.3.5.7. Consejos

Esta sección es común a todos los pacientes y presenta distintos apartados con información para el paciente (guía de autocuidados, consejos e información preventiva del paciente, enlaces a páginas webs de interés y un manual de uso de la app para versión Android e iOS).

A continuación se detallan las secciones de este módulo:

- Alimentación: documento sobre consejos nutricionales.
- Higiene: documento sobre consejos de higiene y gestión de residuos.
- Síntomas relacionados con su tratamiento: aparece un submenú con los principales efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos (alopecia, alteraciones del gusto, alteraciones en la piel y uñas, cansancio o astenia,

diarrea, efectos emocionales, estreñimiento, infecciones, mucositis, náuseas y vómitos). Al pinchar en cada uno se abre un documento con consejos específicos (Anexos 8-12).

- Enlaces a páginas web de interés: contiene hipervínculos que llevan a una serie de páginas web consideradas de interés para todos los pacientes (común para todos), tanto generales, como específicas de tumores. Estas páginas web incluyen los sellos HONcode y/o WMA, los cuales certifican el cumplimiento de las políticas y mecanismos permanentes de autorregulación que deben tener las páginas de salud. Además, incluye un hipervínculo a la web del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y a la versión web de e-OncoSalud®. Las páginas web son:

- Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- Entorno web de e-OncoSalud®
- Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)
- Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Asociación Española de Afectados por Linfomas, Mielomas y Leucemias (AEAL)
- Fundación Josep Carreras contra la Leucemia
- Federación española de cáncer de Mama
- Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM)
- Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG)

Figura 26. Pantalla módulo consejos. Entorno app

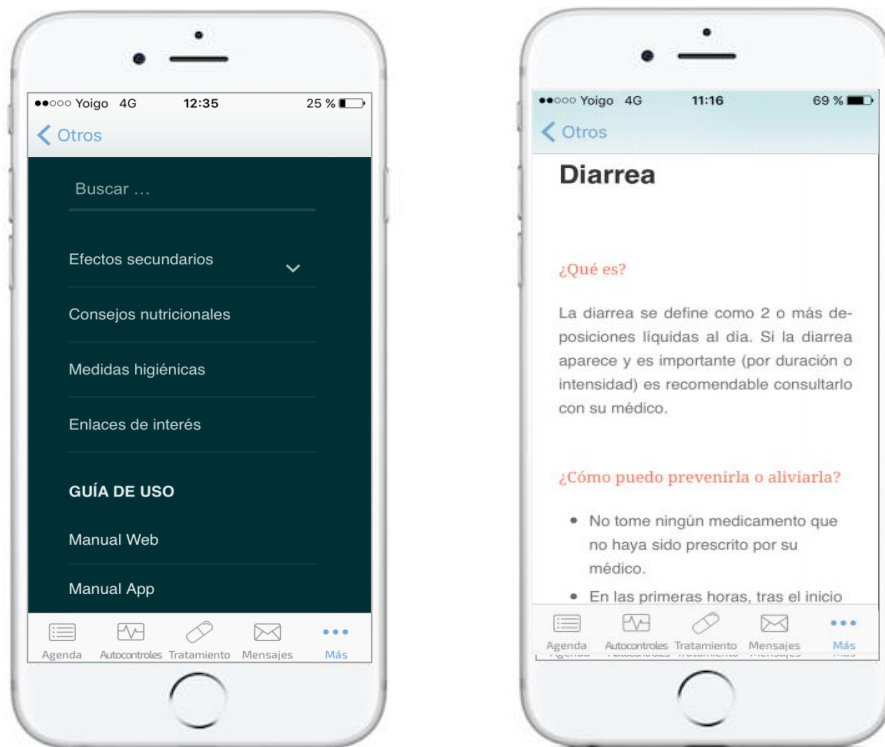
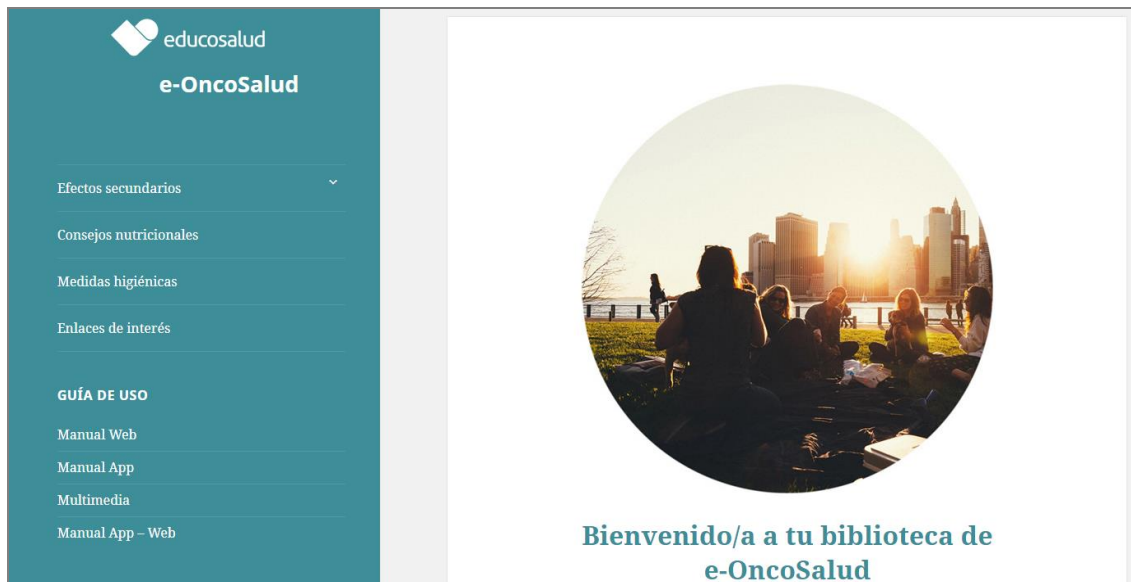


Figura 27. Pantalla principal módulo consejos. Entorno web



4.3.6. Cuadro de mando

El cuadro de mando es la pantalla principal que aparece al acceder a la interfaz web de e-Oncosalud® con el perfil de profesional sanitario (Figura 28). En esta pantalla se visualiza una lista con todos los pacientes que tienen instalada la app.

Desde esta pantalla, el farmacéutico puede disponer de forma automática y a tiempo real de información sobre la actividad de todos los pacientes: adherencia a los tratamientos, registro y control de los efectos adversos, registro de la medicación concomitante, biomedidas registradas por el paciente, mensajes enviados, etc.

Para garantizar el anonimato, todos los pacientes se identifican por un código. Este código está compuesto por tres números: el primero corresponde al hospital al que pertenece (1= Hospital General Universitario Gregorio Marañón). Los otros dos dígitos serán asignados según el orden de inclusión en el estudio.

Figura 28. Pantalla principal cuadro de mandos. Entorno web

Lista de Pacientes					Nuevo paciente <input type="text" value="Buscar paciente"/>					
Nº historia	Nombre	Usuario	Fecha de alta	Última actividad						
152	152 152	1097	14/11/2017	07/02/2018						
153	153 153	1099	15/11/2017	26/02/2018						
154	154 154	1104	17/11/2017	11/06/2018						
155	155 155	1106	17/11/2017	02/12/2017						
156	156 156	1109	23/11/2017	29/06/2018						
157	157 157	1116	01/12/2017	27/06/2018						
159	159 159	1119	04/12/2017	06/12/2017						
160	160 160	1120	11/12/2017	11/12/2017						
161	161 161	1123	20/12/2017	30/01/2019						
162	162 162	1125	22/12/2017	05/03/2018						

En la lista con todos los pacientes aparece la siguiente información:

- Identificador del paciente
- Nombre
- Usuario
- Fecha de alta en el sistema
- Fecha de última actividad
- Indicadores

En esta pantalla aparecen, además, 5 iconos que actúan a modo de indicador/alerta. La tipología de los iconos es:

- “Sobre”: el paciente ha escrito un nuevo mensaje
- “Termómetro”: el paciente ha registrado un nuevo efecto adverso
- “Cápsula”: el paciente ha añadido un nuevo medicamento en el módulo de tratamiento.
- “Mano”: el paciente se ha saltado alguna toma del medicamento
- “Punto rojo”: el paciente tiene una adherencia inferior al 90%

Para controlar el estado de los pacientes, este sistema de alertas se configuró para que se enviara un correo electrónico al farmacéutico cuando se diera alguna de las situaciones mencionadas. Estos iconos desaparecen en el momento en el que el farmacéutico valida la alerta.

Al seleccionar un paciente se accede a su carpeta y por tanto a toda la información que hemos descrito en el apartado anterior. De esta forma, el farmacéutico puede hacer un seguimiento domiciliario, remoto y a tiempo real de todos los pacientes.

4.3.7. Explotación de los datos

Todos los datos que se registren a través de la aplicación o de la web se pueden exportar en formato Excel de forma anonimizada para su posterior análisis.

4.4. IMPLANTACIÓN DE LA APLICACIÓN E-ONCOSALUD® EN PACIENTES REALES

A partir del 23 de mayo de 2017 se comenzó a ofrecer a los pacientes que iniciaban tratamiento con algún ANEO descargarse y utilizar la app. Se ofreció la app a un total de 123 pacientes. Para evaluar el impacto de la app hemos seleccionado el periodo de un año (pacientes que instalaron la app entre el 23 de mayo de 2017 y el 22 de mayo de 2018). Un total de 83 pacientes descargaron la app en este periodo. De éstos, 13 no la utilizaron en ningún momento, por lo que la población total que la utilizó fue de 70 pacientes. Los motivos por los que no utilizaron la app fueron en todos ellos falta de interés y poco manejo de su Smartphone. Los datos que se exponen a continuación hacen referencia los pacientes que la utilizaron. La media de tiempo con la app instalada fue de 20,5 [rango 4,3-51,9] semanas.

4.4.1. Características de los pacientes

Un total de 70 pacientes descargaron y utilizaron la app (50,0% hombres), con una edad media de 58,9 años (DE= 13,1). El 61,4% presentaba al inicio del tratamiento un ECOG= 0, el 37,1% ECOG= 1 y el 1,4% ECOG= 2.

Los diagnósticos más prevalentes fueron: cáncer de próstata (12,9%), hepatocarcinoma (12,9%), cáncer de pulmón no microcítico (10%), mieloma múltiple (8,6%) y cáncer de mama (8,6%) (Tabla 20).

Los ANEOs más frecuentes fueron: sorafenib (17,1%), enzalutamida (10,0%), imatinib (10,0%), pazopanib (8,6%), afatinib (7,1%) y everolimus (7,1%) (Tabla 21). El 48,6% eran pacientes *naïve* y el 32,9% recibieron quimioterapia oral previa. En la Tabla 21 se muestran todos los ANEOs recibidos.

La media del número de medicamentos concomitantes por paciente fue 6,4 (DE= 3,4). El 51,4% de los pacientes presentaron al menos una interacción farmacológica (15 pacientes con 1 interacción, 7 pacientes con 2 interacciones, 4 pacientes con 3 interacciones y 1 paciente con 4 interacciones). El número total de interacciones identificadas fueron 45. El 24,4% estaban clasificadas como categoría C, el 46,7% como categoría D y el 20% como categoría X. Todas las interacciones fueron resueltas en la

consulta de atención farmacéutica al inicio del tratamiento o a lo largo del seguimiento.

Respecto a los PRM, se encontró al menos uno en el 40% de los pacientes. Los más frecuentes fueron: interacciones clínicas relevantes (32,1%), probabilidad de efectos adversos por falta de alguna medida preventiva (28,6%), y técnica de administración errónea (17,9%).

Tabla 20. Diagnósticos de los pacientes que utilizaron e-OncoSalud®

TIPO DE NEOPLASIA		
<i>Tipo</i>	<i>frecuencia</i>	<i>porcentaje</i>
Cáncer de próstata	9	12,9%
Hepatocarcinoma	9	12,9%
Cáncer de pulmón no microcítico	7	10,0%
Mieloma múltiple	6	8,6%
Cáncer de mama	6	8,6%
Cáncer renal	5	7,1%
Melanoma	4	5,7%
Leucemia mieloide crónica	4	5,7%
Tumor del estroma gastrointestinal	4	5,7%
Sarcoma	4	5,7%
Leucemia mieloide aguda	4	5,7%
Leucemia linfática crónica	3	4,3%
Cáncer de ovario	2	2,9%
Cáncer de tiroides	1	1,4%
Enfermedad de injerto contra el huesped	1	1,4%
Tumor neuroendocrino	1	1,4%

Tabla 21. Tipos de antineoplásicos orales recibidos por los pacientes que utilizaron e-OncoSalud®

ANTINEOPLÁSICO ORAL		
<i>Tipo</i>	<i>frecuencia</i>	<i>porcentaje</i>
Sorafenib	12	17,1%
Enzalutamida	7	10,0%
Imatinib	7	10,0%
Pazopanib	6	8,6%
Afatinib	5	7,1%
Everolimus	5	7,1%
Sunitinib	4	5,7%
Dabrafenib	4	5,7%
Ibrutinib	3	4,3%
Lenalidomida	3	4,3%
Talidomida	2	2,9%
Abiraterona	2	2,9%
Olaparib	2	2,9%
Palbociclib	2	2,9%
Crizotinib	1	1,4%
Ruxolitinib	1	1,4%
Pomalidomida	1	1,4%
Dasatinib	1	1,4%
Lenvatinib	1	1,4%

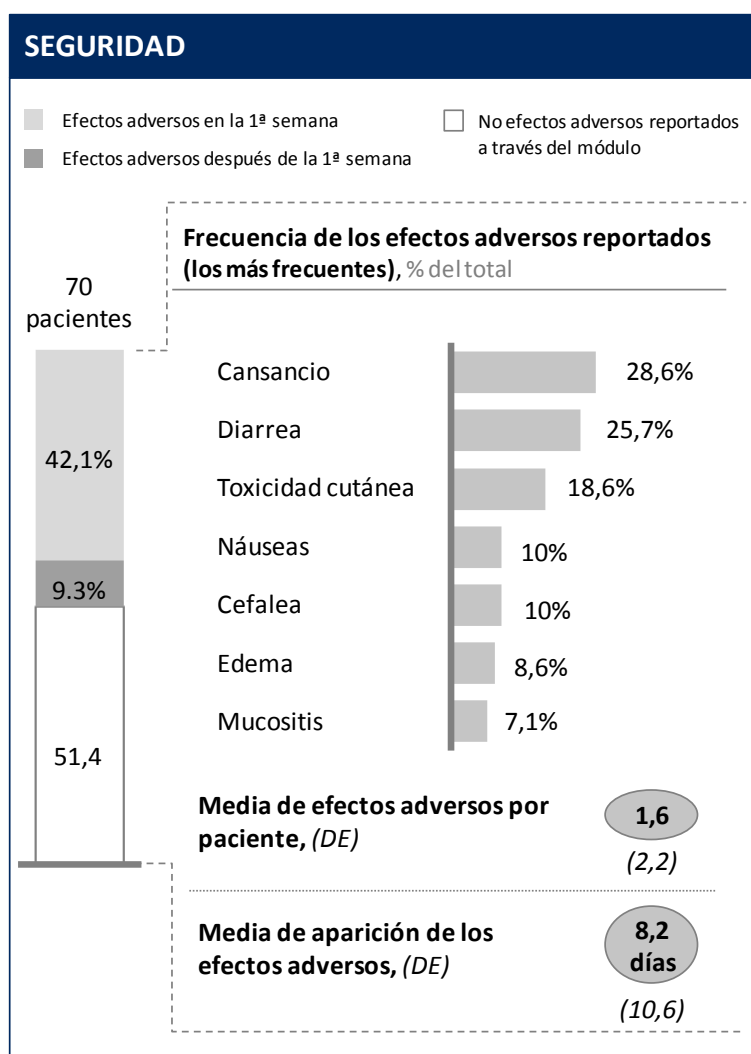
4.4.2. Seguridad

El 48,6% de los pacientes registraron al menos un efecto adverso asociado al tratamiento antineoplásico en el módulo de autocontroles. El total de efectos adversos registrados fue de 113, de los cuales hubo 21 diferentes: cansancio, diarrea, toxicidad cutánea, náuseas, cefalea, edemas, mucositis, vómitos, dolor osteomuscular, estreñimiento, hipertensión arterial, pérdida de apetito, insomnio, pirexia, prurito, neuropatía periférica, disgeusia, mareos, disnea, sofocos y alteraciones visuales.

La media de efectos adversos registrados por paciente fue de 1,6 (DE= 2,2). Los efectos adversos más frecuentes fueron: cansancio (28,6% de pacientes), diarrea (25,7% de pacientes), alteraciones en la piel (18,6% de pacientes), náuseas y cefalea (10,0% de pacientes), edemas (8,6% de pacientes) y mucositis y vómitos (7,1% de pacientes). La media de aparición del primer efecto adverso fue de 8,2 días (DE=10,6). Durante la primera semana de tratamiento, el 42,1% de los pacientes registraron, al menos, un efecto adverso (Figura 29).

Respecto a la gravedad de los efectos adversos, el 17,6% de los pacientes experimentaron efecto adverso de grado 3: diarrea (5,9%), cansancio (2,9%); náuseas (2,9%), HTA (2,9%) y mucositis (2,9%). Ningún paciente experimentó toxicidad de grado 4.

Figura 29. Resultados en seguridad reportados a través de e-OncoSalud®



4.4.3. Comunicación

El 65,7% de los pacientes utilizaron el módulo de mensajería de e-OncoSalud® para comunicarse con los farmacéuticos. Se enviaron 347 mensajes. La media de mensajes por paciente fue de 7,54 mensajes.

Respecto al horario de recepción de mensajes, el 39% de los mensajes se enviaron fuera de la jornada laboral (a partir de las 15 h), el 18% a partir de las 8 de la tarde, el 33% de los mensajes de viernes a domingo y el 16% de los mensajes en fin de semana (sábados y domingos). Todos los mensajes fueron contestados en menos de 3 horas.

En función del tipo de mensaje, el 28,2% se debieron a dudas sobre interacciones y contraindicaciones con la terapia antineoplásica oral, el 16,7% sobre consultas por reacciones adversas al tratamiento y el 23,3% a agradecimientos al trabajo realizado por los farmacéuticos (Tabla 22).

Tabla 22. Clasificación de los mensajes enviados por los pacientes a través de e-OncoSalud®

TIPO DE MENSAJES ENVIADOS		
<i>Tipo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Interacciones y contraindicaciones</i>	98	28,2%
<i>Agradecimientos</i>	81	23,3%
<i>Efectos secundarios</i>	58	16,7%
<i>Aviso de recogida de medicación</i>	40	11,5%
<i>Dosificación y administración de los tratamientos</i>	19	5,5%
<i>Dudas sobre la logística del hospital</i>	9	2,6%
<i>Disponibilidad de otros tratamientos</i>	6	1,7%
<i>Uso terapéutico y eficacia comparativa entre tratamientos</i>	3	0,9%
<i>Resolución de problemas ligados a la app</i>	3	0,9%
<i>Eficacia y/o usos de productos de medicina complementaria</i>	2	0,6%
<i>Sugerencias sobre mejoras en la app</i>	2	0,6%
<i>Otros</i>	26	7,5%
Total	347	100,0%

A continuación se muestra un ejemplo de mensajes enviados en función de cada tipo:

Interacciones y contraindicaciones

“Hola. Me extirparon el bazo y la vesícula hace dos años por lo que al carecer de bazo soy paciente de riesgo y debo llevar al día varias vacunas. ¿Tomando este tratamiento puedo ponerme la vacuna de la gripe? Gracias y un saludo”.

Agradecimientos

“Muchas gracias por ofrecerme la posibilidad de estar en contacto más directo con los profesionales. A los pacientes nos da tranquilidad consultar cualquier problema de forma inmediata.”

Efectos secundarios

“Buenos días, me han salido unas llagas en la lengua hace 3 días que están impidiendo comer bien y son dolorosas. La doctora me dijo que podría suspender everolimus hasta la siguiente consulta y me ajustaría la dosis. Me estoy enjuagando la boca con agua y bicarbonato como me dijeron. Agradecería me aconsejéis como proceder. Gracias”.

Aviso de recogida de medicación

“El Lunes tengo consulta con la hematóloga a las 12h. El medicamento se me agota este mismo lunes. Se lo comentaré a la Doctora para que me dé la receta para una nueva caja y recogerla el mismo lunes. Saludos”.

Dosificación y administración de los tratamientos

“Buenos días. Estoy tomando doxicilina desde hace 2 semanas por toxicidad dérmica por afatinib. ¿Puedo dejar de tomar doxicilina al haber mejorado el acné que me había salido en la cara y, si me vuelve a salir, volver a tomarlo, o ya no me haría efecto? Por otro lado, me han salido unas manchas en la cara interna de ambos brazos y piernas, que he observado que mejoran al hidratar bien la zona. Gracias”.

Dudas sobre la logística del hospital

“La receta la tengo para el día 15 y el viernes 7 tengo consulta. ¿Es posible que ese día pudiera ir a la farmacia? no son 5 días antes sino 7 días antes. Quisiera irme unos días fuera y no estar yendo a recoger el medicamento”.

Disponibilidad de otros tratamientos

“Hola, quería comentarles que ayer pasé por consulta para que me valorasen el estado de las llagas que me ha producido el medicamento. La doctora me confirmó la suspensión de everolimus hasta la mejoría y me recetó lidocaína bucal para aplicarme en las llagas además de la solución de enjuague, pero en la oficina de farmacia me dicen que es una fórmula que hay que preparar con un porcentaje que no figura en la receta y no hay un medicamento como tal. Agradecería me informaran sobre la lidocaína bucal y como puedo conseguirla. Gracias”.

Uso terapéutico y eficacia comparativa entre tratamientos

“Hola. Estoy en farmacia hospitalaria. ¿Te puedo ver un momento? me han cambiado a capecitabina y tengo dudas sobre el tratamiento si pudiera verte ahora un momento. Muchas gracias”.

Resolución de problemas ligados a la app

“Hola, he puesto la medicación en la app y en el caso del ácido acetilsalicílico, al poner cada 2 días y empezar el día 7, el sistema aplica la frecuencia a partir del día 8. No sé si es un error del sistema o que lo estaba poniendo mal”.

Sugerencias sobre mejoras en la app

“Hola. Sería interesante si en los evolutivos incluyerais la temperatura. No siempre, pero a veces pasas por episodios de fiebre tumoral donde tienes temporadas que debes estar más pendiente y de todas formas en mi situación tengo que controlar por si acaso. Uno de mis últimos ingresos fue debido a fiebre. Ya he visto que se puede registrar como efecto secundario, pero creo que sería más interesante como evolutivo. Gracias”.

Eficacia y/o usos de productos de medicina complementaria

“Hola, aunque hemos hablado esta mañana me surge una pregunta; sabes si hay algún producto de herbolario que ayude a bajar el hinchazón de los pies por la retención de líquidos y que no esté contraindicado con crizotinib?”.

Otros

“Buenos días, para tu información y seguimiento te indico que después de los primeros 5 días de tratamiento no he tenido ningún efecto secundario y lo estoy tolerando bien. A ver cómo sigo en los próximos días. Un saludo”.

4.4.4. Consumo de recursos

La utilización de la app e-Oncosalud® ha impactado en los resultados en salud de nuestros pacientes. Durante el periodo de seguimiento, gracias a la utilización de la app, se han derivado a 6 pacientes a su médico de cabecera, a 3 pacientes a urgencias hospitalarias (de los cuales ingresaron 2 pacientes) y se evitaron 4 asistencias a urgencias (Figura 30).

A continuación se detalla el impacto en función del módulo utilizado:

- *Módulo de autocontroles:* a través de las recomendaciones emitidas de forma automática por el módulo de autocontroles, a 2 pacientes se recomendó acudir a urgencias del hospital y a 3 pacientes a su médico de cabecera.

Los motivos por acudir a urgencias fueron por vómitos grado 3 con intolerancia líquidos en una paciente en tratamiento con crizotinib. Desde urgencias fue ingresada con diagnóstico de estenosis esofágica. El otro paciente fue por diarrea grado 3 asociada a afatinib. Le pusieron terapia de soporte, le redujeron la dosis y 6 horas más tarde fue dada de alta.

Por otro lado, en un paciente en tratamiento con pazopanib que registraba su tensión arterial en el módulo de autocontroles, detectamos de forma precoz un aumento de tensión arterial superior al 20% en los 5 primeros días de tratamiento. Le enviamos un mensaje para que acudiera a su médico de cabecera y le prescribieron un enalapril. A los dos días se normalizaron sus niveles de tensión arterial. Durante el tratamiento no ha vuelto a tener una subida de tensión arterial.

- *Módulo de mensajes:* de los mensajes enviados a través de la app, el 16,7% fueron debidos a consultas para el manejo de efectos adversos asociados al ANEOs. Gracias a la mensajería de e-OncoSalud® evitamos que 4 pacientes acudieran a

urgencias. Dos por mucositis grado 2 asociada a everolimus, otro por edemas grado 2 asociado a crizotinib y otro por toxicidad cutánea asociada a afatinib. Tras preguntar los pacientes a través de la app, el farmacéutico se lo comentó al instante a sus respectivos oncólogos quien le informaron de la suspensión de los tratamientos hasta la resolución del cuadro.

Por otro lado, derivamos a un paciente a urgencias por síntomas compatibles con una encefalopatía hepática en un paciente con hepatocarcinoma metastásico en tratamiento con sorafenib.

Figura 30. Impacto de e-Oncosalud® en los resultados en salud

	Número de pacientes	Ejemplos de acciones llevadas a cabo a través de e-Oncosalud®
Derivaciones a URGENCIAS	3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Una paciente en tratamiento con <i>crizotinib</i> presentó vómitos grado 3 junto con intolerancia a líquidos. En urgencias fue diagnosticada de estenosis esofagica como consecuencia de un tumor en el esófago. ▪ Otro paciente presentó diarrea grado 3 asociada a <i>afatinib</i>. Le pusieron terapia de soporte, le redujeron la dosis y 6 horas más tarde fue dada de alta.
Derivaciones al Médico de cabecera	6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En un paciente en tratamiento con <i>pazopanib</i> que registraba su tensión arterial en el módulo de autocontroles, detectamos de forma precoz un aumento de tensión arterial superior al 20% en los 5 primeros días de tratamiento. Le enviamos un mensaje para que acudiera a su médico de cabecera y le prescribieron un enalapril. A los dos días se normalizaron sus niveles de tensión arterial.
URGENCIAS Evitadas	4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos pacientes por mucositis G2 asociada a <i>everolimus</i>. ▪ Un paciente por edemas G2 asociado a <i>crizotinib</i>. ▪ Un paciente por toxicidad cutánea asociada a <i>afatinib</i>. <p>Tras preguntar los pacientes a través de la app, el farmacéutico se lo comentó al instante a sus respectivos oncólogos quien le informaron de la suspensión de los tratamientos hasta la resolución del cuadro</p>

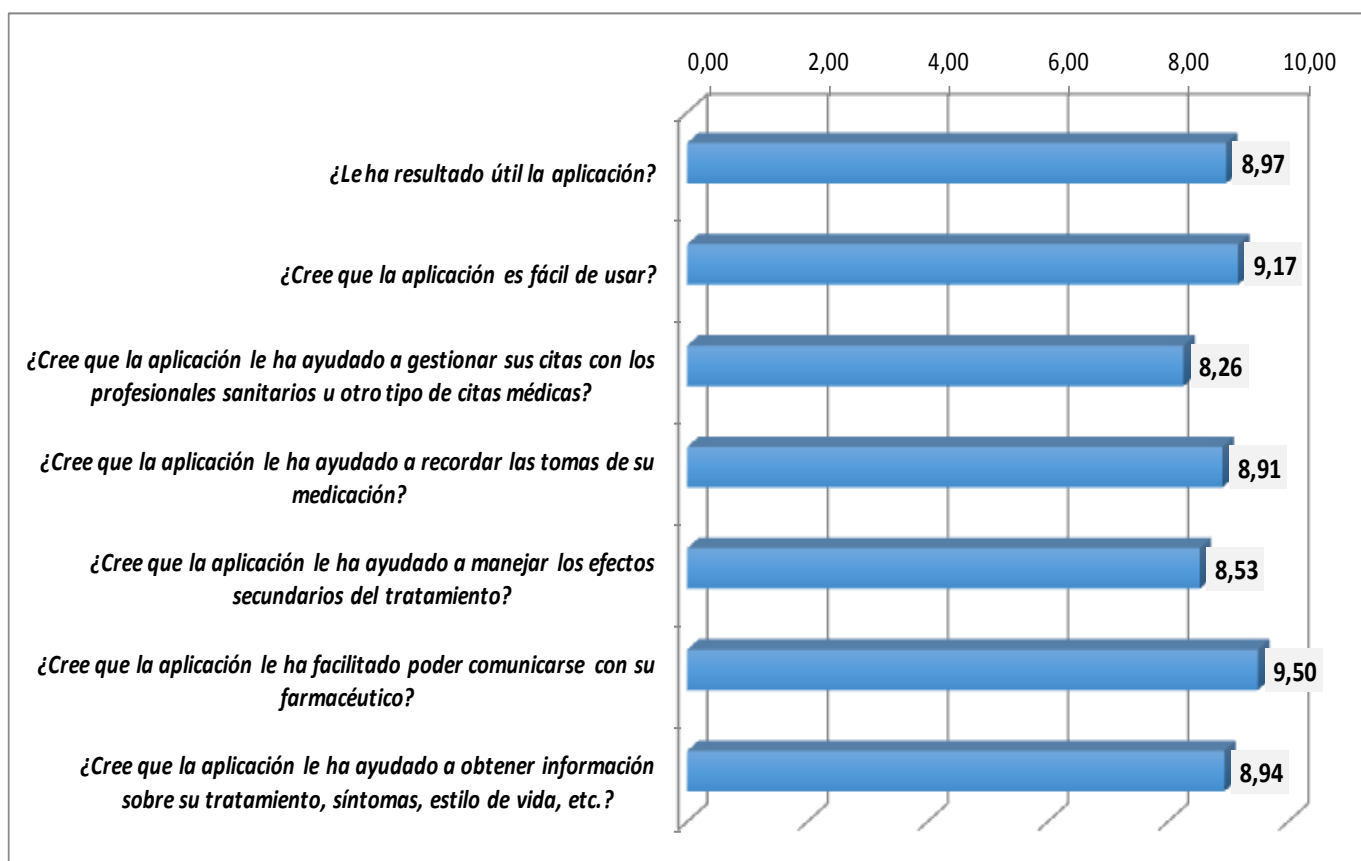
4.4.5. Calidad de la atención recibida

La encuesta de satisfacción obtuvo una puntuación global de 9,03 (DE= 1,38). Los resultados de satisfacción se muestran en la figura 31.

Algunos de los puntos mejor valorados por los pacientes fueron la facilidad para poder comunicarse con el farmacéutico (9,50; DE= 0,93), la facilidad de uso (9,17; DE= 0,47), la utilidad (8,97; DE= 0,49) y la ayuda para obtener información sobre su tratamiento, síntomas y estilo de vida (8,94; DE= 0,57).

Por último, a la pregunta final de *¿Recomendaría la app a otros pacientes?* el 100% de los pacientes respondieron “sí”.

Figura 31. Resultados de la encuesta de satisfacción con e-OncoSalud®



5. DISCUSIÓN

El incremento del número de pacientes en tratamiento con ANEOs y el cambio de perfil de los mismos (más informados; con mayor autonomía; pero con más incertidumbres acerca de su tratamiento, como la correcta administración, manejo de los efectos adversos o interacciones con su medicación habitual) nos llevaron a la búsqueda de nuevas estrategias para mejorar su atención, especialmente en lo referente a su seguimiento domiciliario. En este sentido, las TIC y, en concreto las app, pueden facilitar el seguimiento domiciliario de los pacientes.

Nuestro estudio describe el diseño e implantación de una app para potenciar la comunicación y seguimiento domiciliario de los pacientes oncohematológicos en tratamiento con ANEOs, con el fin de aumentar la seguridad de su tratamiento y calidad de la atención.

Para ello, un equipo de farmacéuticos, oncólogos y hematólogos hemos seguido una serie de etapas para conocer la situación actual de los pacientes en tratamiento con ANEOs y poder diseñar una app *ad hoc* para ellos.

A continuación se procede a discutir los resultados obtenidos en cada una de las etapas.

5.1. APLICACIONES MÓVILES DESTINADAS A PACIENTES CON CÁNCER

A pesar de la multitud de app existentes (en 2015 se estimaba que había de 40.000 mHealth app disponibles), en el estudio únicamente encontramos 166 app destinadas a los pacientes con cáncer. En esta revisión, destaca una distribución desigual en cuanto al tipo de tumor, representando las app diseñadas para los pacientes con cáncer de mama casi una cuarta parte del total. El cáncer de próstata y pulmón representaron un 3,6% cada uno y el cáncer colorrectal un 0,6%. Sin embargo, estos datos no representan a la población real, tal y como se ha mencionado anteriormente².

En cuanto al grado de actualización de las app, sin duda es uno de los factores que más pueden preocupar. Éstas se crean, pero en un porcentaje importante no se mantienen.

En nuestra revisión encontramos que solamente la mitad de las app fueron actualizadas en el último año, mientras que en el 30% la última actualización se realizó hace más de 2 años. En una patología como el cáncer, en constante evolución, es necesaria una actualización continua. Sólo en España, entre los años 2016 y 2017 en el área de la oncohematología, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó 28 nuevos fármacos y 39 indicaciones para fármacos ya aprobados¹⁷⁵. Asimismo, hemos encontrado app referentes al cáncer de mama que, a pesar de estar validadas por profesionales médicos, su contenido estaba obsoleto. Como ejemplo, cabe destacar que algunas de ellas no mencionan nuevas clasificaciones basadas en el receptor HER-2, ni siquiera a los receptores hormonales.

Respecto al idioma, destaca el bajo número de app en español. Solamente el 15,1% de las app estaban en español. Esto podría suponer un problema de acceso para los casi 500 millones de hispanohablantes del mundo¹⁷⁶.

En el estudio se observó que la mayoría de las app estaban orientadas a incrementar el conocimiento general del cáncer. Únicamente 26 (15,7%) app aportaban herramientas individuales de autocontrol, bien a través de agendas o de registros para realizar un seguimiento de sus efectos adversos, tratamiento, etc. Desde hace varios años las herramientas de autocontrol utilizando teléfonos móviles han demostrado ser efectivas en distintas patologías¹¹. Weaver et al. mostraron que un sistema de telemedicina a través de los registros de efectos adversos mediante un teléfono móvil y el asesoramiento sobre el manejo de la toxicidad fue útil para aumentar la seguridad de los pacientes¹⁴⁷. En una revisión bibliográfica se observó que las intervenciones a través de los teléfonos móviles mediante recordatorios y envío de mensajes de texto pueden mejorar los resultados en salud¹⁷⁷.

Gracias a la telemedicina, se ha observado un aumento en la implicación de los pacientes a través de una mayor asistencia a las citas médicas y una mejor comunicación profesional sanitario-paciente. También se han visto beneficios en salud, mediante cambios en el comportamiento, una mejor adherencia y una mejora del control de la enfermedad^{11,145,178,179}. Sin embargo, en una revisión de Bender et al. se observó que solamente un 17,2% de las app proporcionaron herramientas para el

autocuidado y la prevención o detección, porcentaje muy parecido al observado en nuestro análisis¹¹.

Por último, observamos una preocupante falta de fiabilidad de los datos debido al bajo grado de evidencia científica en su contenido, lo que puede suponer un riesgo para la seguridad del paciente. Únicamente la mitad de las aplicaciones se sustentaba bajo una base científica. De éstas, más de una tercera parte estaban relacionadas con fundaciones científicas, y en menor proporción con hospitales, industria farmacéutica y sociedades científicas. Estos resultados obtenidos fueron consistentes con la bibliografía disponible^{11,140}. En una revisión de las app sobre hepatopatías víricas, se observó que sólo en el 56,6% de las mismas había participado alguna organización sanitaria en su desarrollo¹⁸⁰. Pandey et al. en un análisis de las app relacionadas con el cáncer, observaron que solamente el 55,8% de las app proporcionaron datos validados científicamente y había una diferencia en la validez científica entre las destinadas a los profesionales sanitarios y las destinadas a los pacientes¹⁴³.

Varios estudios han alertado sobre la falta de implicación profesional y de evidencia en el desarrollo de las app, aumentando la preocupación acerca de su contenido y pudiendo comprometer la seguridad del paciente^{11,180,181}. Wolf et al. en un estudio sobre las app para la detección de melanoma, encontraron que 3 de cada 4 app clasifican incorrectamente el 30% de los melanomas. Estas app, no sujetas a supervisión médica, podrían retrasar el diagnóstico del melanoma¹⁸².

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTINEOPLASICOS ORALES

5.2.1. Características farmacoterapéuticas de los pacientes

Características de los pacientes

En el estudio, en el que se analizaron un total de 51 pacientes en tratamiento con ANEOs durante más de 6 meses, hemos observado que son pacientes de edad media-avanzada y con una distribución desigual en cuanto al sexo, quizás influenciado por el tipo de tumor analizado. Estos datos concuerdan con los publicados en el informe Las cifras del cáncer en España 2018², en el que se estima que la incidencia de cáncer en España se sitúa alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años. Respecto al tipo de tumor, según cita el informe, los cánceres más frecuentes en España, según el número total de casos, fueron el de mama y colorrectal en mujeres y el de próstata y pulmón en hombres. En cuanto a las neoplasias hematológicas, el mieloma múltiple sigue siendo la mayoritaria. En nuestro estudio, los neoplasias más frecuentes en tratamiento con ANEOs fueron mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma células renales, carcinoma de próstata y cáncer colorectal².

Seguridad de los antineoplásicos orales

En cuanto al perfil de seguridad, varias medidas de resultado fueron analizadas. En primer lugar, se analizaron las interacciones farmacológicas con los medicamentos concomitantes, ya que son uno de los problemas más importantes derivados de su uso. Los pacientes con ANEOs son pacientes de edad avanzada, polimedicados y susceptibles de sufrir interacciones. Además, hay que tener en cuenta que la mayoría de los ANEOs tienen un margen terapéutico estrecho, por lo que las interacciones pueden incrementar su toxicidad o disminuir su concentración hasta márgenes subterapéuticos^{76,78-80}.

Hasta el momento existe limitada evidencia acerca de las interacciones de los medicamentos con ANEOs y la mayoría de los estudios sobre interacciones están

basados en la quimioterapia parenteral⁸⁰. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una media de más de 5 medicamentos concomitantes por paciente, presentando interacciones el 47% de los mismos, datos similares a los obtenidos en la bibliografía^{60,183,184}.

Entre los fármacos con más interacciones encontradas, destacan los inhibidores de la bomba de protones y los *beta*-bloqueantes. Van Leeuwen RW et al. en un estudio realizado en 898 pacientes en tratamiento con ANEOs, encontraron que el 46% estaba expuesto a una potencial interacción y que el 16% estaban consideradas como importantes¹⁸³.

En nuestro estudio destaca que el 35,5% de las interacciones encontradas estaban clasificadas como categoría X, datos superiores a los encontrados por van Leeuwen et al. En un estudio realizado en 126 pacientes en Turquía, se encontró 1,8 interacciones por paciente, de las cuales, el 26% fueron clasificadas como graves, resultado inferior al encontrado en nuestro estudio¹⁸⁴. Por otro lado, respecto a los mecanismos implicados en las interacciones, en una revisión sistemática realizada por Carcelero et al. en 2013 destaca el CYP450 como el principal responsable, puesto que muchos de los ANEOs son sustratos del CYP3A4, siendo los ITK los mayoritarios⁸⁰.

En segundo lugar, se analizaron los efectos adversos. En el estudio destaca que todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, siendo los más frecuentes el cansancio, la diarrea, la toxicidad cutánea, la toxicidad hematológica y las náuseas, datos similares a los descritos en la bibliografía^{185,186}. El cansancio es uno de los efectos adversos más comunes en los pacientes con cáncer, con una frecuencia que varía entre el 20 y el 50% en los pacientes con ANEOs¹⁸⁷. Respecto al grupo terapéutico, los ITK son uno de los grupos de ANEOs que más toxicidad cutánea y diarreas producen¹⁸⁸.

En los ensayos clínicos fase III, entre el 54 y el 89% de los pacientes experimentaron toxicidad cutánea y entre el 20-95% diarreas¹⁸⁸. Sin embargo, en la práctica real, Damyanov et al. en un estudio realizado en 34 pacientes con gefitinib, reportaron toxicidad cutánea en el 29,4% de los pacientes¹⁸⁹.

Entre los ANEOs que más efectos adversos provocaron destaca lenalidomida, seguido de gefitinib, capetibina, pazopanib, abiraterona e imatinib. Butrym et al.¹⁹⁰ en un estudio realizado en 36 pacientes en tratamiento con lenalidomida observaron que el tratamiento fue bien tolerado, encontrando como efecto adverso destacable la toxicidad hematológica de grado 3-4. El 44,4% de los pacientes presentaron neutropenia y el 25% trombocitopenia. Le Bras et al.¹⁹¹ en un estudio realizado en 98 pacientes, reportaron como principal efecto adverso la neutropenia grado 3-4 en el 74% de los pacientes. En otro estudio realizado en 62 pacientes en tratamiento con erlotinib los efectos adversos más frecuentes fueron cansancio (91%) y rash (86%)¹⁹². Respecto a la gravedad, el 20% de nuestros pacientes presentaron toxicidad grado 3-4, datos similares a los encontrados por Huimin et al.¹⁹³ en 98 pacientes en tratamiento con capecitabina. No obstante, en los estudios de aprobación de los ANEOs para el tratamiento del cáncer de células renales los efectos adversos fueron generalmente aceptables, siendo principalmente de grado 1-2¹⁸⁵.

Siguiendo la clasificación del 3º Consenso de Granada, en el que describían los PRM y RNM, observamos que en más de la mitad de los pacientes encontramos al menos un PRM, resultados parecidos a los encontrados por Puts et al.¹¹⁴ que detectaron PRM en el 62,1% de los pacientes con cáncer. Yeoh et al.¹⁹⁴ en un estudio realizado en 294 pacientes con ANEOs, encontraron como PRM más frecuentes las interacciones (36,4% de los pacientes) y los efectos adversos (31,7%), valores que concuerdan con nuestros resultados.

Adherencia

En cuanto a la adherencia, los datos obtenidos muestran unos elevados porcentajes de adherencia, superiores al 90%, valores considerados como óptimos¹¹¹. En nuestro análisis, hemos obtenido unos valores de adherencia, según el cuestionario SMAQ, del 97,2%, superior al del registro de dispensaciones (91,8%), sin obtener ninguna relación entre ambos. Estos datos pueden ser debidos a la subjetividad del cuestionario. Los valores observados muestran disparidad con la mayoría de estudios de adherencia en pacientes con ANEOs. En el estudio ADAGIO, en una muestra de 202 pacientes, se demostró que a los 90 días de tratamiento un tercio de los pacientes no eran

adherentes, y solamente el 14,2% fueron 100% adherentes¹⁰⁸. Sin embargo, el estudio realizado por Olivera-Fernandez et al. en el que analizaron la adherencia de 151 pacientes con ANEOs, observaron una adherencia del 72%, valor por debajo del encontrado en nuestro estudio¹⁰⁹. En este mismo estudio, encontraron que la adherencia estaba influenciada por los efectos adversos. Por otro lado, Efficace et al. reportaron una adherencia del 51% en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib durante más de 3 años¹¹². Hay que considerar que nuestros pacientes sólo llevaban 6 meses en tratamiento, lo que podría justificar la elevada adherencia en comparación con los datos de los estudios presentados.

Calidad de vida

En nuestro estudio los pacientes reportaron un estado de salud bueno, con una media de 5,28 sobre 7 según el cuestionario EORTQLQ-C30 y de 0,726 según el cuestionario EQ-5D. En la bibliografía existen pocos estudios que analicen la calidad de vida en los pacientes en tratamiento con ANEOs. En el ensayo LUX-Lung 1¹⁹⁵, que compara afatinib frente a placebo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico previamente tratados con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, se observó una buena calidad de vida relacionada con la salud en más de 500 pacientes a pesar del tratamiento con el ANEO (EQ-5D: 0,727). Por otro lado, Stein et al.¹⁹⁶ en un estudio multicéntrico, realizado en 5 hospitales del Reino Unido y Holanda, en el incluyeron un total de 75 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, mostraron unos valores parecidos según el cuestionario EQ-5D (0,741). En un estudio fase III, en el que se analizó la calidad de vida en más de 1.000 pacientes con cáncer de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib frente a interferón alfa, se observaron unos valores estadísticamente significativos a favor de imatinib, concluyendo que imatinib mejoraba la calidad de vida relacionada con la salud¹⁹⁷.

Se ha visto que una mejora del manejo de los efectos adversos a través de una monitorización a tiempo real mediante las nuevas tecnologías de la salud mejora la calidad de vida de los pacientes. En una revisión sistemática de los estudios que analizaban el papel de las TIC en la mejora de la calidad de vida en el paciente oncológico, se encontraron 4 estudios. De ellos, 2 demostraron mejorar la calidad de

vida de los pacientes con cáncer a las 12 semanas de uso. La monitorización a tiempo real y el manejo de los síntomas mejoró significativamente la función emocional, el insomnio y los síntomas relacionados con el sistema urinario¹⁹⁸.

Consumo de recursos

Respecto al consumo de recursos, del total de los pacientes analizados, casi la mitad acudieron a urgencias y un 14,6% tuvo algún ingreso relacionado con el tratamiento durante los primeros 6 meses de tratamiento, datos inferiores a los reportados por Ansari et al. en pacientes con sunitinib, en el que el 32% de los pacientes tuvo algún ingreso a causa de la toxicidad¹⁹⁹. Según un estudio realizado en el *Dana-Farber Cancer Institute* se observó que los pacientes en tratamiento con ANEOs tienen más probabilidades de tener ingresos hospitalarios a consecuencia de los efectos adversos. En dicho estudio se demostró que en los pacientes que tuvieron un seguimiento cercano por parte de su profesional sanitario se redujo, de forma significativa, la probabilidad de tener un ingreso hospitalario²⁰⁰. Este dato demuestra la importancia de una correcta atención a los pacientes en tratamiento con ANEOs.

5.2.2. Interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad.

En la encuesta realizada hemos podido comprobar que, al contrario de lo que cabría esperar debido a que el cáncer se asocia a una edad media-avanzada, la mayoría de nuestros pacientes (76,4%) tenían un smartphone, cifra superior a los datos publicados por el ONTSI (70,4%)¹⁴² y Kessel et al. (69,6%)²⁰¹.

Según estos estudios, casi la mitad de la población usa diariamente el móvil para buscar en internet, siendo entre las diferentes opciones, el dispositivo más usado. La inmediatez a la hora de obtener información de todo tipo y en cualquier momento, la facilidad de uso y las posibilidades que puede ofrecer un smartphone, hacen que la búsqueda en internet a través de este dispositivo haya superado al ordenador^{142,148}.

Por otro lado, hemos observado que la salud es un motivo de preocupación para casi la mitad de nuestros pacientes. Tradicionalmente, los pacientes han buscado la

información médica personalmente en los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos y enfermeros). Sin embargo, la expansión y generalización del uso de las TIC ha supuesto un cambio radical a la hora de obtener información sobre la salud y gestionar la enfermedad^{142,148,202}. A pesar de que el profesional sanitario sigue siendo el recurso principal para obtener información de la patología, un 45,1% (55% en el estudio de Lawrence et al.²⁰³) de los pacientes recurrieron a internet para realizar alguna consulta.

Asimismo, según el ONTSI, el 31% de los pacientes consultan en internet antes de acudir a su médico y son más del 45% los que lo hacen después para confirmar el diagnóstico o tratamiento¹⁴². Esto demuestra un creciente interés de los pacientes, que podría suponer un problema debido a la heterogeneidad en la calidad de la información. Internet, sin los conocimientos necesarios, no es la fuente más fiable para buscar información sobre la salud. En nuestro estudio, solo el 9,8% encontraron siempre “sencilla” la información disponible en internet.

Por otro lado, según el ONTSI, el 49% de la población confía en esta fuente para obtener información sobre su enfermedad¹⁴². En este sentido, el profesional sanitario debería tener un papel proactivo a la hora de recomendar las web o app más fiables y adaptarlas para la comprensión del paciente. Según el ONTSI¹⁴², al 38,9% de los pacientes les gustaría que su médico le recomendase dispositivos o app para la gestión de su salud, cifra bastante inferior a la obtenida en nuestro estudio, en el que el 72,6% de nuestros pacientes utilizaría una app si su profesional sanitario se lo recomendase. No obstante, el número de profesionales sanitarios que recomiendan algún tipo de web, dispositivo o app suponen únicamente entre el 10-20%^{142,204}. Estos datos contrastan con la expansión de la mHealth en el cuidado del paciente¹⁵⁶.

Si analizamos los datos reportados en el informe “Los ciudadanos ante la e-Sanidad” en abril de 2016, al 37,3% le gustaría poder comunicarse con su profesional sanitario a través de app o email, datos similares a los reportados en nuestro estudio¹⁴².

5.3. DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE E-ONCOSALUD®

5.3.1. Diseño de e-OncoSalud®

Actualmente, salen al mercado más de 200 app en salud diarias y en los 2 últimos años el número se ha duplicado, superando la cifra de 300.000 app en salud¹⁵⁶. Sin embargo, más del 50% tienen una única funcionalidad, lo que limita su papel en la salud. Está demostrado que la capacidad de hacer un seguimiento real de los pacientes en el manejo de su enfermedad es mayor en app que incluyen varias funciones que en aquellas que simplemente buscan informar y educar¹⁵¹.

Además, se estima que hasta un 90% de los pacientes pierden interés en las app transcurrido el primer mes de uso. Uno de las explicaciones a este hecho es que muchas de ellas no están bien diseñadas y no responden a las necesidades reales de los pacientes¹⁵⁰.

Según datos de la consultora Research2Guidance, los profesionales sanitarios tienen una baja participación en el diseño y desarrollo de app. De hecho, en 2016, solamente habían participado en un 28% de las app. De este porcentaje, únicamente el 14% corresponde a los hospitales²⁰⁵.

Conocer, por tanto, la realidad de los pacientes y comprender qué es lo que quieren se antoja fundamental a la hora de diseñar una app. Por ello, e-OncoSalud® es el resultado de un proyecto multidisciplinar que ha contado con un equipo de especialistas del Servicio de Farmacia, Oncología Médica y Hematología y que se ha diseñado en base a las características de los pacientes en tratamiento con ANEOs y a los puntos de interés y necesidades no cubiertas por las app disponibles.

La metodología utilizada para el diseño de la app se basó en un modelo centrado en el usuario²⁰⁶, con el fin de conocer y comprender las características y necesidades de nuestros pacientes. Aunque no existe una guía con recomendaciones para el diseño de una app, este modelo ha demostrado ser eficaz en otros estudios^{206,207}. Anglada H utilizó esta metodología en su tesis “Diseño e implementación de una aplicación de teléfono móvil para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes crónicos”²⁰⁷. En

ella, se describen los pasos para diseñar una app: análisis de los requerimientos, análisis funcional, desarrollo y fase de validación. Para el análisis de los requerimientos crearon un grupo de trabajo multidisciplinar integrado por médicos y farmacéuticos en el que tras varias reuniones analizaron las necesidades de los pacientes. En este análisis contaron con la participación de un paciente. Una vez analizados los requerimientos, determinaron las funciones de la herramienta. En la bibliografía también se citan otros estudios en los que se describe el diseño de app para pacientes oncológicos. Klasnja et al., para el diseño de la app HealthWeaver Mobile, crearon un grupo focal integrado por 5 pacientes para conocer las características y necesidades de los pacientes²⁰⁶.

En nuestro caso, el diseño fue muy similar al de Anglada H²⁰⁷. El proceso se dividió en varias etapas. Se creó un grupo de trabajo multidisciplinar integrado por médicos y farmacéuticos y se analizaron los requerimientos de los pacientes. En este análisis se realizó una investigación profunda sobre el usuario final y el mercado de las app, con el fin de realizar una app a la medida de nuestros pacientes. A diferencia de la app de Anglada H, en nuestra app, en vez de incluir a un paciente en las reuniones de consenso, se decidió analizar directamente las características de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales y el mercado de las app destinadas a pacientes con cáncer. En el análisis de los pacientes, además, se realizó una encuesta para conocer sus intereses. En base a los resultados obtenidos pudimos diseñar las funcionalidades de e-Oncosalud®.

A nivel funcional está formada por 5 módulos que integran toda la información relevante sobre su tratamiento, con el fin de fomentar su papel activo en el control de la enfermedad y aumentar la seguridad de su tratamiento y calidad de la atención.

1. *Agenda:*

Únicamente el 9,6% de todas las app destinadas al paciente con cáncer presentan esta funcionalidad, siendo uno de los temas de mayor interés dentro de las app la gestión de citas. Leimeister et al., pioneros en evaluar el papel de las TIC en el paciente con cáncer, investigaron cómo algunas características de las TIC, como los

diarios, SMS (servicio de mensajes cortos), correo electrónico y mensajes, pueden usarse para ayudar a los pacientes con cáncer en el manejo de la enfermedad. Los resultados mostraron que el uso de dispositivos móviles ayudó a los pacientes a coordinar sus citas y planes de medicación. Para lograr este objetivo, la función de calendario fue especialmente útil²⁰⁸. Por ello, e-Oncosalud® contiene una agenda, tipo diario de actividad, donde el paciente puede programar distintos eventos (cita con su especialista, con su farmacéutico, analíticas, pruebas de imagen, etc.). Además, contiene un módulo de recordatorios con alertas personalizables tipo push, función ampliamente valorada por más de la mitad de los pacientes.

2. *Tratamiento:*

Este módulo es una herramienta sencilla para la gestión diaria del tratamiento de los pacientes. Aunque actualmente no existe un estudio que analice el registro de los tratamientos oncológicos en una app, sí que se ha analizado en otras áreas médicas. En una revisión se observó que el 30% de las app en salud permitían registrar los medicamentos y analizar su historial²⁰⁹. Este registro puede prevenir las posibles interacciones gracias al seguimiento a tiempo real por el profesional sanitario y así mejorar la seguridad.

Además, la coordinación interprofesional en el hospital o con la asistencia primaria son deficientes en este tipo de tratamientos⁸. Por ello, nuestra app permite registrar toda la medicación del paciente, incluyendo la prescrita por su médico de atención primaria, con detalle del tipo de toma, dosis, unidad de medida, frecuencia, cantidad y foto del fármaco. De esta forma, actúa como un sistema de registro único de medicación entre los distintos niveles asistenciales, lo que puede facilitar la conciliación de la medicación y garantizar una óptima continuidad asistencial.

Asimismo, aunque en nuestro estudio observamos unos valores de adherencia superiores a la media de los tratamientos, una pequeña proporción de pacientes tuvieron una adherencia inferior a la considerada como óptima. En 2013 se publicó una revisión de 160 app cuyo objetivo principal era incrementar la adherencia al

tratamiento mediante el registro de medicación²¹⁰. En el 86,9% de las app se podían fijar alertas para avisar de los horarios de administración. Sin embargo, sólo del 29,4% se podía extraer la información sobre las dosis tomadas y perdidas, y únicamente 5 app estaban conectadas con una base de datos de medicamentos. Por ello, nuestra app está conectada a la base de datos de la AEMPS y además incorpora un sistema recordatorio mediante tipo push en el momento programado de la toma de la medicación. Así, la app también se convierte en un método indirecto más para mejorar la adherencia al tratamiento.

3. *Autocontroles:*

El registro de datos por parte del paciente posiblemente sea la función de las app que tenga un mayor valor añadido en el seguimiento de los pacientes crónicos. Estos datos pueden ser transformados en información valiosa por los profesionales sanitarios y utilizarlos para la toma de decisiones o para ayudar a prevenir y manejar efectos adversos o reducir errores de medicación, mejorando así la atención de los pacientes^{211,212}.

Este registro de datos reportados por el paciente, conocidos como *Patient Reported Outcomes* (PRO), surge con el fin de englobar todos los resultados en salud informados por los pacientes (calidad de vida, estado funcional, estado de salud, satisfacción, etc.) en un solo término²¹³. Se define como cualquier informe del estado de salud de un paciente, que proviene directamente de él y sin interpretación de la respuesta por parte de ningún profesional sanitario o cualquier otra persona²¹⁴. Así, los PRO complementan los datos procedentes de otros resultados clásicos referentes a efectividad y seguridad. Permiten al paciente proporcionar una información subjetiva sobre su proceso o tratamiento y aumentan su protagonismo, lo que contribuye a potenciar la medicina centrada en el paciente²¹³.

No obstante, la realidad es que las app que permiten el registro y seguimiento de los PRO por parte de los profesionales sanitarios son una minoría. Solamente el 6% de las app destinadas al paciente con cáncer disponen de esta funcionalidad. Los

primeros en incorporar el registro de datos en el paciente oncológico fueron los sistemas WHOMS²¹⁵ y ASyMS²¹⁶. Estos sistemas permitían a los pacientes realizar un seguimiento de sus síntomas y la calidad de vida y trasladar esa información a los profesionales sanitarios. En el caso de ASyMS, además, en base a los síntomas registrados, los pacientes podían recibir al instante consejos personalizados para controlar los efectos secundarios de la quimioterapia^{216,217}.

El registro de PRO ha demostrado no sólo mejorar la comunicación y satisfacción de los pacientes, sino también los resultados en salud. En un estudio realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center por Basch et al.²¹⁸ en el que se aleatorizaron 766 pacientes diagnosticados de tumores sólidos a recibir un seguimiento habitual por el oncólogo (grupo control) o un seguimiento a través de tablets u ordenadores donde el propio paciente notificaba sus síntomas (grupo intervención), se demostró que los pacientes del grupo intervención mejoraban de forma significativa su calidad de vida relacionada con la salud (34% vs 18%). Además, se redujo el número de visitas a urgencias (34% vs 41%, $p= 0,02$) y los ingresos hospitalarios (45% vs 49%), aunque éstos no fueron de forma significativa ($p= 0,08$). Los pacientes del grupo intervención estuvieron más tiempo en tratamiento (media: 8,2 vs 6,3 meses, $p= 0,002$) y presentaron mayor supervivencia (5 meses mayor: 31,2 vs 26,0; $p< 0,03$). Aunque el estudio no fue diseñado para conocer las causas de estas diferencias, la notificación de PRO de forma continua por el paciente posiblemente permitió un mejor manejo de los síntomas e identificar progresiones de la enfermedad de forma precoz. Este estudio pone de manifiesto que la notificación continua de PRO ayuda a proporcionar el cuidado adecuado en el momento adecuado a cada paciente.

Por ello, nuestra app contiene un módulo de autocontroles que permite el registro evolutivo de constantes y biomedidas del paciente. Dispone de la siguiente estructura funcional:

- Herramientas de autocontrol para el registro y seguimiento de la actividad diaria y biomedidas: peso, tensión arterial y estado general.
- Registro y seguimiento de efectos adversos: permite registrar los efectos adversos que el paciente presente ofreciendo recomendaciones en función de

la gravedad, lo que podría disminuir las visitas a urgencias en el caso de síntomas leves, ya que estas últimas ocurrieron en un tercio de los pacientes. Las recomendaciones del manejo de los efectos adversos están definidas mediante árboles de decisión. En este módulo, una vez que el paciente registre un efecto adverso, el sistema actúa en base a un algoritmo de decisión que, en función de una serie de preguntas realizadas al paciente, clasifica la gravedad de los efectos adversos y emite diferentes recomendaciones. Estas recomendaciones están basadas en la guía *BC Cancer*²¹⁹ y se centran en el manejo de los efectos adversos detectados en el estudio (cansancio, diarrea, náuseas, vómitos, alteraciones en la piel, fiebre). Además, incorpora un texto libre para el registro de otros efectos adversos.

4. Mensajes:

La comunicación entre profesionales sanitarios y pacientes ha demostrado mejorar el acceso al sistema sanitario, reducir la utilización de recursos sanitarios y mejorar el seguimiento y control de los síntomas de los pacientes^{139,178,206}. Esta comunicación es especialmente importante en el contexto oncológico, en el que el paciente presenta numerosas dudas e incógnitas sobre su enfermedad y tratamiento¹¹.

Ejemplos de ello son las iniciativas CHES²²⁰ y WebChoice²²¹. Por ejemplo, CHES, un sistema web centrado originalmente en el cáncer de mama, permite a los pacientes comunicarse con otros pacientes y profesionales sanitarios y obtener respuestas a preguntas sobre su enfermedad²²⁰. WebChoice, una app destinada a pacientes con cáncer, proporciona enlaces a recursos de salud y foros en los que los pacientes pueden interactuar con otros pacientes y recibir respuestas a sus preguntas por parte del personal de enfermería²²¹. Estas herramientas pueden impactar positivamente en el cuidado de los pacientes. Por ejemplo, un ensayo clínico que analizó el uso del sistema CHES en pacientes con cáncer de mama encontró que el grupo de intervención tenía un mayor conocimiento y participación sobre su enfermedad y sentía un mayor apoyo social²²².

Con esta funcionalidad buscamos crear y fortalecer un nuevo canal de comunicación entre el paciente y el farmacéutico. Actualmente, sólo el 2% de las app disponibles tienen esta funcionalidad. Sin embargo, es una de las más valoradas por los pacientes. Según el informe “Los ciudadanos ante la eSanidad” publicado en abril de 2016, al 37,3% le gustaría poder comunicarse con su profesional sanitario a través de app o correo electrónico¹⁴², datos similares (39,2%) a los reportados en nuestro estudio.

Por ello, e-Oncosalud® contiene un módulo de mensajería que permite la comunicación bidireccional farmacéutico-paciente en cualquier momento y desde cualquier lugar.

5. *Consejos:*

La finalidad informativa de las app, aunque es una de las más frecuentes (aproximadamente un 40% de todas las app destinadas al paciente con cáncer presentan esta funcionalidad), sigue siendo ampliamente demandada y de gran utilidad, siempre y cuando la información sea veraz y contrastada^{11,139,178,206}. Los sistemas CHESS y WebChoice, anteriormente mencionados y el sistema Navigating Cancer²²³, son algunos ejemplos de herramientas que proporcionan a los pacientes acceso a numerosos recursos para obtener información sobre su enfermedad y tratamiento (por ej.: artículos, herramientas de seguimiento de síntomas, foros de discusión y guías clínicas). Estos sistemas han demostrado mejorar la atención y participación de los pacientes en el control de su enfermedad^{11,206,224}.

Por otro lado, según el ONTSI, el 31% de los pacientes consultan en internet antes de acudir a su médico y más del 45% lo hacen después para confirmar el diagnóstico o tratamiento¹⁴². Otras encuestas centradas en el paciente oncológico han demostrado cifras similares, en el que el más del 50% de los pacientes oncológicos busca información en internet sobre su enfermedad y tratamiento después de acudir a su cita con su oncólogo²²⁵. Estos datos, no hacen más que reflejar que el paciente oncológico presenta numerosas incógnitas que pueden suponer un reto para todas las personas implicados en el cuidado del paciente.

Por ello, nuestra app incorpora esta funcionalidad, donde el paciente dispone de una guía de autocuidados, consejos e información preventiva con relación a su tratamiento y distintos enlaces a páginas web de interés. Toda la información que aparece en este módulo ha sido elaborada por profesionales sanitarios, garantizando así la veracidad y calidad de la misma. La información se obtiene a través de un menú estructurado que incorpora textos y/o fotografías y ficheros multimedia.

Además, todos los datos recogidos por la app se envían automáticamente a través de una interfaz web para que los farmacéuticos puedan hacer seguimiento en tiempo real de los pacientes, de forma que se permita un seguimiento farmacoterapéutico domiciliario continuo. Asimismo, también se envía un mensaje al farmacéutico cuando el paciente añade un nuevo medicamento, registra un efecto adverso, envíe un mensaje o presente una adherencia al tratamiento inferior al 90% en la última semana, valor considerado como óptimo según aparece descrito en la bibliografía.

Por tanto, la principal característica de e-OncoSalud® radica en que es una app diseñada a la medida de los pacientes en tratamiento con ANEOs para favorecer la comunicación y seguimiento domiciliario.

Durante los últimos años ha habido un intento de diseñar app para mejorar la atención de los pacientes oncológicos²²⁶⁻²²⁹. Las primeras iniciativas estaban centradas únicamente en aportar información sobre la enfermedad^{206,230}. Después aparecieron app con nuevos módulos para ayudar al manejo y registro de los efectos adversos y diferentes parámetros biológicos, como son la tensión arterial, la temperatura o el dolor. Estas app, además de permitir una monitorización al paciente, permitían hacer un seguimiento por parte del profesional sanitario²³¹. Un ejemplo de ello es la app ²¹⁷ o la app ²²⁹. La app ASyMS, permite a los profesionales sanitarios monitorizar los datos reportados por los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia. Incluye, además, una función para enviar alertas a los profesionales en el caso de que el paciente registre efectos adversos graves y aporta información a medida para su manejo. En cambio, no permite ver al paciente un registro evolutivo de los parámetros registrados²¹⁷. Interaktor es una app diseñada para los pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con radioterapia. Incluye varios módulos con el fin de ayudar

a manejar los posibles síntomas: un módulo informativo, con acceso a páginas web de interés; un módulo que permite registrar los síntomas y visualizar su evolutivo; y un módulo que permite al profesional sanitario monitorizar al paciente debido a que el sistema envía alertas en función de la gravedad del efecto adverso registrado por el paciente. Además, incluye una interfaz web para facilitar el acceso²²⁹.

Estos ejemplos únicamente contienen dos o tres funcionalidades, resultando incompletas para cubrir todas las necesidades que puede presentar un paciente oncológico. Con el fin de abarcar nuevas necesidades no cubiertas para los pacientes, se fueron incorporando otras funcionales, como la función agenda, registro de tratamientos o mensajería. Un ejemplo de este tipo es la app HealthWeaver que permite a los pacientes oncológicos abarcar muchos de los aspectos relacionados con su tratamiento^{206,230}. Incluye 4 módulos: un calendario para gestionar las citas; una funcionalidad para organizar notas, listas, y archivos; un sistema para el seguimiento de síntomas, dolor y bienestar con gráficos automáticos; y un sistema para el registro de tratamiento. Además, HealthWeaver está disponible en versión web para facilitar el acceso a los pacientes^{206,230}. Sin embargo, estos ejemplos no terminan de abarcar en una sola app todos los aspectos que hemos encontrado en nuestro estudio que puede necesitar el paciente oncológico. Únicamente existe publicada en el mercado una iniciativa similar a la nuestra, la app iCancerHealth²²⁶.

iCancerHealth, al igual que e-Oncosalud®, está destinada a pacientes en tratamiento con ANEOs. Incluye 6 módulos: un módulo con consejos, en el que el paciente puede acceder a información sobre su enfermedad y tratamiento; un módulo de mensajería para contactar con su profesional sanitario; un módulo para registrar todos los tratamientos del paciente, con detalle del tipo de toma, dosis, unidad de medida, frecuencia, cantidad. Permite, además exportar los datos y monitorizar la adherencia; un módulo “comunidad” que actúa a modo de foro para compartir sus preocupaciones con pacientes en situación similar a la suya; un módulo tipo calendario en el que el paciente puede registrar sus citas y preparar la consulta; y módulo de autocontroles en el que el paciente puede registrar tanto los efectos adversos que presente como las siguientes biomedidas: peso, tensión arterial y frecuencia cardiaca, temperatura, glucemia, estado general y dieta. Respecto al registro de efectos adversos, se centra

también en los efectos adversos de clase de los ANEOs, como son la diarrea, el estreñimiento, la mucositis, el dolor, la astenia y las náuseas y vómitos²²⁶.

Las únicas diferencias de iCancerHealth respecto a e-Oncosalud® radican en el módulo “comunidad” y en el módulo de autocontroles. En nuestro caso no consideramos incorporar la función de foro para garantizar el anonimato y cumplir con la protección de datos. Respecto al módulo de autocontroles, si bien es cierto que iCancerHealth permite registrar más biomedidas como la glucemia, la dieta y el oxígeno, en el caso del registro de efectos adversos, e-Oncosalud® dispone de un algoritmo de decisión único en el mundo de las app, para que, en función del tipo y de la gravedad del efecto secundario registrado por el paciente, emita recomendaciones personalizadas de forma instantánea.

5.3.2. Implantación de e-OncoSalud®

A pesar de que más de un tercio de los médicos de EEUU afirman que recomendarían una app a sus pacientes, la realidad es que a día de hoy sigue siendo un hecho anecdótico. La falta de pruebas que analicen la eficacia de las app para mejorar los resultados en salud sigue siendo una barrera clave para la adopción de las app por parte de los profesionales sanitarios como parte del tratamiento¹⁵⁴.

La mayoría de los estudios publicados se centran en los usos de las app y las posibilidades que tienen, pero no discuten su efectividad en términos de mejora de resultados de salud. No obstante, su impacto en el tratamiento de enfermedades crónicas está empezando a demostrar resultados, destacando las oportunidades para mejorar los resultados en salud. La mayor evidencia se centra en áreas como la diabetes, parkinson, enfermedad cardiovascular y esclerosis múltiple¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. En el campo de la oncohematología esta evidencia es menor. A pesar de ello, en los últimos años ha habido un aumento en la implantación de app en diferentes programas clínicos que proporcionan una mayor evidencia de su uso en la práctica clínica y que resaltan el impacto positivo que tienen en la adherencia de los tratamientos y seguridad de los mismos, y en la comunicación profesional sanitario-paciente, entre otros^{155,226,227,232,233}.

En nuestro estudio, durante la implantación hemos visto una gran acogida por parte de nuestros pacientes. Más de un 80% utilizaron la app, siendo el 15,7%, únicamente, los pacientes los que no la utilizaron. Los motivos fueron en todos ellos falta de interés y poco manejo de su smartphone, datos similares a otros estudios que analizan el potencial de las app destinadas a pacientes oncológicos^{227,228,232}.

Características demográficas

La media de edad de los pacientes que descargaron y utilizaron la app fue de 58,9 años, con una distribución equitativa en cuanto al sexo. Esta media de edad se corresponde con la media del paciente oncológico en España y es similar a la del resto de estudios que analizan las app destinadas a estos pacientes^{226,228,232,234}. Si echamos la vista atrás, parece inimaginable que un paciente con esta edad pudiera utilizar una app para el seguimiento de su tratamiento. En la encuesta que realizamos para conocer los intereses de nuestros pacientes respecto al uso de app vimos que más del 75% de nuestros pacientes tiene un smartphone y el 73% utilizaría una app si su profesional sanitario se lo recomendase. Estos datos revelan una realidad, y es que la tecnología funciona y está para quedarse. En el estudio que analizó la app iCancerHealth²²⁶, aproximadamente la mitad de los pacientes eran mayores de 60 años. En la app Interaktor²²⁹, la media de edad fue ligeramente mayor. Aunque este caso la app solo está destinada a pacientes con cáncer de próstata en el que la media de edad de los pacientes es una de las mayores entre los distintos tumores.

Seguridad

En nuestro estudio, el 48,6% de los pacientes utilizaron el módulo de autocontroles para registrar algún efecto adverso, de los cuales, casi la mitad de ellos lo registró durante la primera semana de tratamiento. Este dato es muy importante, ya que gracias a la atención prestada por la app cubrimos una necesidad en estos pacientes y posiblemente hayamos podido mejorar la seguridad de su tratamiento. La rápida detección de los efectos adversos y su manejo ha demostrado mejorar la seguridad de los pacientes y promover una mejor relación profesional sanitario-paciente,

favoreciendo la satisfacción de los mismos^{226,232}. Carlson et al., en un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de pulmón, demostraron que la detección rápida de alteraciones psicosociales podía ayudar a los profesionales sanitarios a identificar los pacientes de mayor riesgo e intervenir para evitar el desarrollo de crisis, sobre todo en aquellos pacientes con mayor carga sintomática²³⁵.

Los efectos adversos más frecuentes que reportaron los pacientes en nuestro estudio fueron los típicos descritos con un ANEO: astenia, diarrea, alteraciones en la piel, náuseas y vómitos. Al disponer del algoritmo de actuación, los pacientes pudieron manejar estos síntomas desde su domicilio. Se ha visto que las app, gracias a su ubicuidad, pueden favorecer el manejo de los efectos adversos de forma domiciliaria^{224,236,237}. En un estudio realizado por Weaver et al. en 26 pacientes con cáncer de mama y colorrectal en tratamiento con capecitabina, en los que investigaron la dosis, toxicidad y la atención percibida, se demostró que era posible para un paciente, desde su domicilio, optimizar con seguridad la dosis de la capecitabina a través de una app mediante el registro de efectos adversos. En ocho pacientes la dosis de capecitabina fue reducida²³⁸.

En un estudio que analizaba el papel de un ASyMS en la monitorización domiciliar de los síntomas de los pacientes en tratamiento con quimioterapia tales como náuseas, vómitos, mucositis, diarrea y síndrome palmo-plantar se observó que los pacientes se sintieron seguros con la monitorización a tiempo real y que estaban participando de manera efectiva en su propia gestión de la atención²¹⁶. En otro estudio realizado en 355 pacientes con cáncer de mama con linfedema se demostró que las intervenciones a través de una app mejoraron significativamente el dolor, la sensibilidad, el número de síntomas de linfedema y la angustia por los síntomas²³⁹.

En una app destinada a pacientes con carcinoma nasofaríngeo en tratamiento con quimio-radioterapia, compuesta por tres módulos, uno de ellos de consejos, se demostró que su uso disminuyó las complicaciones asociadas al tratamiento: la incidencia de mucositis, xerostomía, dificultad para abrir la boca y la congestión nasal fue menor en el grupo de pacientes que utilizó la app (67 pacientes) frente a los que no la utilizaron (65 pacientes)²³³.

En un ensayo clínico realizado en 76 pacientes con cáncer de mama, analizaron el impacto de una app (ILOVEBREAST) en la reducción de los efectos adversos, en la mejora del estado psicológico y en la adherencia al tratamiento. Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 a realizar seguimiento a través de la app (grupo intervención) o seguimiento tradicional (grupo control). ILOVEBREAST es una app basada en un juego tipo avatar diseñada con el objetivo de empoderar al paciente y disminuir los efectos adversos. Los resultados mostraron que el uso de la app se asoció con una mejor calidad de vida ($p=0,1$), mayor adherencia ($p<0,01$) y menor número de efectos adversos, como las náuseas, fatiga, síndrome mano-pie y pérdida de cabello. Aunque la mayoría de ellos no lograron demostrar diferencias significativas, la incidencia de fatiga grado 3 fue significativamente menor en los pacientes que utilizaron la app (1 vs 13; $p=0,02$)²²⁷.

Este registro y manejo de la toxicidad no solo han demostrado mejorar la seguridad de los pacientes, sino que también ha demostrado impactar en su calidad de vida y supervivencia. Además del estudio de Basch et al. mencionado anteriormente, en el que el registro de los PRO mejoró la supervivencia de los pacientes, en otro estudio que analizaba una app para el seguimiento de pacientes con cáncer de pulmón, se observó que el registro y seguimiento de los síntomas y el posterior manejo por parte de su oncólogo mejoró la calidad de vida y la supervivencia global en 7 meses. Según los autores del estudio, esta mejora se debió a la detección temprana de los efectos adversos, complicaciones y signos o síntomas de progresión²⁴⁰.

Comunicación

Durante el periodo de estudio, dos tercios de los pacientes utilizaron el módulo de mensajería para comunicarse con el farmacéutico. La mayoría de los mensajes fueron debidos a interacciones con su tratamiento, dudas sobre el manejo de los efectos adversos y sobre la correcta administración de su tratamiento. Este porcentaje es ligeramente superior al analizado con la app WebChoice, en la que un 61% de los pacientes utilizaron el módulo de mensajería para contactar con su enfermera²³⁷.

Respecto a los mensajes, no hemos encontrado publicado en la bibliografía ningún estudio que analice el tipo de mensajes a través de una app entre los pacientes y profesionales sanitarios. Este hecho no es de extrañar si atendemos al porcentaje de sistemas electrónicos destinados a pacientes oncológicos que incorporan módulos de mensajería. En una revisión publicada recientemente se observó que solamente 6 de ellos (15%) incorporaban esta modalidad¹⁵⁵. Aunque varios estudios han mostrado que esta funcionalidad es ampliamente valorada por los pacientes, su complejidad y mantenimiento hace que sea tan limitada^{155,225,226,241}.

Consumo de recursos

Se ha demostrado que las TIC, y en concreto las plataformas basadas en dispositivos móviles, tienen un impacto positivo en los resultados en salud^{11,148,218,236}. Estas herramientas están demostrando una mejora en el manejo de diferentes patologías, con resultados que muestran una reducción de complicaciones y de ingresos hospitalarios. Por ejemplo, un estudio que analizó el uso de mensajes de texto entre pacientes con diabetes encontró una disminución significativa en el nivel de HbA1c, mejoró la adherencia a la medicación y disminuyó las visitas a urgencias²⁴². Otro estudio evaluó el impacto de la telemonitorización domiciliaria en pacientes con insuficiencia cardíaca y demostró una mejora significativa en los resultados de salud de los pacientes¹²⁴.

Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que demuestre que las app destinadas a pacientes oncológicos disminuyan las visitas a urgencias o los ingresos hospitalarios. A pesar de no tener un grupo para demostrar que nuestra app mejora el consumo de recursos, a través de e-Oncosalud® hemos evitado asistencias a urgencias, derivado a pacientes a su médico de atención primaria o a urgencias y, como consecuencia del problema identificado con la app, algunos pacientes incluso tuvieron que ser ingresados.

Calidad de la atención recibida

El cáncer es una de las enfermedades con mayor impacto para los pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento. El hecho de disponer de un medio para comunicarse con los profesionales sanitarios los 365 días del año transmite a los pacientes una gran tranquilidad y confianza. Así nos lo han transmitido en numerosos mensajes que han enviado a través de la app. Algunos ejemplos son:

- ✓ *“Muchas gracias por ofrecerme la posibilidad de estar en contacto más directo con los profesionales. A los pacientes nos da tranquilidad consultar cualquier problema de forma inmediata”.*
- ✓ *“Como paciente os diré que me da mucha confianza y tranquilidad teneros "al otro lado" de la app y con tanta rapidez y eficacia”.*
- ✓ *“Muchas gracias por el seguimiento. Vuestra labor aporta una gran tranquilidad”.*
- ✓ *“Quería felicitarles por el desarrollo de esta aplicación y darles las gracias por el servicio prestado a través de ella. En mi opinión, ha sido de gran utilidad y ayuda durante el transcurso del tratamiento, y ojalá este tipo de aplicaciones se implementara en otros tratamientos oncológicos”.*

Antes de la creación de e-OncoSalud®, estos pacientes eran atendidos durante el horario laboral. Sin embargo, gracias a la app estamos ayudando a los pacientes cuando más dificultades tienen para contactar con el sistema sanitario y están más desamparados; y es que un 39% de las consultas respondidas a través de e-OncoSalud® se realizaron a partir de la 15:00 h y el 33% los fines de semana.

Por otro lado, las recomendaciones individualizadas emitidas por la app en el registro de efectos adversos y la comunicación a través de los mensajes pueden gestionar problemas de salud evitando que el paciente se desplace al hospital (urgencias o consultas), lo que redundará en una mejor calidad de vida. Durante el periodo de seguimiento hemos evitado 4 visitas a urgencias.

Todo ello se refleja en los resultados de la encuesta realizada a estos pacientes para conocer la satisfacción global con e-OncoSalud®. Esta encuesta se diseñó a medida para el presente estudio en base a otras experiencias previas publicadas.

Los resultados mostraron un elevado grado de satisfacción con la mayoría de los aspectos cuestionados. Aquellos mejor valorados fueron la facilidad para poder comunicarse con el farmacéutico desde cualquier lugar, tener registrado el tratamiento con sistema de aviso de las tomas, la inmediatez de la respuesta por parte del farmacéutico y la facilidad de uso. Además, el 100% de los pacientes recomendarían la app. Estos datos fueron similares al resto de estudios que analizaron la satisfacción de los pacientes oncológicos con el uso de app. Hee et al., para evaluar la satisfacción de la app ILOVEBREAST, realizaron una encuesta compuesta por 8 preguntas que incluía cuestiones como la facilidad de uso, ayuda a la toma de la medicación y si recomendaría la app a otras personas. Los resultados mejor valorados por los pacientes fueron la facilidad para obtener información y para manejar los efectos adversos. Sin embargo, a diferencia de nuestra app, la facilidad de uso fue uno de los aspectos menos valorados, posiblemente debido a que se trata de una app basada en un juego tipo avatar²²⁷. Berry et al., en la evaluación de la app iCancerHealth, observaron que los aspectos mejor valorados por los pacientes fueron la facilidad para comunicarse con el profesional sanitario y el registro y monitorización de los efectos adversos²²⁶.

Los aspectos menos valorados fueron el poder manejar desde el domicilio los efectos secundarios asociados al tratamiento, con puntuación de 8,53 sobre 10, y el soporte para poder gestionar las citas con el profesional sanitario, con una puntuación de 8,26 sobre 10. No obstante, el algoritmo está limitado a los efectos adversos más frecuentes descritos en la literatura y no siempre se pueden manejar desde el domicilio. Además, la app no emite citas con el profesional sanitario, sino que el módulo de la agenda consiste en un calendario en el que el paciente puede anotar sus citas.

Con todo ello, la satisfacción global de los pacientes con e-OncoSalud® fue muy elevada, con una puntuación final de 9 sobre 10. Este valor podría suponer un sesgo de aceptabilidad social, tal y como hace referencia Armando PN²⁴³ en su Tesis “Desarrollo y validación de cuestionarios de satisfacción de pacientes con los servicios esenciales de atención farmacéutica en farmacias comunitarias”. No obstante, para intentar paliar este sesgo, nuestra encuesta fue anónima.

5.4. DESAFÍOS EN EL DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE E-ONCOSALUD®

En su diseño, desarrollo e implantación, hemos tenido que superar una serie de desafíos:

- 1) Financiación. Desarrollar una app supone una inversión económica importante. Según un estudio publicado por Research2Guidance, elaborado entre 2.400 participantes del sector (desarrolladores y profesionales), el coste medio para desarrollar una app de salud estaría 400.000 dólares²⁴⁴. Es importante convencer a los gestores de la importancia de financiar este tipo de proyectos. Sin embargo, existen fórmulas que nos pueden ayudar en este aspecto, como la colaboración con la industria farmacéutica, la Universidad a través de proyectos de investigación o la participación en convocatorias públicas o privadas²⁴⁵. En nuestro caso, el proyecto fue financiado a través de un Proyecto de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III.
- 2) Cronograma. Diseñar y desarrollar un app es un proceso que lleva tiempo. Es importante tener en cuenta que para diseñar y desarrollar una app hay que seguir una serie de pasos: analizar la población diana, buscar financiación, diseñar el contenido, buscar un desarrollador y, finalmente, validarla. En nuestro caso, tardamos un año en poder implantar la app en nuestros pacientes.
- 3) Necesidades. Uno de los problemas de la gran cantidad de app que hay en el mercado es que muchas han sido desarrolladas por organizaciones que no están en contacto directo con los pacientes y no conocen sus necesidades reales. A ello hay que sumarle que los desarrolladores normalmente parten de modelos o app previamente definidas. Por ello, es importante centrar los esfuerzos en crear una aplicación que resulte útil para el paciente. Para el desarrollo de nuestra app, además de hacer un análisis de las app ya existentes, hemos realizado un estudio en nuestros pacientes para identificar los problemas más comunes del tratamiento con ANEOs. Posteriormente, hemos

definido los puntos en los que la app les podría resultar útil a los pacientes para mejorar su autonomía y calidad de vida y seguridad sobre la terapia.

- 4) Validación. La validación de una app por parte de los farmacéuticos, previa a la implantación, ha sido un proceso fundamental. En nuestro caso, debido a la complejidad de la app, con complejos algoritmos, módulo de mensajería y numerosos tratamientos, en este proceso invertimos mucho tiempo, llegando a revisar 6 versiones antes del producto final. Este proceso abarca desde las pruebas de producto y funcionalidades, hasta la detección de fallos en la app²⁴⁶. Normalmente, el desarrollador se encarga de analizar los errores, pero en el desarrollo de software siempre hay posibilidad de fallos. Es importante definir quién se va a encargar de este proceso. Por otro lado, es importante analizar la usabilidad de la app.
- 5) Adaptación al nuevo circuito de atención al paciente. La incorporación de app en la atención al paciente supone una inversión de tiempo. Antes de la creación de e-OncoSalud®, nuestros pacientes eran atendidos durante el horario laboral. Sin embargo, gracias a la app estamos ayudando a los pacientes cuando más dificultades tienen para contactar con el sistema sanitario y están más desamparados; y es que un 39% de las consultas respondidas a través de e-OncoSalud® se realizaron a partir de la 15:00 h y el 33% los fines de semana.

5.5. LIMITACIONES DEL PROYECTO

- Existen técnicas de tipo cualitativo, como las entrevistas o grupos de discusión, que permiten conocer en profundidad las percepciones de los pacientes y no se han tenido en cuenta en este proyecto. Sin embargo, el análisis de las características de los pacientes, el análisis de las app y la encuesta realizada son un tipo de investigación cuantitativa que permite obtener una gran cantidad de información extrapolable de forma objetiva.
- Uno de los inconvenientes que podríamos pensar es el conocimiento y uso de estas tecnologías en pacientes de edad avanzada, en los cuales puede ser escaso. Sin embargo, más del 75% de nuestros pacientes tiene un smartphone y casi 3 de cada 4 pacientes utilizaría una app si su profesional sanitario se lo recomendase.
- No se analizaron los motivos por lo que los pacientes no aceptaron el uso de la app, lo que nos habría aportado más información sobre su grado de aceptación.
- Para la evaluación de la satisfacción no utilizamos un cuestionario validado debido a que no existe un cuestionario único y validado para evaluar la satisfacción de los pacientes con las app. Por ello, la encuesta se diseñó a medida para el presente estudio en base a otras experiencias previas publicadas.

6. CONCLUSIONES

1. El incremento en el número de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales y el cambio de perfil de los mismos (más informados y con mayor autonomía, pero con numerosos problemas relacionados con la medicación) hacen necesario la búsqueda de nuevas estrategias para mejorar su atención. En este sentido, las tecnologías de la información y comunicación y, en concreto las aplicaciones móviles, pueden facilitar el seguimiento domiciliario de los pacientes.
2. A pesar de la multitud de aplicaciones móviles disponibles, el número de aplicaciones destinadas a los pacientes con cáncer es limitado. La mayoría tienen más de una finalidad, siendo la informativa y diagnóstica las más frecuentes. Sin embargo, sólo una pequeña proporción están orientadas al registro y seguimiento de los tratamientos y efectos adversos. Asimismo, existe una falta de fiabilidad y actualización de la información en muchas de ellas.
3. e-OncoSalud® es una aplicación móvil, resultado de un proyecto multidisciplinar que ha contado con un equipo de especialistas del Servicio de Farmacia, Oncología Médica y Hematología, que se ha diseñado en base a las necesidades y características de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales.
4. e-OncoSalud® ha facilitado el registro y manejo de los efectos adversos. El 48,6% de los pacientes registraron al menos un efecto adverso asociado al tratamiento antineoplásico, de los cuales el 42,1% lo hizo durante la primera semana de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron: cansancio, diarrea, alteraciones en la piel y náuseas.
5. e-OncoSalud® ha facilitado un uso más eficiente de los recursos sanitarios disponibles, evitando desplazamientos al hospital, tanto a consultas como a urgencias.

6. e-OncoSalud® ha favorecido la comunicación paciente-farmacéutico. La mayoría de los mensajes recibidos fueron debidos a incompatibilidades con su tratamiento habitual, dudas sobre el manejo de los efectos secundarios y la correcta administración de su tratamiento.
7. La satisfacción de los pacientes con e-OncoSalud® fue elevada, con una satisfacción global de 9,03 puntos sobre 10. Los aspectos mejor valorados fueron la facilidad para poder comunicarse con el farmacéutico, la facilidad de uso, la utilidad y la ayuda para obtener información sobre su tratamiento, síntomas y estilo de vida.
8. El diseño de una aplicación móvil es un proceso paulatino, que requiere seguir una serie de pasos, como analizar la población diana y el mercado disponible, consensuar y diseñar el contenido y, finalmente, validarla. Por lo tanto, este proyecto ofrece una metodología para el diseño e implantación de una app que puede ser fácilmente exportada a otros Servicios de Farmacia Hospitalaria.

7. ANEXOS

Anexo 1. Cuaderno de Recogida de Datos para el análisis de las características de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales

Cuaderno de Recogida de Datos: proyecto e-OncoSalud

Fecha de inclusión: ___ / ___ / ____

ID: SEXO: H / M	Fecha nacimiento: ___/___/___ ECOG (0-4): 0 1 2 3 4 (Ver Anexo 1)	Fumador: SI/NO Vive solo: SI / NO
----------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

ANALÍTICA	Hb (g/dl)	NEUTROS (x10 ⁶ cel/L)	LEUCOS (x10 ⁶ cel/L)	PLAQUETAS (x10 ⁶ cel/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	BIL (mg/dl)	FG (MDRD-4)
Fecha i: ___/___/___								
Fecha 6m: ___/___/___								

PRM	Nº
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
TOTAL	

ANEO: Capecitabina Erlotinib Gefitinib Imatinib Pazopanib Sunitinib Lenalidomida DOSIS i: _____ DOSIS 6m: _____ Frec i: _____ Frec 6m: _____ Fecha i: ___/___/___	Línea tto.: 1 2 3 _____ QT oral 5.Mama previa: Si No	Tipo tumor: 1.Renal 2.LMC 3.Pulmonar 4.Colo-retal 5.Mama 6.Mieloma M.	OTROS FÁRMACOS (P.A) _____ _____ _____ _____ _____ TOTAL: _____	INTERACCIONES Tipo (C, D,X) _____ _____ _____ _____ _____ C:_____ D:_____ X:_____
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EFECTOS ADVERSOS: gravedad según CTCAE v.4 (1-4)	
1.	NÁUSEAS 1 2 3 4
2.	VÓMITOS 1 2 3 4
3.	DIARREA 1 2 3 4
4.	HTA 1 2 3 4
5.	HEMATOLÓGICOS 1 2 3 4
6.	FATIGA 1 2 3 4
7.	SÍNDROME PALMO-PLANTAR 1 2 3 4
8.	CUTÁNEOS 1 2 3 4
9.	OTROS _____ 1 2 3 4

ADHERENCIA		
SMAQ	SI / NO	___%
REGISTRO DE DISPENSACIONES	SI / NO	___%
CONSUMO DE RECURSOS		
TIPO	MOTIVO	

Tipo: 1= visitas no programadas a Oncología; 2= visitas a urgencias; 3= ingresos hospitalarios.

EQ-5D	
Movilidad	
Cuidado Personal	
Actividades Cotidianas	
Dolor/Malestar	
Ansiedad/Depresión	
EVA (EQ-5D)	
QLQ-30	
Salud general	
QLQ-30 Calidad de vida	

Anexo 2. Encuesta sobre el interés de los pacientes en el uso de app para la gestión de su enfermedad.

1. ¿Su teléfono móvil es un Smartphone? (teléfono móvil con pantalla táctil, que permite al usuario conectarse a internet, enviar e-mail, etc.)

- Sí
- No

2. ¿Dispone de aplicaciones (app) relacionadas con la salud?

- Sí
- No

3. ¿Dónde busca información sobre salud?

- Profesionales sanitarios
- Entorno cercano (amigos, familiares, compañeros...)
- Periódicos, revistas, folletos
- Internet
- Aplicaciones móviles (app)
- Otros

4. ¿La información de salud que encuentra en internet es sencilla de comprender?

- Siempre
- A menudo
- Alguna vez
- Nunca

5. ¿Cómo le gustaría comunicarse con su profesional sanitario?

- Email
- Teléfono
- Aplicación móvil (app)
- Redes sociales
- Blog
- Página web
- Videoconferencia

6. ¿Utilizaría una app si su profesional sanitario se la recomendase?

- No
- Probablemente
- Sí
- Sí, aunque tenga que pagar para descargarla

Anexo 3. Encuesta de satisfacción con e-Oncosalud®**ENCUESTA DE SATISFACCIÓN e-ONCOSALUD®**

La presente encuesta tiene la intención de conocer su grado de satisfacción con la aplicación e-OncoSalud®. Por favor, conteste a las siguientes preguntas. La información obtenida será de gran utilidad.

1. ¿Le ha resultado útil usar la aplicación?

(1) Muy útil (2) Útil (3) Útil en algunos aspectos (4) Poco útil (5) Nada útil

2. ¿Cree que la aplicación es fácil de usar?

(1) Muy fácil (2) Fácil (3) Ni fácil ni difícil (4) Difícil (5) Muy difícil

3. ¿Cree que la aplicación le ha ayudado a gestionar sus citas con el médico, farmacéutico o enfermero?

(1) Siempre (2) Algunas veces (3) A veces (4) Pocas veces (5) Nunca

4. ¿Cree que la aplicación le ha ayudado a recordar las tomas de su tratamiento?

(1) Siempre (2) Algunas veces (3) A veces (4) Pocas veces (5) Nunca

5. ¿Cree que la aplicación le ha ayudado a manejar desde su domicilio los efectos secundarios del tratamiento?

(1) Siempre (2) Algunas veces (3) A veces (4) Pocas veces (5) Nunca

6. ¿Cree que la aplicación le ha ayudado a contactar con su profesional sanitario?

(1) Siempre (2) Algunas veces (3) A veces (4) Pocas veces (5) Nunca

7. ¿Cree que la aplicación le ha ayudado a obtener información sobre su enfermedad, tratamientos, mejorar su estilo de vida, etc.?

(1) Siempre (2) Algunas veces (3) A veces (4) Pocas veces (5) Nunca

8. ¿Cree que ha cambiado el seguimiento de su enfermedad desde que usa la aplicación?

(1) Ha mejorado mucho (2) Ha mejorado (3) Igual (4) Ha empeorado (5) Ha empeorado mucho

9. ¿Recomendaría la aplicación a otra persona en su situación? (0 - Poco probable; 10 – Muy probable)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. ¿Qué es lo que más le ha gustado de la aplicación? (Respuesta múltiple, marque todas las que considere)

- (1) Fácil manejo
- (2) Lo útil que es
- (3) Poder comunicarme con el farmacéutico desde cualquier lugar
- (4) Inmediatez de la respuesta
- (5) Poder manejar desde el domicilio los efectos adversos asociados al tratamiento
- (6) Obtener información sobre la enfermedad y tratamiento desde cualquier lugar
- (7) Llevar un control sobre el tratamiento
- (8) Llevar un control sobre las citas
- (9) Nada
- (10) Otras cuestiones

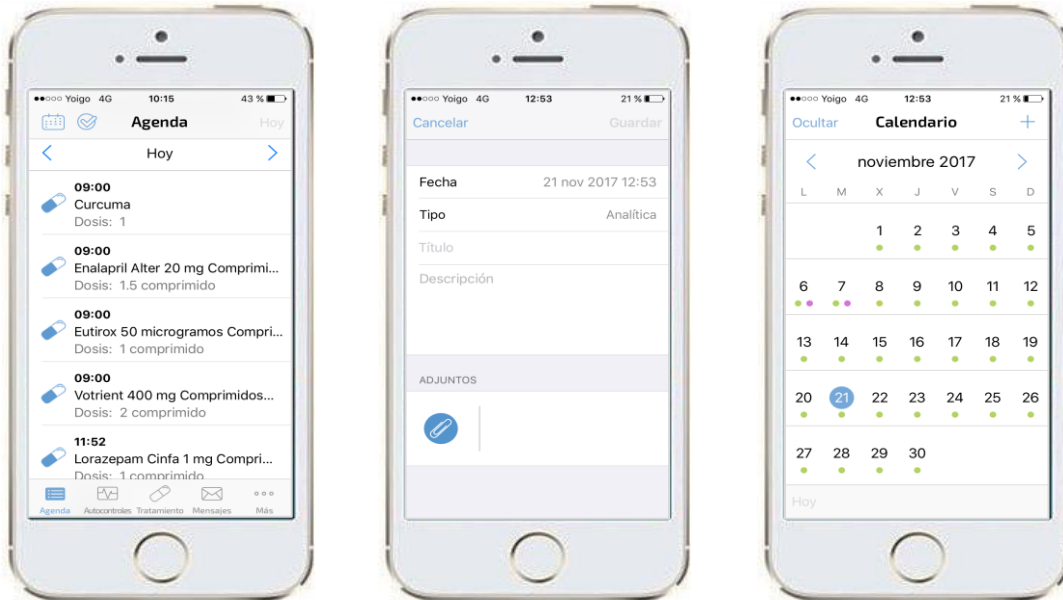
11. ¿Qué es lo que menos le ha gustado de la aplicación? (Respuesta múltiple, marque todas las que considere)

- (1) Difícil manejo
- (2) No me ha resultado útil
- (3) Me gusta todo
- (4) Saturación de recordatorios
- (5) Tiempo de respuesta por parte del profesional sanitario
- (6) Poder comunicarme con el farmacéutico desde cualquier lugar
- (7) Inmediatez de la respuesta
- (8) Poder manejar desde el domicilio los efectos adversos asociados al tratamiento
- (9) Obtener información sobre la enfermedad y tratamiento desde cualquier lugar
- (10) Llevar un control sobre el tratamiento
- (11) Llevar un control sobre las citas
- (12) Otras cuestiones

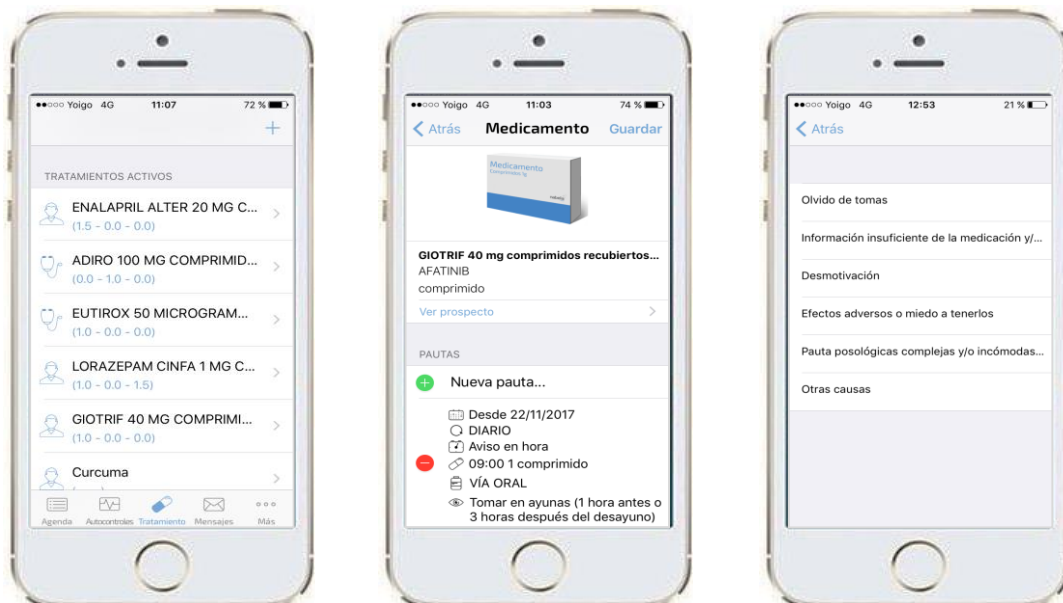
12. Valore de forma global la aplicación de 1 a 10

Anexo 4. Módulos de e-Oncosalud®

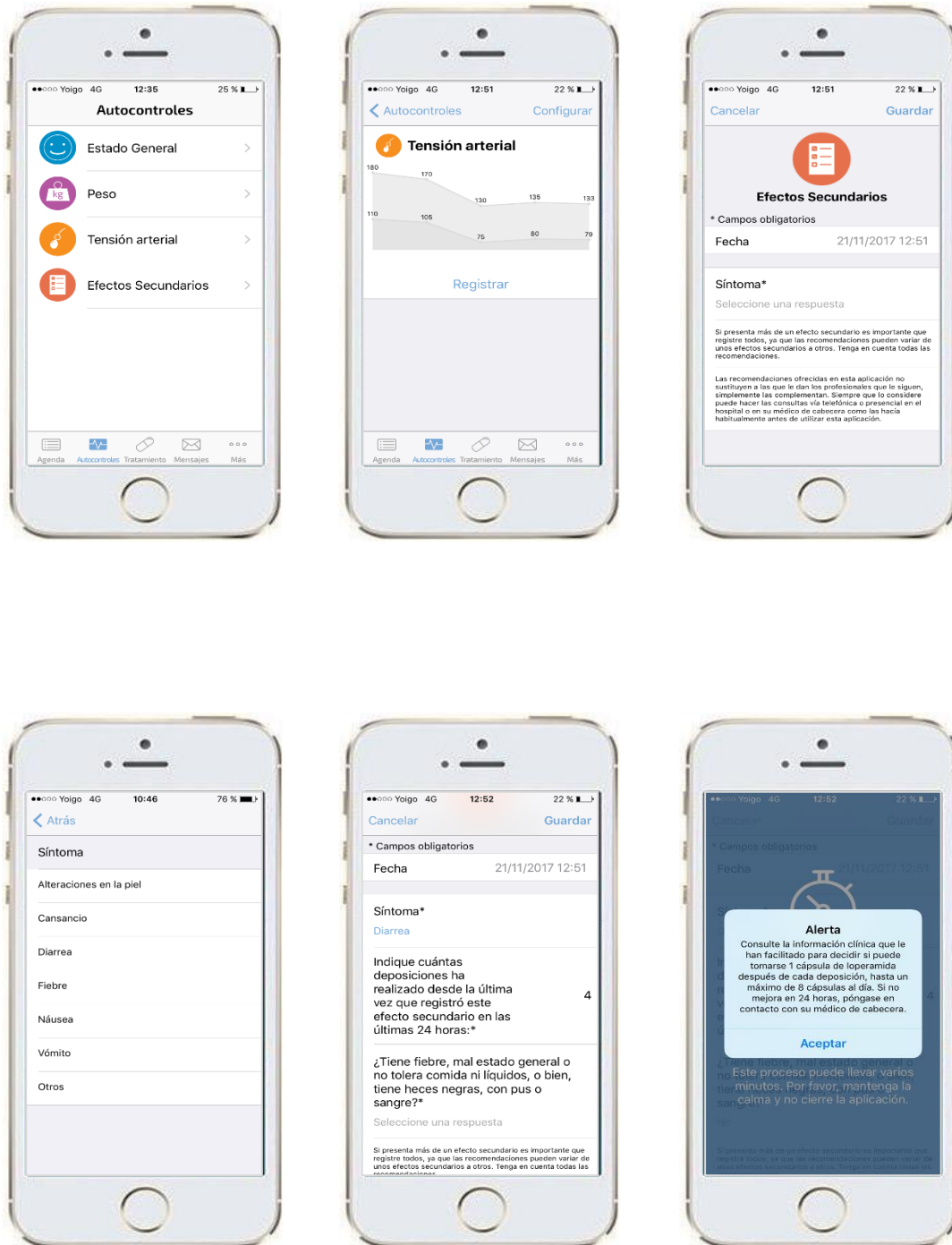
MÓDULO DE AGENDA



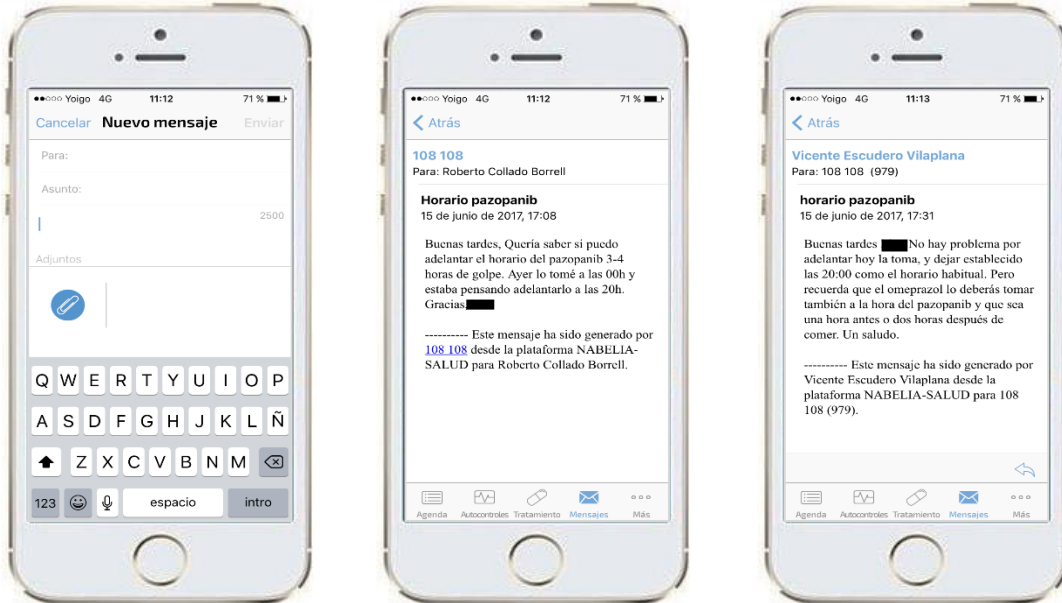
MÓDULO DE TRATAMIENTO



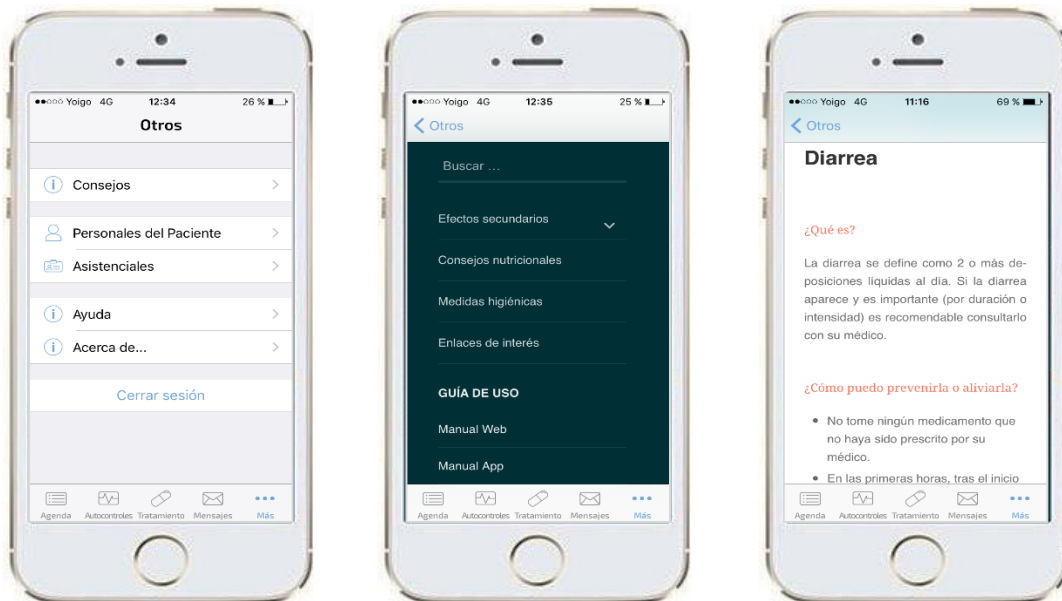
MÓDULO DE AUTOCONTROLES




MÓDULO DE MENSAJES



MÓDULO DE CONSEJOS



Anexo 5. Algoritmos de actuación de e-Oncosalud®

<p style="text-align: center;">DIARREA</p> <p>1ª DEPOSICIÓN</p> <p>Folleto informativo</p> <p>≥ 4 DEPOSICIONES AL DÍA</p> <p>¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida?</p> <p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>SI: Póngase en contacto con su médico de atención primaria</p> <p>NO: Puede tomar 1 cápsula de loperamida después de cada deposición, hasta un máximo de 8 cápsulas al día. Si no mejora en 24 horas, póngase en contacto con su médico de atención primaria</p> <p>≥ 7 DEPOSICIONES AL DÍA</p> <p>¿Tiene fiebre, mal estado general o no tolera la comida?</p> <p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>SI: Acuda a Urgencias</p> <p>NO: Póngase en contacto con su médico de atención primaria</p>	<p style="text-align: center;">VÓMITOS</p> <p>1º VÓMITO</p> <p>Folleto informativo</p> <p>≥ 3 VÓMITOS AL DÍA</p> <p>Póngase en contacto con su farmacéutico</p> <p>≥ 6 VÓMITOS AL DÍA</p> <p>¿Tiene fiebre o mal estado general?</p> <p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>SI: Acuda a Urgencias</p> <p>NO: Póngase en contacto con su médico de atención primaria</p>
<p style="text-align: center;">NÁUSEAS</p> <p>Por favor, seleccione la opción más aproximada</p> <p>1) Tengo menos apetito, aunque como más o menos lo mismo que siempre.</p> <p>Folleto informativo</p> <p>2) Como menos, aunque no he bajado más de 5 kg de peso en el último mes</p> <p>Folleto informativo</p> <p>3) Como menos y he bajado más de 5 kg de peso en el último mes</p> <p>Póngase en contacto con su médico o farmacéutico</p>	<p style="text-align: center;">FATIGA</p> <p>Por favor, señale el tipo de fatiga que presenta</p> <p>1) Cuando descanso se me quita la fatiga.</p> <p>Folleto informativo</p> <p>2) Aunque descance, sigo fatigado (me cuesta hacer algunas actividades como pasear o hacer la compra)</p> <p>Consulte con su farmacéutico o médico de atención primaria y cométeselo a su especialista en la próxima revisión en el hospital</p> <p>3) Debido a la fatiga, tengo una importante dificultad para algunas actividades del autocuidado personal (como ducharme o vestirme) o importante dificultad respiratoria que no se pasa cuando descanso.</p> <p>Acuda a Urgencias</p>
<p style="text-align: center;">FIEBRE</p> <p>Si presenta fiebre, por favor, indique cuál es su temperatura: <input type="text"/> °C</p> <p>Por favor, seleccione la opción más aproximada</p> <p>1) Llevo menos de 48 horas con fiebre y me encuentro bien.</p> <p>Puede tomarse paracetamol 500 mg cada 8 horas</p> <p>2) Llevo más de 48 horas con fiebre, aunque me encuentro bien.</p> <p>Consulte a su farmacéutico o médico de atención primaria</p> <p>3) Además de fiebre, tengo otros síntomas, como diarrea, vómitos, erupciones en la piel o dificultad respiratoria.</p> <p>Consulte su médico de atención primaria</p> <p>4) Además de fiebre, tengo mal estado general o importante dificultad respiratoria.</p> <p>Acuda a Urgencias</p> 	<p style="text-align: center;">ALTERACIONES DE LA PIEL</p> <p>Por favor, seleccione la opción más aproximada</p> <p>1) Tengo pequeños cambios en la piel (dermatitis, inflamación, eritema...) sin dolor.</p> <p>Folleto informativo</p> <p>2) Tengo cambios en la piel (ampollas, descamación...) con dolor que me limitan algunas actividades como por ejemplo pasear o hacer la compra.</p> <p>Póngase en contacto con su farmacéutico</p> <p>3) Tengo cambios en la piel (ampollas, descamación...) con dolor que me limitan algunas actividades del auto cuidado como por ejemplo vestirme o ducharme.</p> <p>Póngase en contacto con su médico</p> <p>4) Me pica la zona afectada</p> <p>Puede utilizar una pomada con corticoides y/o antihistamínicos, consulte previamente a su médico o farmacéutico</p>

Anexo 6. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de las náuseas y vómitos**NÁUSEAS Y VÓMITOS****¿Por qué se producen?**

La quimioterapia genera una serie de estímulos que en algunos pacientes desencadenan náuseas y/o vómitos.

La posibilidad de que aparezcan y su intensidad dependen del tratamiento empleado, de la dosis administrada y de la susceptibilidad de cada persona.

¿Cómo puedo prevenirlas o aliviarlas?

Reparta la comida en pequeñas cantidades, 5 o 6 veces al día.

Procure sentarse a comer en un ambiente relajado, con ropa que no le apriete.

Coma despacio, masticando bien los alimentos.

Descanse después de cada comida, preferiblemente sentado, al menos durante una hora.

Si las náuseas son un problema por las mañanas, trate de comer alimentos secos, como cereales, pan tostado, galletas o frutos secos antes de levantarse (no haga esto si nota la boca o la garganta irritada o seca).

Evite:

- Tomar líquidos en la comida.
- Comidas muy calientes, ya que pueden favorecer la aparición de náuseas.
- Olores desagradables y fuertes.
- Comidas ricas en grasas (frituras, salsa, quesos grasos, leche entera, etc.) ya que dificultan la digestión.

¿Existe tratamiento?

Si presenta náuseas y/o vómitos, coméntelo con el médico para que le pautе tratamiento si lo considera oportuno.

Anexo 7. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de la mucositis**MUCOSITIS****¿Qué es?**

Es una reacción inflamatoria de la mucosa del tracto digestivo que provoca la aparición de lesiones, principalmente en la boca y/o garganta. Puede ir desde un simple enrojecimiento hasta la aparición de llagas o úlceras dolorosas. También puede afectar irritando otras mucosas (conjuntiva, vaginal y anal). Puede ser provocada por el medicamento, por la disminución de las defensas a causa de la quimioterapia o por la radioterapia en el área del cuello y la cabeza. Este efecto advero desaparece al finalizar el tratamiento.

¿Cómo puedo prevenirla o aliviarla?

- Acuda al dentista, si lo precisa, antes de iniciar la quimioterapia.
- Beba aproximadamente 2 litros de líquido al día.
- Mantenga en todo momento una buena higiene bucal, sobre todo al levantarse, después de las comidas y antes de irse a dormir.
- Use pasta y cepillo de dientes suave.
- Ablande las cerdas con agua caliente antes del cepillado.
- Utilice soluciones para enjuague que no contenga alcohol.
- Realice enjuagues añadiendo en un vaso de agua tibia, media cucharadita de sal y dos de bicarbonato sódico.
- Tome alimentos blandos o triturados, fríos o a temperatura ambiente, evite los alimentos ácidos.
- Utilice chicles o caramelos sin azúcar para favorecer la salivación.
- Si utiliza dentadura postiza y le aparece mucositis, utilícela sólo para comer.
- Si a pesar de estas medidas aparecen estas lesiones, acuda a su médico.
- Si nota sequedad o irritación en los ojos, puede utilizar cualquier tipo de lágrima artificial.

¿Existe tratamiento?

Si el dolor le impide comer, su médico le puede prescribir una solución anestésica local que alivie los síntomas. Actualmente hay comercializadas otras alternativas.

Anexo 8. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de la diarrea**DIARREA****¿Qué es?**

La diarrea se define como 2 o más deposiciones líquidas al día. Si la diarrea aparece y es importante (por duración o intensidad) es recomendable consultarlo con su médico.

¿Cómo puedo prevenirla o aliviarla?

- No tome ningún medicamento que no haya sido prescrito por su médico.
- En las primeras horas, tras el inicio de la diarrea, es preferible que restrinja la ingesta de alimentos.
- Comience a introducir lentamente líquidos, preferiblemente tomados en pequeños sorbos cada 5-10 minutos a lo largo del día (limonada alcalina).
- Beba, al menos, 2 litros de agua al día para reponer los líquidos perdidos.
- Evite el café, el alcohol, la leche y las bebidas irritantes.
- Ingiera alimentos en pequeñas cantidades, desgrasados y fáciles de digerir (arroz, pollo o pescado hervidos). Prepare los alimentos cocidos o a la plancha.
- Evite comidas con mucha fibra (frutas cítricas, legumbres, hortalizas o cereales integrales). Puede tomar manzana, plátano y limón.
- Realice comidas frecuentes, poco cuantiosas, coma y beba despacio.

¿Existe tratamiento?

Al comienzo del tratamiento, su médico le recomendará algún medicamento por si presenta diarrea. No obstante, comente con su médico si presenta diarrea intensa y prolongada.

Anexo 9. Hoja informativa con consejos sobre el manejo del estreñimiento**ESTREÑIMIENTO****¿Qué es?**

El estreñimiento se define cuando una persona no tiene deposiciones en 3 días o tiene problemas para defecar. Puede verse favorecido por los cambios en la alimentación, la disminución de la actividad física, menor ingesta de líquidos o efecto de otras medicaciones que usted pueda estar tomando.

¿Cómo puedo prevenirlo o aliviarlo?

- No tome laxantes, ni utilice enemas sin consultar previamente con su médico.
- Si no existe contraindicación para ello, tome alimentos ricos en fibra (pan, frutas cítricas, verduras, frutos secos, legumbres, ciruelas) varias veces por semana.
- Evite el zumo de pomelo, ya que puede interferir con algunos fármacos.
- Excluya de su dieta el chocolate y el queso curado.
- Beba líquidos abundantes a lo largo del día.
- Tome un vaso de una bebida templada o caliente por la mañana.
- Haga ejercicio suave todos los días. El más adecuado es andar.

¿Existe tratamiento?

Consulte con su médico la posibilidad de tratamiento si no consigue aliviarlo.

Anexo 10. Hoja informativa con consejos sobre el manejo del cansancio o astenia**CANSANCIO O ASTENIA****¿Qué es?**

Se refiere a una sensación de agotamiento físico, emocional y mental persistente, que le impide realizar su actividad física normal.

Puede estar producido por múltiples factores:

- La propia enfermedad.
- El tratamiento recibido.
- Su personalidad y estado de ánimo.
- Presencia de anemia: es un nivel anormalmente bajo de glóbulos rojos o eritrocitos, encargados de transportar el oxígeno a todas las partes del cuerpo. Su médico revisará sus análisis en cada consulta para detectar esta alteración.

¿Cómo puedo prevenirlo?

- Planifique sus actividades y haga algo de ejercicio físico, como caminar al menos 15 minutos al día.
- Déjese ayudar, delegue tareas. Si tiene hijos pequeños, comparta su cuidado con alguna otra persona siempre que pueda.
- Descanse durante el día, en periodos cortos (10-15 minutos).
- Mantenga una rutina a la hora de dormir.

¿Existe tratamiento?

Si su médico lo considera, le pondrá un tratamiento para aumentar sus glóbulos rojos. No intente automedicarse con medicinas disponibles sin receta para “bajos niveles de hierro en la sangre” o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Puede ser contraproducente para su tratamiento.

Anexo 11. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de la alopecia**ALOPECIA****¿Qué es?**

Es la caída del pelo provocada por algunos medicamentos quimioterápicos y radioterapia al dañar los folículos pilosos responsables del crecimiento del cabello. Sólo algunos antineoplásicos pueden producirla. Además, la alopecia debida a antineoplásicos orales es más rara y no tan intensa como la producida por los antineoplásicos intravenosos.

Puede que su cabello adquiera un color o textura diferente, pero estos cambios por lo general no son permanentes.

¿Cómo puedo prevenirla o aliviarla?

No existen métodos eficaces para prevenir la caída del pelo producida por quimioterapia, pero puede mejorar con los siguientes cuidados:

- Utilice siempre un champú suave.
- No emplee cepillos para peinar el cabello mientras se lo seca, ni lo seque a altas temperaturas.
- No se tiña el pelo ni se haga permanentes.
- Si nota sequedad en el cuero cabelludo, puede aplicar una crema hidratante cutánea.
- Evite una exposición prolongada de su pelo al sol.

Anexo 12. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de las alteraciones en la piel y uñas**ALTERACIONES EN LA PIEL Y LAS UÑAS****¿Por qué se producen?**

La quimioterapia puede potenciar los efectos del sol sobre la piel (fotosensibilidad). Esto puede producir problemas menores en la piel: irritación, enrojecimiento, picazón, peladuras, sequedad o acné. Sus uñas pueden volverse oscuras, quebradizas o agrietadas, o presentar líneas verticales o bandas.

¿Cómo puedo prevenirlo o aliviarlo?

- Es conveniente que se proteja del sol utilizando cremas de alta protección, sombreros, sombrilla, manga larga.
- Evite baños calientes prolongados. Es preferible que haga duchas rápidas, con jabones y champú neutros.
- Mantenga la piel limpia y seca.
- Evite lociones cutáneas que contengan alcohol.
- Use guantes para proteger sus uñas siempre que realice tareas en casa.
- Consulte con su médico la posibilidad de tratamiento, si no consigue aliviarlo.

Anexo 13. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de las alteraciones del gusto**ALTERACIONES DEL GUSTO****¿Qué es?**

Las alteraciones del gusto (disgeusia) son cambios en el sabor de los alimentos, producido por algunas quimioterapias. Suele aparecer aproximadamente en el 50% de los pacientes y desaparece después del tratamiento, aunque en algunos puede durar hasta meses.

Las alteraciones en la percepción de los sabores variarán dependiendo del tratamiento. Los más frecuentes son: los gustos amargos se aprecian más fuertes, los dulces parecen menos dulces y otras veces se nota un sabor metálico.

¿Por qué se producen?

No se conoce el motivo exacto. Puede deberse a un daño directo sobre las células de la cavidad oral, a la eliminación del medicamento por las células salivares, o también por la asociación de una experiencia de náuseas y vómitos con la quimioterapia. Además del olor, color, consistencia y textura de los alimentos también influyen muchos sabores.

¿Cómo controlar estas alteraciones del gusto?

No hay una solución común que permita controlar estas alteraciones para todas las personas. Se recomienda ir probando distintos alimentos hasta encontrar los que resulten más tentadores o provoquen menos molestias. Algunos consejos generales son:

- Intentar escoger comidas con buena apariencia y olor.
- Comer los alimentos fríos o templados para evitar que desprendan olor y disminuir su sabor.
- Cocinar con gelatina permite mezclar alimentos, tomarlos fríos y enmascarar su sabor.
- Saborear caramelos sin azúcar antes de la quimioterapia.
- Beber de 2 a 3 litros de agua al día. Puede añadirse un zumo de limón para mejorar el sabor.
- Elegir preferentemente pesados y carnes blancas.
- Evitar entrar en la cocina cuando se prepara la comida.
- Es preferible la preparación de las comidas al vapor.

Consejos en caso de notar sabor metálico

- Utilizar cubiertos de plástico y utensilios de madera para cocinar.
- Elegir sabores fuertes como el queso curado, jamón, etc.
- Beber té de menta o con limón ayuda a suprimir el sabor metálico.
- Si no se tolera la carne, sustituirla por otros alimentos ricos en proteínas: pescado, mariscos, queso, huevos, legumbres, soja, etc.
- Realzar el gusto de los alimentos con diferentes salsas: bechamel, mayonesa, salsas con base de huevo, nata, etc.
- Eliminar los sabores extraños en la boca mediante enjuagues bucales, caramelos, etc.
- Evitar el contacto de productos ácidos (vinagre, zumos, tomates) con recipientes metálicos.

Anexo 14. Hoja informativa con consejos sobre el manejo de los efectos emocionales

EFFECTOS EMOCIONALES

¿Por qué aparecen?

La quimioterapia puede acarrear grandes cambios en su vida. Es normal y comprensible que usted se puede sentir triste, ansioso, enojado y sufra, a veces, cambios de carácter.

¿Cómo puedo prevenirlo?

Trate de compartir sus preocupaciones con personas de su entorno familiar y pida ayuda cuando la necesite.

Es importante mantener una actitud de colaboración con su tratamiento. No tema hacer preguntas y darnos información de cómo se siente. Así nos será más fácil ayudarle a mejorar su calidad de vida mientras esté en tratamiento.

Los voluntarios de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) también disponen de recursos para ayudarle a ir superando las dificultades de su tratamiento. Consúltelos siempre que lo desee.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer. [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS); 2018 [acceso 3 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/en/>.
2. Las cifras del cáncer en España 2018. [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2018 [acceso 3 de junio de 2017]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
4. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [Internet]. [acceso 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://redecn.org/es/index.cfm>.
5. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2015. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Notas de Prensa, 29 de noviembre de 2016 [Acceso 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np1005.pdf>.
6. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2016. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Notas de Prensa, 21 de diciembre de 2017 [Acceso 2 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
8. Torres, V. J. Continuidad Asistencial del Paciente con Antineoplásicos Orales. Monografías de la Fundación José Casares Gil 26, 2015.
9. González J, Quiroga M, Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo Sáez M. Posology adjustments of oral antineoplastic agents for special populations: patients with renal impairment, hepatic impairment and hematologic toxicities. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(6):553-72.
10. O'Shaughnessy JA. The evolving role of capecitabine in breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003;4 Suppl 1:S20-25.
11. Bender JL, Yue RYK, To MJ, Deacken L, Jadad AR. A Lot of Action, But Not in the Right Direction: Systematic Review and Content Analysis of Smartphone Applications for the Prevention, Detection, and Management of Cancer. *J Med Internet Res*. 2013;15(12):e287.
12. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Anglada-Martínez H, Martín-Conde M, Herranz-Alonso A, et al. Design of the functional requirements of a

smartphone app for patients receiving oral antineoplastic agents: The e-OncoSalud® app. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2019;1078155219840419.

13. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest*. 2000;105(1):3-7.

14. Áviles-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasa tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). *Gaceta Médica de México* 2013;149:646-654.

15. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.

16. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.

17. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51.

18. Flórez J. *Farmacología humana*. 5a Ed. Barcelona. Elsevier. 2008.

19. Ficha técnica Erlotinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

20. Ficha técnica Gefitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

21. Ficha técnica Afatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

22. Ficha técnica Crizotinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

23. Ficha técnica Ceritinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
24. Ficha técnica Alectinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
25. Saif MW. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): are they all alike? *Cancer Manag Res.* 2013;5:103-15.
26. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354-66.
27. Ficha técnica Sunitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
28. Ficha técnica Sorafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
29. Ficha técnica Pazopanib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
30. Ficha técnica Axitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
31. Ficha técnica Regorafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
32. Ficha técnica Lenvatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
33. Ficha técnica Dabrafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

34. Ficha técnica Vemurafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
35. Ficha técnica Ruxolitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
36. Ficha técnica Ibrutinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
37. Ficha técnica Olaparib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
38. Ficha técnica Trametinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
39. Ficha técnica Cobimetinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
40. Ficha técnica Capecitabina. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
41. Nur Husna SM, Tan H-TT, Mohamud R, Dyhl-Polk A, Wong KK. Inhibitors targeting CDK4/6, PARP and PI3K in breast cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918808509.
42. Ficha técnica Palbociclib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
43. Ficha técnica Ribociclib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
44. Ficha técnica Everolimus. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

45. Ficha técnica Idelalisib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
46. Ficha técnica Imatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
47. Ficha técnica Dasatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
48. Ficha técnica Nilotinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
49. Ficha técnica Talidomida. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
50. Ficha técnica Lenalidomida. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
51. Ficha técnica Pomalidomida. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
52. Ficha técnica Abiraterona. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
53. Ficha técnica Enzalutamida. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
54. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE 179 de 27/07/2013: 55066-92.
55. Institute for Safe Medications Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2007.

56. Widakowich C, de Castro G, de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist*. 2007;12(12):1443-55.
57. Toral JC. Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición. Capítulo XIV: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. 184-96.
58. U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03. USA: U.S. Department of Health and Human Services, 2010.
59. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. [Internet]. SEOM; 2013 [acceso 1 de marzo de 2018] Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
60. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):280-8.
61. Masago K, Imamichi F, Masuda Y, Ariga N, Fujitomi K, Fukumine Y, et al. Team Management of Skin Rash Associated with Use of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Asia-Pac J Oncol Nurs*. 2018;5(4):430-4.
62. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v232-243.
63. Sánchez A. Conozca y controle los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia. Efectos secundarios de quimioterapia. Folleto de información para pacientes. GEDEFO. [acceso 1 de marzo de 2018] Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/documentos/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia-folleto-de-informacion-a-pacientes>.
64. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*. 2006;145(9):660-4.
65. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129(1):27-35.
66. Velásquez P. Lorenzo. *Farmacología Básica y Clínica*. 18ª edición. Editorial Madrid: Médica Panamericana. Buenos Aires, 2004. Pg. 583-590.

67. Liu Y-T, Hao H-P, Liu C-X, Wang G-J, Xie H-G. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 2007;39(4):699-721.
68. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41.
69. van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2334-41.
70. Deeken JF, Beumer JH, Anders NM, Wanjiku T, Rusnak M, Rudek MA. Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(4):813-9.
71. Robey RW, Shukla S, Finley EM, Oldham RK, Barnett D, Ambudkar SV, et al. Inhibition of P-glycoprotein (ABCB1)- and multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1)-mediated transport by the orally administered inhibitor, CBT-1((R)). *Biochem Pharmacol.* 2008;75(6):1302-12.
72. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(3).
73. Lexicomp. Drugs interactions. [Internet] USA: Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. [acceso 10 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.wolterskluwer CDI.com/>
74. Klasco RK. DRUGDEX System. [Internet]. Klasco RK. DRUGDEX System (electronic version). Thomson Micromedex; 2012 [acceso 10 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
75. Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (Bot PLUS 2.0). [Internet] [acceso 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>.
76. Tascilar M, de Jong FA, Verweij J, Mathijssen RHJ. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *The Oncologist.* 2006;11(7):732-41.
77. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol.* 2005;16(4):655-63.

78. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(3):359-77.
79. Bindler RJ. Inpatient and outpatient pharmacy monitoring of oral antineoplastic medications. *Hosp Pharm*. 2015;50(2):91-2.
80. Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(3):403-20.
81. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Romero-Jiménez R, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(11):2319-30.
82. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2001.
83. Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27-07-2006.
84. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5-17.
85. Hepler CD. A dream deferred. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2010;67(16):1319-25.
86. Planas LG, Kimberlin CL, Segal R, Brushwood DB, Hepler CD, Schlenker BR. A pharmacist model of perceived responsibility for drug therapy outcomes. *Soc Sci Med* 1982. 2005;60(10):2393-403.
87. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
88. Organización Mundial de la Salud: Informe de Tokio sobre el papel del Farmacéutico en el sistema de atención de salud. *Ars Pharm*. 1995;36:285-92.
89. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann Pharmacother*. 1990;24(11):1093-7.
90. Panel de Consenso. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con medicamentos. *Pharm Care*. 1999;1(2):107-12.

91. Fernández-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro de un nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter*. 2005;3(4):167-88.
92. Foro de Atención Farmacéutica. Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: conceptos. *Farmacéuticos*. 2006;315:28-9.
93. Otero M, Bajo A, Maderuelo J, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199:796-805.
94. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):915-23.
95. Salar L, Climent M, Colmenero LL, García F, Pascual I, Velert J. Propuesta de clasificación de PRM según sus causas. *Pharm Care Esp*. 2004;6:110–6.
96. Pérez Menéndez-Conde C. Problemas de salud relacionados con los medicamentos (PRM) con motivo de ingreso hospitalario. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
97. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med*. 1993;8(6):289-94.
98. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión Bibliográfica sobre trabajos de costes de la “no seguridad del paciente”. [Internet]. Serie Informes, Estudios e Investigación 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 [acceso 10 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.seguridadelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/CostesNoSeguridadPacientes.pdf>.
99. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):565-71.
100. Vinks THAM, de Koning FHP, de Lange TM, Egberts TCG. Identification of potential drug-related problems in the elderly: the role of the community pharmacist. *Pharm World Sci PWS*. 2006;28(1):33-8.
101. National Healthcare System. [Internet]. Oral anti-cancer medicines: risks of incorrect dosing; 2008 [acceso 17 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?EntryId45=59880>.

102. Brown CA, Bailey JH, Lee J, Garrett PK, Rudman WJ. The pharmacist-physician relationship in the detection of ambulatory medication errors. *Am J Med Sci.* 2006;331(1):22-4.
103. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization (WHO); 2003 [acceso 23 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
104. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD000011.
105. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2008;63(2):132-43.
106. Halfdanarson TR, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(4):247-52.
107. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(9):652-61.
108. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113(22):5401-11.
109. Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñeiro-Corrales G, Crespo-Diz C. [Adherence to oral antineoplastic therapy]. *Farm Hosp.* 2014;38(6):475-81.
110. Barthélémy P, Asmane-De la Porte I, Meyer N, Duclos B, Serra S, Dourthe L-M, et al. Adherence and patients' attitudes to oral anticancer drugs: a prospective series of 201 patients focusing on targeted therapies. *Oncology.* 2015;88(1):1-8.
111. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. 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.* 2010;28(14):2381-8.
112. Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia M, et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer.* 2012;107(6):904-9.

113. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(6):610-21.
114. Puts MTE, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, et al. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: How common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging.* 2009;26(6):519-36.
115. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(1):56-66.
116. Winkeljohn DL. Oral chemotherapy medications: the need for a nurse's touch. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11(6):793-6.
117. L Echarri Martínez, CG Rodríguez González, I Castillo Romera, AN Trovato López, A Ais Larisgoitia, JM Bellón Cano, et al. Evolution of adherence to antiretroviral treatment during 2001, 2005 and 2008. *Lat Am J Pharm.* 2011;30(6):1173-8.
118. Levine AM, Richardson JL, Marks G, Chan K, Graham J, Selser JN, et al. Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol.* 1987;5(9):1469-76.
119. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood.* 2011;117(14):3733-6.
120. Barrueta Ibarra O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH. 2017.
121. Feiten S, Weide R, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Köppler H, et al. Adherence assessment of patients with metastatic solid tumors who are treated in an oncology group practice. *SpringerPlus.* 2016;5:270.
122. Fishbein JN, Nisotel LE, MacDonald JJ, Amoyal Pensak N, Jacobs JM, Flanagan C, et al. Mobile Application to Promote Adherence to Oral Chemotherapy and Symptom Management: A Protocol for Design and Development. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(4):e62.
123. Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, Gubbins PO, Martin BC. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc.* 2013;53(2):172-81.

124. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, Bergdall AR, Green BB, Sperl-Hillen JM, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;1(5):e181617.
125. Parmanto B, Pramana G, Yu DX, Fairman AD, Dicianno BE, McCue MP. iMHere: A Novel mHealth System for Supporting Self-Care in Management of Complex and Chronic Conditions. *JMIR MHealth UHealth*. 2013;1(2):e10.
126. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med* 1998; 28: 551-558
127. EQ-5D. EuroQol-5D questionnaire. [Internet]. 2016 [acceso 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d.html>
128. EORTC QLQ-C30 [Internet]. [acceso 28 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
129. Lee Y, Shin S-Y, Kim J-Y, Kim JH, Seo D-W, Joo S, et al. Evaluation of Mobile Health Applications Developed by a Tertiary Hospital as a Tool for Quality Improvement Breakthrough. *Healthc Inform Res*. 2015;21(4):299-306.
130. de Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno H. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(18):1955-61.
131. Paulós CP, Nygren CEA, Celedón C, Cárcamo CA. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):939-43.
132. Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):183-93.
133. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, Williams JW, Kroenke K, Lin EHB, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ*. 2006;332(7536):259-63.
134. Cepeda Díez JM, Meijome Sánchez XM, Santillán García A. Innovaciones en salud y tecnologías: las cosas claras. *Rev enferm CyL*. 2012;4(1):28-32.
135. García Cuyàs F, de San Pedro M, Ledesma Casteltor A. Las TICs y la gestión de pacientes crónicos. *Sociedad Española de Informática y Salud*. 2014;105:11-13.

136. Javier Cabo Salvador. TIC en la Sanidad del Futuro (e-Health, m-Health, u-Health). Hacia una mejora de la Seguridad y Calidad Asistencial. XX Congreso Nacional de Derecho Sanitario; 2013.
137. Calvillo-Arbizu J, Roa-Romero LM, Milán-Martín JA, Aresté-Fosalba N, Tornero-Molina F, Macía-Heras M, et al. [Methodological approach to designing a telecare system for pre-dialysis and peritoneal dialysis patients]. *Nefrol.* 2014;34(2):149-57.
138. Cantudo Cuenca MR, Cantudo Cuenca MD, Morillo Verdugo R. Availability and medical professional involvement in mobile healthcare applications related to pathophysiology and pharmacotherapy of HIV/AIDS. *Eur J Hosp Pharm.* 2013;20(6):356–61.
139. Mirkovic J, Kaufman DR, Ruland CM. Supporting Cancer Patients in Illness Management: Usability Evaluation of a Mobile App. *JMIR MHealth UHealth.* 2014;2(3):e33.
140. Boulos M, Wheeler S, Tavares C, Jones R. How smartphones are changing the face of mobile and participatory healthcare: an overview, with example from eCAALYX. *Biomed Eng OnLine.* 2011;10(1):24.
141. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A Systematic Review of Healthcare Applications for Smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12(1):67.
142. Los ciudadanos ante la e-Sanidad. Opiniones y expectativas de los ciudadanos sobre el uso y aplicación de las TIC en el ámbito sanitario. [Internet]. Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información; 2016 [acceso 2 de enero 2018]. Disponible en: http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/ontsi/files/los_ciudadanos_ante_la_e-sanidad.pdf.
143. Pandey A, Hasan S, Dubey D, Sarangi S. Smartphone Apps as a Source of Cancer Information: Changing Trends in Health Information-Seeking Behavior. *J Cancer Educ.* 2013;28(1):138-42.
144. Patient Apps for Improved Healthcare from Novelty to Mainstream [Internet]. IMS Institute for Healthcare Informatics; 2013 [acceso 10 de noviembre de 2015]. Disponible en: www.imshealth.com
145. van Velsen L, Beaujean DJ, van Gemert-Pijnen JE. Why mobile health app overload drives us crazy, and how to restore the sanity. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13(1):23.

146. San Mauro Martín I, González Fernández M, Collado Yurrita L. [Mobile applications for nutrition, dietetics and healthy habits; analysis and consequences of an increasing trend]. *Nutr Hosp.* 2014;(1):15–24.
147. Weaver A, Young AM, Rowntree J, Townsend N, Pearson S, Smith J, et al. Application of mobile phone technology for managing chemotherapy-associated side-effects. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1887-92.
148. Sawesi S, Rashrash M, Phalakornkule K, Carpenter JS, Jones JF. The Impact of Information Technology on Patient Engagement and Health Behavior Change: A Systematic Review of the Literature. *JMIR Med Inform.* 2016;4(1):e1.
149. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):557-65.
150. New data shows losing 80% of mobile users is normal, and why the best apps do better. [Internet]. [acceso 7 de junio de 2018]. Disponible en: http://andrewchen.co/new-data-shows-why-losing-80-of-your-mobile-users-is-normal-and-that-the-best-apps-do-much-better/?utm_content=buffer4fa2&utm_medium=twitter.com&utm_source=social&utm_campaign=buffer.
151. Aitken M, Lyle J. Patient Adoption of mHealth: Use, Evidence and Remaining Barriers to Mainstream Acceptance. [Internet]. IMS Institute for Healthcare Informatics; 2015 [acceso 5 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/patient-adoption-of-mhealth.pdf>
152. Informe 50 mejores app de salud en español. The App Intelligence. [Internet]. 2014 [acceso 2 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://boletines.prisadigital.com/Informe-TAD-50-Mejores-Apps-de-Salud.pdf>
153. Min YH, Lee JW, Shin Y-W, Jo M-W, Sohn G, Lee J-H, et al. Daily Collection of Self-Reporting Sleep Disturbance Data via a Smartphone App in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Med Internet Res.* 2014;16(5):e135.
154. Aitken M, Kleinrock M, Simorellis A, Nass D. Global oncology trends 2018, innovation, expansion and disruption. [Internet]. IQVIA Institute for Human Data Science; 2018 [acceso 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>
155. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, et al. Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2019;21(1):e10875.

156. The Growing Value of Digital Health Evidence and Impact on Human Health and the Healthcare System. [Internet]. IQVIA Institute Report; 2017 [acceso 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/institute/reports/the-growing-value-of-digital-health>
157. Madelin, R. European Directory of Health Apps 2012-2013: a review by patient groups and empowered consumers. [Internet]. European Commission; 2013 [acceso 3 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.patient-view.com/uploads/6/5/7/9/6579846/pv_appdirectory_final_web_300812.pdf.
158. TOP20 de Apps de salud 2015. [Internet]. Fundación iSYS. [acceso 30 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.fundacionisys.org/es/blogs/21-profesional/profesional/117-top20-de-apps-de-salud-2015-los-pacientes-toman-la-palabra>.
159. Appdemecum. [Internet] Appdemecum S.L. [acceso 30 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.appdemecum.com/>.
160. My Health Apps. [internet]. [acceso 30 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://myhealthapps.net/>.
161. Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud. [Internet]. [acceso 16 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.calidadappsalud.com/>
162. Apps i projectes de mobilitat. [Internet]. TicSalut. [acceso 31 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://ticsalutsocial.cat/es/>.
163. Mobile medical applications: guidance for industry and food and drug administration staff. [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. [acceso 2 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM263366.pdf>
164. Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios [Internet]. [acceso 15 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.tecnologias-sanitarias.com/MD/93-42-EEC-esp.pdf>
165. Guidelines on the qualification and classification of stand alone software used in healthcare within the regulatory framework of medical devices. MEDDEV 2.1/6 [Internet]. [acceso 15 de febrero de 2016]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_6_ol_en.pdf
166. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance: Medical device stand-alone software including apps. London, UK: MHRA; Aug 08, 2014.

167. Digital single market. Report of the Working Group on mHealth Assessment Guidelines. [Internet]. European Commission; 2017 [acceso 15 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/report-working-group-mhealth-assessment-guidelines>
168. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (actualización última, BOE 30/07/2018).
169. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (Actualización última, BOE 8/03/2012).
170. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
171. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio, de medidas urgentes para la adaptación del Derecho español a la normativa de la Unión Europea en materia de protección de datos. (BOE 31/07/2018).
172. Memoria 2017 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. [Internet] Servicio Madrileño de Salud; 2017 [acceso 18 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142582146744&language=es&pagename=HospitalGregorioMarañon%2FPage%2FHGMA_listado.
173. Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. [Internet]. Servicio Madrileño de Salud; 2017 [acceso 18 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354211915872&language=es&pagename=HospitalGregorioMarañon%2FPage%2FHGMA_contenidoFinal.
174. Circular 8/91, de 23 de abril de 1991, del Insalud. Dispensación de medicamentos en enfermos hemofílicos VIH positivos y afectados de fibrosis quística por los servicios de farmacia Manual de Farmacia Hospitalaria – 172 – hospitalarios.
175. Boletines mensuales de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. 2016 y 2017. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [acceso 20 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/home.htm>.

176. El español: una lengua viva. Informe 2014. [Internet]. Instituto Cervantes; 2014 [acceso 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://eldiae.es/wp-content/uploads/2014/07/El-espa%C3%B1ol-lengua-viva-2014.pdf>
177. Mobile phone messaging telemedicine for facilitating self management of long-term illnesses. [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews Chichester; 2008 [acceso 4 de enero de 2016]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007459>
178. Klasnja P, Hartzler A, Powell C, Pratt W. Supporting cancer patients' unanchored health information management with mobile technology. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:732-41.
179. Mira JJ, Navarro I, Botella F, Borrás F, Nuño-Solinís R, Orozco D, et al. A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2014;16(4):e99.
180. Cantudo-Cuenca MR, Robustillo-Cortés MA, Cantudo-Cuenca MD, Morillo-Verdugo R. A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications. *Fam Hosp.* 2014;38(2):112-7.
181. Cantudo Cuenca MR, Cantudo Cuenca MD, Morillo Verdugo R. Availability and medical professional involvement in mobile healthcare applications related to pathophysiology and pharmacotherapy of HIV/AIDS. *Eur J Hosp Pharm.* 2013;20(6):356-61.
182. Wolf JA, Moreau JF, Akilov O, Patton T, English JC, Ho J, et al. Diagnostic Inaccuracy of Smartphone Applications for Melanoma Detection. *JAMA Dermatol.* 2013;149(4):422.
183. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer.* 2013;108(5):1071-8.
184. Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm.* 2014;21(4):216-21.
185. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. *The Oncologist.* 2011;16 Suppl 2:32-44.

186. Coquan E, Henri P, de Raucourt S, Lireux B, Lamy E, Delcambre C, et al. [Management of adverse effects of targeted therapy toxicities in oncology]. *Rev Prat.* 2012;62(1):17-25.
187. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):93-113.
188. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs.* 2015;75(12):1335-48.
189. Damyanov D, Koynov K, Naseva E, Bichev S. EGFR mutations in patients with non small-cell lung cancer in Bulgaria and treatment with gefitinib. *J BUON.* 2015;20(1):136-41.
190. Butrym A, Lech-Maranda E, Patkowska E, Kumiega B, Bieniaszewska M, Mital A, et al. Polish experience of lenalidomide in the treatment of lower risk myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). *BMC Cancer.* 2015;15:508.
191. Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Delaunay J, et al. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience. *Leuk Res.* 2011;35(11):1444-8.
192. Timmers L, Boons CCLM, Moes-Ten Hove J, Smit EF, van de Ven PM, Aerts JG, et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(8):1481-91.
193. Lv H, Yan M, Zhang M, Niu L, Zeng H, Cui S. Efficacy of capecitabine-based combination therapy and single-agent capecitabine maintenance therapy in patients with metastatic breast cancer. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(6):692-7.
194. Yeoh TT, Tay XY, Si P, Chew L. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(4):280-7.
195. Miller VA, Hirsh V, Cadranell J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528-38.
196. Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, et al. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(10):1203-10.

197. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2138-46.
198. Rincon E, Monteiro-Guerra F, Rivera-Romero O, Dorronzoro-Zubiete E, Sanchez-Bocanegra CL, Gabarron E. Mobile Phone Apps for Quality of Life and Well-Being Assessment in Breast and Prostate Cancer Patients: Systematic Review. *JMIR MHealth UHealth*. 2017;5(12):e187.
199. Ansari J, Fatima A, Fernando K, Collins S, James ND, Porfiri E. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Birmingham experience. *Oncol Rep*. 2010;24(2):507-10.
200. Siefert ML, Bonquist TM, Berry DL, Hong F. Symptom-related emergency department visits and hospital admissions during ambulatory cancer treatment. *J Community Support Oncol*. 2015;13(5):188-94.
201. Kessel KA, Vogel MM, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, et al. Mobile Health in Oncology: A Patient Survey About App-Assisted Cancer Care. *JMIR MHealth UHealth*. 2017;5(6):e81.
202. Aitken M, Lyle J. Patient Adoption of mHealth: Use, Evidence and Remaining Barriers to Mainstream Acceptance. [Internet]. IMS Institute for Healthcare Informatics; 2015 [acceso 5 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/patient-adoption-of-mhealth.pdf>
203. An LC, Wallner L, Kirch MA. Online Social Engagement by Cancer Patients: A Clinic-Based Patient Survey. *JMIR Cancer*. 2016;2(2):e10.
204. Krebs P, Duncan DT. Health App Use Among US Mobile Phone Owners: A National Survey. *JMIR MHealth UHealth*. 2015;3(4):e101.
205. Current Status and Trends of the mHealth App Market. [Internet]. Research 2 Guidance. mHealth Economics; 2016 [acceso 5 de junio de 2018]. Disponible en: <https://research2guidance.com/product/mhealth-app-developer-economics-2016/>.
206. Klasnja P, Hartzler A, Powell C, Phan G, Pratt W. Health Weaver Mobile: Designing a Mobile Tool for Managing Personal Health Information during Cancer Care. *AMIA Annu Symp Proc*. 2010;2010:392-6.
207. Anglada Martínez H. Diseño e implementación de una aplicación de teléfono móvil para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes crónicos. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2016.

208. Leimeister JM, Knebel U, Krcmar H. Exploring mobile information systems for chronically ill adolescent patients. *IJWBC*. 2007;3(4):404.
209. Kim BY, Sharafoddini A, Tran N, Wen EY, Lee J. Consumer Mobile Apps for Potential Drug-Drug Interaction Check: Systematic Review and Content Analysis Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR MHealth UHealth*. 2018;6(3):e74.
210. Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, Gubbins PO, Martin BC. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(2):172-81.
211. Wood WA, Bennett AV, Basch E. Emerging uses of patient generated health data in clinical research. *Mol Oncol*. 2015;9(5):1018-24.
212. Ventola CL. Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. *P T*. 2014;39(5):356-64.
213. Castellvi P, Ferrer M, Alonso J, en nombre del Comité Científico de BiblioPRO. [The patient-reported outcomes in research: definition, impact, classification, measurement and assessment]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(8):358-65.
214. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Internet]. FDA. Guidance for Industry; 2009 [acceso 2 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
215. Bielli E, Carminati F, La Capra S, Lina M, Brunelli C, Tamburini M. A Wireless Health Outcomes Monitoring System (WHOMS): development and field testing with cancer patients using mobile phones. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2004;4:7.
216. Kearney N, McCann L, Norrie J, Taylor L, Gray P, McGee-Lennon M, et al. Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS) in the management of chemotherapy-related toxicity. *Support Care Cancer*. 2009;17(4):437-44.
217. McCann L, Maguire R, Miller M, Kearney N. Patients' perceptions and experiences of using a mobile phone-based advanced symptom management system (ASyMS) to monitor and manage chemotherapy related toxicity. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(2):156-64.
218. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):557-65.

219. Symptom & Side Effect Management Resource Guide. [Internet]. BC Cancer Agency; 2016 [acceso 9 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/pharmacy/symptom-side-effect-management-resource-guide>
220. Gustafson DH, Hawkins RP, Boberg EW, McTavish F, Owens B, Wise M, et al. CHES: 10 years of research and development in consumer health informatics for broad populations, including the underserved. *Int J Med Inf.* 2002;65(3):169-77.
221. Ruland CM, Jeneson A, Andersen T, Andersen R, Slaughter L, Bente-Schjødt-Osmo null, et al. Designing tailored Internet support to assist cancer patients in illness management. *AMIA Annu Symp Proc.* 2007;635-9.
222. Gustafson DH, Hawkins R, Pingree S, McTavish F, Arora NK, Mendenhall J, et al. Effect of computer support on younger women with breast cancer. *J Gen Intern Med.* 2001;16(7):435-45.
223. Navigating Cancer. [Acceso 1 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.navigatingcancer.com/>.
224. Klasnja P, Hartzler A, Powell C, Pratt W. Supporting cancer patients' unanchored health information management with mobile technology. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:732-41.
225. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Calles A, Garcia-Martin E, Marzal-Alfaro B, Gonzalez-Haba E, et al. Oncology Patient Interest in the Use of New Technologies to Manage Their Disease: Cross-Sectional Survey. *J Med Internet Res.* 2018;20(10):e11006.
226. Berry DL, Blonquist TM, Nayak MM, Grenon N, Momani TG, McCleary NJ. Self-Care Support for Patients with Gastrointestinal Cancer: iCancerHealth. *Appl Clin Inform.* 2018;9(4):833-40.
227. Kim HJ, Kim SM, Shin H, Jang J-S, Kim YI, Han DH. A Mobile Game for Patients With Breast Cancer for Chemotherapy Self-Management and Quality-of-Life Improvement: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2018;20(10):e273.
228. Zhu J, Ebert L, Liu X, Wei D, Chan SW-C. Mobile Breast Cancer e-Support Program for Chinese Women With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy (Part 2): Multicenter Randomized Controlled Trial. *JMIR MHealth UHealth.* 2018;6(4):e104.
229. Langius-Eklöf A, Christiansen M, Lindström V, Blomberg K, Hälleberg Nyman M, Wengström Y, et al. Adherence to Report and Patient Perception of an Interactive App

for Managing Symptoms During Radiotherapy for Prostate Cancer: Descriptive Study of Logged and Interview Data. *JMIR Cancer*. 2017;3(2):e18.

230. Klasnja P, Hartzler A, Powell C, Pratt W. Supporting cancer patients' unanchored health information management with mobile technology. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:732-41.

231. Mirkovic J, Kaufman DR, Ruland CM. Supporting cancer patients in illness management: usability evaluation of a mobile app. *JMIR MHealth UHealth*. 2014;2(3):e33.

232. Langius-Eklöf A, Christiansen M, Lindström V, Blomberg K, Hälleberg Nyman M, Wengström Y, et al. Adherence to Report and Patient Perception of an Interactive App for Managing Symptoms During Radiotherapy for Prostate Cancer: Descriptive Study of Logged and Interview Data. *JMIR Cancer*. 2017;3(2):e18.

233. Di R, Li G. Use of a Smartphone Medical App Improves Complications and Quality of Life in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Who Underwent Radiotherapy and Chemotherapy. *Med Sci Monit*. 2018;24:6151-6.

234. Min YH, Lee JW, Shin Y-W, Jo M-W, Sohn G, Lee J-H, et al. Daily collection of self-reporting sleep disturbance data via a smartphone app in breast cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. *J Med Internet Res*. 2014;16(5):e135.

235. Carlson LE, Groff SL, Maciejewski O, Bultz BD. Screening for distress in lung and breast cancer outpatients: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4884-91.

236. Weaver A, Young AM, Rowntree J, Townsend N, Pearson S, Smith J, et al. Application of mobile phone technology for managing chemotherapy-associated side-effects. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1887-92.

237. Ruland CM, Jeneson A, Andersen T, Andersen R, Slaughter L, Bente-Schjødt-Osmo null, et al. Designing tailored Internet support to assist cancer patients in illness management. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007;635-9.

238. Weaver A, Love SB, Larsen M, Shanyinde M, Waters R, Grainger L, et al. A pilot study: dose adaptation of capecitabine using mobile phone toxicity monitoring - supporting patients in their homes. *Support Care Cancer*. 2014;22(10):2677-85.

239. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Rampertaap K, El-Shammaa N, Hiotis K, et al. mHealth self-care interventions: managing symptoms following breast cancer treatment. *mHealth*. 2016 Jul;2. pii: 28

240. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9).
241. Andersen T, Ruland CM. Cancer patients' questions and concerns expressed in an online nurse-delivered mail service: preliminary results. *Stud Health Technol Inform.* 2009;146:149-53.
242. Ortiz P, Félix P, Sosa E. Mensajes de texto para el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: revisión sistemática. *Enfermería Global.* 2015; 14 (1):435-44
243. Armando PN. Desarrollo y validación de cuestionarios de satisfacción de pacientes con los servicios esenciales de atención farmacéutica en farmacias comunitarias. [Tesis Doctoral] Granada: Universidad de Granada, 2007.
244. How mHealth App Publishers Are Monetizing Their Apps. [Internet]. *mHealth Economics*; 2018 [acceso 2 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://research2guidance.com/product/mhealth-economics-how-mhealth-apppublishers-are-monetizing-their-apps/>.
245. Unit EI, Cooper PW. Emerging mHealth: Paths for growth. [Internet]. PwC; 2014 [acceso 5 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.pwc.com/gx/en/healthcare/mhealth/assets/pwc-emerging-mhealth-full.pdf>.
246. Grau I, Kostov B, Gallego JA, et al. [Assessment method for mobile health applications in Spanish: The iSYScore index]. *Semergen.* 2016; 42:575-583.