

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Atención farmacéutica a pacientes onco-hematológicos incluidos en
ensayos clínicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Berta Montero Pastor

Directoras

**M^a Teresa Bermejo Vicedo
María Muñoz García
M^a Emilia Carretero Accame]**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES

ONCO-HEMATOLÓGICOS INCLUIDOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Tesis doctoral que, para optar al grado de Doctora en Farmacia presenta

Dña. Berta Montero Pastor
Madrid, abril de 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología

Dra. Dña. M^a Teresa Bermejo Vicedo, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, **Dra. Dña. María Muñoz García**, Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid y **Dra. Dña. M^a Emilia Carretero Accame**, Profesor Emérito Complutense del Departamento de Farmacología en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación que lleva por título **“Atención Farmacéutica a pacientes Onco-Hematológicos incluidos en Ensayos Clínicos”**, constituye la memoria de Tesis Doctoral que presenta **Dña. Berta Montero Pastor** para optar al grado de Doctora en Farmacia, y que ha sido realizado en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal, bajo nuestra dirección.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos su presentación y defensa en la Universidad Complutense de Madrid, para que sea juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, abril de 2017

Dra. M^a Teresa Bermejo Vicedo

Dra. María Muñoz García

Dra. M^a Emilia Carretero Accame

Agradecimientos

Este es el momento de agradecer a aquellas personas la compañía en todo el largo camino que ha supuesto este trabajo de tesis doctoral. Lo que comenzó siendo un trabajo individual, se ha convertido en un proyecto coral, en el que cada uno habéis aportado vuestro granito de arena.

A la Dra. **Teresa Bermejo Vicedo**, por la oportunidad de realizar este proyecto en el Servicio de Farmacia que diriges. Gracias por dedicarme tu tiempo y mostrarme tu apoyo. Muchas gracias por haberme guiado en mi crecimiento profesional, inculcarme valores como el compromiso y la perfección en el trabajo realizado, y por hacer que siempre busque dar lo mejor de mí misma.

A la Dra. **María Muñoz García**, por el esfuerzo, la dedicación y la paciencia. Gracias por haber confiado en mí y haber puesto mucho de ti para sacar adelante este proyecto. Todas las tesis doctorales deberían contar con una directora como tú.

A la Dra. **María Emilia Carretero Accame**, gracias por tu amabilidad, disposición y ayuda prestada.

A la **Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario Ramón y Cajal**, en especial a D. **Alfonso Muriel**, por tu colaboración en el diseño y análisis estadístico de esta Tesis. Gracias por tu disponibilidad y apoyo.

A los **pacientes** que se animaron a participar de forma desinteresada en este proyecto. Muchos ya no estáis aquí, pero me acuerdo de cada uno de vosotros.

A **todo el equipo del Área de Ensayos Clínicos** del Servicio de Farmacia. En especial a **Cristina Pueyo**, responsable del área, gracias por creer en este proyecto, pero, mucho más, por haber creído en mí. Gracias por tu apoyo personal y profesional. A **Álvaro Molina**, por tu desinteresada ayuda, por haberte preocupado por cómo iba y por haberme animado y ayudado en todo lo que te ha sido posible.

A todos **mis compañeros del Servicio de Farmacia** del Hospital Ramón y Cajal, por el apoyo, la colaboración, el cariño y la amistad. Sobre todo, a **Teresa Gramage**, gracias por ser el hombro en el que llorar todas mis penas acerca de la significación estadística y otros dramas sobre esta tesis.

A **Aurora Rojo**, porque no hay Batman sin Robin ni Aragorn sin Legolas. Gracias por haberme acompañado en este camino y en otros muchos más. Gracias por tantos cafés tóxicos, coca-colas light y artículos de Vogue. Las tardes de STATA han sido mucho más llevaderas con tu compañía y ayuda.

A Curro y a Fran, por ser de esas personas que llegan para quedarse. A **Curro**, porque aun estando tan lejos haces por estar presente, te agradezco mucho que hayas estado tan pendiente de mi camino hasta la entrega de este trabajo. A **Fran**, gracias por el apoyo y por tu inestimable ayuda con el inglés (Yes, we can!).

A mis queridas **Isa, Andrea, Ángeles, Isabel, Bea, Loli, Irene y Noelia**, por estar siempre pendientes, por ayudarme y animarme cuando todo era cuesta arriba. Con pinchos de tortilla y “curas” a la plancha, el mundo se ve de otra manera.

A mis amigos de la Facultad de Farmacia: a **Bea, Cris, Elena, María y Ramón**, gracias por todas las risas y recuerdos (que no podrían ser mejores), gracias porque, a pesar de la distancia, siempre os siento muy cerca.

A mis amigos de siempre **Carol, Cris, Fanny, Javi, Manolo, María, Mónica y Sara**, y a los que fueron llegando (**Berti, Jon y Víctor**). Gracias por los veranos en Riaza, las fiestas, las risas y, sobre todo, por el sentido del humor y esa manera tan especial que tenéis de ser (tan iguales y tan distintos).

A mis padres, **Antonia y Julián**, por haberme dado alas para volar y llegar a donde yo quisiera. Gracias por el esfuerzo realizado para que haya llegado hasta aquí, el amor incondicional y la comprensión cuando las cosas iban regular. A mi tío **Carlos**, por creer siempre en mí y estar siempre tan orgulloso de tenerme como sobrina.

A mis abuelos, **Antonia y Secundino**, porque a pesar de haberos marchado hace tiempo, merece la pena recordaros en un trabajo así.

A **Nuria**, porque mi vida no hubiera sido lo mismo sin ti. No encuentro palabras para agradecer todo lo que has hecho y haces por mí.

Puede que no todos os sintáis representados en el siguiente texto, sin embargo, yo os veo así y por eso, me gustáis tanto:

"... mientras sigo a la gente que me interesa, porque la única gente que me interesa es la que está loca, la gente que está loca por vivir, loca por hablar, loca por salvarse, con ganas de todo al mismo tiempo, la gente que nunca bosteza ni habla de lugares comunes, sino que arde, arde como fabulosos cohetes amarillos explotando igual que arañas entre las estrellas"

En el camino. Jack Kerouac

A mis padres y a Nuria

*“Soy el dueño de mi destino,
Soy el capitán de mi alma”*

W.E. Henley

Índice

ABREVIATURAS	23
SUMMARY	25
RESUMEN	33
INTRODUCCIÓN	41
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	45
1. CÁNCER. EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO	47
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER	47
1.2 CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO	49
2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER	50
2.1 ANTINEOPLÁSICOS ORALES	51
2.1.1 VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL TRATAMIENTO CON ANEO	52
2.1.2 SEGURIDAD DE LOS ANEO. EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD	55
2.1.3 RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE ANEO	56
3. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ONCO-HEMATOLOGÍA	57
3.1 LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA	57
3.2 FASES EN LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS	58
3.3 ASPECTOS ÉTICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	60
3.3.1 CONOCIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO	61
3.4 PARTICIPACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCO-HEMATOLOGÍA	62
4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA	64
4.1 MODELOS DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA	65
4.1.1 MÉTODO DÁDER	65
4.1.2 MODELO DE GESTIÓN DE LA FARMACOTERAPIA DE LA AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION: MTM SERVICES VERSIÓN 2.0	66
4.2 ENTREVISTA CLÍNICA	67

4.3	INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	67
4.4	PROGRAMAS DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ONCO-HEMATOLOGÍA.....	68
4.4.1	SITUACIÓN ESPECIAL: PARTICIPANTES EN ENSAYOS CLÍNICOS CON ANEO	69
5.	CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES SOBRE SUS MEDICAMENTOS	70
5.1	DEFINICIÓN.....	71
5.2	MEDIDA DEL CONOCIMIENTO.....	71
5.3	FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONOCIMIENTO DEL PACIENTE DE SUS MEDICAMENTOS	72
5.4	ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CONOCIMIENTO	73
6.	PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	75
6.1	PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN	75
6.2	SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	77
6.3	PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LOS MEDICAMENTOS EN ONCO-HEMATOLOGÍA	78
7.	ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	78
7.1	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA A ANEO.....	79
7.3	ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ADHERENCIA A ANEO.....	82
8.	CALIDAD PERCIBIDA Y SATISFACCIÓN DEL PACIENTE	83
8.1	MÉTODOS DE MEDIDA DE LA SATISFACCIÓN DEL PACIENTE.....	83
	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
1.	HIPÓTESIS	87
2.	OBJETIVOS	87
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	87
2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	87
	MATERIAL Y MÉTODOS	89
1.	ÁMBITO DEL ESTUDIO	91
1.1	ÁMBITO TEMPORAL	91

1.2	ÁMBITO ESPACIAL	91
2.	DISEÑO DEL ESTUDIO	92
2.1	TIPO DE ESTUDIO.....	92
2.2	POBLACIÓN DIANA	92
3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	92
3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	92
3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	92
4.	ALEATORIZACIÓN	93
5.	TAMAÑO MUESTRAL.....	93
6.	OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	94
6.1	CONSULTA DE INFORMES DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA: PROGRAMA CAJAL	94
6.2	CONSULTA DE INFORMES DE ATENCIÓN PRIMARIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA: VISOR HORUS®	95
6.3	PROGRAMA PK ENSAYOS®	95
7.	VARIABLES	96
7.1	VARIABLES DEPENDIENTES.....	96
7.2	VARIABLES INDEPENDIENTES	100
8.	RECOGIDA DE DATOS Y PLAN DE TRABAJO	106
8.1	FASE 0: DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO PILOTO	106
8.2	FASE 1: DESARROLLO E IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	107
8.3	FASE 2: RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	108
9.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	110
10.	ASPECTOS ÉTICOS.....	111
	RESULTADOS.....	113
1.	ESTUDIO PILOTO.....	115
2.	PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA. DESARROLLO DE HOJAS INFORMATIVAS PARA EL PACIENTE.	115
3.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	117

3.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA	117
3.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	117
3.3 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS	122
3.4 EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA. PÉRDIDAS	123
4. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS	125
4.1 CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS EN LA PRIMERA VISITA	125
4.2 CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS EN LA SEGUNDA VISITA	128
4.3 EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS ENTRE VISITAS	132
4.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO	135
4.4.1 VARIABLES RELACIONADAS CON EL GRUPO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMÓGRAFICAS DE LA MUESTRA.....	135
4.4.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD	137
4.4.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	138
4.4.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	139
5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO: PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN	140
5.1 ANÁLISIS DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS	140
5.1.1 INTERACCIONES.....	142
5.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN	143
5.2.1 EFECTOS ADVERSOS DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	147
6. ANÁLISIS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS	148
7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO	150
7.1 ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA EN LA SEGUNDA VISITA	150
7.2 ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA EN LA TERCERA VISITA Y SUCESIVAS	152
8. SATISFACCIÓN CON EL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	154
DISCUSIÓN.....	157
CONCLUSIONES.....	173

ANEXOS.....	177
ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN Y CONFORMIDAD DEL CENTRO	179
ANEXO 2: APROBACIÓN DE LOS JEFES DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y HEMATOLOGÍA.....	181
ANEXO 3: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PARTICIPANTES	183
ANEXO 4: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS GENERALES	187
ANEXO 5: CUESTIONARIO DE CONOCIMIENTO DEL PACIENTE DE SUS MEDICAMENTOS	189
ANEXO 6: PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO	191
ANEXO 7: FORMULARIO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	193
ANEXO 8: CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE	195
ANEXO 9: EJEMPLO DE HOJA INFORMATIVA.....	197
BIBLIOGRAFÍA.....	199

Índice de tablas

Tabla 1: Ventajas e inconvenientes de los ANEO frente a la QT intravenosa (modificado de Weingart y col., 2008)	54
Tabla 2: Barreras a la participación en EECC identificadas en los pacientes (modificado de Mills y col., 2006)	63
Tabla 3: Clasificación de IF (modificado de Sabater y col., 2005)	68
Tabla 4: Listado de PRM (Tercer Consenso de Granada, 2006)	76
Tabla 5: Clasificación de RNM (Tercer Consenso de Granada, 2006)	77
Tabla 6: Clasificación de PRM (Tercer Consenso de Granada).....	97
Tabla 7: Clasificación de RNM (Tercer Consenso de Granada)	97
Tabla 8: Clasificación de IF propuesta por Sabater y col.....	98
Tabla 9: Variables medidas durante el estudio	102
Tabla 10: Distribución de pacientes por grupo y subgrupo	117
Tabla 11: Características sociodemográficas y clínicas de la población.....	119
Tabla 12: Características sociodemográficas y clínicas de la población (2)	120
Tabla 13: Características farmacoterapéuticas de la población	122
Tabla 14: Medida del CPM total por grupo. Visita 1	125
Tabla 15: Comparación del CPM por grupo y subgrupo. Visita 1.....	125
Tabla 16: Cuestionario de CPM Visita 1. INTERVENCIÓN vs. CONTROL.....	126
Tabla 17: Cuestionario de CPM Visita 1. Pacientes NAÏVE Intervención vs. Control	127
Tabla 18: Cuestionario de CPM Visita 1. Pacientes TRATADOS Intervención vs. Control.....	128
Tabla 19: Medida del CPM por grupo. Visita 2.....	128
Tabla 20: Comparación del CPM por grupo y subgrupo. Visita 2.....	129
Tabla 21: Cuestionario de CPM Visita 2. INTERVENCIÓN vs. CONTROL.....	130
Tabla 22: Cuestionario de CPM Visita 2. Pacientes NAÏVE Intervención vs. Control	131
Tabla 23: Cuestionario de CPM Visita 1. Pacientes TRATADOS Intervención vs. Control.....	132
Tabla 24: Comparación del CPM entre visitas. Grupos INTERVENCIÓN y CONTROL.....	133
Tabla 25: Comparación del CPM entre visitas. Pacientes NAÏVE Intervención vs. Control.....	134
Tabla 26: Variables relacionadas con el grupo de estudio y su relación con el CPM.....	135
Tabla 27: Variables sociodemográficas y su relación con el CPM.....	136
Tabla 28: Variables relacionadas con la enfermedad y su relación con el CPM	137
Tabla 29: Variables farmacoterapéuticas y su relación con el CPM	138

Tabla 30: Análisis de regresión logística de la relación entre la presencia de conocedores óptimos con las variables significativas del modelo univariante	139
Tabla 31: Distribución de pacientes en los que se detectó algún PRM	140
Tabla 32: Distribución de pacientes en función del tipo de PRM detectado	141
Tabla 33: Interacciones con los PI	143
Tabla 34: Distribución de pacientes que sufrieron algún RNM	144
Tabla 35: Distribución de pacientes en función del tipo de RNM.....	146
Tabla 36: IF realizadas por grupo y destinatario de las mismas.....	148
Tabla 37: IF realizadas por tipo y grupo de estudio	149
Tabla 38: Resultados de adherencia por grupo. Visita 2.....	150
Tabla 39: Comparación de la adherencia por grupos y subgrupos. Visita 2	150
Tabla 40: Resultados de la medida de adherencia por recuento. Visita 2.....	151
Tabla 41: Resultados de la medida de adherencia por el test de Morisky-Green. Visita 2	151
Tabla 42: Resultados de adherencia por grupo. Visita 3 y sucesivas	152
Tabla 43: Comparación de la adherencia por grupos y subgrupos. Visita 3 y sucesivas	152
Tabla 44: Resultados de la medida de adherencia por recuento. Visita 3 y sucesivas	153
Tabla 45: Resultados de la medida de adherencia por el test de Morisky-Green. Visita 3 y sucesivas.....	154
Tabla 46: Resultados de la encuesta de satisfacción por grupos de preguntas.....	155

Índice de figuras

Figura 1: Datos epidemiológicos del cáncer en España (modificado de Las Cifras del Cáncer en España.(SEOM, 2016)).....	48
Figura 2: ANEO comercializados en 2011-2015 (modificado de Global Oncology Trend Report (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2016)).....	52
Figura 3: Principales características de los EECC según la fase de la investigación	59
Figura 4: aleatorización y distribución de los grupos del estudio	93
Figura 5: plan de trabajo	106
Figura 6: Evolución de la muestra en función de las visitas	121
Figura 7: Pérdidas en el análisis de PRM y RNM	123
Figura 8: Pérdidas en el análisis de adherencia	124
Figura 9: Pérdidas en el estudio de satisfacción	124

Índice de gráficos

Gráfico 1: Distribución de EECC incluidos por patología.....	116
Gráfico 2: Distribución de EECC incluidos por fase de investigación	116
Gráfico 3: Distribución de pacientes en función del número de PRM detectados. Grupos INTERVENCIÓN vs. CONTROL.....	141
Gráfico 4: Distribución de pacientes en función del número de RNM totales y detectados por el farmacéutico	145

Abreviaturas

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AF	Atención Farmacéutica
ANEO	Antineoplásico/s oral/es
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAF	Consulta de Atención Farmacéutica
CEI	Comité/s de Ética de la Investigación
CEIm	Comité Ético de Investigación con medicamentos
CI	Consentimiento Informado
CPM	Conocimiento del paciente de su medicamento
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EA	Efecto/s adverso/s
EC/EECC	Ensayo Clínico/ Ensayos Clínicos
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EM	Error/es de medicación
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GEDEFO	Grupo de trabajo de Farmacia Oncológica de la SEFH
HC	Historia Clínica
HIP	Hoja de Información para el Paciente
HURYC	Hospital Universitario Ramón y Cajal
IF	Intervención Farmacéutica
IS	Índice de satisfacción
MASCC	Multinational Association of Support Care Cancer
MEMS	Medical Electronic Monitoring Systems®
MOATT©	MASCC Oral Agent Teaching Tool
MTM	Medication Therapy Management
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONS	Oncology Nursing Society
OR	Odds ratio
PI	Producto/s en Investigación

PRM	Problemas relacionados con los medicamentos
QT	Quimioterapia
RNM	Resultados negativos asociados a la medicación
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SERMAS	Servicio Madrileño de Salud
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico

SUMMARY



Summary

BACKGROUND

Introduction of oral antineoplastic (OAA) in cancer therapy has produced a great change in clinical practice. OAA have several advantages such as more autonomy and quality of life of the patient. However, they have known disadvantages related to their narrow therapeutic range, the complexity of dosing regimens, possible interactions with other drugs and foods and the low supervision of their self-administration by health professionals, increasing the risk of medication errors (ME) and the appearance of negative outcomes associated with medication (NOM).

On the other hand, clinical research is part of the daily management of patients with tumor diseases. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) include among their quality standards in onco-hematologic patient care, the possibility for the patient to participate in clinical trials (CTs).

Participation in a CT should be preceded by adequate information of them. This information is recognized in the Patient Information Sheet. Despite receiving verbal and written information, several studies reveal the lack of knowledge of the patients about the CT in which they participate. In the case of CT with intravenous treatment, the administration of the treatment and follow-up of the same is performed by trained health personnel. However, in a CT with OAA, the responsibility of the handling and correct administration of the treatment rests directly on the patient.

These reasons make it necessary for the patient to be able to self-manage aspects of treatment such as administration, management of adverse events (AE), adherence to treatment or preservation and manipulation of the drug. In this sense, the pharmacist can play an important role in the management of OAA, providing to the patient individualized Pharmaceutical Care (PC). These strategies consist in early warning and detection of drug related problems (DRP) and NOM, and monitoring and promoting adherence to treatment and making them a participant in decision-making.

The effectiveness of the PC programs has been evaluated in hospitalized, ambulatory and external patients with very different results, although all the studies show a significant positive effect in the detection and prevention of DRP, in education and training of patients or

in the reconciliation of medication to admission and discharge. However, the implementation of specific PC programs for onco-hematological patients is very heterogeneous and there is little evidence of the evaluation of this type of program in patients included in CT.

OBJETIVE

Main Objective: to evaluate the impact of a PC program on the knowledge of the treatment of onco-hematological patients included in a CT who pick oral medication from the CT Area of the Pharmacy Service.

Secondary objectives:

1. To quantify and analyze DRP and NOM during the follow-up period of the patients.
2. To quantify and analyze the Pharmaceutical Intervention (PI) performed during the follow-up period of the patients.
3. To determine adherence to treatment.
4. To determine patient satisfaction with the PC program.

MATERIAL Y METHODS

A prospective, randomized, open, controlled, parallel group study on onco-hematological patients included in a CT who were given oral medication in the Clinical Trial Area of the Pharmacy Service of the Ramón y Cajal Hospital between September 2014 and September 2015.

The patients were divided into two subgroups by a stratified randomization, those who started treatment at the time of inclusion (Naïve patients) or those already under treatment (treated patients). Afterwards, they were randomized into the Intervention and Control groups.

The study comprised the following phases:

1. Phase 0: design and implementation of a pilot study.
2. Phase 1: development and implementation of the PC program.
3. Phase 2: recruitment and follow-up of patients. Data Collect
4. Phase 3: review of clinical history and analysis of the data obtained.

Patients' knowledge about their medications (PKAM) was determined using the validated questionnaire developed by García-Delgado et al. The PKAM was evaluated

exclusively in relation with the research product (RP). The total score of the PKAM questionnaire was evaluated as a continuous variable (minimum value 0 and maximum value 11). The knowledge of each questionnaire item was evaluated as a categorical variable (known/unknown).

The influence of the independent variables measured in the study of the PKAM was evaluated. For this, the concept of "optimal knower" was defined as the patient who answered correctly all the questions of the PKAM questionnaire.

In the analysis of DRP and NOM the classification was made according to the criteria defined in the Third Consensus of Granada. The definition of pharmaceutical intervention (PI) and its classification was performed according to the proposal by Sabater D et al. to carry out the analysis of both.

Adherence to treatment with RP was determined by two methods: patient-returned medication counts and the Morisky-Green test. One patient was classified as adherent if determined by both measurement methods.

Patient satisfaction was determined by a questionnaire assessing their opinion on five aspects of the CT Area given on the first visit.

RESULTS

A total of 115 patients who were treated with OAA in a CT were enrolled. 56 patients were included in the Intervention group, of whom 38 were Naïve patients and 18 were treated patients. The Control group included 59 patients, 32 Naïve patients and 27 treated patients. For the PC program, 62 informative sheets corresponding to 51 CTs were developed.

Statistically significant differences were found in the comparison of PKAM at the first visit between the Intervention group (9, interquartile range of 2) and Control group (8, interquartile range of 3; $p < 0.001$). Differences were also found between the Naïve Intervention subgroup (9, interquartile range 2) and the Naïve Control subgroup (7, interquartile range 4) ($p < 0.001$).

In the Intervention group, there was a greater proportion of patients who were aware of the amount of medication to be used, the dosage regimen, precautions for use, AE, interactions and drug conservation compared to the Control group ($p < 0,05$). In the Naïve Intervention subgroup, the highest proportion of patients were aware of the dosage of

medication, dosage regimen, precautions for use, AE, drug and/or food interactions and PI preservation than in the Naïve control group ($p < 0, 05$).

In the second visit, the differences between the Intervention group (10, interquartile range of 2) and Control group (9, interquartile range of 3) ($p < 0.025$) were maintained, as well as between the Naïve Intervention subgroup (10, interquartile range of 2) and Naïve Control subgroup (9, interquartile range of 3) ($p < 0.025$).

In the second visit, significant differences were found in the Intervention group regarding the proportion of patients who were aware of the precautions of use, AE, health problems or situations in which the medication should not be taken, knowledge about the physician's evaluation drug effect, and interactions *versus* the Control group ($p < 0.025$). In the Naïve Intervention subgroup, a higher proportion of patients were aware of PI precautions, AE, the way in which the practitioner evaluates the drug's effect and drug interactions *versus* the Naïve Control subgroup ($p < 0.025$).

Results obtained for PKAM in the first visit were compared with the second visit for the Intervention and Control groups and for the Naïve subgroups. There was found an improvement in the PKAM in the Control and Naïve Control groups related with the items of use process of the RP.

The influence of the factors selected as independent variables was analyzed in relation to the presence of optimal knowers at the first visit. Only one statistically significant association was found between the study group (Intervention *versus* Control) and the age group (under 45 years) and the ratio of optimal knowers.

Of the total number of patients included (109), some DRP were identified in 47 patients (87.0%) in the Intervention group and 28 (50.9%) in the Control group, this difference was statistically significant ($p < 0.001$). The most frequents detected DRP were related to the probability of AE, 150 (67.9%) and to the interactions of RP with other drugs and/or foods and alternative therapies, 22 (10.0%).

The presence of NOM was detected in 50 (92.6%) patients in the Intervention group and 50 (90.9%) in the Control group. During the visits, the pharmacist detected some NOM in 47 (87.0%) patients in the Intervention group and 24 (43.6%) in the Control group, this difference was statistically significant (OR = 8.67, $p < 0.001$). The most frequents NOM were related to the

safety of RP. A total of 212 (74.6%) were due to non-quantitative insecurity and 22 (7.7%) due to quantitative insecurity.

A total of 222 PI were performed, 155 in the Intervention group and 67 in the Control group. The degree of acceptance for the total sample was 89.6%, being 87.7% in the Intervention group *versus* 94.0% in the Control group.

During the second visit, 85.4% of patients in the Intervention group and 88.5% of patients in the Control group were classified as adherents to treatment. On the third and subsequent visit, 93.1% of the patients in the Intervention group were classified as adherents *versus* 92.2% of the patients in the Control group. Differences on adherence were not statistically significant.

In the analysis of satisfaction with the PC program, in the Intervention group, the satisfaction index was 86.9% and in the Control group 78.2%, with a statistically significant difference between both groups ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS

A PC program intended for patients receiving OAA of a CT has a positive impact on knowledge. The greatest impact of PC on PKAM is observed in patients of the Naïve Intervention subgroup on the first visit to the Pharmacy Service.

The PC program and being younger than 45 years are two factors that are associated with the presence of a greater proportion of optimal knowers of treatment.

The PC program achieves detection and prevention of DRP and NOM better than usual practice. Main DRP are related to the possibility of AE and other drug and/or food interactions. The most important NOM is due to non-quantitative insecurity.

PI performed has a high degree of acceptance in both study groups. Most of them are addressed to education in non-pharmacological measures.

It is not possible to observe an influence of the PC program in the adherence.

Patient satisfaction with the PC program in CT in the Intervention group is high and larger than in the Control group.

This study shows the positive effect of an individualized PC program in PKAM, DRP and NOM detection and satisfaction of patients included in a CT with OAA.

RESUMEN



Resumen

INTRODUCCIÓN

La introducción de los antineoplásicos orales (ANEO) en la terapéutica del cáncer ha supuesto un gran cambio en la práctica clínica. Presentan ventajas como proporcionar una mayor autonomía y comodidad al paciente. Sin embargo, tienen inconvenientes relacionados con su estrecho margen terapéutico, la complejidad de los regímenes de dosificación, las posibles interacciones con otros medicamentos y alimentos y la baja supervisión de su autoadministración por parte de los profesionales sanitarios, aumentando el riesgo de errores de medicación (EM) y la aparición de resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

Por otra parte, la investigación clínica forma parte del manejo diario de los pacientes con enfermedades tumorales. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) recogen entre sus estándares de calidad en la atención al paciente onco-hematológico, ofrecer al paciente la posibilidad de participar en ensayos clínicos (EECC).

La participación en un EC debe estar precedida de una información adecuada sobre el EC, que se recoge en la hoja de información para el paciente. A pesar de recibir información verbal y escrita, existe una falta de conocimiento de los pacientes sobre el EC en el que participan. En el caso de un EC con tratamiento intravenoso, la administración del tratamiento y seguimiento del mismo, es realizado por personal sanitario formado y entrenado. Sin embargo, en un EC con ANEO, la responsabilidad de la correcta administración y manejo del tratamiento recae directamente en el paciente.

Estos motivos hacen necesario que el paciente sea capaz de autogestionar aspectos del tratamiento tales como la administración, el manejo de efectos adversos (EA), la adherencia al tratamiento o la conservación y manipulación del medicamento. En este sentido, el farmacéutico, proporcionando al paciente Atención Farmacéutica (AF) individualizada, puede desempeñar un papel importante en el manejo de los ANEO, participando en estrategias educativas al paciente, previniendo y detectando tempranamente problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y RNM, y monitorizando y promocionando la adherencia al tratamiento y haciéndole participe en la toma de decisiones.

La efectividad de los programas de AF ha sido evaluada en pacientes hospitalizados, ambulatorios y externos con resultados muy diversos, si bien todos los estudios muestran un

efecto positivo significativo en la detección y prevención de PRM, en la educación y formación a pacientes o en la reconciliación de la medicación al ingreso y al alta. Sin embargo, la implementación de programas de AF específicos para pacientes onco-hematológicos es muy heterogénea y existe escasa evidencia de la evaluación de este tipo de programas en pacientes incluidos en EECC.

OBJETIVOS

Objetivo principal: evaluar el impacto de un programa de AF en el grado de conocimiento del tratamiento de pacientes onco-hematológicos incluidos en un EC que recogen medicación oral en el Área de EECC del Servicio de Farmacia.

Objetivos secundarios:

1. Cuantificar y analizar PRM y RNM durante el periodo de seguimiento de los pacientes.
2. Cuantificar y analizar las intervenciones farmacéuticas (IF) realizadas durante el periodo de seguimiento de los pacientes.
3. Determinar la adherencia al tratamiento.
4. Determinar la satisfacción de los pacientes con el programa de AF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de intervención, prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado, de grupos paralelos en pacientes onco-hematológicos incluidos en un EC a los que se les dispensó medicación oral en el Área de EECC del Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal entre septiembre de 2014 y septiembre de 2015.

Mediante una aleatorización estratificada, los pacientes fueron divididos en dos subgrupos, los que iniciaron tratamiento en el momento de la inclusión (pacientes Naïve) o aquellos ya en tratamiento (pacientes Tratados). Posteriormente fueron randomizados a los grupos Intervención y Control.

El estudio comprendió las siguientes fases:

1. Fase 0: diseño y realización de un estudio piloto.
2. Fase 1: desarrollo e implantación del programa de AF.
3. Fase 2: reclutamiento y seguimiento de los pacientes. Recogida de datos
4. Fase 3: revisión de historias clínicas y análisis de los datos obtenidos.

Se determinó el conocimiento de los pacientes de sus medicamentos (CPM) utilizando el cuestionario validado elaborado por García-Delgado y col. El CPM se evaluó en relación con el producto en investigación (PI). Se evaluó la puntuación total en el cuestionario de CPM como una variable continua (valor mínimo 0 y valor máximo 11). El conocimiento de cada ítem del cuestionario fue evaluado como una variable categórica (conoce/no conoce).

Se evaluó la influencia de las variables independientes medidas en el estudio en el CPM. Para ello, se definió el concepto de “conocedor óptimo” como aquel paciente que contestaba correctamente a todas las preguntas del cuestionario de CPM.

En el análisis de PRM y RNM la clasificación se realizó de acuerdo a los criterios definidos en el Tercer Consenso de Granada. La definición de IF y su clasificación se realizó de acuerdo a la propuesta por Sabater D y col. para llevar a cabo el análisis de la misma.

La adherencia al tratamiento con el PI se determinó por dos métodos: recuentos de medicación devuelta por el paciente y el test de Morisky-Green. Un paciente se clasificó como adherente cuando lo era por los dos métodos de medida.

La satisfacción de los pacientes se determinó mediante un cuestionario que evaluaba su opinión sobre cinco aspectos del Área de EECC que fue entregado en la primera visita.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 115 pacientes en tratamiento con ANEO dentro de un EC. 56 pacientes fueron incluidos en el grupo Intervención, de los cuales 38 fueron pacientes Naïve y 18 fueron pacientes Tratados. En el grupo Control se incluyeron 59 pacientes, 32 pacientes Naïve y 27 pacientes Tratados. Para el programa de AF se desarrollaron 62 hojas informativas correspondientes a 51 EECC.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación del CPM en la primera visita entre el grupo Intervención (9, rango intercuartílico de 2) y el grupo Control (8, rango intercuartílico de 3; $p < 0,001$). Asimismo, se encontraron diferencias entre el subgrupo Intervención Naïve (9, rango intercuartílico de 2) y el subgrupo Control Naïve (7, rango intercuartílico de 4) ($p < 0,001$).

En el grupo Intervención hubo una mayor proporción de pacientes conocedores de la cantidad de medicamento a utilizar, la pauta posológica, las precauciones de uso, EA, interacciones y conservación del medicamento respecto al grupo Control ($p < 0,05$). En el subgrupo Intervención Naïve la mayor proporción lo era de pacientes conocedores de la dosis

del medicamento, pauta posológica, precauciones de uso, EA, interacciones con medicamentos y/o alimentos y conservación del PI que en el subgrupo Control Naïve ($p<0,05$).

En la segunda visita se mantuvieron las diferencias en la puntuación total del CPM entre el grupo Intervención (10, rango intercuartílico de 2) y el grupo Control (9, rango intercuartílico de 3) ($p<0,025$), así como entre el subgrupo Intervención Naïve (10, rango intercuartílico de 2) y el subgrupo Control Naïve (9, rango intercuartílico de 3) ($p<0,025$).

En la segunda visita se encontraron diferencias significativas en el grupo Intervención en cuanto a la proporción de pacientes conocedores de las precauciones de uso, EA, problemas de salud o situaciones ante las que no debe tomar el medicamento, el conocimiento sobre la evaluación del médico del efecto del medicamento, e interacciones *versus* el grupo Control ($p<0,025$). En el subgrupo Intervención Naïve, una mayor proporción de pacientes conocía las precauciones de uso del PI, los EA, el modo en el que el facultativo evalúa el efecto del medicamento y las interacciones del mismo *versus* el subgrupo Control Naïve ($p<0,025$).

Se compararon los resultados obtenidos de CPM en primera y segunda visita para los grupos Intervención y Control y para los subgrupos Naïve, encontrando una mejoría en el CPM en los grupos Control y Control Naïve relacionada con los ítems de proceso de uso del PI.

Se analizó la influencia de los factores seleccionados como variables independientes en relación con la presencia de conocedores óptimos en la primera visita. Sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grupo de estudio (Intervención *versus* Control) y el grupo de edad (menores de 45 años) y la proporción de conocedores óptimos.

Del total de pacientes incluidos (109) se identificó algún PRM en 47 pacientes (87,0%) en el grupo Intervención y 28 (50,9%) en el grupo Control, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0,001$). Los PRM que más frecuentemente se detectaron estuvieron relacionados con la probabilidad de EA, 150 (67,9%) y con las interacciones del PI con otros medicamentos y/o alimentos y terapias alternativas, 22 (10,0%).

La presencia de RNM fue detectada en 50 (92,6%) pacientes en el grupo Intervención y 50 (90,9%) en el grupo Control. Durante las visitas, el farmacéutico detectó algún RNM en 47 (87,0%) pacientes en el grupo Intervención y en 24 (43,6%) del grupo Control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($OR=8,67$; $p<0,001$). Los RNM más frecuentes estaban relacionados con la seguridad de los PI. Un total de 212 (74,6%) fue por inseguridad no cuantitativa y 22 (7,7%) por inseguridad cuantitativa.

Se realizaron un total de 222 IF, 155 en el grupo Intervención y 67 en el grupo Control. El grado de aceptación para el total de la muestra fue de un 89,6% siendo de un 87,7% en el grupo Intervención *versus* 94,0% en el grupo Control.

En la segunda visita se clasificó como adherentes al 85,4% de los pacientes del grupo Intervención y al 88,5% de los pacientes del grupo Control. En la tercera visita y sucesivas, se clasificó como adherentes al 93,1% de los pacientes del grupo Intervención *versus* 92,2% del grupo Control. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el análisis de la satisfacción con el programa de AF, en el grupo Intervención, el índice de satisfacción fue de 86,9% y en el grupo Control de 78,2%, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$).

CONCLUSIONES

Un programa de AF en pacientes onco-hematológicos en tratamiento con ANEO en un EC tiene un impacto positivo en el conocimiento de la medicación. El mayor impacto de la AF sobre el CPM se observa en los pacientes del subgrupo Intervención Naïve en la primera visita al Servicio de Farmacia.

El programa de AF y tener una edad inferior a los 45 años son dos factores que se relacionan con una mayor proporción de concededores óptimos del tratamiento.

El programa de AF consigue una detección y prevención de PRM y RNM superior a la práctica habitual. Los PRM mayoritarios están relacionados con la posibilidad de EA e interacciones con medicamentos y/o alimentos. Los RNM que más se producen son por inseguridad no cuantitativa. Las IF que se realizan, en su mayoría se dirigen a la educación en medidas no farmacológicas, tienen un elevado grado de aceptación.

No se observa una influencia del programa de AF en la adherencia al tratamiento con PI.

La satisfacción de los pacientes con el programa de AF en EECC en el grupo Intervención es elevada y mayor que en el grupo Control.

Este estudio demuestra el efecto positivo de un programa de AF individualizada en el CPM, en la detección de PRM y RNM y la satisfacción de pacientes en tratamiento con ANEO en el contexto de un EC.

INTRODUCCIÓN



Introducción

El resultado de la terapia farmacológica de un paciente depende, entre otros factores, del seguimiento realizado por distintos profesionales, entre ellos el farmacéutico, quien dispone de la formación adecuada para abordar este proceso, denominado seguimiento farmacoterapéutico (SFT). En el SFT el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM) para prevenir y resolver resultados negativos asociados a los medicamentos (RNM) (Comité de Consenso, 2007).

Hay estudios que demuestran el beneficio de los programas de SFT en pacientes con patologías víricas, enfermedades reumatológicas y, en menor grado, en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales (ANEO). Una revisión Cochrane realiza un meta-análisis de 36 estudios sobre el papel del farmacéutico en pacientes externos. Esta revisión, pone de manifiesto la influencia del farmacéutico en la reducción de la incidencia de duplicidades y del número de medicamentos prescritos, una mejoría de la prescripción y una ligera mejora (no estadísticamente significativa) de los resultados clínicos de los pacientes atendidos (Nkansah et al., 2010).

Por otra parte, la falta de conocimiento de los pacientes de sus medicamentos es uno de los elementos principales que puede conducir a un uso inapropiado de estos; por lo que un paciente correctamente informado puede resultar clave en la detección de problemas y la prevención de sus consecuencias (Santos-Pérez et al., 2012). En este sentido, resulta necesario concretar qué aspectos deben conocer los pacientes acerca de su tratamiento farmacológico.

En el caso de los ANEO, el conocimiento de los pacientes de su tratamiento, adquiere especial relevancia. Por tratarse de medicamentos de alto riesgo y, debido a la baja supervisión de la administración de la medicación por parte de profesionales sanitarios, podrían dar lugar a RNM tales como la infradosificación, la sobredosificación, la aparición de toxicidad grave, morbilidad y mortalidad. Estos problemas ponen de manifiesto la necesidad de proporcionar al paciente y/o a sus cuidadores información precisa y actualizada que garantice una comprensión adecuada del tratamiento (Goodin et al., 2011; Viele, 2007).

La Consulta de Atención Farmacéutica (CAF) del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURYC) realiza un SFT de los pacientes que recogen medicación de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario, entre ellos, pacientes onco-hematológicos en

tratamiento con ANEO. Este seguimiento comprende una primera entrevista en la que se les proporciona información, verbal y por escrito, sobre los aspectos más relevantes de su tratamiento farmacológico (indicación, forma de administración, efectos adversos (EA), interacciones, precauciones y forma de conservación). En las sucesivas dispensaciones se lleva a cabo un seguimiento de estos pacientes mediante entrevista, en la cual se pregunta al paciente con el fin de detectar PRM, se estima la adherencia a través de los registros de dispensación, quedando a su disposición para la resolución de dudas y preguntas que les puedan surgir. Sin embargo, existe otro punto de dispensación de medicamentos a pacientes externos dentro del Servicio de Farmacia: el Área de Ensayos Clínicos (EECC).

El Área de EECC del Servicio de Farmacia del HURYC dispensa medicación de ensayo clínico (EC) a investigadores, colaboradores y, también directamente, a pacientes. En la primera dispensación de medicación al paciente, se le informa verbalmente de los aspectos más relevantes del tratamiento farmacológico (posología, conservación, duración del tratamiento) aunque no de una forma protocolizada. Toda esta información debe estar contemplada en la Hoja de Información al Paciente (HIP) que el promotor del EC le proporciona a través del Investigador Principal.

Dado el gran volumen de información que recibe el paciente al inicio de un EC, el farmacéutico podría desempeñar un papel fundamental facilitando al paciente la síntesis y comprensión del tratamiento y detectando y resolviendo PRM y RNM.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



Revisión bibliográfica

1. CÁNCER. EL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación descontrolada de células, pudiendo aparecer en cualquier parte del cuerpo (OMS, 2017). En todos o casi todos los casos, el cáncer se debe a la mutación o a alguna otra activación anormal de los genes celulares que controlan el crecimiento y la mitosis celular (Guyton et al., 2008).

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Según la OMS, en 2012 hubo unos 14 millones de casos nuevos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer (el 13% del total de muertes en el mundo), previéndose que la cifra de casos nuevos anuales aumente hasta alcanzar los 22 millones en las próximas dos décadas (OMS, 2017).

El proyecto GLOBOCAN, desarrollado por la *International Agency for Research on Cancer*, recoge los datos de 2012 de incidencia, prevalencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer de 184 países. Este informe revela que la incidencia de cáncer en España en 2012 fue de 215.534 casos, siendo la predicción para 2020 de 246.713 casos. En cuanto a la mortalidad, en 2012 se produjeron 102.762 muertes por cáncer, estimándose que en 2020 este número ascendería a 117.859 casos (OMS, 2012).

Por otra parte, Masters y col. estiman que una de cada dos personas padecerá algún tipo de cáncer a lo largo de su vida, atribuyendo este aumento global de la incidencia al incremento de la población y al envejecimiento de la misma (Masters et al., 2015).

La figura 1 recoge los datos epidemiológicos de incidencia, mortalidad y prevalencia estimada del cáncer en España para el año 2012.

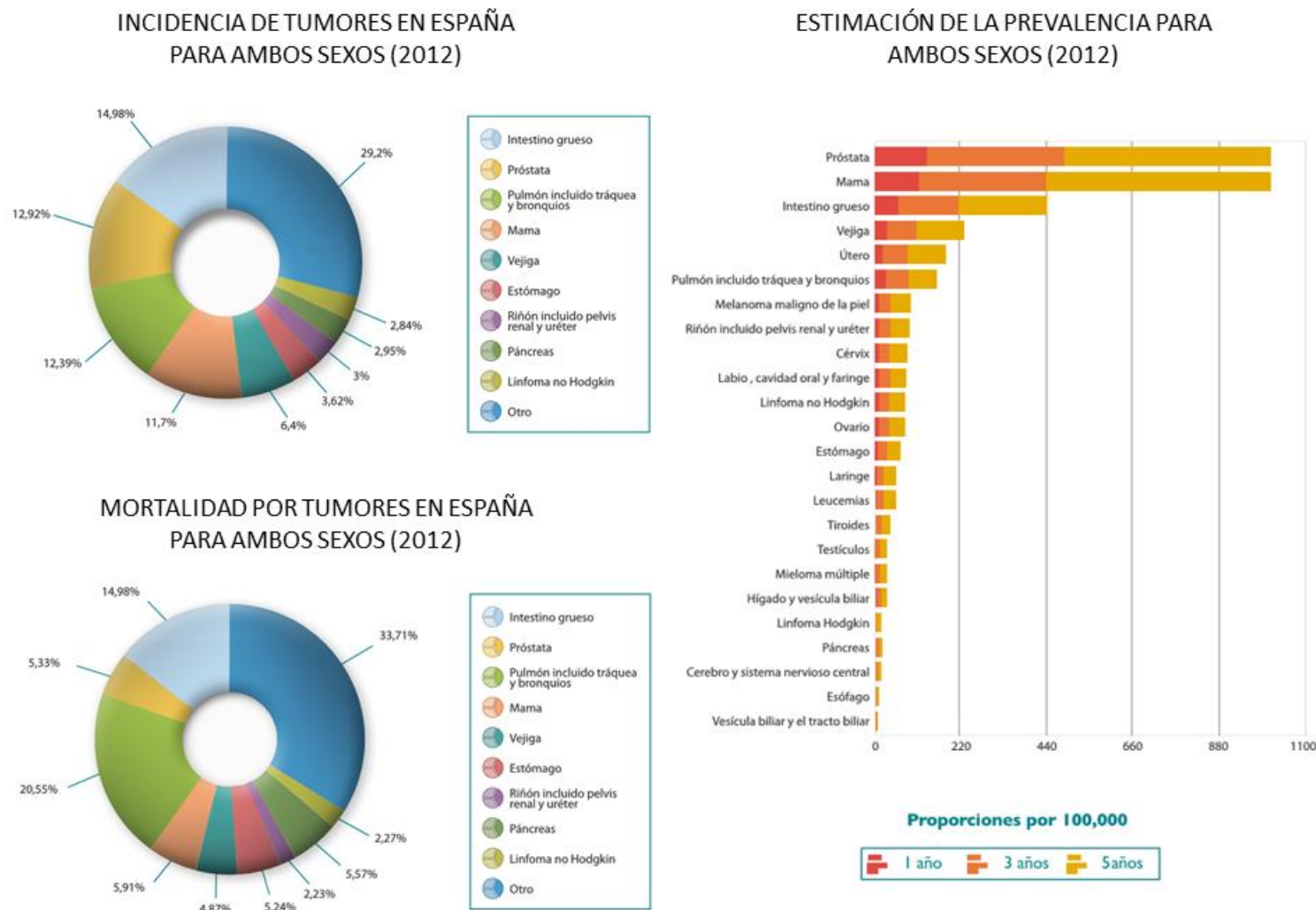


Figura 1: Datos epidemiológicos del cáncer en España (modificado de Las Cifras del Cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2016))

1.2 CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO

El paciente onco-hematológico es heterogéneo y complejo. En él, deben evaluarse resultados terapéuticos en términos de supervivencia y/o calidad de vida. La supervivencia tras el diagnóstico inicial dependerá del tipo de cáncer, el estadio en el momento del diagnóstico, la respuesta al tratamiento inicial y de factores propios del paciente (American Cancer Society, 2016).

Paralelamente a la enfermedad onco-hematológica, el paciente puede padecer una serie de síntomas, como son dolor, astenia, complicaciones orales (estomatitis, xerostomía, disgeusia), malnutrición, deshidratación, trastornos gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, ascitis, obstrucción intestinal), trastornos cognitivos y delirium, distrés psicológico y trastornos del sueño. Por ello, además de las terapias dirigidas específicamente al tratamiento del cáncer, necesitan unos cuidados continuos complementarios, que tienen como objetivo la mejora de los síntomas, debiendo aplicarse al mismo tiempo que el tratamiento oncológico (SEOM, 2015).

Datos epidemiológicos revelan que el 60% de los casos de cáncer aparecen en personas mayores de 65 años (Berger et al., 2006; Lees et al., 2011). La edad avanzada hace más probable que estos pacientes presenten disfunciones orgánicas propias de la edad y otras patologías además del proceso tumoral, para las que estén recibiendo tratamiento (Gugliotta et al., 2013; Sarfati et al., 2016).

El tratamiento antineoplásico, la terapia de soporte y de las comorbilidades, así como la autoadministración de plantas medicinales y otras terapias alternativas (Hanigan et al., 2008; Molassiotis et al., 2005; Werneke et al., 2004), hace que el manejo de los pacientes onco-hematológicos sea especialmente complejo (Sarfati et al., 2016). Por ello, el riesgo de presentar PRM y sufrir RNM aumenta.

2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El enfoque terapéutico del cáncer y de las neoplasias hematológicas debe plantearse desde una perspectiva global, considerándose la cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico.

El tratamiento sistémico del cáncer está dirigido contra el crecimiento celular anómalo y desordenado, propio de las neoplasias. Contempla la administración de fármacos por diversas vías y su utilización en diferentes combinaciones y secuencias. A diferencia de la cirugía y la radioterapia, alcanza a la mayor parte de las células del organismo.

Aunque comúnmente se utilicen los términos quimioterapia (QT), citotóxico-citostático y antineoplásico, es preferible utilizar este último término para definir a todos aquellos fármacos empleados específicamente para el tratamiento del cáncer, es decir, aquellos que impiden el desarrollo, crecimiento y/o proliferación de las células tumores malignas (Jiménez Torres, 2009).

La elección del tratamiento depende del tipo de tumor, de su localización, del estado general del paciente y de los tratamientos administrados previamente.

El objetivo principal del tratamiento farmacológico es eliminar todas las células malignas. Cuando éste es posible, se habla de curación o tratamiento radical, ya que puede realizarse una extirpación completa.

El tratamiento paliativo pretende reducir el tamaño del tumor, limitar su crecimiento, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia del paciente con una adecuada calidad de vida. Se emplea en aquellos casos en los que la erradicación no es posible, bien porque la neoplasia no esté localizada, no sea extirpable o existan múltiples metástasis.

Los primeros antineoplásicos desarrollados se caracterizaban por tener una acción poco selectiva sobre el organismo, atacando tanto a las células cancerosas como a las sanas, dando lugar a toxicidades importantes. Recientemente, el desarrollo de nuevos fármacos está orientado a las terapias dirigidas a dianas moleculares. Estos tratamientos bloquean aspectos específicos del tumor, de forma que su acción es más selectiva, aumentando la especificidad por las células malignas y reduciendo el ataque a las células normales del organismo (Santhosh et al., 2015). Dentro de estas terapias dirigidas encontramos los anticuerpos monoclonales y los nuevos ANEO.

2.1 ANTINEOPLÁSICOS ORALES

Los ANEO son un grupo heterogéneo de fármacos empleados en el tratamiento del cáncer y cuya característica común es la administración oral. Incluye los fármacos citotóxicos tradicionales, como busulfán, capecitabina, ciclofosfamida, clorambucil, etopósido, hidroxycarbamida, idarubicina, melfalan, metotrexato, tegafur, topotecán y vinorelbina y las terapias dirigidas como erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib. Este grupo de ANEO no incluye el tratamiento hormonal como tamoxifeno o anastrozol, pero sí inmunomoduladores como lenalidomida y talidomida (Oakley et al., 2010).

Aunque los ANEO eran conocidos, siempre habían ocupado un segundo plano en la terapéutica del cáncer, ya que hasta finales del siglo XX el desarrollo de nuevos antineoplásicos, así como el proceso asistencial del paciente oncológico (visitas a consultas, analíticas, administraciones de tratamiento), estaban orientados hacia la vía de administración parenteral (Barefoot et al., 2012).

Con la aprobación de capecitabina en 1998 y de imatinib en 2001, se produjo un auge en el desarrollo, autorización y comercialización de nuevos ANEO. Los expertos indican que este incremento de la presencia de ANEO se mantendrá en los próximos años. De los diez fármacos antineoplásicos aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) entre octubre de 2014 y octubre de 2015, cinco fueron terapias dirigidas de administración oral (Dizon et al., 2016).

Aproximadamente un cuarto de los agentes antineoplásicos en desarrollo son fármacos orales y la introducción de estos en la terapéutica del cáncer afectará a varios aspectos relevantes de la práctica clínica (Banna et al., 2010; Weingart et al., 2008).

En la figura 2 se recogen los ANEO aprobados por la FDA en el periodo 2011-2015 agrupados por indicación.

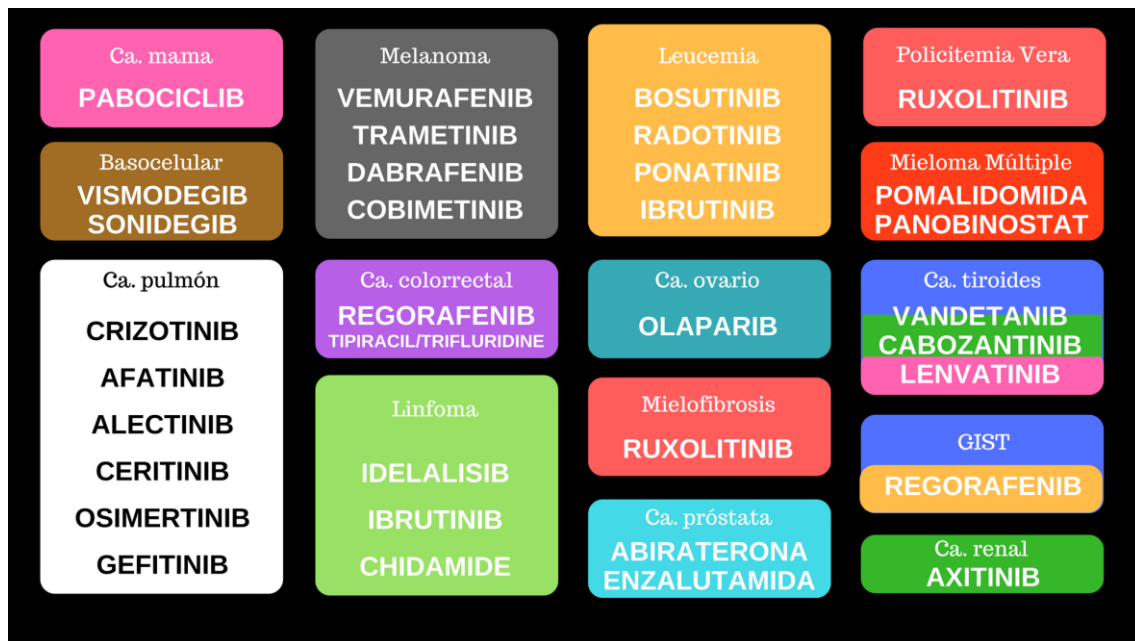


Figura 2: ANEO comercializados en 2011-2015 (modificado de Global Oncology Trend Report (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2016))

2.1.1 VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL TRATAMIENTO CON ANEO

Las ventajas del tratamiento con ANEO frente a la QT intravenosa convencional son aportar una mayor autonomía y comodidad para el paciente, mejorar su calidad de vida y reducir o, incluso, eliminar los problemas y complicaciones asociados a la administración intravenosa (Aisner, 2007; Banna et al., 2010; Goodin et al., 2011; Halfdanarson et al., 2010; Oakley et al., 2010).

Estas ventajas justifican una mayor preferencia de los pacientes hacia el tratamiento por vía oral (Aurilio et al., 2016; Jensen et al., 2008; Pfeiffer et al., 2017; Twelves et al., 2006). Aurilio y col. en 581 pacientes con tratamiento intravenoso, oral y combinado (intravenoso y oral) encuentran que un 72% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado y un 60% del grupo de tratamiento intravenoso, prefieren el tratamiento oral, ya que consideran que provoca un menor impacto en su vida familiar y laboral (Aurilio et al., 2016).

No obstante, el tratamiento con ANEO también presenta inconvenientes conocidos, relacionados con su estrecho margen terapéutico (que a menudo conlleva un mayor riesgo de EA), la complejidad de los regímenes de dosificación y las posibles interacciones con otros medicamentos y alimentos. Por otra parte, factores inherentes al paciente, como disfagia,

odinofagia o presencia de náuseas y vómitos, pueden dificultar el cumplimiento del tratamiento oral (Aisner, 2007). Esto, junto con la baja supervisión de la auto-administración de ANEO por parte de los profesionales sanitarios, aumenta el riesgo de errores de medicación (EM) (Goodin et al., 2011; Viele, 2007) y de la aparición de RNM tales como la infradosificación, la sobredosificación, la aparición de toxicidad grave, morbilidad y mortalidad.

En la tabla 1 se presentan las principales ventajas y desventajas del tratamiento oral frente al intravenoso, agrupándolas en cinco bloques: seguridad y adherencia al tratamiento, comodidad, dispensación/administración de la medicación, comunicación y educación al paciente y la infraestructura sanitaria y financiación.

Tabla 1: Ventajas e inconvenientes de los ANEO frente a la QT intravenosa (modificado de Weingart y col., 2008)

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS ANEO FRENTE A LA QT INTRAVENOSA		
	ORAL	INTRAVENOSA
SEGURIDAD/ADHERENCIA		
Pacientes	Mayor responsabilidad y control sobre el tratamiento	La administración en los hospitales de día permite el control de la adherencia
Personal sanitario	Dificultad para monitorizar la adherencia y la toxicidad del tratamiento La falta de controles de seguridad puede favorecer la aparición de EM	Control estricto de la adherencia. Sistema robusto de control que minimiza los EM
Sistema sanitario	Los problemas en la adherencia pueden reducir la eficacia del tratamiento u ocasionar ingresos hospitalarios	La sobrecarga asistencial en los hospitales de día puede aumentar el riesgo de EM
COMODIDAD		
Pacientes	Sólo es más cómodo si NO se administra con tratamiento parenteral	Habitualmente, la duración de la administración es más corta
Personal sanitario	El uso de ANEO simplifica muchos regímenes de administración	
Sistema sanitario		
DISPENSACIÓN/ADMINISTRACIÓN DE LA MEDICACIÓN		
Pacientes	La medicación se recoge en los Servicios de Farmacia	Requiere visitas a los hospitales de día
Personal sanitario	Necesario farmacéuticos especializados	Control directo por el personal de enfermería
Sistema sanitario	Requiere control estricto de las dispensaciones Pueden ahorrarse costes con dispensaciones para 90 días de tratamiento La medicación dispensada no utilizada puede malgastarse	Incluida en los seguros médicos
EDUCACIÓN AL PACIENTE		
Pacientes	Requiere educar al paciente en el uso de ANEO	Durante las sesiones de administración del tratamiento el paciente tiene un contacto prolongado con el personal sanitario
Personal sanitario	Es necesaria una formación especializada para educar correctamente a los pacientes	
Sistema sanitario	El tiempo dedicado a la educación a pacientes no está compensado/remunerado	
INFRAESTRUCTURA SANITARIA		
Pacientes	Pueden estar sujetos a copago	Incluido en la cobertura sanitaria
Personal sanitario	Ambos tipos de tratamiento tienen un elevado coste. Debe valorarse el beneficio que aportan	
Sistema sanitario		

2.1.2 SEGURIDAD DE LOS ANEO. EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

Actualmente existe la creencia errónea de que la QT oral es más segura y menos tóxica que la administrada por vía parenteral (Halfdanarson et al., 2010). Sin embargo, la autoadministración de ANEO en el domicilio del paciente es más susceptible de errores de dosificación y falta de comprensión del tratamiento por parte del paciente o su cuidador, contribuyendo a un incremento de la incidencia de EM e interacciones farmacológicas (Aisner, 2007; Gandhi et al., 2005; Taylor et al., 2006; Walsh et al., 2009), pudiendo pasar desapercibidos (Goodin et al., 2011; Segal et al., 2014). Además, la posible falta de adherencia al tratamiento puede comprometer la eficacia del mismo (Goodin et al., 2011; Ruddy et al., 2009).

Aproximadamente la mitad de los EM con consecuencias graves asociados al tratamiento antineoplásico, son prevenibles (Chan et al., 2014; Gandhi et al., 2005; Lau et al., 2004; Taylor et al., 2006). En el caso concreto de los ANEO, Weingart y col. asocian los EM relacionados con ANEO con la producción de un daño clínicamente significativo (Weingart et al., 2010). Por otra parte, la *National Patient Safety Agency* registró, entre noviembre de 2003 y julio de 2007, 400 incidentes relacionados con la seguridad de ANEO y tres muertes, la mitad de ellos como consecuencia de errores en la dosis, la frecuencia o la duración de la pauta (Weingart et al., 2010).

En relación a la aparición de EA, ésta depende de factores relacionados con el tratamiento (dosis, vía de administración, administración conjunta de varios antineoplásicos) así como con el paciente (estado funcional, administración de tratamientos previos, función hepática y renal) (Ferreiro et al., 2003).

La toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo, siguiendo un sistema de gradación como el del *National Cancer Institute*, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y la clasificación CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)(National Cancer Institute, 2010).

Los antineoplásicos clásicos presentan una baja especificidad por las células tumorales, lo que se traduce en una afectación de órganos y tejidos sanos. Es especialmente significativa en aquellos en los que las células presentan una mayor velocidad de división y crecimiento, tal como epitelios (mucosas, piel, folículos pilosos), células gonadales y médula ósea, lo que se traduce en la aparición de anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) (Ferreiro et al., 2003). Esto en ocasiones puede hacer necesario la transfusión de concentrados de hematíes o de

plaquetas, así como el uso de eritropoyetinas recombinantes o factores estimulantes de colonias granulocíticas.

Los nuevos ANEO, al tener una acción dirigida contra dianas específicas puede que no produzcan estos EA; sin embargo, dan lugar a un nuevo espectro de reacciones adversas (Aisner, 2007; Widakowich et al., 2007). Algunos de estos EA se relacionan con su propio mecanismo de acción y otras son inusuales, y difícilmente reconocibles (Halfdanarson et al., 2010; Widakowich et al., 2007).

Entre los EA de los nuevos ANEO destacan los gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos), cutáneos (prurito, erupciones cutáneas), cardiovasculares (hipertensión arterial, cambios en el electrocardiograma o insuficiencia cardiaca), pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial) y las alteraciones hidroelectrolíticas (Carrington, 2015; Di Lorenzo et al., 2011; Lee et al., 2009). Estas reacciones suelen tener lugar durante las primeras semanas de tratamiento (Hartmann et al., 2009).

2.1.3 RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE ANEO

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos de España considera a los ANEO medicamentos de alto riesgo (Instituto para el Uso seguro de los Medicamentos de España, 2012). Son fármacos con un estrecho margen terapéutico, en el que la autoadministración por parte del paciente, con falta de supervisión de personal especializado, puede aumentar el riesgo de toxicidad, de fallo terapéutico y de errores en la administración (American Society of Health-System Pharmacists, 2006).

Algunos autores recogen que el desarrollo e implantación de programas multidisciplinares en Oncología disminuye la tasa de EM (Gandhi et al., 2005), mejora la calidad de los cuidados y ahorra costes asociados en los pacientes que reciben QT (Avery et al., 2014; Chung et al., 2011; Li et al., 2013). Sin embargo, los niveles de seguridad y monitorización de la administración de ANEO son menos rigurosos que en el caso de la administración intravenosa (Birner et al., 2006; Weingart et al., 2007).

Recientemente se han publicado diversas guías con recomendaciones específicas para el uso seguro de los ANEO (Goodin et al., 2011; Neuss et al., 2013), y, aunque la implementación de estas recomendaciones se considera una prioridad (Birner et al., 2006; Goodin et al., 2011; Neuss, 2013; Partridge et al., 2002; Weingart et al., 2007, 2008), ésta se ha realizado de manera heterogénea e insuficiente.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *Oncology Nursing Society* (ONS) elaboraron en 2009 una guía que recoge 31 estándares de seguridad en la administración oral e intravenosa de QT. En 2013, estos estándares se revisaron de nuevo incluyendo nuevos aspectos relacionados con la seguridad en la utilización de los ANEO, la conciliación con el resto de medicación no oncológica y la administración domiciliaria (Neuss et al., 2013).

3. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ONCO-HEMATOLOGÍA

Los ensayos clínicos (EECC) en Onco-Hematología son necesarios para mejorar el tratamiento de los pacientes, ya que confirman la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos para el cáncer, contribuyendo a establecer una base sólida de evidencia con la que profesionales sanitarios y pacientes pueden tomar decisiones informadas sobre el tratamiento (Bell et al., 2015). Por otra parte, la realización de EECC también redundará en un beneficio para los investigadores y para los centros: aumenta el prestigio de los mismos y ahorra costes durante su realización (Rahman et al., 2011).

El tratamiento del cáncer y de las neoplasias hematológicas es un campo con un amplio margen de mejora. Cada vez son mayores y mejores los conocimientos sobre el proceso neoplásico, los factores genéticos y las dianas terapéuticas. Por ello, la investigación clínica forma parte del manejo diario de los pacientes con enfermedades tumorales, hasta el punto de que la proporción de pacientes que participan en EECC se utiliza como parámetro para valorar la calidad de los tratamientos oncológicos que se aplican en un determinado centro (Alés Martínez, 2001; ASCO-ESMO, 2006).

3.1 LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

España es el primer país de la Unión Europea en adaptar su legislación a la nueva normativa europea relativa a los EECC con la entrada en vigor del *Real Decreto 1090/2015 de diciembre de 2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos* (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, 2015).

Este Real Decreto persigue mejorar el procedimiento de autorización de los EECC, incrementar la eficiencia en los procesos de notificación y evaluación, delimitar las responsabilidades de todos los agentes implicados y, en general, adaptar la evaluación de los

EECC por los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de forma que pueda existir una posición única respecto al EC evaluado (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, 2015).

Este nuevo marco legislativo, junto con la colaboración de la Industria Farmacéutica, pretenden mejorar la transparencia, flexibilidad y eficacia en la realización de EECC, de forma que España sea competitiva a nivel europeo y mundial, y pueda disponer de los tratamientos más novedosos e innovadores.

La autorización de EECC por la AEMPS ha mantenido una tendencia estable durante los últimos cinco años. En el año 2015, se autorizaron en España 818 EECC, de los cuales, aproximadamente el 50% pertenecen al ámbito de la Onco-Hematología (AEMPS, 2016).

En 2006, impulsado por la Industria Farmacéutica, nace el Proyecto BEST, una iniciativa en la que se integran los sectores público y privado creando una plataforma de excelencia en investigación clínica con medicamentos en España. Su objetivo es identificar los factores de éxito que conducen a una investigación clínica más eficiente y compararlos a escala nacional e internacional (Plataforma Tecnológica Española Medicamentos Innovadores, 2009).

El XXI informe BEST, que recoge la información relativa a 2.715 EECC incluidos en su base de datos BDMetrics, muestra que un 42,6% de los mismos pertenecen al área terapéutica de la Onco-Hematología (*XXI Informe Best*, 2016).

3.2 FASES EN LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

La comercialización de un nuevo medicamento conlleva la demostración de su eficacia y seguridad comparándolo con las terapias disponibles mediante la realización de EECC.

El desarrollo clínico de un nuevo medicamento comienza tras haber sido suficientemente evaluado en modelos *in vitro* y en estudios animales. Este periodo de desarrollo clínico sigue cuatro fases consecutivas, aunque, en ocasiones, pueden superponerse. Los EECC realizados en cada una de estas fases, persiguen distintos objetivos.

1. **Fase I:** evalúan farmacocinética y farmacodinamia y proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad, orientando hacia la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. Habitualmente se realizan en sujetos sanos,

aunque en algunos casos se realizan en pacientes, como, por ejemplo, los tratamientos oncológicos.

2. **Fase II:** proporcionan información preliminar sobre eficacia y complementan los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Se realizan en un número limitado de pacientes. Suelen ser controlados y los tratamientos se asignan aleatoriamente. Tienen una corta duración y suelen emplear variables intermedias o subrogadas. Pueden subdividirse en IIa (temprana) y IIb (tardía).
3. **Fase III:** evalúan eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles. La muestra de pacientes es más amplia y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Son el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada.
4. **Fase IV:** son estudios post-comercialización que se llevan a cabo para efectuar la farmacovigilancia, incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo.



Figura 3: Principales características de los EECC según la fase de la investigación

3.3 ASPECTOS ÉTICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

El carácter experimental del EC obliga al investigador a considerar tres dimensiones: la normativa o reguladora, la metodológica o científica y la ética. Es necesario proteger la integridad de los pacientes y sus derechos así como garantizar la fiabilidad de los datos.

Cualquier EC con voluntarios sanos o con enfermos, debe cumplir con los requisitos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (*World Medical Association, 2013*). Por este motivo, en la actualidad, todo protocolo de EC es evaluado por un organismo independiente encargado de la revisión de los aspectos éticos y metodológicos: el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm).

El consentimiento informado (CI) supone la expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de su intención de participar en un EC determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para tomar su decisión de participar.

Antes de firmar el CI, el paciente debe haber sido informado adecuadamente sobre la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del EC. El paciente debe comprender toda la información, proporcionada por el personal sanitario encargado de la investigación.

El CI debe adoptar un modelo adecuado, que será documentado por escrito mediante una HIP y el documento de consentimiento.

La HIP debe contener únicamente la información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para todos los sujetos. De acuerdo al Real Decreto 1090/2015 (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, 2015), la HIP debe contener información relativa a:

1. Objetivo.
2. Metodología empleada.
3. Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo, si procede.
4. Beneficios esperados para él o la sociedad.
5. Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá...).
6. Posibles acontecimientos adversos.

7. Tratamientos alternativos disponibles.
8. Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
9. Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.
10. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.
11. Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.

Si bien se recomienda que la HIP no sea demasiado extensa y se exprese utilizando frases cortas y evitando tecnicismos, la obligatoriedad de informar sobre todos los aspectos del EC anteriormente mencionados, dificulta encontrar un punto de equilibrio. La información no debe ser demasiado escueta de forma que al sujeto no se le informe adecuadamente, pero tampoco demasiado extensa, ya que el sujeto de investigación puede no comprender adecuadamente en qué consiste el EC, pierda el interés por leer la HIP y deje la decisión de su participación al criterio del investigador (Baer et al., 2011; Rodríguez Miguel et al., n.d.)

El nivel de comprensión de la HIP depende de aspectos como el nivel de motivación del paciente, nivel sociocultural, nivel de conocimientos sanitarios y nivel de complejidad del texto tanto en estructura como en vocabulario empleado (Marrero-Álvarez et al., 2013).

3.3.1 CONOCIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

A pesar de recibir información verbal y escrita, diversos estudios revelan la falta de conocimiento de los pacientes sobre el EC en el que participan. Por otra parte, en ocasiones, los pacientes se autoperciben con un buen nivel de conocimiento, sin embargo, tienen importantes carencias de información, o la han percibido de manera errónea. A estos problemas, debe añadirse que no es habitual que los investigadores evalúen el grado de conocimiento y comprensión que tienen los participantes del EC (Brown et al., 2004).

Bergenmar y col. realizaron un estudio en 325 participantes de EECC con el fin de evaluar el grado de conocimiento sobre el EC y de autopercepción del mismo, así como

identificar los factores que podrían influir en él. En el análisis univariante, encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de conocimiento en función de la fase del EC evaluado. El conocimiento del EC de los participantes de EECC de fase II era mayor que el de los participantes en un EC de fase III, con una diferencia de medias de -3.8 (IC del 99%: -7.3 a -0.4; $p=0,004$). En cuanto a la percepción del conocimiento, fue mayor en aquellos pacientes que tuvieron una primera entrevista con el investigador de más de 30 minutos previa a la firma del CI *versus* aquellos cuya entrevista fue más breve, siendo la diferencia entre medias de 4.6 (IC del 99%: 0.2–8.9, $p=0.007$) (Bergenmar et al., 2011).

3.4 PARTICIPACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCO-HEMATOLOGÍA

En la actualidad, la participación en EECC de pacientes adultos con cáncer se estima entre un 3 y un 5% (Bell, 2015). Este bajo porcentaje puede comprometer el éxito de los EECC, genera costes adicionales y hace perder una oportunidad de tratamiento para el paciente.

Por ello, resulta importante identificar cuáles son los factores que influyen y determinan la participación de los pacientes en EECC.

Un estudio publicado en 2006 por Mills y col., analizando 33 EECC en más de 6000 pacientes, encuentra que fundamentalmente los motivos para no participar en los EECC fueron el temor a una reducción en la calidad de vida, la aversión a la aleatorización por la preocupación de recibir placebo, los efectos secundarios potenciales y la inquietud de que el fármaco experimental pudiera no ser la mejor opción. Otras barreras identificadas fueron el sentirse coaccionado o el miedo a perder el control de las decisiones sobre el tratamiento (Mills et al., 2006).

Por otra parte, el factor más determinante en la inclusión de pacientes en los EECC es la influencia del médico. Existen una serie de barreras que afectan a la disposición del mismo a remitir a los pacientes a EECC, como son una mala relación médico-paciente o su propia opinión respecto a la participación en un EC (Mills et al., 2006).

En la tabla 2 se recogen los principales factores que influyen en la participación en EECC.

Tabla 2: Barreras a la participación en EECC identificadas en los pacientes (modificado de Mills y col., 2006)

BARRERAS A LA PARTICIPACIÓN EN EECC ENCONTRADAS EN LOS PACIENTES	
Relacionadas con el protocolo del estudio	Rechazo a la idea de aleatorización
	Rechazo al proceso de investigación
	Miedo a ser asignado al grupo de placebo o no ser incluido en el grupo de tratamiento
	Creencia de que la participación interferirá con su estilo de vida habitual
	Miedo a los EA potenciales
	Creencia de que los EECC no son adecuados para enfermedades graves
	Inquietud por que el ensayo o el tratamiento no sea la mejor opción
	Preocupación por que el ensayo o el tratamiento no tenga beneficios
	Preferencia por otros tratamientos
	Falta de información sobre el estudio. Información no proporcionada adecuadamente
Relacionadas con el paciente	Preocupación por los costes sanitarios
	Transporte o distancia hasta el centro en el que se realizará el estudio
	Falta de apoyo familiar o ansiedad incrementada ante la participación en un EC
	Incomodidad con la idea de que experimenten con él
	Temor a perder el control sobre la toma de decisiones
	Sentimientos de incertidumbre
	Miedo a que la calidad de vida puede verse reducida
	Falta de confianza en la investigación o en los investigadores
Relacionadas con el médico	Mala relación médico-paciente
	Creencia de que el médico tomará todas las decisiones
	Sentimiento de presión o coacción para participar
	Actitud del médico ante los EECC

A pesar de ser muchas las barreras encontradas, éstas podrían subsanarse con estrategias educativas. De esta forma, Cartmell y col. en 36 pacientes con cáncer de pulmón y esófago elegibles para participar en un EC, consiguieron que un 95% aceptaran participar en el EC ofertado. Este estudio sugiere que esta intervención es potencialmente beneficiosa para incrementar la participación en EECC, aunque son necesarios más estudios que demuestren la eficacia de la misma (Cartmell et al., 2016).

4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Hepler y Strand definen el concepto de Atención Farmacéutica (AF) como la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son: la curación de la enfermedad, la eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, la interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y la prevención de una enfermedad o de una sintomatología (Hepler et al., 1990).

El concepto de AF ha evolucionado mucho desde entonces. En los últimos años estamos asistiendo a una profunda transformación dentro del sistema sanitario, en el que el paciente quiere tener una mayor capacidad en la toma de decisiones y reclama que este papel se entienda desde los servicios de salud (Jovell et al., 2006).

La AF en Farmacia Hospitalaria implica un modelo de práctica profesional que tiene como objetivo garantizar la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos farmacológicos, siempre en estrecha colaboración con el resto de profesionales sanitarios (Calvo et al., 2006). Para que ésta pueda llevarse a cabo, es necesario establecer una relación farmacéutico-paciente que permita un trabajo en equipo, con la finalidad de buscar, identificar, prevenir y resolver aquellos problemas que pudieran surgir durante el tratamiento farmacológico.

La AF engloba todas aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente que utiliza medicamentos y, entre estas, el SFT.

En 2008, el Foro de AF, conocido como FORO, elaboró un nuevo documento de consenso en el que indica una serie de beneficios que la AF puede aportar a los pacientes, entre los que destaca la mejora del servicio recibido. Así mismo, subraya la importancia de la entrevista clínica y de la educación sanitaria a los pacientes externos (FORO, 2008).

En el mismo año, la *American Pharmacists Association* y la *National Association of Chain Drug Stores Foundation* publicaron *Medication Therapy Management (MTM) in the Pharmacy Practice: Core elements for an MTM Service Model version 2.0*, diseñada con los siguientes objetivos:

1. Mejorar la colaboración entre farmacéuticos, médicos y otros profesionales de la salud.
2. Mejorar la comunicación entre los pacientes y su equipo de salud.

3. Optimizar el uso de medicamentos para mejorar los resultados de los pacientes.

Este modelo de gestión de la farmacoterapia faculta a los pacientes a desempeñar un papel activo en el manejo de sus medicamentos y subraya la posición única en la que se encuentra el farmacéutico para conseguir que los pacientes obtengan el máximo provecho de sus medicamentos, ayudándoles a implicarse activamente en su farmacoterapia (Burns, 2008).

4.1 MODELOS DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

4.1.1 MÉTODO DÁDER

El método Dáder, desarrollado por el Grupo de Investigación en AF de la Universidad de Granada, permite obtener información, a partir de una entrevista personal, sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente (Sabater Hernández et al., 2007).

Este método permite realizar un SFT de manera continua y sistematizada. Establece como punto de partida la elaboración de la historia farmacoterapéutica del paciente, la que define como “el conjunto de documentos, elaborados y/o recopilados por el farmacéutico a lo largo del proceso de asistencia al paciente, que contiene los datos, valoraciones, juicios clínicos e informaciones de cualquier índole, destinados a monitorizar y evaluar los efectos de la farmacoterapia utilizada por el paciente”.

En una primera entrevista es posible relacionar los problemas de salud con los medicamentos que utiliza el paciente e identificar los posibles PRM y RNM. Posteriormente, se realizan las intervenciones necesarias para intentar mejorar su estado de salud. Por último, se define un plan de seguimiento, consensuado entre paciente y farmacéutico, consistente en varias visitas para asegurar que las intervenciones son aceptadas, y que los medicamentos prescritos y que toma el paciente están siendo efectivos, seguros y necesarios.

4.1.2 MODELO DE GESTIÓN DE LA FARMACOTERAPIA DE LA AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION: MTM SERVICES VERSIÓN 2.0

El modelo MTM es un proceso de atención centrado en el paciente y no en sus medicamentos. Con ello se pretende facultar a los pacientes para que desempeñen un papel activo en la gestión de su tratamiento farmacológico (Burns, 2008).

El modelo MTM en la práctica farmacéutica incluye cinco elementos principales:

1. *Medication Therapy Review* (revisión del tratamiento farmacológico): Es un proceso sistemático que comprende la recogida de información específica del paciente, la evaluación del tratamiento farmacológico para identificar PRM, el desarrollo de una lista de PRM y la creación de un plan para resolverlos.
2. *Personal Medication Record* (registro del tratamiento farmacológico individual): Es un registro completo de los medicamentos del paciente que incluye los medicamentos recetados y sin receta, plantas medicinales y productos de herbolario y otros suplementos dietéticos.
3. *Medication-related Action Plan* (plan de acción relativo a los medicamentos): Se elabora un documento para el paciente que contiene una lista de acciones para que él mismo pueda registrar su manejo del tratamiento. Este documento pretende ayudar al paciente a alcanzar sus objetivos específicos de salud.
4. *Intervention and/or referral* (intervención farmacéutica): El farmacéutico resuelve las consultas del paciente e interviene para abordar PRM. En caso necesario, el farmacéutico remite al paciente a su médico o a otro profesional sanitario.
5. *Documentation and follow-up* (registro y seguimiento del paciente): Todas las acciones realizadas durante el servicio son documentadas debidamente y se elabora un plan de seguimiento adecuado a las necesidades del paciente.

4.2 ENTREVISTA CLÍNICA

La entrevista es una técnica imprescindible en la acogida del paciente, y tiene como finalidad construir un marco de relación profesional que contemple las necesidades del paciente y su familia y los objetivos del equipo terapéutico (Döhler et al., 2011).

La entrevista se divide en las siguientes fases:

1. Fase inicial, en la que se crea un ambiente agradable con el fin de disminuir la ansiedad. Debe disponerse de privacidad para poder atender al paciente con comodidad y confidencialidad.
2. Fase exploratoria, en la que el farmacéutico practica la escucha activa y el paciente tiene el papel principal, permitiéndole expresarse. Esta fase es fundamental para detectar preocupaciones y expectativas acerca del tratamiento.
3. Fase de intervención, en la que, utilizando la información recabada en las fases anteriores y, conjuntamente con el paciente y/o los familiares, se elaborará un plan en la toma de decisiones sobre el tratamiento, reforzando la información más relevante.

Para reforzar la comunicación verbal, se recomienda utilizar material de soporte escrito, que recoja los aspectos más importantes del tratamiento y un teléfono de contacto.

4.3 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Sabater y col. definen la intervención farmacéutica (IF) como “el acto farmacéutico consistente en la propuesta de acción sobre el tratamiento y/o la actuación sobre el paciente, encaminado a resolver o prevenir un resultado clínico negativo de la farmacoterapia” (Sabater Hernández et al., 2005).

Estos mismos autores, proponen una clasificación de las IF a partir del análisis de 2.361 intervenciones remitidas al programa Dáder.

Tabla 3: Clasificación de IF (modificado de Sabater y col., 2005)

CLASIFICACIÓN DE IF		
Intervenir sobre la cantidad de medicamento	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez
	Modificar la posología	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento
	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento(s)	Incorporación de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente
	Retirar un medicamento(s)	Abandono de la administración de un determinado(s) medicamento(s) de los que utiliza el paciente
	Sustituir un medicamento(s)	Reemplazo de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración
Intervenir sobre la educación al paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento)	Educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento)	Refuerzo de la importancia de la adhesión del paciente a su tratamiento
	Educación en medidas no farmacológicas	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos

4.4 PROGRAMAS DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ONCO-HEMATOLOGÍA

En el ámbito de la Oncología, se ha producido un incremento en el número y variedad de tratamientos que son dispensados desde las consultas de AF de los Servicios de Farmacia (tanto ANEO como tratamientos de soporte). Este hecho, ha provocado un cambio en la actitud de profesionales y pacientes. Además, en estas últimas décadas, la profesión farmacéutica ha experimentado un cambio en su orientación, pasando de estar enfocada principalmente en el medicamento, a estar dirigida hacia el paciente (Döhler et al., 2011).

La menor supervisión de la administración del tratamiento con ANEO por parte de profesionales sanitarios, hace necesario que el paciente sea capaz de autogestionar aspectos del tratamiento tales como la administración, el manejo de EA, la adherencia al tratamiento o la conservación y manipulación del medicamento (Coleman, 2014).

La efectividad de los programas de AF ha sido evaluada en pacientes hospitalizados, ambulantes y externos con resultados muy diversos, si bien todos los estudios muestran un efecto positivo significativo para los pacientes (Ellitt et al., 2009). Sin embargo, la implementación de programas de AF específicos para pacientes onco-hematológicos es muy heterogénea.

Conde Estévez y col. (2013), en consenso con el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica, realizaron un estudio multicéntrico en nuestro país para conocer el nivel de implementación de prácticas de seguridad y adherencia con ANEO en los hospitales españoles. Encontraron que el 37,2% de los hospitales entrevistados se encuentra en el nivel I (prácticas insuficientes), el 44,2% en el nivel II (el paciente tiene una entrevista inicial con el farmacéutico que le proporciona información verbal y escrita sobre el tratamiento y monitoriza su adherencia) y un 18,6% en el nivel III (prescripción electrónica asistida de ANEO y prácticas de seguridad extra) (Conde-Estévez et al., 2013).

4.4.1 SITUACIÓN ESPECIAL: PARTICIPANTES EN ENSAYOS CLÍNICOS CON ANEO

Las condiciones en las que se desarrollan los EECC son diferentes a las de la práctica clínica. Aunque los participantes son estrechamente seguidos por el equipo investigador, existen una serie de motivos que justificarían la implementación de programas de AF específicos en estos pacientes:

1. No existe un criterio uniforme que indique quién es el responsable de la dispensación del ANEO. El promotor del EC admite que la dispensación puede realizarla el farmacéutico en la consulta de AF, el farmacéutico del área de EECC del Servicio de Farmacia o el propio investigador durante la consulta médica.
2. Como norma general, la administración de la medicación del estudio es más compleja. El calendario de actividades del EC puede contemplar días en los que la administración del ANEO se ve modificada por estudios de farmacocinética, administración de tratamiento intravenoso o procedimientos diagnósticos.
3. Las presentaciones de ANEO acondicionadas como productos en investigación (PI) son difícilmente identificables. A menudo, se presentan en botes o cajas blancas en los que es difícil encontrar el nombre del medicamento, así como diferenciar entre distintas dosis.

4. Los PI no se acompañan de un prospecto que sirva como recordatorio e información para el paciente en el hogar. En caso de necesitar información, el paciente debe recurrir a la HIP y a su diario.
5. Puesto que se trata de medicamentos en investigación, el conocimiento sobre los mismos es limitado y la información sobre normas de administración, interacciones potenciales y EA no es tan clara y accesible como en el caso de los medicamentos comercializados.

5. CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES SOBRE SUS MEDICAMENTOS

La falta de conocimiento de los pacientes de su tratamiento es uno de los principales elementos que pueden llevar a un uso inapropiado de los medicamentos (Cegala et al., 2000). Algunos autores indican que un paciente correctamente informado puede mejorar el cumplimiento y la automedicación responsable, por tanto, es de esperar que una buena información de su farmacoterapia resulte clave en la detección de problemas y la prevención de sus consecuencias (Baena et al., 2005).

En relación al tratamiento del cáncer, los pacientes correctamente informados, contribuyen a la detección de EM, tales como la omisión de premedicación, intervalos de infusión incorrectos o dosis erróneas de ANEO (Schwappach et al., 2010; Shah et al., 2006).

El informe *“Safe Handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice”* (Goodin et al., 2011) y las indicaciones de la ASCO y ONS (Neuss et al., 2013) en cuanto a información al paciente y a sus familiares, administración, monitorización y adherencia, recogen que antes de iniciar tratamiento con un ANEO, se debe entregar al paciente por escrito, aspectos relacionados con la información sobre su diagnóstico, el objetivo del tratamiento, la duración prevista del mismo, medicamentos utilizados y régimen de administración, información relativa a los EA a corto y largo plazo (incluidos los riesgos de infertilidad), situaciones de riesgo o síntomas que requieren rápida notificación e información de contacto (Neuss et al., 2013).

Así mismo, se debe proporcionar al paciente, por escrito o en formato electrónico, material educativo fácilmente comprensible, que incluya información sobre el almacenamiento, manejo, presentación, preparación y administración del ANEO, tratamiento concomitante o terapia de soporte (en caso de que aplicara), posibles interacciones con otros

medicamentos y alimentos y modo de actuación ante dosis perdidas/olvidadas (Neuss et al., 2013).

En este sentido, el nuevo plan estratégico del grupo de trabajo de Farmacia Oncológica de la SEFH (GEDEFO) establece en su línea estratégica de AF al paciente, la realización de una AF continuada al paciente y cuidador, ofreciendo información por escrito acerca del tratamiento antineoplásico y del plan farmacoterapéutico global, así como la realización de una visita inicial y visitas de seguimiento (GEDEFO, 2016).

5.1 DEFINICIÓN

Aunque no es fácil determinar el concepto de conocimiento sobre los medicamentos, Delgado lo define como “los conocimientos del paciente en cuanto a la enfermedad, indicación del medicamento, dosis y pauta, EA, actitud ante el olvido de una dosis, cómo tomar los medicamentos y cambios de conocimiento” (Delgado Silveira, 1999).

En 2008, García-Delgado define el conocimiento del paciente de su medicamento (CPM) como “el conjunto de información adquirida por el paciente sobre su medicamento, necesaria para un correcto uso de éste que incluye el objetivo terapéutico (indicación y efectividad), el proceso de uso (posología, pauta, forma de administración y duración del tratamiento), la seguridad (EA, precauciones, contraindicaciones e interacciones y su conservación” siendo ésta la definición más completa encontrada en la bibliografía (García Delgado et al., 2009).

5.2 MEDIDA DEL CONOCIMIENTO

Algunos autores han evaluado el nivel de conocimiento de los pacientes sobre aspectos específicos del tratamiento como la posología, el nombre del medicamento y la duración del tratamiento (Clinea et al., 1999; Leal Hernández et al., 2004). Sin embargo, son escasos los estudios cuyo objetivo principal es la medida del CPM.

Un estudio más completo es el realizado por Da Silva y col., que mide el conocimiento del paciente, tras la consulta médica, sobre el nombre del medicamento, su indicación, dosis, frecuencia de administración, EA, precauciones y duración del tratamiento. Encuentra que de los 264 pacientes entrevistados, sólo un 34% mostró un conocimiento satisfactorio del tratamiento (Da Silva et al., 2000).

García-Delgado y col. diseñaron y validaron una herramienta útil, válida y fiable que califica el grado basal del CPM. Este cuestionario evalúa el CPM teniendo en cuenta 11 aspectos: indicación, posología, pauta, duración del tratamiento, forma de administración, precauciones, EA, contraindicaciones, efectividad, interacciones y conservación (García Delgado et al., 2009).

Coolbrandt y col. han desarrollado un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes en relación al tratamiento quimioterápico. Este cuestionario consta de 13 preguntas que recogen 20 aspectos relacionados con el tratamiento, siendo tres de ellas, relativas al tratamiento con ANEO. Si bien resulta más específico para evaluar el conocimiento de los pacientes en relación a la farmacoterapia del cáncer, actualmente no dispone de una traducción validada al castellano (Coolbrandt et al., 2013).

5.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONOCIMIENTO DEL PACIENTE DE SUS MEDICAMENTOS

Aunque en los estudios que evalúan el grado de conocimiento del tratamiento se recoge una serie de características relacionadas con el paciente y con el medicamento que pueden afectar al CPM, no queda adecuadamente establecido el grado de asociación.

Entre los factores relacionados con el paciente se encuentran:

1. **Edad:** Huang y col. al evaluar el efecto de un programa educativo sobre el uso de medicamentos utilizando un cuestionario validado. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación basal del test, siendo mayor en el grupo de 18 a 30 años (puntuación de $50,16 \pm 6,78$) y disminuyendo en los mayores de 61 años ($45,48 \pm 8,43$) (Huang et al., 2006).
2. **Género:** en diversos estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de conocimiento basan según el sexo, siendo mayor en el caso del sexo femenino (Bosch-Lenders et al., 2016; Guénette et al., 2011; Huang et al., 2006). En el estudio realizado por Huang y col., la puntuación obtenida en el test es mayor en el caso de las mujeres ($48,30 \pm 7,41$) que en el de los hombres ($47,83 \pm 7,76$) (Huang, 2006). Guenette y Moissan también encuentran que el sexo femenino se asocia positivamente al conocimiento de la indicación de los medicamentos prescritos (OR de 3,3, IC del 95%) (Guénette et al., 2011).

3. **Nivel de educación:** Akici y col. y Huang y col. demuestran una correlación clara entre el conocimiento y el nivel educativo, siendo menor el grado de conocimiento con un nivel educativo más bajo (Akici et al., 2004; Huang et al., 2006). Sin embargo, Bosh-Lenders y col. determinan que el nivel educativo de los pacientes no influye en el conocimiento que tienen los mismos sobre sus medicamentos (Bosch-Lenders et al., 2016).
4. **Modo de vida:** Bosh-Lenders y col. encontraron que las condiciones de vida de los pacientes pueden influir en el conocimiento de la medicación, siendo mayor en los pacientes que viven en pareja frente a aquellos que viven en residencias (Bosch-Lenders et al., 2016).
5. **Tipo de patología:** Akici y col. afirman que el conocimiento está relacionado con el tipo de patología, siendo mayor en pacientes con un diagnóstico de enfermedad crónica frente a pacientes con un proceso agudo (OR de 0,46 *versus* OR de 1) (Akici et al., 2004).
6. **Número de medicamentos:** algunos estudios han demostrado una correlación entre la polimedicación y un peor conocimiento de la posología de los fármacos prescritos (Bosch-Lenders et al., 2016; Leal Hernández et al., 2004). Leal-Hernández y col. encuentran que sólo el 20% del grupo de pacientes mayores de 65 años en tratamiento con 8 ó 9 fármacos conoce la posología de todos ellos, en cambio, los que toman un menor número de fármacos, presentan un mayor nivel de conocimiento, llegando al 90% cuando sólo tienen dos fármacos prescritos (Leal Hernández et al., 2004).

5.4 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CONOCIMIENTO

Los pacientes necesitan estar bien informados sobre su medicación, ser conscientes de los EA y de cómo reportar estos o cualquier otro incidente que pudiera ocurrir (Vidall, 2010). El conocimiento del paciente sobre el tratamiento con ANEO es esencial para promover la seguridad y la adherencia al régimen prescrito. Las oportunidades para educar a los pacientes sobre la dosificación, la programación de la medicación, la adherencia y los efectos secundarios pueden contribuir a optimizar el tratamiento con ANEO (Aisner, 2007; Hartigan, 2003).

Para que la información cumpla su objetivo, es importante que el destinatario la comprenda e interprete correctamente. Por tanto, las instrucciones deben formularse en un lenguaje adecuado, de forma clara y simple.

La *Multinational Association of Support Care Cancer* (MASCC) ha diseñado una herramienta educativa sencilla para facilitar la formación de los pacientes en tratamiento con ANEO (Rittenberg, 2012). La herramienta, conocida como MOATT© (MASCC Oral Agent Teaching Tool) contiene cuatro secciones:

1. *Preguntas clave de evaluación*: contiene una lista de preguntas que evalúa el conocimiento del paciente sobre el plan de tratamiento, los medicamentos actuales y su capacidad para gestionar su tratamiento con ANEO.
2. *Educación al paciente*: contiene instrucciones generales aplicables a todos los ANEO como son el almacenamiento, la manipulación y eliminación de la medicación, el uso de un sistema que ayude a recordar las tomas e instrucciones para hacer frente a situaciones como, por ejemplo, cómo actuar ante una dosis olvidada.
3. *Información específica del ANEO prescrito*: dosis y posología, EA e interacciones potenciales.
4. *Evaluación*: contiene una serie de preguntas para determinar la comprensión del paciente de la información proporcionada.

Boucher y col. utilizaron esta herramienta en 27 pacientes con cáncer de pulmón. Mediante una entrevista inicial de 15-30 minutos se proporcionó a los pacientes una educación estructurada utilizando la herramienta MOATT© con un seguimiento telefónico posterior a las 72 horas. Estos autores encuentran que la estrategia educativa y el seguimiento posterior parecen tener un impacto positivo sobre el conocimiento y la adherencia al tratamiento con ANEO; sin embargo concluyen que son necesarios más estudios que demuestren esta asociación, midiendo específicamente su impacto en la adherencia al tratamiento con ANEO (Boucher et al., 2015).

6. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

6.1 PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN

Strand y col. en 1990 definieron el concepto problemas relacionados con la medicación (PRM) como “aquella experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente” (Strand et al., 1990). Para que un suceso se considere un PRM tiene que cumplir dos condiciones: el paciente debe estar experimentando o debe ser posible que experimente una enfermedad o sintomatología, y esta patología debe tener una relación identificable o sospechada con la terapia farmacológica. Estos mismos autores plantearon una primera clasificación de los PRM en ocho tipos, que, posteriormente, redujeron a siete, al eliminar la interacción entre medicamentos, por no tratarse de un problema en sí, sino la causa de otros (Cipolle et al., 1998).

En 1998, el Grupo de Investigación en AF de la Universidad de Granada consensuó una definición y una clasificación de PRM que se publicaron bajo el nombre de Consenso de Granada sobre PRM (Panel de Consenso, 1999).

El Segundo Consenso de Granada, publicado en 2002, ratifica la definición de PRM, siendo problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos clasificándolos en categorías excluyentes (Comité de Consenso, 2002).

En 2006, el FORO estableció las definiciones para los PRM y los RNM (FORO, 2006):

PRM: son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM.

RNM: son los resultados en la salud de los pacientes no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

También definen la **sospecha de RNM** como “aquella situación en la cual el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de RNM” y proporcionan un listado no exhaustivo ni excluyente de PRM.

El Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM, actualmente vigente, engloba ciertos aspectos que habían evolucionado desde el Segundo Consenso e incorpora los acuerdos del FORO (Comité de Consenso, 2007). Los PRM son causas de RNM y comparte las definiciones de PRM y RNM establecidas por el FORO. Al admitir que un RNM puede ser el resultado de múltiples causas, el listado de PRM que proporciona, no es exhaustivo ni excluyente, pudiendo ser modificado en su utilización en la práctica clínica.

Tabla 4: Listado de PRM (Tercer Consenso de Granada, 2006)

LISTADO DE PRM
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
Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
Probabilidad de EA
Problema de salud insuficientemente tratado
Otros

La clasificación de RNM que propone, la realiza en función de los requisitos que todo medicamento debe cumplir para ser utilizado: ser necesario, efectivo y seguro.

Tabla 5: Clasificación de RNM (Tercer Consenso de Granada, 2006)

CLASIFICACIÓN DE RNM	
NECESIDAD	<u>Problema de salud no tratado</u> : el paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita
	<u>Efecto de medicamento innecesario</u> : el paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita
EFECTIVIDAD	<u>Inefectividad no cuantitativa</u> : el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
	<u>Inefectividad cuantitativa</u> : el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación
SEGURIDAD	<u>Inseguridad no cuantitativa</u> : el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
	<u>Inseguridad cuantitativa</u> : el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

6.2 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El resultado de la terapia farmacológica de un paciente depende, entre otros factores, del seguimiento realizado por distintos profesionales, entre ellos el farmacéutico, quien dispone de la formación adecuada para abordar este proceso, denominado SFT.

El documento de consenso sobre AF elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2001 recoge una primera definición de SFT que fue adaptada por el Tercer Consenso de Granada al acuerdo alcanzado por el FORO sobre PRM y RNM: “El SFT es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de PRM para la prevención y resolución de RNM. Ello implica un compromiso y debe proveerse 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” (Comité de Consenso, 2007).

6.3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LOS MEDICAMENTOS EN ONCO-HEMATOLOGÍA

El paciente onco-hematológico, por sus características de edad, comorbilidades y polimedicación, presenta un elevado riesgo de PRM y de sufrir RNM, sin embargo, son todavía pocos los estudios dirigidos a la detección y resolución de PRM y RNM en este grupo de pacientes (Cehajic et al., 2015; Puts et al., 2009; Ribed et al., 2016a; Yeoh et al., 2013).

Puts y col., en un estudio con 112 pacientes (70% mujeres) mayores de 65 años recién diagnosticados de cáncer de pulmón y cáncer de mama, detectaron que, en el momento del diagnóstico, el 92% (103) estaban polimedcados, siendo la media de fármacos por paciente de cinco. Estos autores detectan un total de 247 PRM potenciales (2,2 PRM potenciales por paciente), siendo la contraindicación el PRM potencial más frecuentemente identificado. Concluyen que entre los factores de riesgo para sufrir PRM se encuentra tomar cinco o más fármacos y tener una edad mayor de 76 años (Puts et al., 2009).

7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La OMS define la **adherencia** como la medida en la que el comportamiento de una persona (tomar la medicación, seguir una dieta y/o la ejecución de cambios en el estilo de vida) se corresponde con las recomendaciones de los profesionales sanitarios OMS, 2004).

Actualmente se prefiere utilizar el término de adherencia frente al de cumplimiento ya que el primero enfatiza la necesidad de una alianza entre pacientes y profesionales sanitarios a fin de reducir el rol pasivo de aquellos (Aronson, 2007; Viele, 2007).

La adherencia es uno de los factores predisponentes para el éxito de los tratamientos con ANEO (Mathes et al., 2014a), ya que tanto la eficacia como la toxicidad dependen en gran medida de la correcta administración del tratamiento (Banna et al., 2010), aspecto de gran relevancia en Onco-Hematología. Ruddy y col. estiman que alcanza entre el 16 y el 100% (dependiendo del tratamiento y del método empleado para su medida) analizando los tratamientos con terapia hormonal, ANEO tradicionales y los nuevos ANEO (Ruddy et al., 2009). Sin embargo, la información todavía es limitada y muy variable, debido, en parte, a que la mayoría de los tratamientos de QT se administran por vía intravenosa (Partridge et al., 2002).

La adherencia a tratamientos antineoplásicos se ha estudiado principalmente en pacientes con cáncer de mama tratados con terapia hormonal (Goss et al., 2011; Kirk et al., 2008; Partridge et al., 2010) y en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasa (Marin et al., 2010; Noens et al., 2009; Santoleri et al., 2013).

En el ámbito de los EECC, la adherencia al tratamiento suele ser alta, ya que los pacientes presentan una gran motivación y están estrechamente monitorizados (Partridge et al., 2002). Un EC que evaluó la utilización de exemestano en la prevención del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas encontró que el 85% de las pacientes eran adherentes al tratamiento, según los criterios del protocolo del ensayo (Goss et al., 2011). Sin embargo, no existen estudios cuyo objetivo principal sea evaluar la adherencia al tratamiento en el ámbito de los EECC.

7.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA A ANEO

La adherencia es un fenómeno multidimensional, siendo la no-adherencia el resultado de la suma de varios factores (Partridge et al., 2002). El documento elaborado por la OMS agrupa estos factores en cinco dimensiones (OMS, 2004):

1. Factores **socioeconómicos**. Se ha estudiado el efecto que tienen la edad, la etnia, el género, el estado civil, el nivel de estudios y el estatus económico sobre la adherencia. En cuanto a la edad, se observa una mayor adherencia en los pacientes de mediana edad, disminuyendo ésta en paciente jóvenes y en mayores (Mathes et al., 2014a).
2. Factores relacionados con **el equipo o con el sistema de asistencia sanitaria**. Se ha identificado que tienen una influencia negativa sobre la adherencia el número de visitas a la consulta de Oncología, el pago del tratamiento oral por parte del paciente, el mayor número de visitas al servicio de Urgencias (Sedjo et al., 2011), las visitas de seguimiento cortas, los errores de prescripción, la proporción de información contradictoria sobre las consecuencias (Kapoor et al., 2015), el cambio de especialista entre visitas o la falta de información previa sobre EA del tratamiento (Kahn et al., 2007). Por el contrario, tienen un efecto positivo sobre la adherencia el mayor conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento, y la mayor duración de la primera visita en los pacientes recién diagnosticados (Noens et al., 2009).

3. Factores relacionados con la **enfermedad**. La duración de la enfermedad, la presencia de síntomas y la gravedad de la misma son factores relacionados que pueden influir en la adherencia al tratamiento (Noens et al., 2009; Partridge et al., 2010).
4. Factores relacionados con el **tratamiento**. La aparición de EA es el factor relacionado con el tratamiento que más frecuentemente se ha estudiado en relación con la adherencia (Kapoor et al., 2015; Kirk et al., 2008; Mancini et al., 2012; Noens et al., 2009; Puts et al., 2014; Ruddy et al., 2009; Sedjo et al., 2011). Kirk y col. observan que éste es el motivo principal de la falta de adherencia al tratamiento hormonal del cáncer mama (Kirk et al., 2008). Otros factores relacionados con el tratamiento son su duración, el número de comprimidos y la complejidad del régimen posológico (Noens et al., 2009; Schneider et al., 2011).
5. Factores relacionados con el **paciente**. Existen diversos factores relacionados con el paciente que pueden influir en la adherencia al tratamiento. Estos se agrupan en intencionados y no intencionados. En el caso de los ANEO, la revisión realizada por Verbrugge y col. identifica los factores que conllevan a una intencionada falta de adherencia como la baja percepción de la necesidad de tomar el medicamento, la percepción de no obtener beneficios por tomarlo, la opinión de que una dosis perdida no supone una diferencia y la baja percepción de calidad de vida (Verbrugge et al., 2013). Los factores más comúnmente relacionados con la falta de adherencia no intencionada son el olvido accidental de una dosis o la toma de una dosis mayor que la prescrita.

7.2 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA

Aunque existen diversos métodos para medir la adherencia, ninguno está exento de limitaciones. Por ello, deben emplearse, al menos, dos métodos para evitar sobreestimaciones.

Las características que debería reunir el método ideal de medida serían: permitir una medida cuantitativa y continua de la adherencia, ser altamente sensible y específico, ser fiable, reproducible, rápido, económico y debe poder ser aplicable en diferentes situaciones.

Los métodos de medida pueden clasificarse en dos grupos (Ibarra Barrueta, 2014):

1. **Métodos directos**. Miden cantidades de fármaco en muestras biológicas (medida de la concentración en plasma, orina o saliva, por ejemplo). Su elevado coste y mayor

complejidad limita su aplicación en la práctica clínica, quedando reservado su uso a EECC específicos.

2. **Métodos indirectos:** debido a su mayor sencillez, son los más utilizados. Sin embargo, son menos objetivos y, por lo tanto, menos fiables. Dentro de estos métodos se encuentran:

a. Sistemas de control electrónico. Se apoyan en el uso de dispositivos como los *Medical Electronic Monitoring Systems*[®] (MEMS). Estos dispositivos cuentan con un microprocesador que registra la fecha y hora a la que se abre el envase. Su principal inconveniente es su elevado coste. Por otra parte, el registro de la apertura del envase no siempre implica la toma de la medicación (Partridge et al., 2010).

b. Recuento de la medicación sobrante. Es un método ampliamente utilizado, por su sencillez y bajo coste. Consiste en el cálculo de la adherencia utilizando la fórmula:

$$\text{Adherencia} = \frac{(\text{N}^{\circ} \text{ unidades dispensadas} - \text{N}^{\circ} \text{ unidades devueltas})}{\text{N}^{\circ} \text{ unidades prescritas}} \times 100$$

Proporciona una medida cuantitativa de la adherencia. Este método es ampliamente utilizado para calcular la adherencia en estudios con ANEO.

Su principal inconveniente es que el paciente puede manipular el contenido del envase. Además, requiere tiempo y personal para realizarlo.

c. Registros de dispensación. Este método asume que el paciente toma correctamente la medicación que se le dispensa y que el paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada. Así, un paciente no será adherente si no recoge en los intervalos adecuados la medicación necesaria para cubrir el periodo de tratamiento para el que se dispensa la misma. Su principal limitación consiste en que la correcta dispensación no es sinónimo de buena adherencia, ya que el paciente puede no tomar el medicamento y acudir a recoger más medicación en las fechas previstas (en este caso la adherencia se sobreestima) o no acudir a recoger en la fecha prevista, pero haber retirado la medicación en otro centro o haber sido hospitalizado, en cuyo caso el paciente continua con el tratamiento.

A pesar de sus limitaciones, es el método más recomendado para su uso en la práctica clínica diaria.

- d. Cuestionarios: dan una medida de la adherencia en función de las respuestas de los pacientes a una serie de preguntas. Su principal inconveniente es la subjetividad, que da lugar a una sobreestimación de la adherencia. Entre los diversos cuestionarios que existen, el test de Morisiky-Green, compuesto por 5 preguntas, ha sido validado para numerosas patologías crónicas (Rodríguez Chamorro et al., 2008) y ha sido empleado en la evaluación de la adherencia al tratamiento con ANEO (Crippa Marques et al., 2008; Noens et al., 2009).
- e. Valoración por el clínico: la valoración de la adherencia por parte de los profesionales sanitarios está muy extendida, sin embargo, su uso no se recomienda pues suele dar lugar a sobreestimaciones de la misma (Ros et al., 2002).

7.3 ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ADHERENCIA A ANEO

Las intervenciones para aumentar la adherencia pueden estar dirigidas a uno o a varios de los factores descritos. El potencial de las intervenciones para mejorar la adherencia puede verse incrementado cuando están dirigidas a más de una de las dimensiones que la configuran. Sin embargo, la eficacia de la intervención no depende sólo de ella misma, sino también de su aplicabilidad a un grupo específico de pacientes (Mathes et al., 2014b).

La OMS indica que antes de poner en marcha una estrategia concreta, deben abordarse una serie de aspectos básicos (OMS, 2004):

1. No debe culpabilizarse al paciente, ya que es sólo uno de los factores que influyen en la adherencia.
2. La intervención debe ser individualizada de acuerdo a las características del paciente.
3. Debe fortalecerse la relación con el paciente.
4. Las intervenciones para mejorar la adherencia son un medio para conseguir el fin último de mejorar el control de la patología.
5. Debe colaborarse de manera multidisciplinar.

En cuanto a la eficacia, la guía elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sobre adherencia a los tratamientos, realiza una revisión exhaustiva, no encontrando una evidencia clara de la eficacia para la mayoría de las intervenciones (Nunes et al., 2009). En el caso concreto de los pacientes oncológicos, la revisión realizada por Mathes y col. concluyen que, aunque podrían resultar prometedoras, la mayoría de las intervenciones son ineficaces, sin embargo, la evidencia es limitada (Mathes et al., 2014b).

Las estrategias educativas y de asesoramiento personal, enfocadas en la resolución de los problemas del paciente parecen ser las que han demostrado una mayor eficacia (Morgan et al., 2017; Vidall et al., 2010). La intervención más sencilla es educar al paciente y proporcionarle información. Por otra parte, las llamadas telefónicas, el uso de calendarios y la instrucción en el manejo de EA, también tienen un efecto positivo sobre la adherencia a ANEO (Barefoot, 2012; Scandurra et al., 2012; Schneider et al., 2011; Winkeljohn et al., 2007).

8. CALIDAD PERCIBIDA Y SATISFACCIÓN DEL PACIENTE

A lo largo de la última década, son muchas las organizaciones que han experimentado un gran cambio al orientar su filosofía hacia la satisfacción del cliente (Illana, 2003). En el ámbito sanitario, la satisfacción de los pacientes es uno de los aspectos de mayor interés, hasta el punto de convertirse en el eje del sistema, articulando una nueva cultura de gestión centrada en el mismo.

La satisfacción del paciente puede definirse como la adecuación de sus expectativas con la percepción final del servicio sanitario recibido. Sin embargo, no se ve sólo influida por las expectativas, sino también por otros factores como el estado de salud, variables sociodemográficas, características del profesional sanitario o el tiempo de espera (Márquez-Peiró et al., 2008).

8.1 MÉTODOS DE MEDIDA DE LA SATISFACCIÓN DEL PACIENTE

De forma habitual, para medir la satisfacción de los pacientes suelen emplearse cuestionarios o encuestas de opinión. Para la elaboración de la encuesta es importante conocer cuáles son aquellos aspectos en los que el paciente se basa para dar su opinión sobre el servicio (Montero et al., 2006).

Actualmente, no existe un instrumento fiable y validado que mida la satisfacción de los pacientes con los Servicios de Farmacia (Traverso et al., 2005). Los cuestionarios empleados en los estudios consultados (Izquierdo García et al., 2011; Márquez-Peiró et al., 2008; Montero et al., 2006; Torres et al., 2006) centran las preguntas en la organización del servicio, la localización y comodidad del espacio de consulta y la atención prestada por el farmacéutico.

Es importante que las preguntas se formulen de manera clara y sencilla, expresando un único pensamiento de manera inequívoca y sin contener dobles negativas. Para las respuestas suelen emplearse escalas de contestación, siendo el formato Likert el más empleado. Con este, el paciente expresa su nivel de acuerdo o desacuerdo puntuando cada pregunta con valores del 1 al 5, expresando el 1 el total desacuerdo y utilizando el 5 para expresar su total acuerdo.

En el ámbito de la Farmacia Hospitalaria son diversos los estudios que evalúan la satisfacción de los pacientes en relación a la CAF (Izquierdo García et al., 2011; Márquez-Peiró et al., 2008; Montero et al., 2006; Torres et al., 2006); agrupándolos en patologías víricas, onco-hematológicas y otros.

En algunos casos, el análisis se realiza dividiendo a los pacientes en dos grupos: VIH y no VIH, pero son pocos los estudios que evalúan de manera específica la satisfacción de los pacientes onco-hematológicos o de los participantes en EECC.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



Hipótesis y objetivos

1. HIPÓTESIS

El desarrollo e implantación de un programa de Atención Farmacéutica a pacientes onco-hematológicos con medicación vía oral incluidos en un ensayo clínico permite mejorar el conocimiento del paciente de su medicamento, la detección y resolución de problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación y mejorar la adherencia del tratamiento.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el impacto de un programa de Atención Farmacéutica en el grado de conocimiento del tratamiento de pacientes onco-hematológicos incluidos en un ensayo clínico que recogen medicación oral en el Área de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Cuantificar y analizar problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación durante el periodo de seguimiento de los pacientes.
2. Cuantificar y analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el periodo de seguimiento de los pacientes.
3. Determinar la adherencia al tratamiento.
4. Determinar la satisfacción de los pacientes con el programa de Atención Farmacéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS



Material y métodos

1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

1.1 ÁMBITO TEMPORAL

El periodo de reclutamiento de participantes fue de 12 meses, comprendido entre septiembre de 2014 y septiembre de 2015. La recogida de datos se realizó de forma continuada de lunes a viernes durante el horario habitual de dispensación a pacientes incluidos en EECC.

El seguimiento de los pacientes se realizó durante todo el periodo en el que se dispuso medicación oral en el Área de EECC del Servicio de Farmacia hasta un máximo de cuatro meses desde su inclusión en el estudio.

Previamente se realizó un estudio piloto durante los meses de marzo y abril de 2014 para determinar el tamaño muestral.

1.2 ÁMBITO ESPACIAL

El estudio se realizó en el Área de EECC del Servicio de Farmacia del HURYC.

El HURYC es un hospital docente de tercer nivel, incluido en la Dirección Asistencial Este de la Comunidad Autónoma de Madrid, correspondiente a la antigua Área 4 del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

El Servicio de Farmacia dispone de un área específica para la gestión de EECC con medicación que se realizan en este hospital. De acuerdo a la legislación vigente, esta área se responsabiliza del control, gestión y dispensación de las muestras de medicamentos en investigación.

En el momento de realización del estudio, en el HURYC estaban abiertos 315 EECC, de los cuales, más de la mitad pertenecían al servicio de Oncología Médica.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de intervención, prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado, de grupos paralelos.

2.2 POBLACIÓN DIANA

Pacientes onco-hematológicos incluidos en un EC a los que se les dispensó medicación oral en el Área de EECC del Servicio de Farmacia.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ser pacientes onco-hematológicos tratados por los servicios de Oncología Médica y Hematología.
2. Haber sido incluidos en un EC, en el cual deben recoger medicación oral en el Área de EECC del Servicio de Farmacia.
3. Haber iniciado el tratamiento de EC en el momento de su inclusión en el estudio o haberlo iniciado en un periodo inferior a seis meses antes del momento de la inclusión.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no den su consentimiento informado o que lo retiren a lo largo del estudio.
2. Pacientes a quienes se les dispense la medicación a una persona que no es su cuidador habitual.

4. ALEATORIZACIÓN

La asignación de los pacientes al grupo control o intervención se realizó mediante una aleatorización estratificada para garantizar la homogeneidad de los grupos. Los pacientes fueron divididos en dos subgrupos: pacientes que iniciaron tratamiento en el momento de la inclusión en el estudio (pacientes Naïve) y aquellos que ya estaban en tratamiento en el momento de la inclusión (pacientes Tratados). Posteriormente, cada individuo de cada subgrupo fue randomizado a los grupos control e intervención, mediante una aleatorización simple.

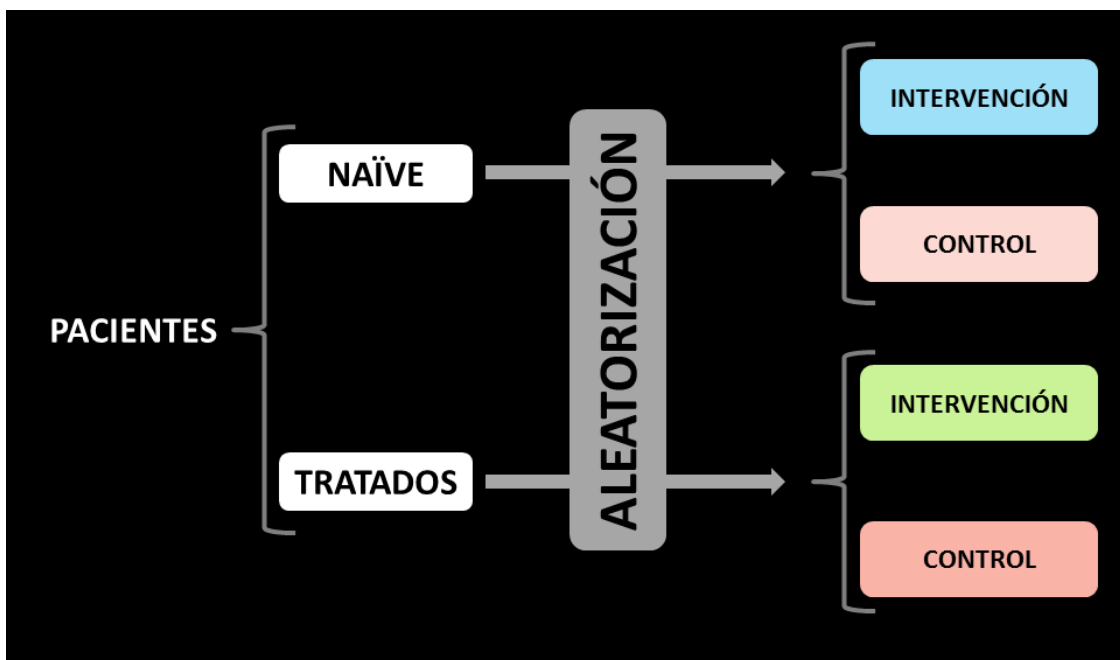


Figura 4: aleatorización y distribución de los grupos del estudio

5. TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta los resultados del estudio piloto, se realizó una estimación del tamaño muestral en base a los resultados de CPM obtenidos, considerando un nivel de confianza del 95%. Se calculó que la población necesaria para alcanzar este objetivo era de 120 pacientes (60 pacientes por rama), que estimando unas pérdidas del 5%, ascendió la cifra total a 126 pacientes.

6. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6.1 CONSULTA DE INFORMES DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA: PROGRAMA CAJAL

Es la aplicación informática que permite la edición de informes por parte de los médicos responsables del paciente. Los informes consultados de cada paciente se agrupan por servicios y, dentro de cada servicio, están ordenados cronológicamente.

Un informe de urgencias o de consulta consta de los siguientes apartados:

1. Datos del paciente: nombre, número de historia, sexo, fecha de nacimiento y fecha del informe.
2. Motivo de consulta.
3. Antecedentes personales.
4. Alergias.
5. Tratamientos previos.
6. Historia actual.
7. Exploración.
8. Pruebas complementarias: resultados de analíticas, pruebas radiológicas y de Anatomía Patológica y otras pruebas.
9. Evolución.
10. Tratamiento.
11. Juicio clínico.
12. Recomendaciones.

6.2 CONSULTA DE INFORMES DE ATENCIÓN PRIMARIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA: VISOR HORUS®

Visor que permite acceder a documentos en formato electrónico que recogen información relativa a:

1. Atención Primaria: medicación prescrita por el médico de familia, episodios, datos de laboratorio, pruebas de imagen, alergias, intervenciones terapéuticas, vacunación, cuidados de enfermería, antecedentes, citas pendientes, partes de baja.
2. Informes de Atención Especializada de los hospitales de la Comunidad de Madrid.
3. Datos administrativos.

6.3 PROGRAMA PK ENSAYOS®

Aplicación informática de gestión de muestras de EC permite obtener información relativa a los EC con medicación que se realizan en el hospital. Para cada EC recoge información referente a:

1. Datos generales (título, fechas de apertura, resumen breve del objetivo, promotor, servicio, investigador principal y *Contract Research Organization –CRO-*).
2. PI y comparador (si lo hubiera): presentaciones y unidades identificadas por lote, caducidad y número de kit (si lo hubiera) y estado (disponible, cuarentena, entregado).
3. Instrucciones relativas al manejo del ensayo: aleatorización de participantes, asignación de medicación, confirmación de envíos, dispensación a pacientes.
4. Pacientes incluidos: número identificación, rama de tratamiento asignada, datos generales del paciente.
5. Movimiento de muestras: envíos recibidos, dispensaciones y retiradas de medicación (por cuarentena, caducidad o cierre del ensayo). La información relativa a las dispensaciones comprende: paciente al que se le ha dispensado, fecha de la dispensación, farmacéutico dispensador, y medicación dispensada (unidades dispensadas, lote, caducidad y kit si lo hubiera).

6. El programa dispone de un gestor documental que permite guardar archivos (formato Word, Excel o pdf) de documentos relativos al ensayo (protocolo, manual del investigador, cuaderno de recogida de datos...) y contiene las hojas informativas para el paciente creadas según el programa de AF.

7. VARIABLES

7.1 VARIABLES DEPENDIENTES

1. Conocimiento del paciente de su medicamento (CPM).

CPM: conjunto de información adquirida por el paciente sobre su medicamento, necesaria para un correcto uso de éste. Incluye el objetivo terapéutico (indicación y efectividad), posología, pauta, forma de administración y duración del tratamiento), la seguridad (EA, precauciones, contraindicaciones e interacciones) y su conservación.

La evaluación del CPM se realizó utilizando el cuestionario desarrollado y validado por García Delgado y col. (García Delgado et al., 2009) que evalúa el CPM teniendo en cuenta 11 aspectos: indicación, posología, pauta, duración del tratamiento, forma de administración, precauciones, EA, contraindicaciones, efectividad, interacciones y conservación. (Anexo 5)

El CPM se evaluó exclusivamente en relación con el medicamento con el que estaba en tratamiento dentro del EC.

Se evaluó la puntuación total en el cuestionario de CPM como una variable continua (valor mínimo 0 y valor máximo 11). El conocimiento de cada ítem del cuestionario fue evaluado como una variable categórica (conoce/no conoce).

Se definieron como pérdidas para el estudio de CPM a aquellos pacientes para los que no se obtuvo, al menos, una determinación del CPM medida con este cuestionario.

Se definió el concepto de “conocedor óptimo” como aquel paciente que respondió adecuadamente a todas las preguntas del cuestionario de CPM.

2. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y Resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

Se consideró **PRM** a aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un **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).

Ambas fueron consideradas variables continuas discretas.

La clasificación de PRM y RNM se realizó de acuerdo a los criterios definidos en el Tercer Consenso de Granada (Comité de Consenso, 2007). Para facilitar el análisis, se les asignó un código numérico.

Tabla 6: Clasificación de PRM (Tercer Consenso de Granada)

<i>Administración errónea del medicamento</i>	<i>PRM1</i>
<i>Características personales</i>	<i>PRM2</i>
<i>Conservación inadecuada</i>	<i>PRM3</i>
<i>Contraindicación</i>	<i>PRM4</i>
<i>Dosis, pauta y/o duración no adecuada</i>	<i>PRM5</i>
<i>Duplicidad</i>	<i>PRM6</i>
<i>Errores en la dispensación</i>	<i>PRM7</i>
<i>Incumplimiento</i>	<i>PRM8</i>
<i>Interacciones</i>	<i>PRM9</i>
<i>Otros problemas de salud que afectan al tratamiento</i>	<i>PRM10</i>
<i>Probabilidad de EA</i>	<i>PRM11</i>
<i>Problema de salud insuficientemente tratado</i>	<i>PRM12</i>
<i>Prescripción inapropiada*</i>	<i>PRM13</i>

*Modificado de "otros PRM"

La clasificación de RNM se estableció en función de los requisitos que debe cumplir todo medicamento para ser utilizado: ser necesario, efectivo y seguro.

Tabla 7: Clasificación de RNM (Tercer Consenso de Granada)

NECESIDAD	1	<i>Problema de salud no tratado</i>	<i>RNM1a</i>
		<i>Efecto de medicamento innecesario</i>	<i>RNM 1b</i>
EFFECTIVIDAD	2	<i>Inefectividad no cuantitativa</i>	<i>RNM 2a</i>
		<i>Inefectividad cuantitativa</i>	<i>RNM 2b</i>
SEGURIDAD	3	<i>Inseguridad no cuantitativa</i>	<i>RNM 3a</i>
		<i>Inseguridad cuantitativa</i>	<i>RNM 3b</i>

3. Intervenciones farmacéuticas (IF)

Se consideró **IF** al acto farmacéutico de propuesta de acción sobre el tratamiento y/o la actuación sobre el paciente, encaminado a resolver o prevenir un resultado negativo de la farmacoterapia.

La IF fue considerada una variable continua discreta.

La definición de IF y su clasificación se realizó de acuerdo a la propuesta por Sabater D y col. (Sabater Hernández et al., 2005).

Tabla 8: Clasificación de IF propuesta por Sabater y col.

Intervenir sobre la cantidad de medicamento	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez	IF1
	Modificar la posología	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento	IF2
	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día	IF3
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento(s)	Incorporación de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente	IF4
	Retirar un medicamento(s)	Abandono de la administración de un determinado(s) medicamento(s) de los que utiliza el paciente	IF5
	Sustituir un medicamento(s)	Reemplazo de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración	IF6
Intervenir sobre la educación al paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento)	Educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento	IF7
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento)	Refuerzo de la importancia de la adhesión del paciente a su tratamiento	IF8
	Educar en medidas no farmacológicas	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos	IF9

Se definieron como pérdidas para el estudio de PRM y RNM e IF a aquellos pacientes de los que no se pudo obtener la información recogida en su historia clínica (HC).

La información relativa a la farmacoterapia del paciente, PRM y RNM detectados e IF realizadas se recogió en el anexo 6.

4. Adherencia al tratamiento.

La adherencia al tratamiento se consideró una variable categórica.

Se realizaron dos tipos de determinaciones:

- a) Recuentos de medicación devuelta por el paciente: para cada paciente se registraron la fecha de dispensación y la cantidad dispensada en el programa de gestión de EECC (PK ENSAYOS). La medicación no utilizada fue devuelta al investigador principal, que registró la cantidad en la HC del paciente.

$$Adherencia = \frac{Medicación\ dispensada - Medicación\ devuelta}{Medicación\ prescrita} \times 100$$

Se consideró a un **paciente adherente** por este método a aquel que tiene una adherencia comprendida entre el 90 y el 105%

- b) Medida de la adherencia mediante cuestionario: test de Morisky-Green (Rodríguez Chamorro et al., 2008). Consta de cuatro preguntas cerradas en las que se valora si el paciente muestra una actitud correcta en relación con la terapéutica de su enfermedad. Para considerar al paciente adherente, el resultado de todas las preguntas debe ser correcto (patrón NO/SI/NO/NO) todas las veces que se realiza el test.

Se definió “paciente adherente” como aquel que cumplía este criterio por ambos métodos de medida. Para que un paciente se clasificara como adherente, debió ser clasificado como adherente por los dos métodos de medida.

La evaluación de la adherencia se realizó durante la segunda visita y sucesivas al Servicio de Farmacia. (Anexo 7)

Se consideraron pérdidas en el estudio de adherencia a aquellos pacientes para los que no se obtuvo, al menos, una determinación de la adherencia medida por los dos métodos de medida empleados.

5. Satisfacción de los pacientes.

Se evaluó la opinión de los pacientes sobre cinco aspectos del Área de EECC mediante un cuestionario que fue entregado en la primera visita. Dicho cuestionario tiene cinco posibilidades de respuestas cerradas y mediante él se obtuvo una puntuación global con la que posteriormente se calculó el Índice de Satisfacción (IS).

El IS se define como el porcentaje de la puntuación obtenida en el test respecto a la máxima puntuación que puede obtenerse en el cuestionario (110 puntos).

La satisfacción de los pacientes se consideró una variable continua.

Se consideraron pérdidas en el análisis de la satisfacción con el programa de AF a aquellos pacientes que no devolvieron el cuestionario cumplimentado.

7.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Fueron consideradas las siguientes:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Consumo de fitoterapia, homeopatía u otras terapias alternativas.
4. Participación previa en un EC.
5. Número de patologías del paciente (comorbilidades).
6. Número total de medicamentos con las que está en tratamiento.
7. Diagnóstico por el cual se le incluye en el EC.
8. Servicio médico.
9. Estado funcional (ECOG) basal.

10. Número de líneas previas para su patología antes de participar en el EC.
11. Fase del EC.
12. Intención del tratamiento.
13. Tipo de tratamiento.
14. Número de PI con los que está en tratamiento.
15. Tiempo que ha estado en tratamiento con el PI antes de la inclusión en el estudio.
16. Tiempo en seguimiento.
17. Número de entrevistas realizadas.

La tabla 9 recoge las variables medidas, el tipo, las categorías, consideraciones y definición de las mismas así como la fuente de la que se obtuvo la información.

Tabla 9: Variables medidas durante el estudio

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS	Definición/Consideraciones	Obtención de la información
VARIABLES INDEPENDIENTES: SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad	Cuantitativa continua	-	Medida en años	Entrevista con el paciente
	Categórica	Menores de 45 años		
		Entre 45-65 años		
Mayores de 65 años				
Sexo	Categórica	Hombre/Mujer		
Participación previa en un EC	Categórica	Sí/No		
Consumo de fitoterapia, homeopatía y otras terapias alternativas	Categórica	Sí/No	Consumo de vitaminas, plantas medicinales, medicamentos de venta libre, homeopatía y otros tratamientos no prescritos por un facultativo	
VARIABLES INDEPENDIENTES: CLÍNICAS				
Comorbilidades	Cuantitativa discreta	-	Número de comorbilidades que presenta el paciente	Entrevista con el paciente /HC/ Visor Horus®
	Categórica	Hipertensión arterial (HTA)	Presencia o ausencia de alguna de estas patologías	
		Dislipemia		
		Diabetes		
		Enfermedad Cardiovascular		
		Enfermedad Neurológica		
		Enfermedad Respiratoria		
		Enfermedad Renal		
		Enfermedad Hepática		
Otras				
Medicamentos prescritos autoadministrados	Categórica	Menos de 3	Tratamiento farmacológico del paciente, incluyendo tratamiento de soporte, a excepción de los PI	
		Entre 3 y 6		
		Entre 6 y 9		
		Mayor o igual a 9		
Diagnóstico. Localización anatómica	Categórica	Clasificación internacional de		Base de datos PKensayos® / HC

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS	Definición/Consideraciones	Obtención de la información
		enfermedades CIE-9 MC		
Servicio Clínico	Categórica	Oncología Médica/Hematología		Base de datos PKensayos® / HC
Estado funcional	Categórica	De 0 a 5	Clasificación del estado funcional según escala ECOG	HC
VARIABLES INDEPENDIENTES: RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO				
Líneas previas de tratamiento	Cuantitativa discreta	-	Tratamiento quimioterápico previo a la inclusión en el EC	HC
Fase del EC en el que se incluyen	Categórica	Fases I, II, III y IV		Base de datos PKensayos®
Intención del tratamiento	Categórica	Neoadyuvante		Base de datos PKensayos®
		Adyuvante		
		Paliativo		
		Hematológico		
Tipo de tratamiento	Categórica	Oral		Base de datos PKensayos®
		Oral + QT intravenosa		
Número de PI orales	Cuantitativa discreta	-		Base de datos PKensayos®
VARIABLES INDEPENDIENTES: RELACIONADAS CON EL SEGUIMIENTO EN EL SERVICIO DE FARMACIA				
Número de visitas	Cuantitativa discreta	-		Entrevista con el paciente
Tiempo de seguimiento	Continua	-	Medido en semanas	Entrevista con el paciente
Motivo de finalización del estudio	Categórica	Fin del seguimiento		Base de datos PKensayos® / HC
		Salida del EC en el que participa el paciente		
Tiempo en tratamiento previo a la inclusión en el estudio	Continua	-	Medido en semanas	Base de datos PKensayos®
	Categórica	Menos de 8 semanas		
		Entre 8 y 16 semanas		
		Mayor o igual que 16 semanas		
VARIABLES DEPENDIENTES: CONOCIMIENTO DEL PACIENTE SOBRE SUS MEDICAMENTOS				
CPM global	Cuantitativa discreta	-	Puntuación total obtenida de la suma de respuestas correctas	Cuestionario de CPM García-Delgado y col.
Conocimiento sobre la indicación del tratamiento	Categórica	Sí/No		
Conocimiento sobre la cantidad de	Categórica	Sí/No		

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS	Definición/Consideraciones	Obtención de la información
medicamento a utilizar				
Conocimiento de la pauta posológica	Categórica	Sí/No		Cuestionario de CPM García-Delgado y col.
Conocimiento de la duración del tratamiento	Categórica	Sí/No		
Conocimiento de características específicas de la administración	Categórica	Sí/No		
Conocimiento de las precauciones de uso	Categórica	Sí/No		
Conocimiento de los EA más frecuentes	Categórica	Sí/No		
Conocimiento de los problemas de salud o situaciones especiales en las que no debe tomar el medicamento	Categórica	Sí/No		
Conocimiento del modo en el que evalúa su médico el efecto del tratamiento	Categórica	Sí/No		
Conocimiento de las interacciones del PI con otros medicamentos y/o alimentos	Categórica	Sí/No		
Conocimiento de las condiciones de conservación del PI	Categórica	Sí/No		
CONOCEDOR ÓPTMO	Categórica	Sí/No		
VARIABLES DEPENDIENTES: RELACIONADAS CON EL SFT				
Número de PRM	Cuantitativa discreta	-	Definiciones propuestas por el Tercer Consenso de Granada	Entrevista con el paciente HC Visor Horus® Programa Cajal
Tipo de PRM	Categórica	Clasificación propuesta por el Tercer Consenso de Granada		
Número de RNM	Cuantitativa discreta	-		
Tipo de RNM	Categórica	Clasificación propuesta por el Tercer Consenso de Granada		

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS	Definición/Consideraciones	Obtención de la información
Número de IF	Cuantitativa discreta	-		
Tipo de IF	Catógica	Clasificación propuesta por Sabater y col.		
Número de EA	Cuantitativa discreta	-		
Tipo de EA	Catógica	Según sistema afectado		Entrevista con el paciente HC
Gravedad de EA	Catógica	Grados de 1 a 5	Clasificación CTCAE v. 4.0	Visor Horus® Programa Cajal
VARIABLES DEPENDIENTES: RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON EL PI				
Paciente adherente	Catógica	Sí/No	Paciente clasificado como adherente mediante los dos métodos de medida utilizados en el estudio	Test de Morisky-Green Recuento de comprimidos
Paciente adherente por el test de Morisky-Green	Catógica	Sí/NO	Paciente que responde correctamente a las cuatro preguntas del test de Morisky-Green	Test de Morisky-Green
Motivos de falta de adherencia	Catógica	Falta de adherencia involuntaria		Respuestas al test de Morisky-Green
		Falta de adherencia voluntaria		Entrevista con el paciente
Paciente adherente por recuento	Catógica	Sí/No	Paciente con una adherencia comprendida entre el 90 y el 105%	Adherencia medida por recuento de comprimidos
Adherencia por recuento	Cuantitativa continua	-	Porcentaje de dosis tomadas respecto a las prescritas	
VARIABLES DEPENDIENTES: RELACIONADAS CON LA SATISFACCIÓN DEL PACIENTE				
Puntuación total	Cuantitativa continua	-	Puntuación obtenida en el cuestionario de satisfacción	
Índice de satisfacción	Cuantitativa continua	-	Porcentaje de la puntuación obtenida respecto a la máxima puntuación del cuestionario	Cuestionario de satisfacción

8. RECOGIDA DE DATOS Y PLAN DE TRABAJO

En la figura 5 se recoge el cronograma que constó de las siguientes fases:

Fase 0: diseño y realización de un estudio piloto.

Fase 1: desarrollo e implantación del programa de AF.

Fase 2: reclutamiento y seguimiento de los pacientes. Recogida de datos

Fase 3: revisión de HC y análisis de los datos obtenidos.

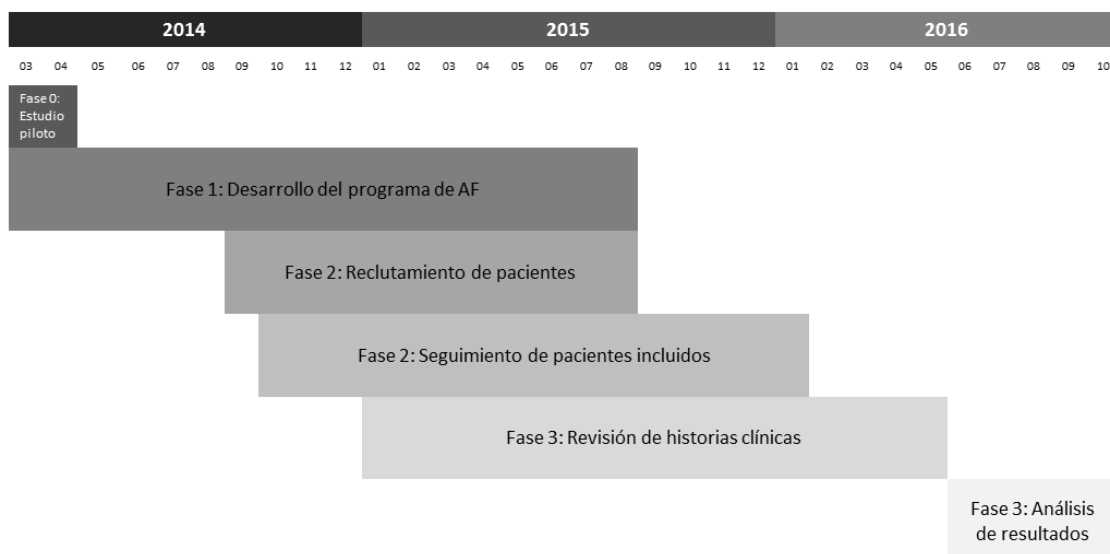


Figura 5: plan de trabajo

8.1 FASE 0: DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO PILOTO

Se realizó un estudio observacional prospectivo, en 26 pacientes que iniciaron tratamiento en el momento de la inclusión o que hubiesen iniciado tratamiento en un periodo inferior a seis meses antes del momento del reclutamiento.

Los objetivos de este estudio fueron:

1. Obtener información del CPM basal de los pacientes incluidos en un EC para poder determinar el tamaño muestral del estudio.
2. Obtener información de la prevalencia de PRM en pacientes incluidos en EECC.

3. Evaluar los cuestionarios para adecuar su estructura y el tiempo de la entrevista a los pacientes.

En el estudio piloto se evaluó el CPM, el perfil farmacoterapéutico, la adherencia y la calidad percibida por los pacientes.

8.2 FASE 1: DESARROLLO E IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Esta fase comprendió las siguientes etapas:

1. Selección de aquellos EECC susceptibles de incluirse en el programa de AF.
2. Desarrollo de una hoja informativa para el paciente:

La información sobre el PI o el medicamento comparador que se le proporcionó a los pacientes fue extraída de los documentos del promotor (protocolo del ensayo, manual de farmacia, manual del investigador, HIP y diarios del paciente).

Tras la aprobación del estudio por el CEI (anexo 1) se elaboraron las hojas informativas correspondientes a los EECC ya abiertos susceptibles de reclutar pacientes que cumplieran los criterios de inclusión del estudio. Las hojas informativas de los EECC nuevos se fueron redactando a medida que fueron abriéndose en el Servicio de Farmacia.

Las hojas informativas se diseñaron como un tríptico (Anexo 9) y una extensión máxima de dos páginas. Incluyeron los siguientes aspectos:

- a. Indicación y mecanismo de acción.
- b. Posología y recomendaciones para la correcta administración.
- c. EA más frecuentes y/o más relevantes y su manejo.
- d. Medicamentos contraindicados y no recomendados.
- e. Precauciones de utilización.
- f. Condiciones de conservación.
- g. Datos de contacto del Área de EECC del Servicio de Farmacia.

Las hojas informativas desarrolladas fueron incorporadas a PK ENSAYOS®.

3. Diseño de la estructura de la entrevista de información al paciente.

Se diseñó una entrevista de tipo semi-estructurado que permitiese obtener información sobre el tratamiento farmacológico del paciente, sus problemas de salud y el conocimiento que tenía sobre el tratamiento de EC que estaba recibiendo o que iba a recibir.

8.3 FASE 2: RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Tanto la primera entrevista como las sucesivas se realizaron en el Servicio de Farmacia, durante la dispensación de la medicación de EC.

El contenido de la entrevista solo varió dependiendo si el paciente había sido asignado al grupo Intervención o al grupo Control y no si el paciente pertenecía al subgrupo de pacientes Naïve o Tratados.

1. Grupo Intervención:

a. Visita inicial. Constó de los siguientes apartados:

- i. Se le proporcionó al paciente o a su cuidador principal una hoja informativa del PI con los aspectos indicados anteriormente. El farmacéutico incidió de forma verbal sobre aquellos aspectos más relevantes para el manejo del tratamiento.
- ii. Realización del cuestionario de CPM.
- iii. Elaboración del perfil farmacoterapéutico. Se recogió la información referente a los problemas de salud del paciente y su medicación y detección precoz de posibles PRM y RNM.
- iv. Resolución de dudas surgidas durante la entrevista. Se facilitaron los datos de contacto del farmacéutico para que pudieran consultar desde su domicilio.

-
- v. Entrega del cuestionario de satisfacción (a cumplimentar por el paciente o el cuidador en su domicilio y entregarlo en su próxima visita al Servicio de Farmacia).
- b. Segunda visita, en la que se realizaron:
 - i. Cuestionario de CPM.
 - ii. Cuestionario de adherencia.
 - iii. Cuestionario de satisfacción.
 - iv. Actualización del perfil farmacoterapéutico.
 - v. Refuerzo del conocimiento del tratamiento, promoción de la adherencia y resolución de posibles dudas.
 - c. Tercera visita y sucesivas, en las que se realizaron:
 - i. Cuestionario de adherencia.
 - ii. Actualización del perfil farmacoterapéutico.
 - iii. Refuerzo del conocimiento del tratamiento, promoción de la adherencia y resolución de posibles dudas.
2. Grupo Control:
- a. Visita inicial:
 - i. Se le proporcionó al paciente o a su cuidador principal, de forma verbal, la información habitual referente al PI: forma de administración y conservación, además de aquellos aspectos establecidos por el promotor del EC que deben comunicarse durante la dispensación.
 - ii. Realización del cuestionario de CPM.
 - iii. Entrega del cuestionario de satisfacción, que debió ser cumplimentado por el paciente o el cuidador en su domicilio y entregado en su próxima visita al Servicio de Farmacia.

- b. Segunda visita, en la que se realizaron:
 - i. Cuestionario de CPM.
 - ii. Cuestionario de adherencia.
 - iii. Cuestionario de satisfacción.
 - iv. Elaboración del perfil farmacoterapéutico: recogida de la información referente a los problemas de salud del paciente y su medicación. Detección retrospectiva de posibles PRM y RNM.
- c. Tercera visita y sucesivas, en las que se realizaron:
 - i. Cuestionario de adherencia.
 - ii. Actualización del perfil farmacoterapéutico.

9. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes respecto a las variables independientes consideradas para cada uno de los grupos.

El análisis de las variables dependientes se realizó comparando los grupos Intervención y Control. Posteriormente los resultados se desglosaron considerando los subgrupos de pacientes Naïve *versus* Tratados.

Las variables cualitativas y las variables cuantitativas discretas se definieron por sus frecuencias absolutas y relativas. En las variables cuantitativas continuas se analizó la media y la desviación estándar, en el caso de cumplir la asunción de normalidad, y la mediana y rango intercuartílico en caso de resultar no paramétricas.

Las frecuencias se compararon con la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (si el número de observaciones era inferior a cinco), y las medias o medianas mediante la t de Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Los intervalos para las determinaciones en la primera visita se calcularon para una confianza del 95 % y se utilizó un nivel de significación de 0,05. Para evitar cometer error tipo I, en la segunda y tercera visita y sucesivas se realizó un ajuste de Bonferroni, reduciéndose el

nivel de significación a 0,025 (IC 97,5%) en la segunda visita y a 0,016 en la tercera visita y sucesivas (IC 98,4%).

Se realizó un análisis univariante para cuantificar la influencia de las variables independientes sobre el CPM. Para poder realizar este análisis, se transformó la variable continua CPM en una variable categórica, definiéndose los pacientes como “concedores óptimos del medicamento” o no. Se utilizó el *Odds Ratio* (OR) como estimador estadístico, asignándole el valor de 1 a la categoría dentro de la variable con mayor proporción de concedores óptimos.

Si el valor del OR fue mayor que 1, reflejó influencia positiva de ese factor sobre el CPM, si fue menor que 1, se asoció a una influencia negativa.

Se realizó un análisis multivariante para cuantificar la asociación ajustada de las variables independientes utilizando un modelo de regresión logística.

Se utilizó el coeficiente de relación (R²) para conocer cuánto del valor de la variable CPM era explicable por las variables independientes.

Para el procesamiento estadístico de los datos se utiliza el programa informático STATA versión 14 para Windows.

10. ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar esta investigación se obtuvo la aprobación del CEI del HURYC (Anexo 1).

Asimismo se solicitó la autorización de los Jefes de Servicio de Oncología Médica y Hematología (Anexo 2).

La información se trató de forma confidencial. Los pacientes fueron identificados mediante un código numérico correlativo de hasta tres caracteres.

El tratamiento de los datos se realizó de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

RESULTADOS



Resultados

1. ESTUDIO PILOTO

Se reclutaron un total de 26 pacientes, 19 (74%) mujeres y 7 (26%) hombres, con una mediana de edad de 65,5 años. De dichos pacientes, 22 (85%) pertenecían al Servicio de Oncología Médica y cuatro (15%) pertenecían al Servicio de Hematología.

Iniciaron tratamiento con medicación de EC en el momento de la inclusión en el estudio 15 (57,7%) pacientes. Cinco (19,2%) pacientes había participado previamente en otro EC.

De los medicamentos prescritos, 32 (29,3%) eran medicamentos de EC. La media de medicamentos por paciente fue de 4,19.

En la medida del CPM, la puntuación del total en los pacientes que iniciaban tratamiento fue de 6,0 vs 8,0 en los pacientes que ya estaban en tratamiento.

Siete de los pacientes (26,9%) presentaron algún PRM. La media de PRM por paciente fue de 0,38. La prevalencia de PRM en los pacientes que iniciaban tratamiento en el momento de la inclusión fue de un 26,7%.

Se realizaron un total de 23 IF, de las cuales 18 (78,3%) fueron de información al inicio del tratamiento.

2. PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA. DESARROLLO DE HOJAS INFORMATIVAS PARA EL PACIENTE.

Durante la fase 1 del presente trabajo se elaboraron un total de 29 hojas informativas correspondientes a 21 EECC, todos ellos correspondientes al servicio de Oncología Médica. En la fase 2 se elaboraron un total de 33 fichas correspondientes a 30 EECC, 10 (33,3%) del Servicio de Hematología y 20 (66,6%) del Servicio de Oncología Médica.

La distribución por patologías de los EECC incluidos en el estudio se recoge en el gráfico 1.

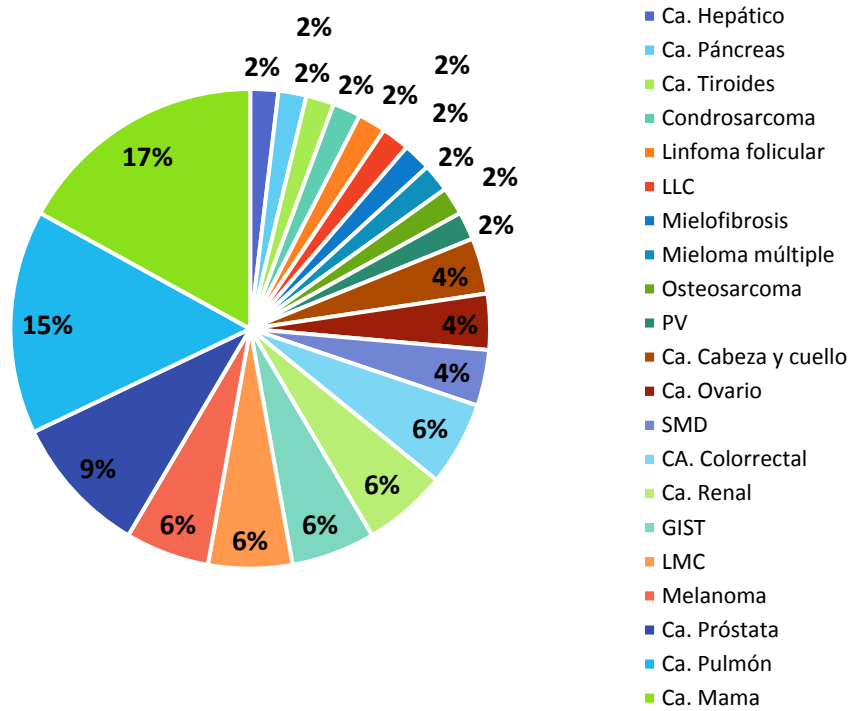


Gráfico 1: Distribución de EECC incluidos por patología

La distribución de los EECC incluidos según la fase de investigación en que se encuentran se recoge en el gráfico 2.

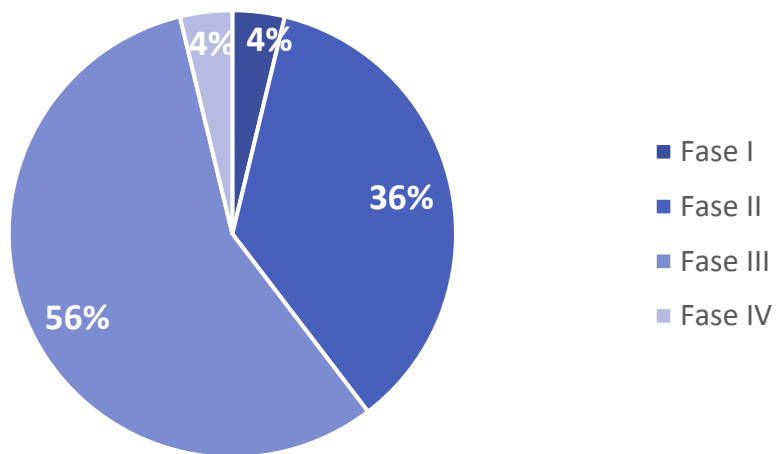


Gráfico 2: Distribución de EECC incluidos por fase de investigación

3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

3.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

Durante el periodo de estudio se reclutaron un total de 115 pacientes en tratamiento con ANEO dentro de un EC. De dichos pacientes, 56 fueron incluidos en el grupo Intervención y 59 en el grupo Control.

En la tabla 10 se recoge la distribución de pacientes por grupo y subgrupo.

De los **pacientes asignados al grupo Intervención**, 38 iniciaron tratamiento con ANEO en el momento de la inclusión (pacientes Naïve). Los otros 18 pacientes ya se encontraban en tratamiento previamente (pacientes Tratados).

De los **pacientes asignados al grupo Control**, 32 iniciaron tratamiento con ANEO en el momento de la inclusión (pacientes Naïve). El resto, 27 pacientes, ya se encontraban en tratamiento previamente (pacientes Tratados).

Tabla 10: Distribución de pacientes por grupo y subgrupo

	GRUPO INTERVENCIÓN		GRUPO CONTROL	
	NAÏVE	TRATADOS	NAÏVE	TRATADOS
TOTAL PACIENTES INCLUIDOS	56		59	
PACIENTES INCLUIDOS	38	18	32	27

3.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

De los 115 pacientes, 58 (50,4%) fueron mujeres. La mediana de edad para el total de la muestra fue de 61,6 años.

El estado funcional de los pacientes al inicio del estudio era bueno, con un ECOG de 0 en 79 pacientes (68,7%), de ellos, 41 (73,2%) en el grupo Intervención y 38 (64,4%) en el grupo Control.

Al Servicio de Oncología Médica pertenecían 96 (83,5%) pacientes y 19 (16,5%) al Servicio de Hematología.

El diagnóstico más prevalente fue el cáncer de mama en 27 pacientes (23,5%), al igual que en los grupos Intervención 11 (19,6%) y Control 17 (27,1%).

La mediana de seguimiento para el grupo Intervención fue de 4 visitas (rango intercuartílico de 1) durante un periodo de 13,5 semanas (rango intercuartílico de 10). En el grupo Control, la mediana del número de visitas con el farmacéutico fue de 4 (rango intercuartílico de 2), con una mediana de tiempo de seguimiento de 15 semanas (rango intercuartílico de 10).

Del total de pacientes incluidos, 51 (44,3%) no completaron el periodo de seguimiento de 16 semanas debido a la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del CI. En el grupo Intervención, no completaron el periodo de seguimiento de 16 semanas 24 pacientes (42,8%). En el grupo Control, el número de pacientes que no completaron el seguimiento de 16 semanas fue de 27 (45,8%).

Las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio quedan reflejadas en las tablas 11 y 12.

Tabla 11: Características sociodemográficas y clínicas de la población

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			INTERVENCIÓN VS. CONTROL p*, p**
	NAÏVE N (%)	TRATADOS N (%)	TOTAL N (%)	NAÏVE N (%)	TRATADOS N (%)	TOTAL N (%)	
	N = 38	N = 18	N = 56	N = 32	N = 27	N = 59	
EDAD							
Mediana (rango intercuartílico)	63,5 (21)	63,5 (8)	63,5 (15,5)	57 (19)	69 (19)	66 (31)	0,670
SEXO							
Mujeres	20 (52,6%)	6 (33,3%)	26 (46,4%)	18 (56,3%)	14 (51,9%)	32 (54,2%)	0,403
Hombres	18 (47,4%)	12 (66,7%)	30 (53,6%)	14 (43,8%)	13 (48,2%)	27 (45,8%)	
CONSUMO DE FITOTERAPIA, HOMEOPATÍA Y OTRAS TERAPIAS ALTERNATIVAS							
Sí	7 (18,4%)	2 (11,1%)	9 (16,1%)	2 (6,3%)	1 (3,7%)	3 (5,1%)	0,230
No	31 (81,6%)	16 (88,9%)	47 (83,9%)	30 (93,7%)	26 (96,3%)	56 (94,9%)	
PARTICIPACIÓN PREVIA EN UN EC							
Sí	4 (10,5%)	4 (22,2%)	8 (14,3%)	2 (6,3%)	5 (18,5%)	7 (11,9%)	0,700
No	34 (89,5%)	14 (77,8%)	48 (85,7%)	30 (93,8%)	22 (81,5%)	52 (88,1%)	
COMORBILIDADES							
HTA	20 (52,6%)	8 (44,4%)	28 (50,0%)	16 (50,0%)	13 (48,5%)	29 (49,2%)	0,928
Dislipemia	4 (10,5%)	4 (22,2%)	8 (14,3%)	4 (12,5%)	11 (40,7%)	15 (25,4%)	0,136
DM II	3 (7,9%)	3 (16,7%)	6 (10,7%)	2 (6,3%)	8 (29,6%)	10 (17,0%)	0,334
Enf. CV	5 (13,2%)	2 (11,1%)	7 (1,3%)	2 (6,3%)	4 (14,8%)	6 (10,2%)	0,693
Enf. Neurológica	2 (5,3%)	3 (16,7%)	5 (8,9%)	3 (9,4%)	0 (0,00%)	3 (5,1%)	0,418
Enf. Respiratoria	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	2 (6,3%)	1 (3,7%)	3 (5,1%)	0,335
Enf. Renal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,7%)	0,328
Enf. Hepática	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (1,8%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0,970
Otras	10 (26,3%)	4 (22,2%)	14 (25,0%)	7 (21,9%)	5 (18,5%)	12 (20,3%)	0,850
Comorbilidades por paciente Mediana (rango intercuartílico)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0,635
MEDICAMENTOS PRESCRITOS AUTOADMINISTRADOS							
Menos de 3	4 (10,5%)	4 (22,2%)	8 (14,3%)	8 (25,0%)	2 (7,4%)	10 (16,9%)	0,788
Entre 3 y 6	16 (42,1%)	6 (33,3%)	22 (39,3%)	14 (43,8%)	11 (40,7%)	25 (42,4%)	
Entre 6 y 9	12 (31,6%)	6 (33,3%)	18 (32,1%)	7 (21,9%)	12 (44,4%)	19 (32,2%)	
Mayor o igual a 9	6 (15,8%)	2 (11,1%)	8 (14,3%)	3 (9,4%)	2 (7,4%)	5 (8,5%)	

*prueba de Chi Cuadrado para variables categóricas

**prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

Tabla 12: Características sociodemográficas y clínicas de la población (2)

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			INTERVENCIÓN VS. CONTROL p*, p**	
	NAÏVE N (%)	TRATADOS N (%)	TOTAL N (%)	NAÏVE N (%)	TRATADOS N (%)	TOTAL N (%)		
	N = 38	N = 18	N = 56	N = 32	N = 27	N = 59		
DIAGNÓSTICO								
CA. Mama	11 (28,9%)	0 (0%)	11 (19,6%)	8 (25,0%)	8 (29,6%)	16 (27,1%)	0,187	
CA. Pulmón	7 (18,4%)	2 (11,1%)	9 (16,1%)	2 (6,3%)	6 (22,2%)	8 (13,6%)		
CA. Colorrectal	4 (10,5%)	1 (5,6%)	5 (8,9%)	8 (25,0%)	2 (7,4%)	10 (17,0%)		
CA. Próstata	4 (10,5%)	2 (11,1%)	6 (10,7%)	3 (9,4%)	5 (18,5%)	8 (13,6%)		
CA. Renal	1 (2,6%)	4 (22,2%)	5 (8,9%)	3 (9,4%)	1 (3,7%)	4 (6,8%)		
LMC	1 (2,6%)	3 (16,7%)	4 (7,1%)	2 (6,3%)	2 (7,4%)	4 (6,8%)		
GIST	3 (7,9%)	2 (11,1%)	5 (8,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
SMD	4 (10,5%)	0 (0%)	4 (7,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)		
Mieloma múltiple	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,3%)	2 (7,4%)	4 (6,8%)		
CA. Hepático	0 (0%)	2 (11,1%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Melanoma	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)		
CA. Tiroides	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (1,8%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)		
CA. Orofaringe	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
CA. Ovario	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Condrosarcoma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,7%)		
Osteosarcoma	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
PV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)		
SERVICIO CLÍNICO								
Oncología Médica	32 (84,2%)	15 (83,3%)	47 (83,9%)	26 (81,3%)	23 (79,3%)	49 (93,1%)		0,899
Hematología	6 (15,8%)	3 (16,7%)	9 (16,1%)	6 (18,8%)	4 (13,8%)	10 (17,0%)		
ECOG BASAL								
0	26 (68,4%)	15 (83,3%)	41 (73,2%)	22 (68,8%)	16 (59,3%)	38 (64,4%)	0,309	
1	12 (31,6%)	3 (16,7%)	15 (26,8%)	10 (31,2%)	11 (40,7%)	21 (35,6%)		

*prueba de Chi Cuadrado para variables categóricas

**prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

CA: cáncer

LMC: leucemia mieloide crónica

GIST: tumor del estroma gastrointestinal

SMD: síndrome mielodisplásico

PV: policitemia vera

La evolución seguida por los pacientes según el número de visitas realizadas queda reflejada en la figura 6.



Figura 6: Evolución de la muestra en función de las visitas

3.3 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS

La tabla 13 recoge las líneas previas de tratamiento quimioterápico, la fase de investigación del EC en el que han sido incluidos, la intención de tratamiento, el tipo de tratamiento (oral con o sin QT intravenosa) y el número de PI orales.

Tabla 13: Características farmacoterapéuticas de la población

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			INTERVENCIÓN VS. CONTROL p*
	NAÏVE N = 38 N (%)	TRATADOS N = 18 N (%)	TOTAL N = 56 N (%)	NAÏVE N = 32 N (%)	TRATADOS N = 27 N (%)	TOTAL N = 59 N (%)	
LÍNEAS PREVIAS DE TRATAMIENTO							
0	19 (50,0%)	8 (44,4%)	27 (48,2%)	22 (68,8%)	20 (74,1%)	42 (71,2%)	0,084
1	10 (26,3%)	7 (38,9%)	17 (30,6%)	4 (12,5%)	2 (7,4%)	6 (10,2%)	
2	7 (18,4%)	2 (11,1%)	9 (16,1%)	4 (12,5%)	3 (11,1%)	7 (11,9%)	
3 ó más líneas	2 (5,3%)	1 (5,6%)	3 (5,4%)	2 (6,3%)	2 (7,4%)	4 (6,8%)	
FASE DEL EC EN EL QUE SE INCLUYEN							
1	3 (7,9%)	0 (0%)	3 (5,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,288
2	11 (28,9%)	2 (11,1%)	13 (23,2%)	7 (21,9%)	9 (33,3%)	16 (27,1%)	
3	22 (57,9%)	16 (88,9%)	38 (67,9%)	25 (78,1%)	17 (63,0%)	42 (75,0%)	
4	2 (5,3%)	0 (0%)	2 (3,6%)	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,7%)	
INTENCIÓN DEL TRATAMIENTO							
Neoadyuvante	2 (5,3%)	0 (0%)	2 (3,6%)	2 (6,3%)	5 (18,5%)	7 (11,9%)	0,376
Adyuvante	5 (13,2%)	2 (11,1%)	7 (12,5%)	4 (12,5%)	1 (3,7%)	5 (8,5%)	
Paliativo	25 (65,8%)	13 (72,2%)	38 (67,9%)	20 (62,5%)	17 (63,0%)	37 (62,7%)	
Hematológico	6 (15,8%)	3 (16,7%)	9 (16,1%)	6 (18,8%)	4 (10,8%)	10 (17,0%)	
TIPO DE TRATAMIENTO (COMBINADO QT+ORAL VS. ORAL)							
Oral + QT	14 (36,8%)	2 (11,1%)	16 (28,6%)	10 (31,3%)	9 (33,3%)	19 (32,2%)	0,672
Oral	24 (63,2%)	16 (88,9%)	40 (71,4%)	22 (68,8%)	18 (66,7%)	40 (67,8%)	
NÚMERO DE PI ORALES							
1	34 (89,5%)	17 (94,4%)	51 (91,1%)	30 (93,8%)	23 (85,2%)	53 (89,8%)	0,821
2	4 (10,5%)	1 (5,6%)	5 (8,9%)	2 (6,2%)	4 (14,8%)	6 (10,2%)	

*prueba de Chi Cuadrado para variables categóricas

3.4 EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA. PÉRDIDAS

Para el estudio del CPM se consideraron todos los pacientes para los que se obtuvo, al menos, una medida del CPM.

De los 115 pacientes reclutados, 6 de ellos se consideraron pérdida para el estudio de PRM y RNM, ya que no fue posible acceder a su HC (figura 7).

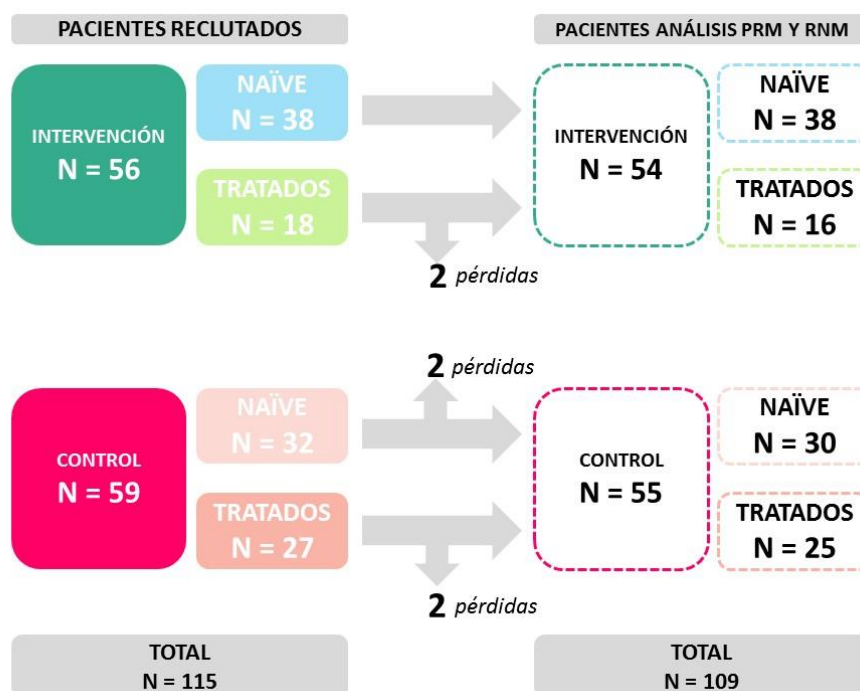


Figura 7: Pérdidas en el análisis de PRM y RNM

En el estudio de adherencia se incluyeron todos aquellos pacientes para los que se obtuvo, al menos, una medida por los dos métodos utilizados. Se excluyeron aquellos pacientes con una sola visita al Servicio de Farmacia durante el periodo de estudio (9) y aquellos para los cuales no se pudo obtener la medida de la adherencia por el método de recuento de comprimidos, bien porque no se pudo acceder a la HC del paciente (6) o bien porque ésta no recogía la cantidad de medicación devuelta (5). Las pérdidas para el estudio de adherencia quedan recogidas en la figura 8.

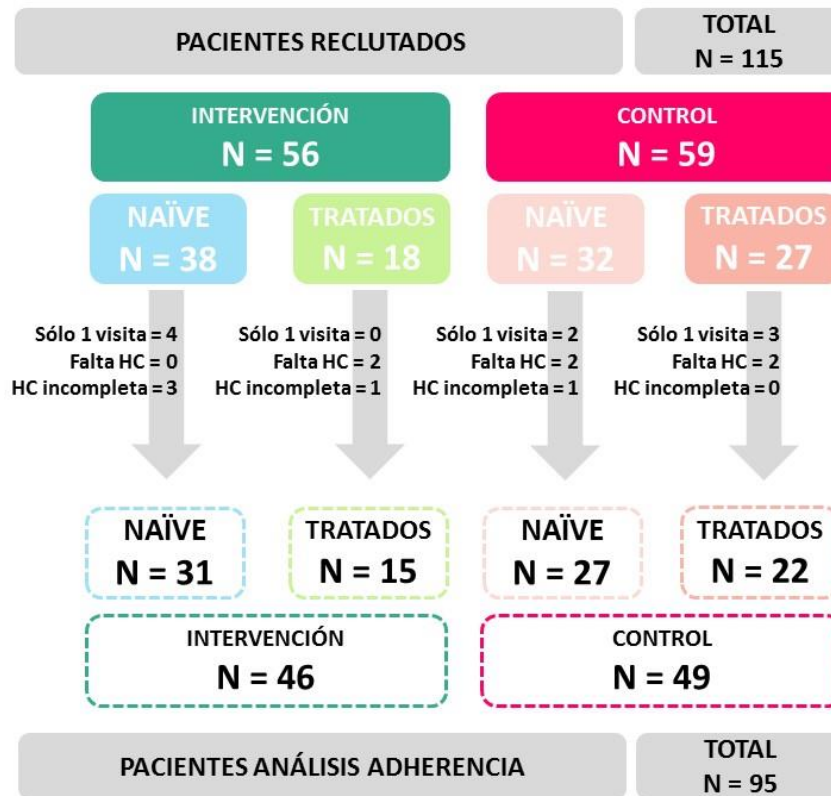


Figura 8: Pérdidas en el análisis de adherencia

Para el análisis de la satisfacción percibida por los pacientes, se excluyeron 11 pacientes, ya que no devolvieron el cuestionario cumplimentado a lo largo del estudio (figura 9).

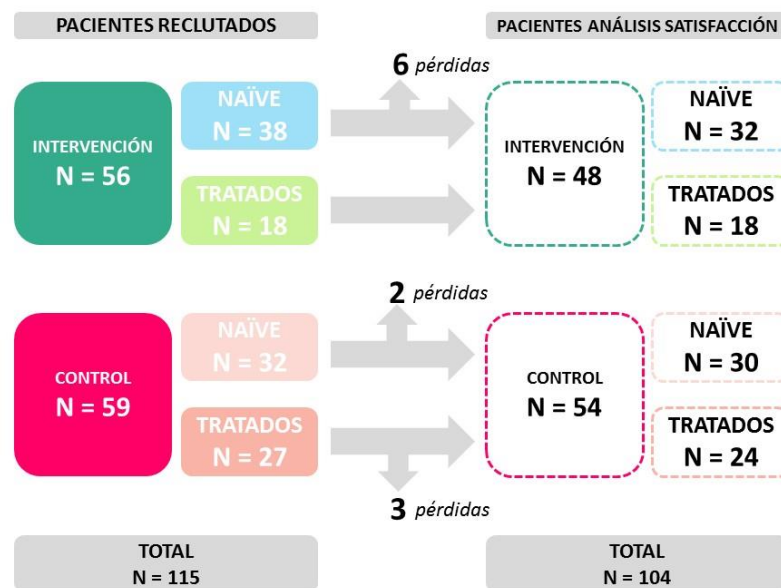


Figura 9: Pérdidas en el estudio de satisfacción

4. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS

4.1 CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS EN LA PRIMERA VISITA

Los resultados obtenidos en la medida del CPM para la primera visita se recogen en la tabla 14.

Tabla 14: Medida del CPM total por grupo. Visita 1

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL		
	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL
	N = 38	N = 18	N = 56	N = 32	N = 27	N = 59
CPM 1ª visita mediana (rango intercuartílico)	9 (2)	9 (2)	9 (2)	7 (4)	8 (3)	8 (3)

*prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

La medida del CPM total en la primera visita por grupos y subgrupos y su comparación se recoge en la tabla 15.

Tabla 15: Comparación del CPM por grupo y subgrupo. Visita 1

GRUPOS COMPARADOS	CPM PRIMERA VISITA Mediana (rango intercuartílico)	p*
Intervención	9 (2)	<0,001
Control	8 (3)	
Intervención Naïve	9 (2)	<0,001
Control Naïve	7 (4)	
Intervención Tratados	9 (2)	0,103
Control Tratados	8 (3)	
Intervención Naïve	9 (2)	0,525
Intervención Tratados	9 (2)	
Control Naïve	7 (4)	0,099
Control Tratados	8 (3)	

*prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

Como puede observarse en la Tabla 15, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación del CPM en la primera visita entre los grupos Intervención y Control, así como entre los subgrupos Intervención Naïve vs. Control Naïve. La puntuación total del cuestionario de CPM fue mayor en el grupo Intervención vs. Control ($p < 0,001$) y en el grupo Intervención Naïve vs. Control Naïve ($p < 0,001$).

En la tabla 16 queda reflejada la proporción de pacientes que contestaron correctamente a las preguntas del cuestionario de CPM en los grupos Intervención y Control durante la primera visita al Servicio de Farmacia, así como la comparación entre ambos grupos.

Tabla 16: Cuestionario de CPM Visita 1. INTERVENCIÓN vs. CONTROL

	GRUPO INTERVENCIÓN N = 56 N (%)	GRUPO CONTROL N = 59 N (%)	p*
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	55 (98,2%)	55 (93,2%)	0,189
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	56 (100%)	53 (89,8%)	0,014
PAUTA POSOLÓGICA	56 (100%)	53 (89,8%)	0,014
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	29 (51,8%)	29 (49,2%)	0,778
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	51 (91,1%)	52 (88,1%)	0,607
PRECAUCIONES DE USO	42 (75,0%)	21 (35,6%)	<0,001
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	52 (92,9%)	45 (76,3%)	0,014
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	24 (42,9%)	20 (33,9%)	0,323
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	52 (92,9%)	49 (83,1%)	0,108
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	40 (71,4%)	21 (35,6%)	<0,001
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	51 (91,1%)	31 (52,5%)	<0,001

*prueba de Chi Cuadrado

Como se puede comprobar, en el grupo Intervención se detectó una mayor proporción de pacientes conocedores de la cantidad de medicamento a utilizar, la pauta posológica, las precauciones de uso, EA, interacciones y conservación del medicamento, siendo esta diferencia respecto al grupo Control estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Los resultados obtenidos durante la primera visita para los grupos Naïve Intervención y Control para cada ítem del cuestionario y su comparación, están recogidos en la tabla 17. En el grupo Intervención había una mayor proporción de pacientes conocedores de la dosis del

medicamento, pauta posológica, precauciones de uso, EA, interacciones con medicamentos y/o alimentos y conservación del PI, estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla 17: Cuestionario de CPM Visita 1. Pacientes NAÏVE Intervención vs. Control

	GRUPO INTERVENCIÓN NAÏVE N = 56 N (%)	GRUPO CONTROL NAÏVE N = 59 N (%)	p*
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	37 (97,4%)	31 (96,9%)	0,902
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	38 (100%)	26 (81,3%)	0,007
PAUTA POSOLÓGICA	38 (100%)	27 (84,4%)	0,017
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	20 (52,6%)	17 (53,1%)	0,967
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	35 (92,1%)	25 (78,1%)	0,096
PRECAUCIONES DE USO	31 (81,6%)	8 (25,0%)	<0,001
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	36 (94,7%)	25 (78,1%)	0,039
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	17 (44,7%)	12 (37,5%)	0,540
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	34 (89,5%)	24 (75,0%)	0,109
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	28 (73,7%)	10 (31,3%)	<0,001
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	34 (89,5%)	10 (31,3%)	<0,001

*prueba de Chi Cuadrado

A continuación, en la tabla 18 se muestra la distribución de pacientes Tratados con cada ítem del cuestionario para los grupos Intervención y Control, así como la comparación entre ambos grupos.

Tabla 18: Cuestionario de CPM Visita 1. Pacientes TRATADOS Intervención vs. Control

	GRUPO INTERVENCIÓN TRATADOS N = 18 N (%)	GRUPO CONTROL TRATADOS N = 27 N (%)	p*
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	18 (100%)	24 (88,9%)	0,143
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	18 (100%)	27 (100%)	1
PAUTA POSOLÓGICA	18 (100%)	26 (96,3%)	0,409
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	9 (50,0%)	12 (44,4%)	0,714
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	16 (88,9%)	27 (100%)	0,076
PRECAUCIONES DE USO	11 (61,1%)	13 (48,2%)	0,393
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	16 (88,9%)	20 (74,1%)	0,279
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	7 (38,9%)	8 (26,6%)	0,519
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	18 (100%)	25 (92,6%)	0,238
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	12 (66,7%)	11 (40,7%)	0,088
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	17 (84,4%)	21 (77,8%)	0,131

*prueba de Chi Cuadrado

En relación a las características de la administración, se encontró una mayor proporción de pacientes conocedores en el grupo Control Tratados, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el resto de ítems, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

4.2 CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS EN LA SEGUNDA VISITA

Los resultados obtenidos en la medida del CPM para la segunda visita se recogen en la tabla 18.

Tabla 19: Medida del CPM por grupo. Visita 2

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL		
	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL
	N = 34	N = 18	N = 52	N = 30	N = 24	N = 54
CPM 2ª visita mediana (rango intercuartílico)	10 (2)	10 (2)	10 (2)	9 (3)	9 (3)	9 (3)

Las comparaciones de la medida del CPM entre subgrupos en la segunda visita están recogidas en la tabla 20.

Tabla 20: Comparación del CPM por grupo y subgrupo. Visita 2

GRUPOS COMPARADOS	CPM SEGUNDA VISITA Mediana (rango intercuartílico)	p*
Intervención	10 (2)	<0,001
Control	9 (3)	
Intervención Naïve	10 (2)	<0,001
Control Naïve	9 (3)	
Intervención Tratados	10 (2)	0,049
Control Tratados	9 (3)	
Intervención Naïve	10 (2)	0,620
Intervención Tratados	10 (2)	
Control Naïve	9 (3)	0,819
Control Tratados	9 (3)	

*prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

**Ajuste de Bonferroni: $p < 0,025$

Se encontraron diferencias entre los grupos Intervención vs. Control así como en los subgrupos Intervención Naïve *versus* Control Naïve, siendo mayor la puntuación del cuestionario de CPM en el grupo Intervención ($p < 0,001$).

En relación a los ítems evaluados en el cuestionario de CPM durante la segunda visita, en la tabla 21 se muestra la proporción de pacientes que contestaron correctamente a las preguntas en los grupos Intervención y Control, así como la comparación entre ambos grupos.

Tabla 21: Cuestionario de CPM Visita 2. INTERVENCIÓN vs. CONTROL

	GRUPO INTERVENCIÓN N = 52 N (%)	GRUPO CONTROL N = 54 N (%)	p*
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	52 (100%)	52 (96,3%)	0,161
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	52 (100%)	54 (100%)	1
PAUTA POSOLÓGICA	52 (100%)	54 (100%)	1
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	35 (67,3%)	35 (64,8%)	0,786
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	50 (96,2%)	53 (98,1%)	0,536
PRECAUCIONES DE USO	45 (86,5%)	27 (50,0%)	<0,001
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	51 (98,1%)	45 (83,3%)	<0,001
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	30 (57,7%)	16 (29,6%)	0,004
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	52 (100%)	48 (88,9%)	0,013
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	46 (88,5%)	31 (57,4%)	<0,001
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	52 (100%)	50 (92,6%)	0,045

*prueba de Chi Cuadrado

**Ajuste de Bonferroni: $p < 0,025$

Se encontraron diferencias significativas en el grupo Intervención en cuanto al conocimiento sobre las precauciones de uso, EA, problemas de salud o situaciones ante las que no debe tomar el medicamento, el conocimiento sobre la evaluación del médico del efecto del medicamento, e interacciones ($p < 0,025$).

En algunos pacientes el conocimiento de las características de la administración fue ligeramente superior en el grupo Control, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,536$). Seguidamente, en la tabla 22 se puede comprobar la proporción de pacientes Naïve pertenecientes a los grupos Intervención y Control que contestaron correctamente a los ítems del cuestionario de CPM durante la segunda visita, así como su comparación.

Tabla 22: Cuestionario de CPM Visita 2. Pacientes NAÏVE Intervención vs. Control

	GRUPO INTERVENCIÓN NAÏVE N =34 N (%)	GRUPO CONTROL NAÏVE N = 30 N (%)	p*
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	34 (100%)	30 (100%)	1
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	34 (100%)	30 (100%)	1
PAUTA POSOLÓGICA	34 (100%)	30 (100%)	1
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	25 (73,5%)	19 (63,3%)	0,380
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	33 (97,1%)	30 (100%)	0,344
PRECAUCIONES DE USO	29 (85,3%)	13 (43,3%)	<0,001
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	34 (100%)	25 (83,3%)	0,013
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	20 (58,8%)	10 (33,3%)	0,041
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	34 (100%)	25 (83,3%)	0,013
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	29 (85,3%)	17 (56,7%)	0,011
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	34 (100%)	28 (93,3%)	0,126

*prueba de Chi Cuadrado

**Ajuste de Bonferroni: p 0,025

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes Naïve del grupo Intervención sobre su conocimiento en las precauciones de uso del PI, los EA, el modo en el que el facultativo evalúa el efecto del medicamento y las interacciones del mismo ($p < 0,025$).

A continuación, en la tabla 23, se puede observar la comparación entre los grupos Intervención *versus* Control de la proporción de pacientes Tratados conocedores de cada ítem del cuestionario de CPM durante la segunda visita.

Tabla 23: Cuestionario de CPM Visita 1. Pacientes TRATADOS Intervención vs. Control

	GRUPO INTERVENCIÓN TRATADOS N = 18 N (%)	GRUPO CONTROL TRATADOS N = 24 N (%)	p*
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	18 (100%)	22 (91,7%)	0,209
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	18 (100%)	24 (100%)	1
PAUTA POSOLÓGICA	18 (100%)	24 (100%)	1
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	10 (55,6%)	16 (66,7%)	0,463
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	17 (94,4%)	23 (95,8%)	0,834
PRECAUCIONES DE USO	16 (88,9%)	14 (58,3%)	0,030
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	17 (94,4%)	20 (83,3%)	0,271
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	10 (55,6%)	6 (25,0%)	0,044
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	18 (100%)	23 (95,8%)	0,381
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	17 (94,4%)	14 (58,3%)	0,008
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	18 (100%)	22 (91,7%)	0,209

*prueba de Chi Cuadrado

**Ajuste de Bonferroni: $p < 0,025$

Se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el conocimiento sobre las interacciones del PI en el grupo Intervención Tratados ($p < 0,025$).

4.3 EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LOS PACIENTES DE SUS MEDICAMENTOS ENTRE VISITAS

Se comparó los resultados obtenidos para el cuestionario de CPM en primera y segunda visita para los grupos Intervención y Control y para los subgrupos Naïve Intervención y Control. Los resultados de las comparaciones están recogidos en las tablas 24 y 25.

Tabla 24: Comparación del CPM entre visitas. Grupos INTERVENCIÓN y CONTROL

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL		
	VISITA 1	VISITA 2	p*, **	VISITA 1	VISITA 2	p*, **
	N = 56	N = 52		N = 59	N = 54	
CPM mediana (rango intercuartílico)	9 (2)	10 (2)	0,335	8 (3)	9 (3)	0,468
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	55 (98,2%)	52 (100%)	0,333	55 (93,2%)	52 (96,3%)	0,466
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	56 (100%)	52 (100%)	-	53 (89,8%)	54 (100%)	0,016
PAUTA POSOLÓGICA	56 (100%)	52 (100%)	-	53 (89,8%)	54 (100%)	0,016
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	29 (51,8%)	35 (67,3%)	0,101	29 (49,2%)	35 (64,8%)	0,093
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	51 (91,1%)	50 (96,2%)	0,284	52 (88,1%)	53 (98,1%)	0,038
PRECAUCIONES DE USO	42 (75,0%)	45 (86,5%)	0,130	21 (35,6%)	27 (50,0%)	0,122
EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	52 (92,9%)	51 (98,1%)	0,197	45 (76,3%)	45 (83,3%)	0,352
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	24 (42,9%)	30 (57,7%)	0,123	20 (33,9%)	16 (29,6%)	0,627
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	52 (92,9%)	52 (100%)	0,050	49 (83,1%)	48 (88,9%)	0,374
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	40 (71,4%)	46 (88,5%)	0,028	21 (35,6%)	31 (57,4%)	0,020
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	51 (91,1%)	52 (100%)	0,027	31 (52,5%)	50 (92,6%)	<0,001

*prueba de Chi Cuadrado para variables categóricas

**prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

Al comparar el CPM entre la primera y la segunda visita, en el grupo Intervención, se observó una mejora del CPM en cuanto a la conservación del PI y sus interacciones con otros medicamentos y/o alimentos. Las mejoras detectadas en el grupo Control estuvieron relacionadas con aspectos del uso del PI tales como cantidad a tomar, pauta posológica y características de la administración, la seguridad (interacciones del PI con otros medicamentos y/o alimentos) y su conservación.

Sin embargo, en la comparación entre visitas, el incremento de la puntuación total del cuestionario de CPM no fue estadísticamente significativo.

Tabla 25: Comparación del CPM entre visitas. Pacientes NAÏVE Intervención vs. Control

	GRUPO INTERVENCIÓN NAÏVE			GRUPO CONTROL NAÏVE		
	VISITA 1	VISITA 2	p*, **	VISITA 1	VISITA 2	p*, **
	N = 38	N = 34		N = 32	N = 30	
CPM mediana (rango intercuartílico)	9 (2)	10 (2)	0,008	7 (4)	9 (3)	0,005
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	37 (97,4%)	34 (100%)	0,341	31 (96,9%)	30 (100%)	0,329
CANTIDAD DE MEDICAMENTO A TOMAR/UTILIZAR	38 (100%)	34 (100%)	1	26 (81,3%)	30 (100%)	0,013
PAUTA POSOLÓGICA	38 (100%)	34 (100%)	1	27 (84,4%)	30 (100%)	0,042
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	20 (52,6%)	25 (73,5%)	0,067	17 (53,1%)	19 (63,3%)	0,416
CARACTERÍSTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN	35 (92,1%)	33 (97,1%)	0,360	25 (78,1%)	30 (100%)	0,007
PRECAUCIONES DE USO	31 (81,6%)	29 (85,3%)	0,673	8 (25,0%)	13 (43,3%)	0,127
EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	36 (94,7%)	34 (100%)	0,175	25 (78,1%)	25 (83,3%)	0,604
PROBLEMAS DE SALUD O SITUACIONES ESPECIALES EN LAS QUE NO DEBE TOMAR EL MEDICAMENTO	17 (44,7%)	20 (58,8%)	0,233	12 (37,5%)	10 (33,3%)	0,732
MODO EN EL QUE EL MÉDICO EVALÚA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO	34 (89,5%)	34 (100%)	0,052	24 (75,0%)	25 (83,3%)	0,421
MEDICAMENTOS Y/O ALIMENTOS QUE DEBE EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO	28 (73,7%)	29 (85,3%)	0,226	10 (31,3%)	17 (56,7%)	0,044
CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO	34 (89,5%)	34 (100%)	0,052	10 (31,3%)	28 (93,3%)	<0,001

*prueba de Chi Cuadrado para variables categóricas

**prueba de Mann-Whitney –Wilcoxon para variables no paramétricas

En los pacientes Naïve, tanto Intervención como Control, se observó un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en la puntuación total del cuestionario de CPM.

En el subgrupo Intervención Naïve el aumento de la puntuación total del CPM, no se acompañó de diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los ítems del cuestionario. En el grupo Control Naïve, sí se produjo un incremento de la proporción de pacientes concedores de la cantidad de medicamento a utilizar, la pauta posológica, las características de la administración y de la conservación del PI.

4.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se analizó la influencia de los factores seleccionados como variables independientes en el estudio, sobre el CPM, en la primera visita. Para cada variable, se presentan los datos para el total de pacientes incluidos y en función de si han sido clasificados como conocedores óptimos o no.

En las variables continuas y en aquellas con un elevado número de categorías, se realizaron agrupaciones de las mismas en función de criterios clínicos y/o estadísticos.

4.4.1 VARIABLES RELACIONADAS CON EL GRUPO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMÓGRAFICAS DE LA MUESTRA

La tabla 26 recoge las variables relacionadas con el grupo de estudio (Intervención/Control) así como el subgrupo (pacientes Naïve *versus* pacientes Tratados menos de 8 semanas *versus* pacientes Tratados durante un periodo de 8 semanas o superior).

Tabla 26: Variables relacionadas con el grupo de estudio y su relación con el CPM

		Incluidos N (%)	Conocedor óptimo N (%)	No conocedor óptimo N (%)	OR	p*	p**
		N = 115	N = 15 13,0%	N = 100 87,0%			
GRUPO	Intervención	56 (48,7%)	12 (21,4%)	44 (78,6%)	1	0,009	-
	Control	59 (51,3%)	3 (5,1%)	56 (94,9%)	0,20		0,016
TRATAMIENTO PREVIO	0 semanas (Naïve)	70 (60,9%)	9 (12,9%)	61 (87,1%)	0,59	0,493	0,427
	Entre 0 y 8 semanas de tratamiento	20 (17,4%)	4 (20,0%)	16 (80,0%)	1		-
	8 ó más semanas de tratamiento	25 (21,7%)	2 (8,0%)	23 (92,0%)	0,35		0,254

* Comparación de todas las categorías (Chi cuadrado)

** Comparación de cada categoría con la categoría de referencia (Regresión logística). La categoría de referencia tiene OR=1.

Se encontraron diferencias significativas en la proporción de conocedores óptimos, siendo mayor la proporción en el grupo Intervención (OR=1; p=0,016). No se encontraron

diferencias entre los pacientes en función del tiempo de tratamiento previo a la inclusión en el estudio.

La tabla 27 recoge los pacientes incluidos para cada variable sociodemográfica y su clasificación como paciente conocedor óptimo o no.

Tabla 27: Variables sociodemográficas y su relación con el CPM

		Incluidos N (%)	Conocedor óptimo N (%)	No conocedor óptimo N (%)	OR	p*	p**
		N = 115	N = 15 13,0%	N = 100 87,0%			
EDAD	Menor de 45 AÑOS	13 (11,3%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	1	0,011	-
	45-65 AÑOS	45 (39,1%)	10 (22,2%)	35 (77,8%)	0,95		0,948
	Mayor de 65 años	57 (49,6%)	2 (3,5%)	55 (96,5%)	0,12		0,031
SEXO	MUJER	58 (50,4%)	10 (17,2%)	48 (82,8%)	1	0,178	-
	HOMBRE	57 (49,6%)	5 (8,8%)	52 (91,2%)	0,46		0,185
FITOTERAPIA/ TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS	SÍ	12 (10,4%)	3 (25,0%)	9 (75,0%)	1	0,194	-
	NO	103 (89,6%)	12 (11,7%)	91 (88,3%)	0,40		0,206
PARTICIPACIÓN PREVIA EN UN EC	SÍ	15 (13,0%)	0 (0%)	15 (100%)	-	0,108	-
	NO	100 (87,0%)	15 (15,0%)	85 (85,0%)	1		-
COMORBILIDADES	SÍ	79 (68,7%)	9 (11,4%)	70 (88,6%)	0,64	0,436	0,439
	NO	36 (31,3%)	6 (16,7%)	30 (93,3%)	1		-
MEDICAMENTOS PRESCRITOS (ADEMÁS DE PI)	Menos de 3	18 (15,7%)	4 (22,2%)	14 (77,8%)	1	0,457	-
	Entre 3 y 6	47 (40,9%)	7 (14,9%)	40 (85,1%)	0,61		0,483
	Entre 6 y 9	37 (32,2%)	3 (8,1%)	34 (91,9%)	0,31		0,155
	Mayor o igual a 9	13 (11,3%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0,29		0,299

* Comparación de todas las categorías (Chi cuadrado)

** Comparación de cada categoría con la categoría de referencia (Regresión logística). La categoría de referencia tiene OR=1

Se encontraron diferencias significativas al analizar la proporción de conocedores óptimos en función del grupo de edad, encontrando una menor proporción de estos en el grupo de pacientes mayores de 65 años (OR=0,12; p=0,031). En el resto de variables sociodemográficas analizadas, no se encontraron diferencias significativas.

4.4.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

La tabla 28 recoge, las variables relacionadas con la enfermedad de los pacientes incluidos, desglosados en función de tener un conocimiento óptimo de sus medicamentos o no.

Para poder establecer la relación entre el diagnóstico y el CPM, se clasificaron los pacientes en siete grupos.

Tabla 28: Variables relacionadas con la enfermedad y su relación con el CPM

		Incluidos N (%)	Conocedor óptimo N (%)	No conocedor óptimo N (%)	OR	p*	p**
		N = 115	N = 15 13,0%	N = 100 87,0%			
DIAGNÓSTICO/ LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	Mama	27 (23,5%)	6 (22,2%)	21 (77,8%)	1	0,603	-
	Próstata y renal	23 (20,0%)	3 (13,0%)	20 (87,0%)	0,53		0,405
	Leucemias, MM, SMD	18 (15,7%)	2 (11,1%)	16 (88,9%)	0,44		0,348
	Pulmón	17 (14,8%)	1 (5,9%)	16 (94,1%)	0,22		0,179
	Colon y recto	15 (13,0%)	1 (6,7%)	14 (93,3%)	0,25		0,221
	GIST	5 (4,3%)	0 (0%)	5 (100%)	-		-
	Resto Oncología	10 (8,7%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	0,88		0,884
ECOG	0	79 (68,7%)	13 (16,5%)	66 (83,5%)	1	0,107	-
	1	36 (31,3%)	2 (5,6%)	34 (94,4%)	0,30		0,125
SERVICIO CLÍNICO	Oncología Médica	96 (83,5%)	13 (13,5%)	83 (86,5%)	1	0,721	-
	Hematología	19 (16,5%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)	0,75		0,722

* Comparación de todas las categorías (Chi cuadrado)

** Comparación de cada categoría con la categoría de referencia (Regresión logística). La categoría de referencia tiene OR=1

Respecto a las variables relacionadas con la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de ellas.

4.4.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La tabla 29 recoge los datos de pacientes incluidos totales y desglosados (conocedores óptimos o no) para cada variable relacionada con el tratamiento farmacoterapéutico.

Tabla 29: Variables farmacoterapéuticas y su relación con el CPM

		Incluidos N (%)	Conocedor óptimo N (%)	No conocedor óptimo N (%)	OR	p*	p**
		N = 115	N = 15 13,0%	N = 100 87,0%			
LÍNEAS PREVIAS DE TRATAMIENTO	0	69 (60,0%)	9 (13,0%)	60 (87,0%)	0,71	0,791	0,605
	1	23 (20,0%)	4 (17,4%)	19 (82,6%)	1		-
	2	16 (13,9%)	1 (6,3%)	15 (93,8%)	0,31		0,326
	3 ó más líneas	7 (6,1%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,79		0,847
FASE DEL EC EN EL QUE SE INCLUYEN	I	3 (2,6%)	0 (0%)	3 (100%)	-	0,624	-
	II	29 (2,5%)	3 (10,3%)	26 (89,7%)	0,23		0,284
	III	80 (69,6%)	11 (13,8%)	69 (86,3%)	0,32		0,367
	IV	3 (2,6%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1		-
INTENCIÓN DEL TRATAMIENTO	Neoadyuvante	9 (7,8%)	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,25	0,182	0,258
	Adyuvante	12 (10,4%)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	1		-
	Paliativo	75 (65,2%)	8 (10,7%)	67 (89,3%)	0,24		0,046
	Hematológico	19 (16,5%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)	0,24		0,134
TIPO DE TRATAMIENTO	Oral	80 (69,6%)	9 (11,3%)	71 (88,8%)	0,61	0,388	0,391
	Oral + QT IV	35 (30,4%)	6 (17,1%)	29 (82,9%)	1		-
Nº DE PI ORALES	1	104 (90,4%)	13 (12,5%)	91 (87,5%)	1,56	0,595	0,597
	2	11 (9,6%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)	1		-

* Comparación de todas las categorías (Chi cuadrado)

** Comparación de cada categoría con la categoría de referencia (Regresión logística). La categoría de referencia tiene OR=1

En cuanto a las variables relacionadas con el tratamiento farmacológico, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de ellas.

4.4.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis univariante, se encontraron dos variables con una asociación estadísticamente significativa con la presencia de conocedores óptimos. Estas fueron el grupo de estudio (Intervención *versus* Control) y el grupo de edad.

Tanto el grupo de estudio como la edad mantuvieron la significación estadística en el modelo multivariante. Los resultados del mismo, se recogen en la tabla 30.

Tabla 30: Análisis de regresión logística de la relación entre la presencia de conocedores óptimos con las variables significativas del modelo univariante

VARIABLES		ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
		OR	p	OR	p
RELACIONADAS CON EL GRUPO DE ESTUDIO					
GRUPO DE ESTUDIO	Intervención	1	-	1	-
	Control	0,20	0,016	0,18	0,014
SOCIODEMOGRÁFICAS					
GRUPO DE EDAD	Menor de 45 AÑOS	1	-	1	-
	45-65 AÑOS	0,95	0,948	1,02	0,971
	Mayor de 65 años	0,12	0,031	0,12	0,035

La presencia de conocedores óptimos mostró una asociación positiva con pertenecer al grupo Intervención y tener una edad menor a 45 años. Por el contrario, tener una edad superior a los 65 años, se relacionó con una menor presencia de conocedores óptimos (OR=0,12; p=0,035).

El modelo de regresión logística obtuvo un poder explicativo (R²) de 0,1943, lo que indica que en nuestro análisis el 19,43% de la presencia de conocedores óptimos está determinado por los factores incluidos.

5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO: PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN

5.1 ANÁLISIS DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

De los 109 pacientes incluidos en el estudio, se identificó algún PRM en 47 (87,0%) en el grupo Intervención y 28 (50,9%) en el grupo Control, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (tabla 31).

El farmacéutico no detectó ningún PRM en 7 pacientes (13,0%) del grupo Intervención, frente a 27 pacientes (49,1%) del grupo Control.

Tabla 31: Distribución de pacientes en los que se detectó algún PRM

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			OR*	p**
	NAÏVE N = 38	TRATADOS N = 16	TOTAL N = 54	NAÏVE N = 30	TRATADOS N = 25	TOTAL N = 55		
Pacientes en los que se detectó algún PRM N (%)	34 (89,5%)	13 (81,3%)	47 (87,0%)	16 (53,3%)	12 (48,0%)	28 (50,9%)	6,47	<0,001

*OR: odds ratio

**Chi-cuadrado

El gráfico 3 muestra la distribución de pacientes en función de los PRM detectados en los grupos Intervención y Control.

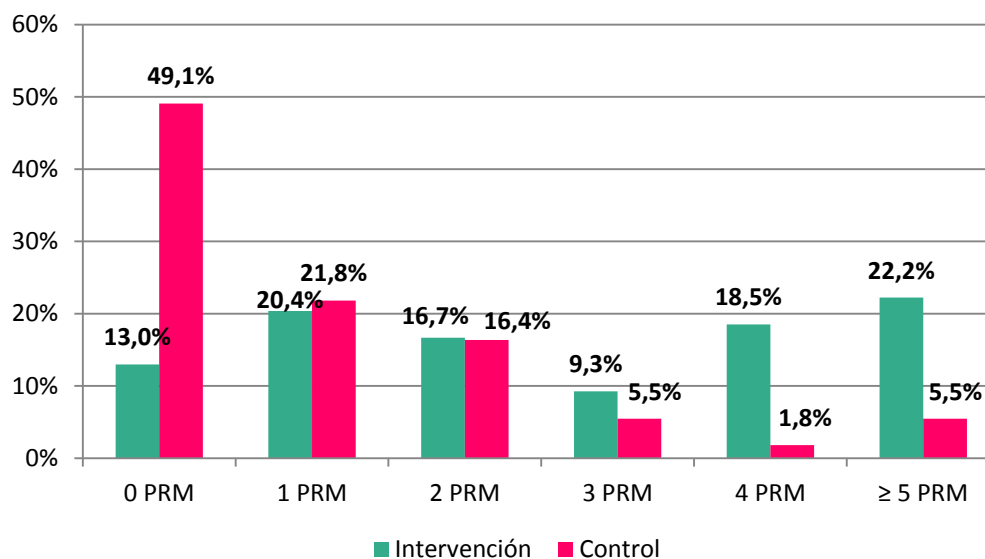


Gráfico 3: Distribución de pacientes en función del número de PRM detectados. Grupos INTERVENCIÓN vs. CONTROL

La distribución de los pacientes según el tipo de PRM detectado, queda reflejada en la tabla 32.

Tabla 32: Distribución de pacientes en función del tipo de PRM detectado

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			OR*	p**
	NAÏVE N = 38	TRATADOS N = 16	TOTAL N = 54	NAÏVE N = 30	TRATADOS N = 25	TOTAL N = 55		
ADMINISTRACIÓN ERRÓNEA DEL MEDICAMENTO	2 (5,3%)	1 (6,3%)	3 (5,6%)	0 (0%)	1 (4,0%)	1 (1,8%)	3,17	0,300
CARACTERÍSTICAS PERSONALES	4 (10,5%)	2 (12,5%)	6 (11,1%)	3 (10,0%)	4 (16,0%)	7 (12,7%)	0,86	0,790
CONTRAINDICACIÓN	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (1,9%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (1,8%)	1,01	0,990
INCUMPLIMIENTO	2 (5,3%)	3 (18,8%)	5 (9,3%)	2 (6,7%)	4 (16,0%)	6 (10,9%)	0,83	0,775
INTERACCIONES	10 (26,3%)	5 (31,3%)	15 (27,8%)	5 (16,7%)	0 (0%)	5 (9,1%)	3,84	0,012
PROBABILIDAD DE EA	30 (78,9%)	11 (68,8%)	41 (75,9%)	11 (36,7%)	7 (28,0%)	18 (32,7%)	6,48	<0,001
PROBLEMA DE SALUD INSUFICIENTEMENTE TRATADO	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0,311
PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA	4 (10,5%)	4 (25,0%)	8 (14,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0,003

*OR: odds ratio

**Chi-cuadrado

Se detectaron en total 221 PRM, 156 en el grupo Intervención vs. 65 en el grupo Control. El ratio de PRM por paciente fue de 2,0 en el total de la muestra, siendo de 2,9 PRM/paciente en el grupo Intervención y de 1,2 PRM/paciente en el grupo Control.

El tipo de PRM detectado con mayor frecuencia fue la probabilidad de EA (150; 67,9% del total de PRM detectados) y las interacciones del PI con otros medicamentos y/o alimentos y terapias alternativas (22; 10,0% del total de PRM detectados).

Se encontraron diferencias entre los grupos Intervención y Control en cuanto a pacientes que presentaron PRM por interacción entre medicamentos y/o alimentos (OR=3,84; $p<0,05$) así como en PRM relacionados con los posibles EA (OR=6,48; $p<0,05$). En ambos casos fue mayor la detección en el grupo Intervención.

No se detectaron pacientes con PRM relacionados con conservación inadecuada, dosis, pauta y/o duración no adecuada, duplicidades, errores en la dispensación ni otros problemas de salud que afectan al tratamiento.

5.1.1 INTERACCIONES

Se documentaron un total de 28 interacciones, de las cuales, un 78,6% (22) fueron detectadas por el farmacéutico en las visitas realizadas.

El fármaco más implicado en las interacciones medicamento/alimento-PI fue omeprazol, 46,4% (13). También se detectaron cinco interacciones (17,9%) relacionadas con el consumo de alcohol y fitoterapia, terapias alternativas o medicamentos de uso publicitario (prohibidos explícitamente por los protocolos de los EECC implicados).

La distribución por grupo de estudio y fármaco implicado se recoge en la tabla 33.

Tabla 33: Interacciones con los PI

GRUPO	SUBGRUPO	CÓDIGO ATC	FÁRMACO IMPLICADO	INTERACCIONES N = 28 N (%)	DETECTADO POR FARMACÉUTICO N = 22 N (%)
INTERVENCIÓN	TOTAL			17 (60,7%)	17 (77,3%)
	TRATADOS	A02BC	OMEPRAZOL	2 (11,8%)	2 (11,8%)
		N04BC	PRAMIPEXOL	2 (11,8%)	2 (11,8%)
		N06AA	AMITRIPTILINA	1 (5,9%)	1 (5,9%)
		-	VITAMINAS	1 (5,9%)	1 (5,9%)
	NAÏVE	A02BC	OMEPRAZOL	6 (35,3%)	6 (35,3%)
		B01AA	ACENOCUMAROL	1 (5,9%)	1 (5,9%)
		C01AA	DIGOXINA	1 (5,9%)	1 (5,9%)
		N06AB	PAROXETINA	1 (5,9%)	1 (5,9%)
		-	FITOTERAPIA	2 (11,8%)	2 (11,8%)
CONTROL	TOTAL			11 (39,3%)	5 (22,7%)
	TRATADOS	A02BC	OMEPRAZOL	1 (9,1%)	0 (%)
		N02BE	PARACETAMOL	1 (9,1%)	0 (%)
	NAÏVE	A02BC	OMEPRAZOL	4 (36,4%)	1 (20,0%)
		N02BE	PARACETAMOL	2 (18,2%)	1 (20,0%)
		N03AB	FENITOÍNA	1 (9,1%)	1 (20,0%)
		-	ALCOHOL	1 (9,1%)	1 (20,0%)
		-	FITOTERAPIA	1 (9,1%)	1 (20,0%)

5.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN

De los 109 pacientes incluidos en el estudio, se detectaron RNM en un 92,6% (50) del grupo Intervención vs. 90,9% (50) en el grupo Control.

Durante las visitas, el farmacéutico detectó algún RNM en 47 (87,0%) pacientes en el grupo Intervención y 24 (43,6%) en el grupo Control.

Seguidamente, en la tabla 34 se presenta la distribución de pacientes con RNM, y aquellos pacientes con RNM que fueron detectados por el farmacéutico durante las visitas al Servicio de Farmacia.

Tabla 34: Distribución de pacientes que sufrieron algún RNM

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			OR	p*
	NAÏVE N = 38	TRATADOS N = 16	TOTAL N = 54	NAÏVE N = 30	TRATADOS N = 25	TOTAL N = 55		
Pacientes que sufrieron algún RNM N (%)	35 (92,1%)	15 (93,8%)	50 (92,6%)	26 (86,7%)	24 (96,0%)	50 (90,9%)	1,25	0,749
Pacientes con RNM detectados en las visitas N (%)	34 (89,5%)	13 (81,3%)	47 87,0%	15 (50,0%)	9 (36,0%)	24 (43,6%)	8,67	<0,001

*OR: odds ratio

**Chi-cuadrado

No se encontraron diferencias entre los grupos Intervención y Control en cuanto a la proporción de pacientes que sufrió algún RNM a lo largo del estudio. Sin embargo, en cuanto a la detección de pacientes con algún RNM durante las visitas, al comparar los grupos Intervención y Control, se encontraron diferencias entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo Intervención (OR=8,67; p<0,001).

El gráfico 4 muestra la distribución de pacientes en función de los RNM, totales y detectados por el farmacéutico durante las visitas.

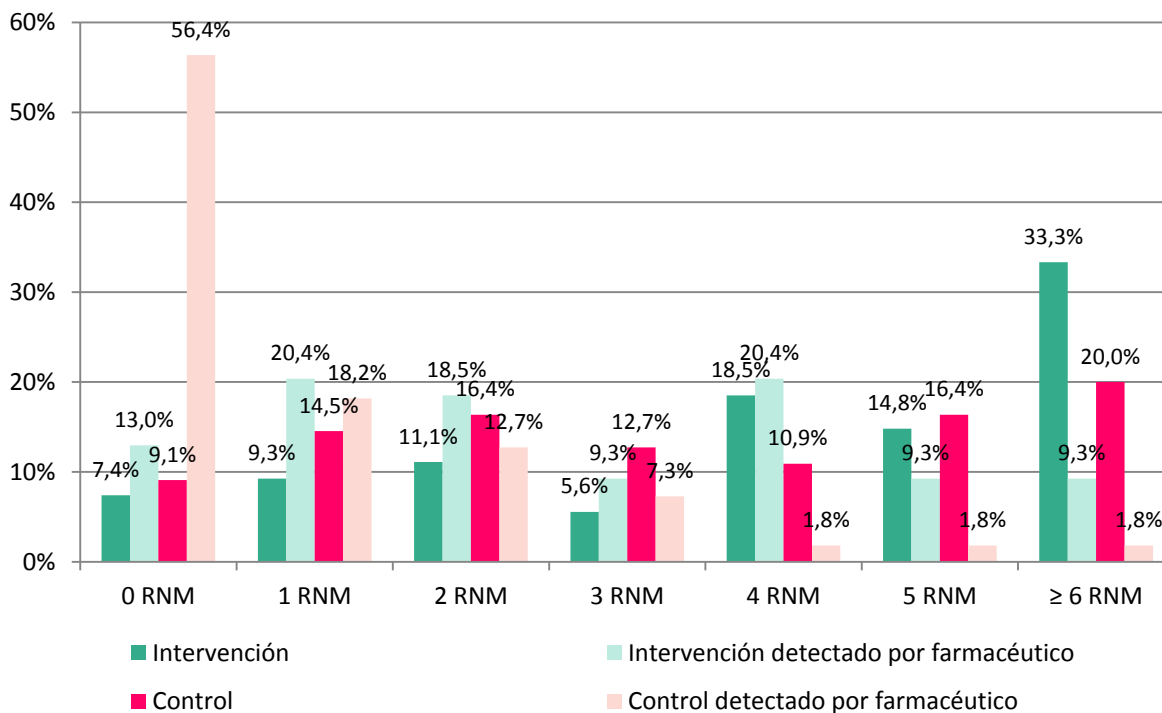


Gráfico 4: Distribución de pacientes en función del número de RNM totales y detectados por el farmacéutico

En el grupo Intervención, el farmacéutico no detectó ningún RNM en el 13,0% de los pacientes. En el grupo Control, esta cifra aumentó hasta el 56,4% de los pacientes.

La tabla 35 recoge la distribución de pacientes en función del tipo de RNM, totales y detectados por el farmacéutico durante las visitas.

Tabla 35: Distribución de pacientes en función del tipo de RNM

	PACIENTES CON RNM DOCUMENTADOS								PACIENTES CON RNM DETECTADOS POR FARMACÉUTICO								
	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			OR*	p**	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			OR*	p**	
	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL			NAÏVE	TRATADOS	TOTAL	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL			
	38	16	54	30	25	55			38	16	54	30	25	55			
NECESIDAD																	
PROBLEMA DE SALUD NO TRATADO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
EFECTO DE MEDICAMENTO INNECESARIO	3 (7,9%)	4 (25,0%)	7 (13,0%)	2 (6,7%)	2 (8,0%)	4 (7,3%)	1,89	0,324	3 (7,9%)	4 (25,0%)	7 (13,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0,006	
EFFECTIVIDAD																	
INEFECTIVIDAD NO CUANTITATIVA	8 (21,1%)	2 (12,5%)	10 (18,5%)	4 (13,3%)	2 (8,0%)	6 (10,9%)	1,85	0,262	8 (21,1%)	2 (12,5%)	10 (18,5%)	2 (6,7%)	0 (0%)	2 (3,6%)	6,02	0,015	
INEFECTIVIDAD CUANTITATIVA	4 (10,5%)	2 (12,5%)	6 (11,1%)	2 (6,7%)	5 (20,0%)	7 (12,7%)	0,86	0,795	4 (10,5%)	2 (12,5%)	6 (11,1%)	2 (6,7%)	5 (20,0%)	7 (12,7%)	0,86	0,795	
SEGURIDAD																	
INSEGURIDAD NO CUANTITATIVA	27 (71,1%)	12 (75,0%)	39 (72,2%)	16 (53,3%)	18 (72,0%)	34 (61,8%)	1,61	0,248	34 (89,5%)	13 (81,3%)	47 (87,0%)	16 (53,3%)	12 (48,0%)	28 (50,9%)	6,47	<0,001	
INSEGURIDAD CUANTITATIVA	8 (21,1%)	2 (12,5%)	10 (18,5%)	0 (0%)	5 (20,0%)	5 (9,1%)	2,27	0,153	6 (15,8%)	1 (6,3%)	7 (13,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0,006	

*OR: odds ratio

**Chi-cuadrado

Se documentaron un total de 284 RNM: 163 en el grupo Intervención y 121 en el grupo Control.

El ratio global de RNM por paciente en el total de la muestra fue de 2,6 RNM/paciente, siendo de 3,0 RNM/paciente en el grupo Intervención y de 2,2 RNM/paciente en el grupo Control.

Durante la visitas a Farmacia, fueron detectados 201 (70,8%): 147 (51,8%) en el grupo Intervención y 54 (19,0%) en el grupo Control.

El ratio de RNM detectados por el farmacéutico durante las visitas fue de 1,8 RNM/paciente en el total de la muestra: 2,7 RNM/paciente en el grupo Intervención y 0,98 RNM/paciente en el grupo Control.

Al comparar los pacientes con RNM documentados por tipo del mismo, no se encontraron diferencias entre los grupos Intervención y Control.

En cuanto a los pacientes con RNM detectados por el farmacéutico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la detección de RNM por efecto de medicamento innecesario, ineffectividad no cuantitativa, inseguridad no cuantitativa e inseguridad cuantitativa, siendo mayor la detección en el grupo Intervención ($p < 0,05$).

5.2.1 EFECTOS ADVERSOS DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN

Los RNM más frecuentes han sido los relacionados con la seguridad de los PI, documentándose un total de 212 (74,6%) RNM por inseguridad no cuantitativa y 22 (7,7%) por inseguridad cuantitativa. De los RNM relacionados con la seguridad, 196 (92,5%) se debieron a la aparición de EA relacionados con el/los PI.

Los EA que más frecuentemente se produjeron fueron trastornos gastrointestinales 71 (36,2%), trastornos de la piel y mucosas 38 (19,4%) y astenia de grado 1, 25 (12,8%).

Se observaron además dos casos de EA de grado 4, correspondientes a toxicidad hepática (aumento de transaminasas), y un caso de hiponatremia de grado 4, que requirió hospitalización.

6. ANÁLISIS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS

Se realizaron un total de 222 IF en los 109 pacientes. El ratio de IF fue de 2,0 IF/paciente, siendo de 2,9 IF/paciente en el grupo Intervención vs. 1,2 IF/paciente en el grupo Control. La diferencia entre ambos grupos, fue significativa ($p < 0,001$).

En la tabla que se presenta a continuación (tabla 36) queda reflejado el total de IF realizadas y el total de IF aceptadas por grupo de pacientes, destinatario de las mismas (paciente o prescriptor) y su frecuencia relativa respecto al total de IF realizadas en ese grupo.

Tabla 36: IF realizadas por grupo y destinatario de las mismas

GRUPO	SUBGRUPO	IF A PACIENTE				IF A PRESCRIPTOR			
		REALIZADAS		ACEPTADAS		REALIZADAS		ACEPTADAS	
		N	%	N	%	N	%	N	%
INTERVENCIÓN		134	86,5%	121	78,1%	21	13,5%	15	9,7%
	TRATADOS	40	83,3%	39	81,3%	8	16,7%	6	12,5%
	NAÏVE	94	87,9%	82	76,6%	13	12,1%	9	8,4%
CONTROL		62	92,5%	59	88,1%	5	7,4%	4	6,0%
	TRATADOS	26	100%	24	92,3%	0	0,0%	0	0,0
	NAÏVE	36	87,8%	35	85,3%	5	12,2%	4	9,8%
TOTAL		196	88,3%	180	81,1%	26	11,7%	19	8,6%

El grado de aceptación de las IF realizadas fue de un 89,6%; en el grupo Intervención de un 87,7% vs. 94,0% en el grupo Control.

La clasificación de IF realizadas por tipo de las mismas, y su frecuencia en relación a las IF realizadas en los grupos de estudio, queda recogida en la tabla 37.

Tabla 37: IF realizadas por tipo y grupo de estudio

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL		
	NAÏVE N= 107	TRATADOS N = 48	TOTAL N = 155	NAÏVE N = 41	TRATADOS N = 26	TOTAL N = 67
MODIFICAR DOSIS	4 (3,7%)	0 (0%)	4 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MODIFICAR POSOLOGÍA	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MODIFICAR PAUTA DE ADMINISTRACIÓN	2 (1,9%)	1 (2,1%)	3 (1,9%)	0 (0%)	2 (7,7%)	2 (3,0%)
AÑADIR UN MEDICAMENTO	2 (1,9%)	0 (0%)	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
RETIRAR UN MEDICAMENTO	10 (9,3%)	8 (16,7%)	18 (11,6%)	2 (4,9%)	0 (0%)	2 (3,0%)
SUSTITUIR UN MEDICAMENTO	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (1,5%)
DISMINUIR EL INCUMPLIMIENTO INVOLUNTARIO	2 (1,9%)	1 (2,1%)	3 (1,9%)	2 (4,9%)	5 (19,2%)	7 (10,4%)
DISMINUIR EL INCUMPLIMIENTO VOLUNTARIO	1 (0,9%)	2 (4,2%)	3 (1,9%)	1 (2,4%)	1 (3,8%)	2 (3,0%)
EDUCAR EN MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS	85 (79,4%)	34 (70,8%)	119 (76,8%)	35 (85,4%)	19 (73,1%)	54 (80,6%)

La IF mayoritaria para ambos grupos fue la educación en medidas no farmacológicas, 77,9% del total de las IF realizadas. Éstas estaban orientadas en su mayoría a la prevención y/o manejo de los EA de los PI.

La IF de retirada de un medicamento se debió en todos los casos a la prescripción injustificada de omeprazol.

7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO

7.1 ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA EN LA SEGUNDA VISITA

Los resultados de la medida de la adherencia durante la segunda visita queda recogida en la tabla 38.

Tabla 38: Resultados de adherencia por grupo. Visita 2

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL		
	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL
	N = 34	N = 14	N = 48	N = 28	N = 24	N = 52
ADHERENTES	29 (85,3%)	12 (85,7%)	41 (85,4%)	27 (96,4%)	19 (79,2%)	46 (88,5%)
NO ADHERENTES	5 (14,7%)	2 (14,3%)	7 (14,6%)	1 (3,6%)	5 (20,8%)	6 (11,5%)

Se realizaron comparaciones entre grupos y subgrupos, no encontrando diferencias significativas para ninguna de ellas. La tabla 39 muestra los resultados para las comparaciones realizadas.

Tabla 39: Comparación de la adherencia por grupos y subgrupos. Visita 2

GRUPOS COMPARADOS	PACIENTES ADHERENTES	p*
Intervención	41 (85,4%)	0,651
Control	46 (88,5%)	
Intervención Naïve	29 (85,3%)	0,140
Control Naïve	27 (96,4%)	
Intervención Tratados	12 (85,7%)	0,615
Control Tratados	19 (79,2%)	

*prueba de Chi Cuadrado

Durante la segunda visita, se detectaron 6 casos de falta de adherencia determinada por recuento, 4 en el grupo Intervención y 2 en el grupo Control. En todos ellos, la clasificación como no adherentes se produjo por la falta de adherencia medida por el método de recuento de comprimidos (inferior al 90,0%).

En la tabla 40 se muestran los resultados de la medida de la adherencia por recuento.

Tabla 40: Resultados de la medida de adherencia por recuento. Visita 2

GRUPO	Número de determinaciones	Adherencia media por recuento (%) mediana (rango intercuartílico)	PACIENTES ADHERENTES	PACIENTES NO ADHERENTES POR DEFECTO (Adherencia inferior al 90%)	PACIENTES NO ADHERENTES POR EXCESO (Adherencia superior al 105%)
TOTAL	100	100% (0)	94 (94,0%)	6 (6,0%)	0 (0%)
INTERVENCIÓN	48	100% (0)	44 (91,7%)	4 (8,3%)	0 (0%)
NAÏVE	34	100% (0)	30 (88,2%)	4 (11,8%)	0 (0%)
TRATADOS	14	100% (0)	14 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
CONTROL	52	100% (0)	50 (96,2%)	2 (3,8%)	0 (0%)
NAÏVE	28	100% (0)	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
TRATADOS	24	100% (0)	22 (91,7%)	2 (8,3%)	0 (0%)

Por otra parte, en la tabla 41 se presentan los resultados de adherencia determinados mediante el test de Morisky-Green obtenidos durante la segunda visita.

Tabla 41: Resultados de la medida de adherencia por el test de Morisky-Green. Visita 2

GRUPO	¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?		¿Toma siempre los medicamentos a las horas indicadas?		Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?		Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja de tomarla?	
	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
INTERVENCIÓN	2 (4,2%)	46 (95,8%)	48 (100,0)	0 (0%)	0 (0%)	48 (100%)	1 (2,1%)	47 (97,9%)
NAÏVE	1 (2,9%)	33 (97,1%)	34 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	34 (100%)	0 (0%)	34 (100%)
TRATADOS	1 (7,1%)	13 (92,9%)	14 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)	1 (7,1%)	13 (92,9%)
CONTROL	2 (3,8%)	50 (96,2%)	50 (96,2%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	51 (98,1%)	4 (7,7%)	48 (92,3%)
NAÏVE	0 (0%)	28 (100%)	27 (96,4%)	1 (3,6%)	0 (0%)	28 (100%)	2 (7,1%)	26 (92,9%)
TRATADOS	2 (8,3%)	22 (91,7%)	23 (95,8%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	23 (95,8%)	2 (8,3%)	22 (91,7%)

De acuerdo a los resultados obtenidos en el test de Morisky-Green, durante la segunda visita se detectaron 10 casos de falta de adherencia, 3 de ellos en el grupo Intervención y 7 en el grupo Control.

7.2 ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA EN LA TERCERA VISITA Y SUCESIVAS

Los resultados de la medida de la adherencia en los grupos de estudio en las posteriores visitas al Servicio de Farmacia están recogidos en la tabla 42.

Tabla 42: Resultados de adherencia por grupo. Visita 3 y sucesivas

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL		
	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL	NAÏVE	TRATADOS	TOTAL
	N = 59	N = 28	N = 87	N = 50	N = 40	N = 90
ADHERENTES	55 (93,2%)	26 (92,9%)	81 (93,1%)	48 (96,0%)	35 (87,5%)	83 (92,2%)
NO ADHERENTES	4 (6,8%)	2 (7,1%)	6 (6,9%)	2 (4,0%)	5 (12,5%)	7 (7,8%)

En relación a la proporción de adherentes, no se encontraron diferencias entre grupos y subgrupos. La tabla 43 muestra los resultados para las comparaciones realizadas.

Tabla 43: Comparación de la adherencia por grupos y subgrupos. Visita 3 y sucesivas

GRUPOS COMPARADOS	PACIENTES ADHERENTES	p*
Intervención	81 (93,1%)	0.822
Control	83 (92,2%)	
Intervención Naïve	55 (93,2%)	0.526
Control Naïve	48 (96,0%)	
Intervención Tratados	26 (92,9%)	0.474
Control Tratados	35 (87,5%)	

*Prueba de Chi-cuadrado

La tabla 44 recoge los resultados de la adherencia determinada por recuento para la tercera visita y sucesivas.

Tabla 44: Resultados de la medida de adherencia por recuento. Visita 3 y sucesivas

GRUPO	Número de determinaciones	Adherencia media por recuento (%) mediana (rango intercuartílico)	PACIENTES ADHERENTES	PACIENTES NO ADHERENTES POR DEFECTO (Adherencia inferior al 90%)	PACIENTES NO ADHERENTES POR EXCESO (Adherencia superior al 105%)
TOTAL	177	100% (0)	168 (94,9%)	5 (2,8%)	4 (2,3%)
INTERVENCIÓN	87	100% (0)	83 (95,4%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)
NAÏVE	59	100% (0)	57 (96,6%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
TRATADOS	28	100% (0,3)	26 (92,9%)	2 (7,1%)	0 (0%)
CONTROL	90	100% (0)	85 (90,4%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)
NAÏVE	50	100% (0)	48 (96,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
TRATADOS	40	100% (0)	37 (92,5%)	1 (2,5%)	2 (5,0%)

En la tercera visita y sucesivas, se detectaron un total de 9 casos de falta de adherencia por el método del recuento de comprimidos, 4 en el grupo Intervención y 5 en el grupo Control. En 5 ocasiones la falta de adherencia se debió a un recuento inferior al 90,0% y en 4 casos se produjo una no adherencia por exceso, con recuentos superiores al 105,0%.

Mediante el cuestionario de Morisky-Green se identificaron 5 casos de no adherencia, 1 en el grupo Intervención y otros 4 en el grupo Control.

Los resultados de la medida de la adherencia mediante el test de Morisky-Green para la tercera visita y sucesivas están recogidos en la tabla 45.

Tabla 45: Resultados de la medida de adherencia por el test de Morisky-Green. Visita 3 y sucesivas

GRUPO	¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?		¿Toma siempre los medicamentos a las horas indicadas?		Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?		Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja de tomarla?	
	SÍ N (%)	NO N (%)	SÍ N (%)	NO N (%)	SÍ N (%)	NO N (%)	SÍ N (%)	NO N (%)
INTERVENCIÓN	1 (1,1%)	86 (98,9%)	87 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	87 (100%)	1 (1,1%)	86 (98,9%)
NAÏVE	1 (1,7%)	58 (98,3%)	59 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	59 (100%)	0 (0%)	59 (100%)
TRATADOS	0 (0%)	28 (100%)	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	28 (100%)	1 (3,6%)	27 (96,4%)
CONTROL	4 (4,4%)	86 (95,6%)	90 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	90 (100%)	0 (0%)	90 (100%)
NAÏVE	2 (4,0%)	48 (96,0%)	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	50 (100%)	0 (0%)	50 (100%)
TRATADOS	2 (5,0%)	38 (95,0%)	40 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	0 (0%)	40 (100%)

8. SATISFACCIÓN CON EL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

De las 115 encuestas entregadas, se devolvieron cumplimentadas 103 (89,6%), de las cuales 50 (89,3%) en el grupo Intervención y 53 (89,8%) en el grupo Control.

El índice de satisfacción global fue de 82,4% en el total de la muestra (puntuación media de 90,7).

En el grupo Intervención, el índice de satisfacción fue de 86,9% (puntuación total media de 95,6) y en el grupo Control fue de 78,2% (puntuación total media de 86,0), una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En la tabla 46 se muestran los resultados obtenidos en la encuesta de satisfacción para ambos grupos, englobados por grupos de preguntas.

Tabla 46: Resultados de la encuesta de satisfacción por grupos de preguntas

	PUNTUACIÓN GRUPO INTERVENCIÓN N = 50	PUNTUACIÓN GRUPO CONTROL N = 53	p*
ZONA Y PROCESO DE DISPENSACIÓN	3,58 (0,83)	3,16 (0,83)	0,002
HABILIDADES DEL PERSONAL	5,00 (0,25)	4,25 (1,00)	<0,001
CONFIANZA Y AYUDA PRESTADA A LOS PACIENTES	4,25 (1,00)	4,00 (0,75)	0,002
EXPLICACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD	5,00 (0,60)	4,20 (1,20)	<0,001
SATISFACCIÓN GENERAL	4,67 (1,00)	4,00 (0,67)	<0,001

*Prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para variables no paramétricas

DISCUSIÓN



Discusión

Se cumplió la hipótesis relativa al impacto positivo del desarrollo e implantación de **un programa de AF** a pacientes onco-hematológicos con medicación vía oral incluidos en un EC, ya que se alcanzó una mejora del CPM, en la detección y resolución de PRM y RNM, en la realización de IF y en la satisfacción de los pacientes. Sin embargo, no mejoró la adherencia al tratamiento.

El programa de AF desarrollado en nuestro estudio para los pacientes onco-hematológicos incluidos en EECC contempló los aspectos señalados por distintos autores, en los que indican que el farmacéutico puede desempeñar un papel relevante en el cuidado del paciente con cáncer, mediante la revisión de su farmacoterapia, las interacciones entre fármacos y/o alimentos y QT, las duplicidades y los EA potenciales, la educación sobre los EA, la adherencia y la promoción de estilos de vida saludables (Avery, 2014; McKee et al., 2011; Weingart et al., 2011).

En el momento actual, la evidencia disponible sobre la AF a pacientes incluidos en EECC es muy limitada. Hemos encontrado un único estudio específicamente diseñado para el SFT en pacientes con ANEO en el contexto de la participación en un EC (Riu et al., 2016). Los resultados de la encuesta realizada en 2010 por el grupo de EECC de la SEFH podrían explicar esta escasa evidencia debida a la falta de recursos, ya que muestran que en el 82% de los 27 centros encuestados, el farmacéutico responsable de EECC no se dedica exclusivamente a esta actividad y sus funciones fundamentalmente se orientan a la gestión de muestras para investigación (Tordera, 2010).

El conocimiento que tienen los pacientes sobre los medicamentos autoadministrados resulta clave para la consecución de los objetivos terapéuticos en el marco de la eficacia y la seguridad (Aisner, 2007; Hartigan et al., 2003).

Los pacientes deben conocer aspectos del tratamiento con ANEO como los regímenes de dosificación, características de la administración tales como tomar la medicación con o sin alimentos (Koch et al., 2009), qué hacer en caso de perder una dosis por olvido o por vómitos o si es posible partir o triturar los comprimidos o abrir las cápsulas en caso de tener problemas de deglución. También resulta necesario proporcionar a los pacientes información sobre el

manejo adecuado y el almacenamiento de los ANEO (Abraham et al., 2016; Ma, 2014; Ribed et al., 2016b).

Por otra parte, el paciente con cáncer recibe una gran cantidad de información acerca de su patología, pronóstico y tratamiento. Se estima que de un 40 a un 80% de la información proporcionada a los pacientes por los profesionales sanitarios, es olvidada en un breve periodo de tiempo (Kessels, 2003). En el caso de los pacientes onco-hematológicos que participan en un EC, la información recibida se incrementa, debido a las actualizaciones del CI y a la realización de procedimientos adicionales a los contemplados inicialmente por el protocolo del estudio, que implican la explicación verbal y escrita del procedimiento implicado y la firma del CI. El estudio realizado por Moorcraft y col. pone de manifiesto que el 48-50% los pacientes a los que se les propone participar en un EC desea más información sobre el PI y los procedimientos del ensayo (Moorcraft et al., 2016).

Por todo ello, consideramos de especial relevancia informar a los pacientes de su tratamiento con el PI en una visita específica en el Servicio de Farmacia.

Resulta importante destacar que la utilización de soporte escrito facilita que los pacientes recuerden mejor la información explicada durante la entrevista (Chau et al., 2004; Kessels, 2003; McNamara et al., 2016). En el estudio realizado por McNamara y col. se utilizan guías de manejo específicas para cada ANEO para pacientes que les son entregadas al inicio del tratamiento. Este estudio, revela un efecto positivo de estas guías en el autocuidado de los pacientes (McNamara et al., 2016).

Pocos estudios están enfocados en el conocimiento que tienen los pacientes sobre su tratamiento farmacológico y, la mayoría de ellos, son en el ámbito comunitario (Akici et al., 2004; Amado Guirado et al., 2011; Franks et al., 2005; Salmerón Rubio et al., 2015). El estudio que realizan Salmerón-Rubio y col. en farmacias comunitarias de Portugal, utiliza el mismo cuestionario para medir el CPM que en nuestro caso. Establecen una puntuación ponderada del cuestionario, agrupando las preguntas en proceso de uso, seguridad, objetivo terapéutico y conservación y clasifican a los pacientes como pacientes sin conocimiento, con conocimiento insuficiente, con conocimiento suficiente o con conocimiento óptimo. Este estudio encuentra que un 15,1% de los pacientes tiene un conocimiento suficiente sobre su tratamiento farmacológico y un 2,4% presenta un conocimiento óptimo del mismo (Salmerón Rubio et al., 2015).

Atendiendo a la **puntuación final del cuestionario de CPM en la primera visita**, en nuestro estudio se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Intervención y Control. La mediana de la puntuación para el grupo Intervención fue de 9 (rango intercuartílico de 2) frente a 8 (rango intercuartílico de 3) en el grupo Control ($p < 0,001$).

No se obtuvieron diferencias de conocimiento entre grupos en cuanto al objetivo terapéutico (98,2% vs. 93,2%), pero sí en las preguntas relativas al proceso de uso (dosis -100% vs. 89,8%- y pauta posológica -100% vs. 89,8%-), a la seguridad (EA -92,9% vs. 76,3%-, interacciones -71,4% vs. 35,6%-, precauciones de uso -75,0% vs. 35,6%-) y a la conservación del PI (91,1% vs. 52,5%), siendo estadísticamente significativas y superiores en el grupo Intervención ($p < 0,05$). Este hecho pone de manifiesto que la AF individualizada proporcionó a los pacientes información suficiente para que conocieran estos aspectos.

En el análisis por subgrupos, las diferencias encontradas durante la primera visita entre los pacientes que iniciaron tratamiento en el momento de la entrevista (Naïve) fueron más destacadas. Los pacientes Naïve del grupo Intervención obtuvieron una puntuación total del CPM de 9 (rango intercuartílico de 2) vs. los pacientes Naïve del grupo Control, que obtuvieron un CPM de 7 (rango intercuartílico de 4) ($p < 0,001$). Sin embargo, estas diferencias desaparecieron al comparar entre los pacientes que ya estaban en tratamiento en el momento de la primera entrevista (9 -rango intercuartílico de 2- vs. 8 -rango intercuartílico de 3-; $p = 0,103$). La ausencia de diferencias entre los pacientes ya tratados puede justificarse debido a que habían recibido inicialmente información sobre el tratamiento en el Servicio de Farmacia en visitas previas a la entrevista y tuvieron oportunidad de consultar dudas sobre el tratamiento con el equipo investigador antes de acudir al recoger la medicación.

Durante la primera visita, un 50,8% de los pacientes del grupo Control desconocían la duración prevista del tratamiento, un 11,9% las características de la administración y un 10,2% la cantidad de medicamento a utilizar ni la pauta posológica. Estos resultados difieren a los encontrados por Arber y col. en pacientes con mieloma múltiple, en los que la proporción de pacientes que desconocen aspectos relacionados con las características de la administración es mayor, alcanzando un 57,8% (Arber et al., 2017). Esta diferencia puede deberse a que en nuestro estudio, el grupo Control sí recibió información verbal por parte del farmacéutico sobre aspectos relacionados con el proceso de uso (dosis, pauta y características específicas de la administración) antes de realizar la medida del CPM, mientras que Arber y col. determinan el conocimiento sobre la información del tratamiento que le ha proporcionado su equipo médico.

En este sentido, Riu y col. analizan el conocimiento que presentan los pacientes incluidos en un EC sobre su tratamiento con el PI. A diferencia de nuestro estudio, la evaluación del conocimiento sobre el ANEO prescrito, se realiza previa entrevista con el farmacéutico, de forma que les permite conocer el grado de conocimiento de los pacientes sobre el tratamiento sólo con la información aportada por el equipo investigador. Por otra parte, sólo evalúan aspectos relacionados con el proceso de uso del PI (posología, forma de administración, duración del tratamiento y qué hacer en caso de olvido/pérdida de una dosis) y no valoran aspectos relacionados con la seguridad del tratamiento o el objetivo terapéutico. Estos autores encuentran que un 47% de los pacientes tienen dudas sobre su tratamiento con ANEO, y sólo entre un 5 y un 14% conocen si deben tomar la medicación con o sin comida o qué hacer ante pérdida de una dosis por olvido o vómitos (Riu et al., 2016).

En la **evaluación del CPM en la segunda visita**, alcanzamos diferencias estadísticamente significativas en la puntuación global obtenida en el cuestionario, siendo mayor en el grupo Intervención (10 -rango intercuartílico de 2- vs. 9 -rango intercuartílico de 3-; $p < 0,001$). Sin embargo, en el análisis de los ítems del cuestionario, encontramos que no había diferencias en cuanto al proceso de uso del medicamento, manteniéndose aquellas relacionadas con la seguridad del PI, el objetivo terapéutico y la conservación. Al igual que en el caso de los pacientes tratados, esta ausencia de diferencias en cuanto al proceso de uso del PI, puede deberse a la resolución de las dudas sobre estos aspectos por parte del equipo investigador antes de realizar la segunda visita al Servicio de Farmacia.

Comparando el **CPM entre visitas**, en el grupo Intervención se alcanzó un aumento en la puntuación global de CPM (10 -rango intercuartílico de 2- en la segunda visita, vs. 9 -rango intercuartílico de 2- en la primera visita) aunque no fue estadísticamente significativo ($p = 0,335$). En la comparación de los resultados en los ítems del cuestionario, se produjo una mejoría en el conocimiento de las interacciones (88,5% vs. 71,4%; $p < 0,05$) y en la conservación del PI (100% vs. 91,1%; $p < 0,05$).

En el grupo Control, no se alcanzó una mejora en la puntuación global del CPM (9 -rango intercuartílico de 3- en la segunda visita, vs. 8 -rango intercuartílico de 3- en la primera visita; $p = 0,468$), sin embargo, sí se encontró una mejora en el conocimiento de la cantidad de medicamento a utilizar (100% vs. 89,8%), pauta posológica (100% vs. 89,8%), características de la administración (98,1% vs. 88,1%), y conservación del PI (92,6% vs. 52,5%) ($p < 0,05$).

Con respecto a los pacientes Naïve, en el grupo Intervención, se produjo un aumento de la puntuación global del CPM entre visitas (10 -rango intercuartílico de 2- en la segunda visita,

vs. 9 -rango intercuartílico de 2- en la primera visita; $p < 0,05$), sin embargo, no se asoció a una mejoría estadísticamente significativa en ninguno de los ítems del cuestionario. En el grupo Control, se produjo una mejoría en la puntuación global del CPM (9 -rango intercuartílico de 3- en la segunda visita, vs. 7 -rango intercuartílico de 4- en la primera visita; $p < 0,05$) así como en la cantidad de medicamento a utilizar (100% vs. 81,3%), la pauta posológica (100% vs. 84,4%), las características de la administración (100% vs. 78,1%), los medicamentos y/o alimentos a evitar (56,7% vs. 31,3%) y la conservación del PI (93,3% vs. 31,3%) ($p < 0,05$).

La mejora en el CPM del grupo Control entre visitas podría deberse al diseño del estudio. Si bien, a estos pacientes no se les proporcionó información sobre cada uno de los aspectos recogidos en el cuestionario, el hecho de preguntarles por ellos, pudo hacer que buscaran información relativa a los mismos, de forma que, durante la segunda visita, conocían esta información, a pesar de que no les fue proporcionada por el farmacéutico.

Por otra parte, si durante la primera visita el farmacéutico detectó faltas de conocimiento en los aspectos relacionados con el proceso de uso del PI, información proporcionada de manera habitual en el área (dosis, pauta o características de la administración) se repitió de nuevo la información al paciente. Así mismo, la resolución de consultas por parte del farmacéutico durante las visitas, forma parte de la práctica habitual, de forma que si el paciente preguntó por alguno de los aspectos recogidos en el cuestionario de CPM, se le proporcionó información verbal sobre los mismos.

En el análisis de los **factores relacionados con el conocimiento**, sólo fueron estadísticamente significativos la pertenencia al grupo Intervención y la edad, siendo mayor la proporción de conocedores óptimos en el grupo de pacientes menores de 45 años y disminuyendo a partir de los 65 años.

La asociación positiva entre el programa de AF y el conocimiento de los pacientes sobre su tratamiento con ANEO coincide con los resultados obtenidos por Wang y col. en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico. Encuentran que la AF a este tipo de pacientes tiene un impacto positivo en el conocimiento sobre su tratamiento farmacológico. Así, los pacientes asignados al grupo intervención, incrementaron su puntuación en las preguntas relacionadas con el conocimiento del tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control (Wang et al., 2015).

Huang y col. encuentran que los pacientes más jóvenes, con una edad comprendida entre los 18 y 30 años, tienen un nivel de conocimiento mayor que el del resto de grupos de

edad estudiados (Huang et al., 2006), y que dicho nivel es menor a partir de los 61 años, resultado similar al obtenido en este trabajo de Tesis Doctoral.

No encontramos que el conocimiento del ANEO estuviese relacionado con el género, el número de medicamentos prescritos, el diagnóstico o el nivel educativo, aspectos detectados por otros autores (Akici et al., 2004; Bosch-Lenders et al., 2016; Da Silva et al., 2000; Huang et al., 2006; Leal Hernández et al., 2004). Esta ausencia de relación podría explicarse por el diseño del estudio, quizá se definió un concepto demasiado restrictivo de “conocedor óptimo”, al carecer de una referencia sobre cuáles son los aspectos necesarios a conocer para garantizar un óptimo resultado de la farmacoterapia (Arber et al., 2017).

La mediana de edad de nuestros pacientes fue de 61 años. Un 68,7% de ellos presentaban comorbilidades y un 40,9% de los pacientes, estaban en tratamiento con 3-6 medicamentos además del tratamiento con el PI. Debe tenerse en cuenta que la mayor incidencia de procesos neoplásicos tiene lugar en pacientes con una media de edad de 65 años, en los que están presentes comorbilidades y, a consecuencia de ello, son pacientes polimedicados (Berger et al., 2006; Lees et al., 2011). Diversos estudios ponen de manifiesto la polifarmacia en pacientes mayores con cáncer, siendo frecuente el uso de antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o bifosfonatos, en prevención primaria o secundaria de problemas de salud no relacionados con el proceso neoplásico (Cashman et al., 2010; Hanigan et al., 2008; Puts et al., 2009) lo que los hace más susceptibles de sufrir PRM y RNM (Cehajic et al., 2015; Maggiore et al., 2010; Popa et al., 2014; Sokol et al., 2007).

La **presencia de PRM** en el paciente onco-hematológico en tratamiento con ANEO fue elevada. El farmacéutico detectó algún PRM en el 87,0% de los pacientes del grupo Intervención, estadísticamente superior respecto al grupo Control (50,9%). En total, se detectaron 221 PRM, 156 en el grupo Intervención vs. 65 en el grupo Control.

Este dato es superior al que encuentran otros autores en pacientes onco-hematológicos, cuyo valor oscila en torno al 62% (Puts et al., 2009; Ribed et al., 2016a). La diferencia puede deberse a que en nuestro trabajo se contabilizó como PRM la posibilidad de sufrir un EA, proporcionando pautas profilácticas y medidas no farmacológicas para el manejo de los EA más frecuentes del PI.

Los PRM detectados con mayor frecuencia en el grupo Intervención fueron la probabilidad de EA (67,9%) seguido de las interacciones (10,0%) y de la prescripción inapropiada de medicación concomitante (5,6%).

Las **interacciones con otros fármacos**, adquieren especial relevancia en la farmacoterapia del paciente onco-hematológico (Blower et al., 2005; Popa et al., 2014). Las recomendaciones de la ASCO/ONS indican que debe realizarse una revisión de la medicación concomitante de estos pacientes en cada visita, a fin de detectar posibles interacciones (Neuss et al., 2013).

La presencia de interacciones en el grupo Intervención fue similar a la encontrada por Riu y col. en pacientes onco-hematológicos incluidos en EECC. Estos autores documentan 13 interacciones en los 83 pacientes incluidos en su estudio (Riu et al., 2016). Sin embargo, fue inferior a los detectados en estudios con pacientes en tratamiento quimioterápico oral dentro de la práctica habitual (Bulsink et al., 2013; Popa et al., 2014; Puts et al., 2010). Puts y col. encuentran interacciones en el 20,1% de los pacientes en la visita realizada a los tres meses del inicio, incrementándose hasta un 29,0% en la visita a los 12 meses del inicio del tratamiento (Puts et al., 2010). Bulsink y col. detectan la presencia de interacciones en el 51,9% de los pacientes (Bulsink et al., 2013).

El que se encontrase un menor número de PRM debidos a interacciones con respecto a los estudios publicados en pacientes onco-hematológicos, podría explicarse por la revisión por parte del equipo investigador previa a la inclusión en el EC, de la farmacoterapia del paciente, eliminándose en gran parte todos aquellos fármacos prohibidos por el protocolo del estudio (McGahey et al., 2017).

El grupo de fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones con los ANEO en nuestro estudio fueron los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Esto puede deberse a que la medicación prohibida en los EECC hace referencia fundamentalmente a las vías metabólicas del fármaco, indicando su prohibición o la monitorización estrecha del uso de fármacos inhibidores/inductores potentes y moderados de la vías metabólicas del citocromo P450 (Blower et al., 2005; McGahey et al., 2017). En el presente trabajo había pocos EECC que expresasen la prohibición de la utilización de IBPs a pesar de que la absorción del PI era pH-dependiente (van Leeuwen et al., 2014).

En nuestro estudio, la presencia de pacientes que tomaban tratamientos alternativos fue baja (10,4%), probablemente debido a que gran parte de los EECC prohíbe el uso de

tratamientos alternativos o fitoterapia (Borad et al., 2012). Detectamos cinco interacciones por el uso de fitoterapia u otras terapias alternativas o por consumo de alcohol. Otros autores indican que el uso de tratamientos alternativos o medicamentos de venta libre (analgésicos, antigripales, suplementos vitamínicos) en pacientes con cáncer es frecuente (Hanigan et al., 2008; McCune et al., 2004; Werneke et al., 2004). Hanigan y col. encuentran que un 71% de los pacientes incluidos en su estudio, tomaban medicamentos de venta libre y un 69% tomaban suplementos (vitaminas, minerales) no prescritos (Hanigan et al., 2008). McCune y col. detectan en un 78% de los pacientes con cáncer incluidos en su estudio el uso de fitoterapia y suplementos vitamínicos y, en un 27% de los casos, estos productos interaccionan con el tratamiento quimioterápico que reciben (McCune et al., 2004).

La **prescripción inapropiada de medicación concomitante**, en todos los casos fue debida al uso de IBPs, bien porque formaban parte, de manera injustificada, de la farmacoterapia previa del paciente, o bien fueron empleados para el manejo de EA tales como pirosis o gastritis producida por los PI, sin emplear previamente fármacos antiácidos o antagonistas de receptores H₂ tales como ranitidina. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Pujal Herranz, que analiza la prevalencia de la prescripción de IBPs en pacientes onco-hematológicos en tratamiento con ANEO, encontrando injustificada la prescripción de IBPs en el 72% de los pacientes oncológicos (Pujal Herranz, 2016).

Encontramos una **prevalencia de RNM** elevada. Se produjo al menos un RNM en el 92,6% de los pacientes del grupo Intervención frente al 90,9% en el grupo Control. El farmacéutico detectó RNM durante las visitas a Farmacia en el 87,0% de los pacientes del grupo Intervención frente al 43,6% en el grupo Control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La detección de RNM coincide con los resultados encontrados en otros estudios realizados en el ámbito hospitalario (Delgado Silveira et al., 2012; Díaz Gómez et al., 2013; García et al., 2012; Pérez Menéndez-Conde et al., 2011).

Se documentaron un total de 284 RNM, 163 en el grupo Intervención y 121 en el grupo Control, es decir, 3,0 RNM/paciente en el grupo Intervención vs. 2,2 RNM/paciente en el grupo Control. Estudios realizados en otros grupos de pacientes con otros tipos de fármacos estiman valores de RNM inferiores a los que hemos encontrado (Bicas Rocha et al., 2003; Campos Vieira et al., 2004; Díaz Gómez et al., 2013). Díaz Gómez y col. detectan en 184 pacientes con patologías víricas, enfermedades reumatológicas u otras, atendidos en la CAF, un total de 231 PRM, de los cuales sólo un 11,2% fueron causa de RNM (Díaz Gómez et al., 2013). Estas

discrepancias en los resultados obtenidos se explican por el carácter tóxico y estrecho margen terapéutico de los ANEO, con una elevada incidencia de EA.

Si bien no hemos encontrado estudios referentes a la prevalencia de RNM en pacientes en tratamiento con ANEO, varios estudios en pacientes onco-hematológicos podrían apoyar los resultados obtenidos (Chan et al., 2014; Yeoh et al., 2013). Chan y col. al analizar los motivos de ingreso hospitalario en pacientes con cáncer, encuentran que en un 14% de los casos, se debe a un RNM (Chan et al., 2014). Yeoh y col. detectan algún RNM en el 90,1% de los pacientes incluidos en su estudio (Yeoh et al., 2013).

Cabe destacar que, en nuestro caso, la detección de RNM podría verse sesgada y resultar inferior a la de la práctica habitual. Al tratarse en muchos casos de EC doble ciego, el paciente podría estar en tratamiento con placebo y no haber sufrido ningún RNM. Pero, por otro lado, la estrecha monitorización de EA marcada por el protocolo del EC, haría que la búsqueda de RNM por parte del equipo investigador fuera más exhaustiva.

De acuerdo a la clasificación de RNM del Tercer Consenso de Granada, un 74,6% de los RNM documentados fueron clasificados como **RNM por inseguridad no cuantitativa**, debido a la alta incidencia de EA independientes de la dosis de PI utilizada. Este resultado concuerda con el de otros estudios publicados en pacientes onco-hematológicos (Aguilella, 2014; Chan et al., 2014; Ribed et al., 2016a). Aguilera encuentra que un 83,5% de los RNM son por inseguridad no cuantitativa (Aguilella, 2014). Ribed y col. en el primer mes de tratamiento, detectan que un 80,6% de los pacientes del grupo intervención sufrieron algún EA (Ribed et al., 2016a).

Los ANEO han supuesto un cambio en el perfil de EA de la QT habitual. En nuestro estudio, los EA que más frecuentemente se produjeron fueron trastornos gastrointestinales (36,2%), trastornos de la piel y mucosas (19,4%) y astenia (12,8%) que coinciden con los datos publicados sobre seguridad de los nuevos ANEO diana-específicos por otros autores (Breccia et al., 2016; Carrington, 2015; Chau et al., 2004; Hartmann et al., 2009; Hirsh et al., 2011).

Se realizaron un total de 222 IF. El grado de aceptación fue elevado, alcanzando un 87,7% en el grupo Intervención vs. un 94,0% en el Grupo Control. Este dato coincidió con los resultados obtenidos en otros estudios (Cehajic et al., 2015; Yeoh et al., 2013). Cehajic y col. encuentran que la aceptación de las sugerencias de cambios en la farmacoterapia de pacientes con cáncer, es de un 75% (Cehajic et al., 2015). En el estudio de Yeoh y col. en pacientes en tratamiento quimioterápico, la aceptación de las IF alcanza un 91% (Yeoh et al., 2013).

En su mayor parte, las IF estuvieron dirigidas al manejo no farmacológico de EA (76,8% de las IF en el grupo Intervención *versus* 80,6% de las IF en el grupo Control) y, en menor medida, a la suspensión o sustitución de un medicamento prescrito (12,3% en el grupo Intervención *vs.* 4,5% en el grupo Control). Este tipo de IF son comunes en otros estudios realizados en el ámbito de la Onco-Hematología (Moss et al., 2012; Ruder et al., 2011; Yeoh et al., 2013). Moss y col. encuentran que el motivo principal de entrevista con el farmacéutico son medidas educativas sobre el tratamiento y el manejo de síntomas y EA del tratamiento quimioterápico (Moss et al., 2012). Por otra parte, Ruder y col. revelan datos de IF en pacientes en tratamiento con QT similares a los nuestros, documentando un total de 583 IF en 199 pacientes. Entre las IF relacionadas con medicamentos, destacan el manejo e información sobre EA (131) y la educación a pacientes (143) (Ruder et al., 2011).

Los resultados del estudio han puesto de manifiesto que la intervención del farmacéutico no tiene un impacto en la **adherencia de los pacientes incluidos en un EC**, encontrando una proporción similar de pacientes clasificados como adherentes tanto en el grupo Intervención como en el grupo Control.

No obstante, nuestros datos contribuyen a mejorar la escasa evidencia científica disponible en relación a la adherencia de los pacientes incluidos en EC, donde los resultados de adherencia oscilan entre un 72 y un 98,9% (Partridge et al., 2002; Patel et al., 2013; Riu et al., 2016).

Durante la segunda visita, clasificamos como adherentes a un 87,0% del total de los pacientes incluidos, (85,4% en el grupo Intervención *vs.* 88,5% en el grupo Control). En la tercera y sucesivas visitas el porcentaje de pacientes adherentes en el total de la muestra fue de un 92,7%, siendo de 93,1% para el grupo Intervención y 92,2% en el grupo Control. Aunque se produjo un ligero aumento del porcentaje de pacientes adherentes en la tercera y sucesivas visitas, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Riu y col. clasifican como adherentes al 98,9% de los pacientes incluidos (Riu et al., 2016). Este dato, superior a los nuestros, puede deberse a que para la determinación de la adherencia utilizan el recuento de comprimidos como único método.

La ausencia de diferencias entre ambos grupos en nuestro caso puede deberse a que los protocolos de los EECC llevan implícitos métodos para la monitorización de la adherencia, al utilizar el recuento de comprimidos y, en muchos casos, el uso de diarios para el paciente, en

el que indica las dosis tomadas o no, así como los motivos de omisión de las mismas (Matsui, 2009). De esta forma, sobre el paciente ya se están realizando estrategias de promoción de la adherencia, lo que puede enmascarar la acción del farmacéutico sobre este aspecto del tratamiento.

A pesar de no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, consideramos importante subrayar que comprender y recordar la información por parte del paciente sobre los ANEO, está vinculado al comportamiento de la adherencia. De esta forma, en pacientes con una elevada adherencia al tratamiento, pueden identificarse déficits en el conocimiento que podrían conducir a faltas involuntarias en la misma (Bassan et al., 2014).

La adherencia en el ámbito de los EC ha resultado superior a los datos publicados en España de adherencia en pacientes en tratamiento con ANEO dentro de la práctica habitual (Fernández-Ribeiro et al., 2017; Gramage, 2015; Olivera-Fernandez et al., 2014). Gramage encuentra en el HURYC que un 80% de los pacientes en tratamiento con ANEO son adherentes, con una media de adherencia por el método de recuento de comprimidos de 97% (Gramage, 2015). Por su parte, Olivera-Fernández y col. clasifican como adherentes al 72%, detectando causas de no-adherencia en el 28% de los pacientes incluidos (Olivera-Fernandez et al., 2014).

En cuanto a la determinación retrospectiva de la adherencia por el **método de recuento de comprimidos**, tanto en la segunda como en la tercera visita, la mediana fue de 100% (rango intercuartílico de 0) en los grupo Intervención y Control.

En la segunda visita, detectamos seis casos de falta de adherencia por tener recuentos inferiores al 90%. En la tercera y sucesivas visitas encontramos cinco pacientes no adherentes por tener un recuento inferior al 90% y cuatro pacientes clasificados como no adherentes por exceso de adherencia (recuentos superiores al 105%) debido a la dispensación de medicación “extra” (por ejemplo, dispensación de 23 comprimidos para ciclos de 21 días de tratamiento), previsto así por el protocolo del estudio para cubrir los periodos de ventana (visita al centro cada 21 días +/- 3 días). En estos casos, por lo tanto, la falta de adherencia fue involuntaria.

La literatura describe casos de exceso de adherencia de hasta un 67% (Mayer et al., 2009; Timmers et al., 2014), si bien, los motivos se atribuyen a que el paciente continúa tomando la medicación a pesar de haber concluido el ciclo del tratamiento o intenta compensar una dosis perdida con una dosis doble (Mayer et al., 2009).

En la medida de la adherencia con el **test de Morisky-Green**, durante la segunda visita, encontramos 10 pacientes no adherentes por este método, tres en el grupo Intervención y

siete en el grupo Control. En la tercera visita y sucesivas detectamos cinco pacientes no adherentes, uno en el grupo Intervención vs. cuatro en el grupo Control.

Entre los motivos de falta de adherencia medida con este test, detectamos faltas de adherencia involuntaria (dificultad para recordar la toma de medicación o la toma de la medicación a horas distintas) así como faltas de adherencia voluntarias (omisión de tomas por encontrarse mal). La falta de adherencia por olvido de las tomas o por mala tolerancia a la medicación, coincide con la mayoría de estudios publicados (daCosta DiBonaventura et al., 2014; Decker et al., 2009; Mancini et al., 2012; Puts et al., 2014; Ruddy et al., 2009; Winterhalder et al., 2011), si bien, en nuestro caso, la proporción de pacientes no adherentes es mucho menor.

El cuestionario de **satisfacción del paciente** que utilizamos en este estudio fue el mismo que el empleado por Márquez-Peiró y col. Nos permitió obtener información sobre cinco aspectos del servicio de AF prestado: zona y proceso de dispensación, habilidades del personal, confianza y ayuda a los pacientes, explicaciones y evaluación del estado de salud y satisfacción general con el servicio prestado. En nuestro caso, la tasa de respuesta fue de 89,3% en el grupo Intervención frente a un 89,8% en el grupo Control. El IS de satisfacción para el grupo Intervención fue de 86,9% y de un 78,2% para el grupo Control.

Estos datos revelan un IS en el grupo Intervención superior al encontrado por Márquez-Peiró y col. Estos autores utilizan el cuestionario en 302 pacientes, analizando los resultados de 138 encuestas cumplimentadas, obteniendo un IS del 76% (Márquez-Peiró et al., 2008). Sin embargo, coinciden con la elevada satisfacción de los pacientes con programas de AF en Onco-Hematología (Koselke et al., 2015; McKee et al., 2011). McKey y col. encuentran que el 86% de los pacientes consideran "absolutamente necesario" discutir su tratamiento inicial con un farmacéutico y el 76% de los encuestados solicitaron seguimiento en el Servicio de Farmacia en las siguientes visitas (McKee et al., 2011).

Los elevados resultados en la satisfacción del paciente podrían atribuirse a que éstos no esperan que se les ofrezca un servicio de seguimiento (Gastelurrutia et al., 2006), además, podrían existir sesgos como son su propia satisfacción al recibir un tratamiento oral frente al uso de QT intravenosa (Aurilio et al., 2016; Wood, 2012) o a que la cumplimentación de la encuesta, pese a ser realizada en el domicilio, no fue anónima, lo que podría suponer que una elevada proporción de pacientes contestaran de manera favorable (Armando et al., 2005). El

sesgo por deseabilidad social (Armando et al., 2005) no pudo evitarse debido al diseño del estudio, ya que resultó necesario conocer a qué paciente pertenecía la encuesta, para poder realizar el análisis comparativo entre grupos.

Como **limitaciones del estudio** debemos destacar:

1. La práctica habitual de dispensación de medicación de EC en el Servicio de Farmacia proporciona información de forma verbal sobre los aspectos más prácticos de uso del PI, por lo que la diferencia en la comparación del CPM en ambos grupos puede resultar inferior a la esperada al implantar un programa específico de AF.
2. La realización de los EECC obliga a un control exhaustivo de los participantes, incluido el manejo de comorbilidades y su tratamiento farmacológico, con lo que la detección temprana y resolución de PRM y RNM por parte del farmacéutico puede resultar inferior en estos pacientes, por haber sido detectados y resueltos por el equipo investigador.
3. El procedimiento de dispensación de medicación de EC en el Servicio de Farmacia no obliga a dispensar directamente al paciente o a su cuidador principal, sino que la medicación puede ser recogida por cualquier persona que el paciente designe, pudiendo variar de una dispensación a otra. En estos casos, no podían ser cumplimentados los cuestionarios durante la entrevista.

Como **fortalezas del estudio** destacamos:

1. Presentamos un estudio novedoso y oportuno ya que son pocos los trabajos que evalúan el impacto de un programa de AF en pacientes incluidos en un EC. Así mismo, son escasas las publicaciones que tienen como objetivo principal evaluar el conocimiento de los pacientes sobre el tratamiento que reciben. Por lo tanto, nuestro estudio podría suponer un punto de partida para la práctica habitual de otros centros en los que se realizan EECC.
2. Hemos desarrollado un programa de AF integral, buscando la educación de los pacientes, con un SFT y una monitorización de PRM y RNM, además del seguimiento y promoción de la adherencia, al igual que otros estudios recientemente publicados (McKee et al., 2011; McNamara et al., 2016; Moss et al., 2012; Jay M Patel et al., 2015;

Ribed et al., 2016a; Wang et al., 2015). Por otra parte, aunque se han publicado diversos estudios de seguimiento específico en pacientes en tratamiento con ANEO, en su mayoría, están enfocados en la monitorización de la adherencia al tratamiento (Decker et al., 2009; Lam et al., 2015; Morgan et al., 2017; Simons et al., 2011; Spoelstra et al., 2013) o hacia la mejora del manejo del paciente en cuanto a los EA del tratamiento quimioterápico (Liekweg et al., 2012; McCorkle et al., 2011).

3. Nuestro estudio fue diseñado como un EC aleatorizado de grupos paralelos. Este diseño garantiza la homogeneidad de los grupos Intervención y Control, presenta consistencia para la población de estudio y significación estadística.

Los resultados de este estudio identifican **futuras líneas de investigación:**

1. Implantar este modelo de AF a pacientes incluidos en EECC en otros grupos de pacientes (patologías víricas, enfermedades reumatológicas, enfermedades neurológicas) para evaluar su impacto.
2. Diseñar y validar un cuestionario específico para evaluar el CPM de los pacientes de su tratamiento con ANEO.
3. Establecer un nivel de CPM que permita garantizar la consecución de objetivos terapéuticos y la seguridad de la farmacoterapia, así como determinar los factores relacionados.
4. Estudiar la influencia del CPM en la adherencia al tratamiento y en los resultados en salud y calidad de vida del paciente en tratamiento con ANEO.

CONCLUSIONES



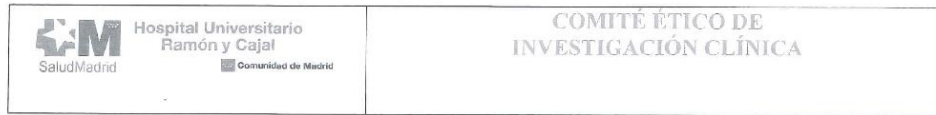
Conclusiones

1. El programa de Atención Farmacéutica a pacientes onco-hematológicos incluidos en ensayos clínicos demuestra tener un impacto positivo en el conocimiento de los pacientes sobre su tratamiento quimioterápico oral.
2. El mayor impacto del programa de Atención Farmacéutica sobre el conocimiento se alcanza en los pacientes en los cuales la entrevista individualizada con el farmacéutico se realiza de forma previa al inicio del tratamiento. Por lo tanto es necesario priorizar dicho programa en los pacientes Naïve.
3. La información proporcionada por el farmacéutico y el grupo de edad son dos factores que influyen en la presencia de conocedores óptimos. Los pacientes mayores de 65 años es el grupo con menor presencia de conocedores óptimos, por lo son los pacientes que más se beneficiarían de una AF individualizada.
4. El seguimiento farmacoterapéutico por parte del farmacéutico permite detectar problemas relacionados con la medicación, especialmente aquellos relacionados con la probabilidad de efectos adversos e interacciones del producto en investigación con medicamentos y/o alimentos, aunque la participación en un ensayo clínico implica una revisión de la farmacoterapia del paciente por parte del equipo investigador previa a la inclusión del mismo.
5. La detección de resultados negativos asociados a los medicamentos relacionados con la inseguridad no cuantitativa, entre ellos los efectos adversos, permiten al farmacéutico proporcionar a los pacientes pautas profilácticas y de manejo de los mismos que contribuyan a evitarlos o reducirlos.
6. Las intervenciones farmacéuticas realizadas han demostrado que son un instrumento eficaz para contribuir a la consecución de los objetivos terapéuticos del paciente.
7. El programa de Atención Farmacéutica no tiene un impacto sobre la adherencia al tratamiento con el producto en investigación. Consideramos importante realizar un seguimiento de la adherencia durante las visitas al Servicio de Farmacia, que permita al farmacéutico detectar faltas de adherencia involuntarias o voluntarias sobre las que poder actuar tempranamente.
8. La satisfacción de los pacientes con el servicio prestado es elevada, siendo mayor en el caso del grupo Intervención.

ANEXOS



ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN Y CONFORMIDAD DEL CENTRO



Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Titulo:

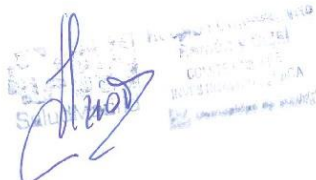
ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS INCLUIDOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.

Investigador Principal: **Dra. Berta Montero Pastor**

Servicio: **Farmacia**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 29 de Noviembre de 2013



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2 Deha)
Tlfº: 91 336 8322

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org



Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Victoria Ureña Vilardell Subdirectora Médico de Docencia e Investigación del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica de este Centro

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en el Hospital Ramón y Cajal el Proyecto de Investigación titulado:

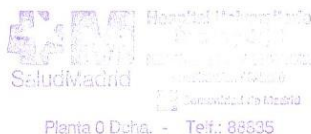
ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS INCLUIDOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.

Y que será realizado por el **Dra. Berta Montero Pastor**, como Investigadora Principal.

Servicio: **Farmacia**

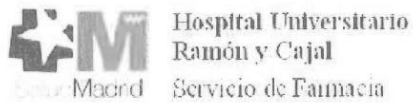
Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Hospital siempre y cuándo no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 29 de Noviembre de 2013



Fdo. Dra. Victoria Ureña Vilardell

ANEXO 2: APROBACIÓN DE LOS JEFES DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y HEMATOLOGÍA



Comunidad de Madrid



NOTA INTERNA

8 Octubre 2013

De: Dra. Teresa Bermejo Vicedo, Jefe de Servicio de Farmacia
 A: Dr. Alfredo Carrato, Jefe Servicio de Oncología

Asunto: Autorización de estudio para la realización de Tesis Doctoral

Estimado Javier, el motivo de este escrito es solicitar tu autorización para poder realizar una investigación que es la base de una Tesis Doctoral cuyo título es *Atención Farmacéutica a pacientes incluidos en Ensayos Clínicos* que realizará Berta Montero Pastor, residente del Servicio de Farmacia.

La dispensación de medicación de ensayo clínico se realiza a investigadores, colaboradores y, directamente, a pacientes. En el caso de los pacientes, se les informa verbalmente de los aspectos más relevantes del tratamiento farmacológico (posología, conservación, duración del tratamiento, etc.). Toda esta información debe estar contemplada en la Hoja de Información al Paciente que el promotor del ensayo clínico le proporciona a través del Investigador Principal.

Sin embargo creemos que debido al gran volumen de información que recibe el paciente al inicio de un ensayo clínico, el farmacéutico podría desempeñar un papel relevante facilitando al paciente la comprensión del tratamiento, detectando y resolviendo problemas relacionados con los medicamentos y promoviendo la adherencia al tratamiento.

Se trata de un estudio prospectivo que incluirá a todos los pacientes que inicien tratamiento con un medicamento oral citostático en Ensayo Clínico. Se les facilitará una hoja informativa en el contexto de un programa de Atención Farmacéutica.

Será necesario acceder a los datos de los recuentos de medicación devuelta proporcionados por el monitor/CRO. Se realizará una entrevista personal a los pacientes o a su cuidador principal. La información relativa a los pacientes será confidencial y anónima según Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. La base de datos creada para el estudio cumplirá con todas las normas de seguridad vigentes.

El estudio no tiene ningún tipo de soporte económico y carece de remuneración para los investigadores y los pacientes. Los resultados obtenidos serán empleados en el futuro para estandarizar el procedimiento de dispensación de medicamentos de Ensayo Clínico, mejorar la seguridad del paciente y la calidad de la información que recibe.

Un abrazo,

Teresa Bermejo Vicedo
 Jefe de Servicio de Farmacia

Autorizo la realización del estudio

Dr. Alfredo Carrato

Carretera de Colmenar Km., 9.100
 28034 Madrid
 Telf. 913368057
 Fax. 913368026
 www.hrc.es

NOTA INTERNA

8 Octubre 2013

De: Dra. Teresa Bermejo Vicedo, Jefe de Servicio de Farmacia
A: Dr. Javier López Jiménez, Jefe Servicio de Hematología

Asunto: Autorización de estudio para la realización de Tesis Doctoral

Estimado Javier, el motivo de este escrito es solicitar tu autorización para poder realizar una investigación que es la base de una Tesis Doctoral cuyo título es *Atención Farmacéutica a pacientes incluidos en Ensayos Clínicos* que realizará Berta Montero Pastor, residente del Servicio de Farmacia.

La dispensación de medicación de ensayo clínico se realiza a investigadores, colaboradores y, directamente, a pacientes. En el caso de los pacientes, se les informa verbalmente de los aspectos más relevantes del tratamiento farmacológico (posología, conservación, duración del tratamiento, etc.). Toda esta información debe estar contemplada en la Hoja de Información al Paciente que el promotor del ensayo clínico le proporciona a través del Investigador Principal.

Sin embargo creemos que debido al gran volumen de información que recibe el paciente al inicio de un ensayo clínico, el farmacéutico podría desempeñar un papel relevante facilitando al paciente la comprensión del tratamiento, detectando y resolviendo problemas relacionados con los medicamentos y promoviendo la adherencia al tratamiento.

Se trata de un estudio prospectivo que incluirá a todos los pacientes que inicien tratamiento con un medicamento oral citostático en Ensayo Clínico. Se les facilitará una hoja informativa en el contexto de un programa de Atención Farmacéutica.

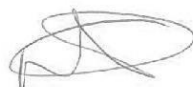
Será necesario acceder a los datos de los recuentos de medicación devuelta proporcionados por el monitor/CRO. Se realizará una entrevista personal a los pacientes o a su cuidador principal. La información relativa a los pacientes será confidencial y anónima según Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. La base de datos creada para el estudio cumplirá con todas las normas de seguridad vigentes.

El estudio no tiene ningún tipo de soporte económico y carece de remuneración para los investigadores y los pacientes. Los resultados obtenidos serán empleados en el futuro para estandarizar el procedimiento de dispensación de medicamentos de Ensayo Clínico, mejorar la seguridad del paciente y la calidad de la información que recibe.

Un abrazo,



Teresa Bermejo Vicedo
Jefe de Servicio de Farmacia



Autorizo la realización del estudio

Dr. Javier López Jiménez

Carretera de Colmenar Km., 9.100
28034 Madrid
Telf. 913368057
Fax. 913369026
www.lrc.es

ANEXO 3: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PARTICIPANTES**Título del estudio: Atención Farmacéutica a pacientes Onco-Hematológicos incluidos en un Ensayo Clínico.**

Investigador principal: Berta Montero Pastor.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle del desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere participar o no en el mismo. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgirle tras la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico no se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

FUNDAMENTO

Actualmente, la administración de quimioterapia oral presenta inconvenientes conocidos, como la dificultad para cumplir adecuadamente los tratamientos, una incorrecta dosificación, el manejo de los efectos adversos, etc. Estos problemas pueden conducir a resultados negativos como son la infradosificación, la sobredosificación, la aparición de toxicidad y otros problemas relacionados con los medicamentos. Esta situación pone de manifiesto la necesidad de proporcionar al paciente y/o a sus cuidadores información precisa y actualizada que garantice una comprensión adecuada del tratamiento.

Dado el gran volumen de información que recibe el paciente al inicio de un ensayo clínico, el farmacéutico podría desempeñar un papel fundamental facilitando al paciente la síntesis y comprensión del tratamiento y detectando y resolviendo problemas relacionados con su tratamiento farmacológico.

El objetivo de este estudio es desarrollar un programa de Atención Farmacéutica que permita detectar y resolver problemas relacionados con la medicación y mejorar la adherencia al tratamiento y el conocimiento que tienen los pacientes de sus medicamentos.

Para ello, los farmacéuticos del Área de Ensayos Clínicos le realizarán una entrevista en el momento en el que usted vaya a recoger medicación. Se le preguntará sobre su situación clínica y sus tratamientos con medicamentos. Puede ser incluido en el grupo de intervención, en el que se le proporcionará información verbal detallada sobre la medicación y una hoja que contemple estos aspectos; o en el grupo control, en el que recibirá información de acuerdo al procedimiento habitual del área.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el equipo investigador, responsable de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con usted y con su Historia Clínica.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Los resultados de este estudio se utilizarán exclusivamente para fines científicos.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el equipo investigador del estudio en el Servicio de Farmacia (teléfono 91 336 80 00 extensión 7909 horario de 08:00 a 15:00). Así mismo, si tiene dudas respecto a sus derechos, puede dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del Hospital.

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Atención farmacéutica a pacientes Onco-Hematológicos incluidos en ensayos clínicos

Berta Montero Pastor. Proyecto de Tesis doctoral. Octubre 2013

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**Título del estudio: Atención Farmacéutica a pacientes Onco-Hematológicos incluidos en un Ensayo Clínico.****Código del protocolo:****Promotor:**

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

_____(nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

FECHA:

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL/TESTIGO

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

ANEXO 4: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS GENERALES

Código paciente	
Edad	
Sexo	
Servicio	
Diagnóstico	
Nº de líneas previas	
Participación previa en otro EC	
Inicio en el momento de la inclusión	SI NO

VISITAS	INICIAL	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FECHA										
EVALUACIÓN CPM (ANEXO II)										
MORISKY-GREEN (ANEXO III)										
PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO (ANEXO IV)										
PRM DETECTADOS										
RNM DETECTADOS										
INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS										
INFORMACIÓN VERBAL										
INFORMACIÓN ESCRITA										
CALIDAD PERCIBIDA(ANEXO V)										

Evaluación CPM, MORISKY-GREEN, Perfil farmacoterapéutico, Información verbal, información escrita y calidad percibida: completar con "SI" si se ha realizado el cuestionario y con "NO" si no se ha realizado.

PRM, RNM e Intervenciones Farmacéuticas: completar con el número de PRM y RNM detectados e intervenciones farmacéuticas realizadas.

ANEXO 5: CUESTIONARIO DE CONOCIMIENTO DEL PACIENTE DE SUS MEDICAMENTOS

Código paciente:	
Fecha:	
Visita:	

CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO		COINOCÉ	
¿Para qué tiene que tomar/utilizar este medicamento?		SÍ	NO
¿Qué cantidad debe tomar/utilizar de este medicamento?		SÍ	NO
¿Cada cuánto tiene que tomar/utilizar este medicamento?		SÍ	NO
¿Hasta cuándo tiene que tomar/utilizar este medicamento?		SÍ	NO
¿Cómo debe tomar/utilizar este medicamento?		SÍ	NO
¿Ha de tener alguna precaución cuando toma/utiliza este medicamento?		SÍ	NO
¿Qué efectos adversos conoce usted de este medicamento?		SÍ	NO
¿Ante qué problema de salud o situación especial no debe tomar/utilizar este medicamento?		SÍ	NO
¿Sabe cómo evalúa su médico el efecto del medicamento?		SÍ	NO
¿Qué medicamentos o alimentos debe evitar tomar mientras use este medicamento?		SÍ	NO
¿Cómo debe conservar su medicamento?		SÍ	NO

VALORACIÓN GLOBAL CPM:	_____
---------------------------	-------

ANEXO 7: FORMULARIO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Código paciente:	
Fecha:	
Visita:	

Test de Morisky-Green:

	SÍ	NO
1) ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?	SÍ	NO
2) ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	SÍ	NO
3) Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?	SÍ	NO
4) Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	SÍ	NO
Adherencia: respuestas NO/SI/NO/NO		
		¿ADHERENTE?
		SÍ NO

Recuento de la medicación:

Medicación dispensada	
Medicación devuelta	
Adherencia (%)	

Clasificación del paciente:

Adherente No adherente

ANEXO 8: CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE

Fecha:						
Marque del 1 al 5 el número que más se identifique con su opinión (1: Muy en desacuerdo, 2: en desacuerdo, 3: no estoy seguro, 4: de acuerdo, 5: muy de acuerdo)						
CALIDAD PERCIBIDA						
En cuanto a la zona y al proceso de dispensación	La sala de espera es adecuada	1	2	3	4	5
	La zona de dispensación es de fácil acceso	1	2	3	4	5
	La temperatura es adecuada	1	2	3	4	5
	El horario de atención al público es suficiente	1	2	3	4	5
	El tiempo que se tarda en atenderle es el necesario	1	2	3	4	5
Respecto a las habilidades del personal	Las condiciones de confidencialidad mientras se le dispensa su medicación son buenas	1	2	3	4	5
	El farmacéutico es siempre agradable conmigo	1	2	3	4	5
	Si tengo alguna duda con mi medicación, el farmacéutico está siempre dispuesto a ayudarme	1	2	3	4	5
	El farmacéutico me dedica todo el tiempo que necesito	1	2	3	4	5
	El farmacéutico está dispuesto a contestar a mis preguntas	1	2	3	4	5
En cuanto a la confianza y la ayuda a los pacientes	Confío en el farmacéutico y en su profesionalidad	1	2	3	4	5
	Cuando hablo con el farmacéutico me siento mejor	1	2	3	4	5
	El farmacéutico me pregunta si obtengo los mejores resultados con mi medicación	1	2	3	4	5
	El farmacéutico soluciona las necesidades relacionadas con mi tratamiento	1	2	3	4	5
	El farmacéutico me dice cómo debo tomar mi medicación	1	2	3	4	5
Respecto a las explicaciones y la evaluación de mi estado de salud	El farmacéutico me explica la acción y los efectos de mi medicación	1	2	3	4	5
	Si tengo algún problema, puedo comentarlo con el farmacéutico	1	2	3	4	5
	El farmacéutico me avisa de los efectos adversos de mi medicación	1	2	3	4	5
	El farmacéutico me pregunta sobre los cambios en mi estado de salud desde la última visita	1	2	3	4	5
	Estoy satisfecho con la atención que recibo del servicio de farmacia	1	2	3	4	5
Satisfacción general	Hay aspectos del servicio de farmacia que se podrían mejorar	1	2	3	4	5
	La atención farmacéutica que recibo es excelente	1	2	3	4	5
	Puntuación global:	Índice de Satisfacción:				

ANEXO 9: EJEMPLO DE HOJA INFORMATIVA

Qué es

AFATINIB es un inhibidor irreversible de la tirosin-quinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR).

En este caso, se utilizará en el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado o metastásico.

AFATINIB se presenta como comprimidos recubiertos de color blanco de 20, 30 ó 40 mg.

Posibles efectos secundarios

Durante el tratamiento con AFATINIB, puede experimentar algún efecto adverso como:

- **Diarrea:** es muy importante prevenirla, evitando tomar alimentos que agraven la diarrea (alimentos especiados, ricos en grasas, verduras y frutas crudas, pan integral...) y combatiría precozmente manteniendo una hidratación adecuada, evitando alimentos que contengan lactosa (leche, derivados lácteos) y utilizando fármacos antidiarreicos (como loperamida) si aparece.
- **Exantema/acné:** para evitar su aparición se recomienda lavarse con agua tibia y usar jabones de pH neutro (pH 5), reducir la exposición solar, utilizar protector solar (FPS>30) y cremas hidratantes. Si aparece, su médico podrá indicarle que use cremas con corticoides o antibióticas o que tome antibiótico por vía oral para evitar que se infecte.
- **Mucositis/estomatitis:** es frecuente la aparición de pequeñas llagas en la mucosa oral. Para evitar su aparición se recomienda utilizar cepillos de dientes de cerdas muy suaves (infantiles), pasta de dientes infantil y usar colutorios sin alcohol (por ejemplo solución salina o bicarbonato). En caso de aparición, pueden utilizarse colutorios con Aloe Vera (como ALOCLAIR®) o con algún anestésico local (como lidocaína viscosa) para reducir la molestia y facilitar su cicatrización.
- **Paroniquia/infección del lecho ungueal:** pueden aparecer pequeñas heridas alrededor de las uñas con tendencia a infectarse. Para prevenir su aparición, se recomienda evitar un contacto prolongado con agua, cortarse las uñas rectas y no retirar las cutículas si se hace la manicura y mantener la piel limpia e hidratada.
- **Pérdida de apetito.**

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos o algún otro, comuníquese a su médico.

Cómo se toma

- La dosis habitual de AFATINIB es de un comprimido de 40 mg, aunque puede verse modificada según su tolerancia al tratamiento.
- AFATINIB debe tomarse en ayunas (**una hora antes o tres horas después de haber comido**) una vez al día, aproximadamente a la misma hora.
- Los comprimidos deben tragarse enteros, junto con un vaso de agua. NO deben partirse ni triturarse.
- Si tiene dificultades para tragar, puede disolver el comprimido (SIN triturarlo previamente) en 100 ml de agua (medio vaso aproximadamente) durante 15 minutos, removiendo el contenido del vaso de vez en cuando con una cucharilla. Después de tomarlo, debe aclarar el vaso con otros 100 ml de agua y tomarlos.
- Olvido de una dosis: si han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual de toma, tome la dosis olvidada. Si han transcurrido más de 12 horas, espere a la siguiente toma.
- Vómitos: si tras tomarse una dosis vomita, NO debe tomar otra dosis para compensar la dosis perdida.

Informe a su médico si está tomando:

<ul style="list-style-type: none"> Amiodarona Azitromicina Captopril Carbamazepina Carvedilol Ciclosporina Clarithromicina Conivaptan Diltiazem Dronedarona Eritromicina Felodipino Fenitoína Fenobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> Hierba de San Juan Itraconazol Ketoconazol Lopinavir Nelfinavir Quinidina Ranolazina Rifampicina Ritonavir Saquinavir Tacrolimus Ticagrelor Tipranavir Verapamilo
--	--

Posibles efectos secundarios

Durante el tratamiento con AFATINIB, puede experimentar algún efecto adverso como:

- **Diarrea:** es muy importante prevenirla, evitando tomar alimentos que agraven la diarrea (alimentos especiados, ricos en grasas, verduras y frutas crudas, pan integral...) y combatiría precozmente manteniendo una hidratación adecuada, evitando alimentos que contengan lactosa (leche, derivados lácteos) y utilizando fármacos antidiarreicos (como loperamida) si aparece.
- **Exantema/acné:** para evitar su aparición se recomienda lavarse con agua tibia y usar jabones de pH neutro (pH 5), reducir la exposición solar, utilizar protector solar (FPS>30) y cremas hidratantes. Si aparece, su médico podrá indicarle que use cremas con corticoides o antibióticas o que tome antibiótico por vía oral para evitar que se infecte.
- **Mucositis/estomatitis:** es frecuente la aparición de pequeñas llagas en la mucosa oral. Para evitar su aparición se recomienda utilizar cepillos de dientes de cerdas muy suaves (infantiles), pasta de dientes infantil y usar colutorios sin alcohol (por ejemplo solución salina o bicarbonato). En caso de aparición, pueden utilizarse colutorios con Aloe Vera (como ALOCLAIR®) o con algún anestésico local (como lidocaína viscosa) para reducir la molestia y facilitar su cicatrización.
- **Paroniquia/infección del lecho ungueal:** pueden aparecer pequeñas heridas alrededor de las uñas con tendencia a infectarse. Para prevenir su aparición, se recomienda evitar un contacto prolongado con agua, cortarse las uñas rectas y no retirar las cutículas si se hace la manicura y mantener la piel limpia e hidratada.
- **Pérdida de apetito.**

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos o algún otro, comuníquese a su médico.

Informe a su médico si está tomando:

<ul style="list-style-type: none"> Amiodarona Azitromicina Captopril Carbamazepina Carvedilol Ciclosporina Clarithromicina Conivaptan Diltiazem Dronedarona Eritromicina Felodipino Fenitoína Fenobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> Hierba de San Juan Itraconazol Ketoconazol Lopinavir Nelfinavir Quinidina Ranolazina Rifampicina Ritonavir Saquinavir Tacrolimus Ticagrelor Tipranavir Verapamilo
--	--

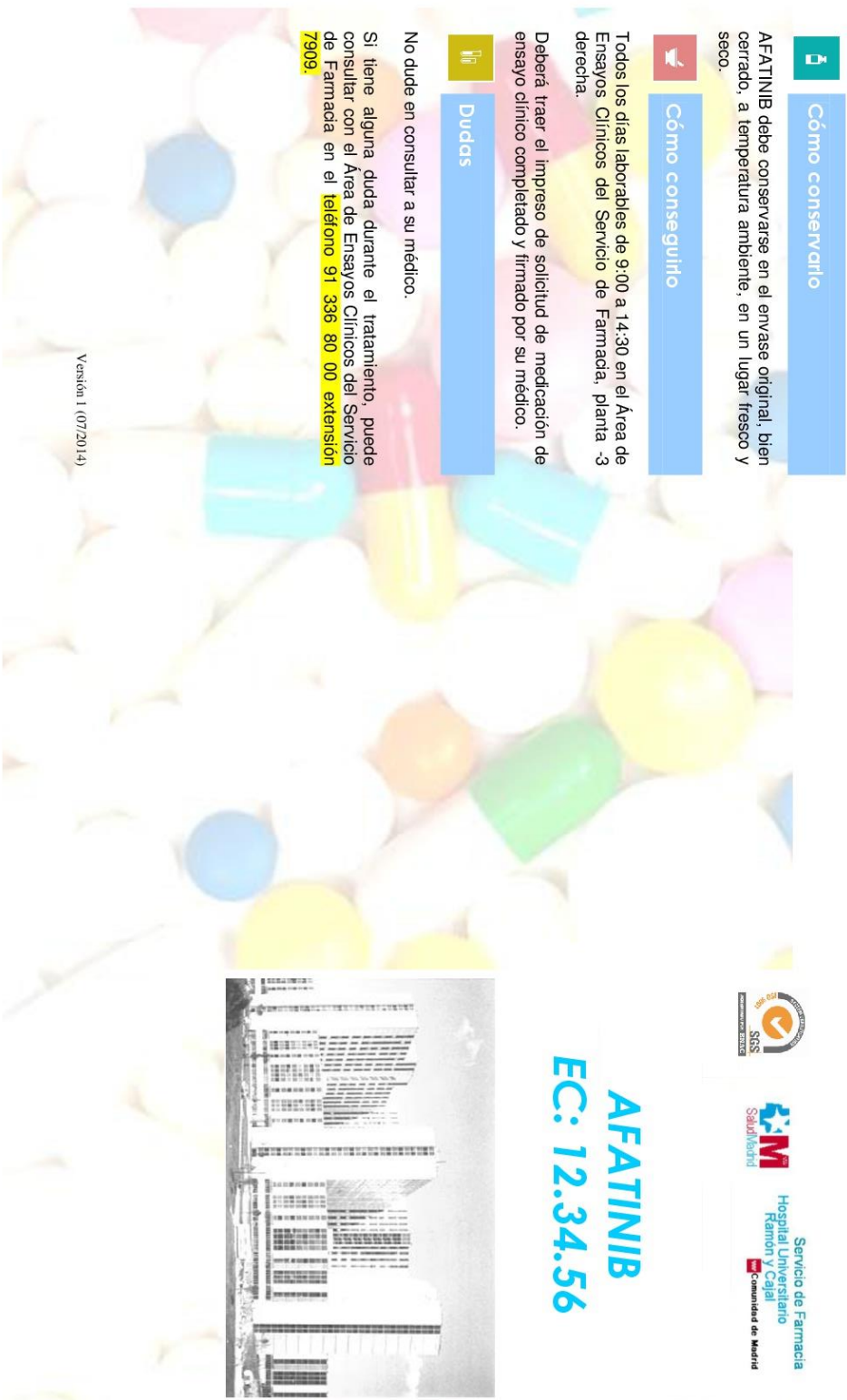
Precauciones

Embarazo: durante el tratamiento con AFATINIB, debe utilizar un doble método de anticoncepción.

Diarrea grave, descamación importante de la piel o erupción generalizada asociada con dolor, ulceración o descamación, empeoramiento repentino de los síntomas respiratorios (tos, disnea), fiebre mayor que 38°: debe acudir al Servicio de Urgencias de su hospital.

Si no conoce el nombre de estos principios activos, consulte a su médico o a su farmacéutico.

No tome ningún otro medicamento (incluido los no recetados) sin consultar antes a su médico, ya que podrían potenciarse o debilitarse los efectos.



Cómo conservarlo

AFATINIB debe conservarse en el envase original, bien cerrado, a temperatura ambiente, en un lugar fresco y seco.

Cómo conseguirlo

Todos los días laborables de 9:00 a 14:30 en el Área de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia, planta -3 derecha.



Deberá traer el Impreso de solicitud de medicación de ensayo clínico completado y firmado por su médico.

Dudas

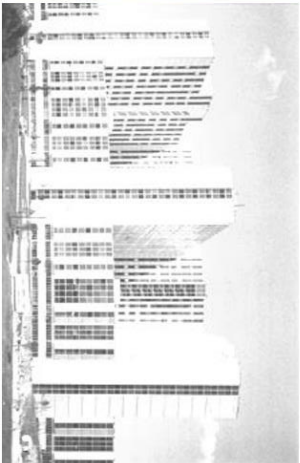
No dude en consultar a su médico.

Si tiene alguna duda durante el tratamiento, puede consultar con el Área de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia en el teléfono **91 336 80 00 extensión 7909.**

AFATINIB
EC: 12.34.56



Servicio de Farmacia
Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid



Versión 1 (07/2014)

BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

Abraham, I., Canais, L., Larriva, M., McBride, A., Diri, R., MacDonald, K. (2016). What does it take to provide cancer patients with comprehensive medication therapy management services for oral chemotherapy? *Expert Opin Drug Saf.* 15(4): 413-5.

AEMPS. (2016). *Memoria de actividades 2015*. Madrid. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2015.pdf>

Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. (2015). *Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos*. Boletín Oficial Del Estado, (307), 121923–121964. Recuperado de: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>

Aguilella, M. J. (2014). *Atención farmacéutica hospitalaria en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales*. Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.

Aisner, J. (2007). Overview of the changing paradigm in cancer treatment: Oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 64(9 Suppl 5): S4-7.

Akici, A., Kalaça, S., Uğurlu, M.Ü., Toklu, H.Z., İskender, E., Oktay, Ş. (2004). Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 13(12): 871-6.

Alés Martínez, J.E. (2001). *El ensayo clínico en Oncología*. En *El ensayo clínico en España* (pp. 149–160). Madrid (España). Farmaindustria.

Amado Guirado, E., Pujol Ribera, E., Pacheco Huergo, V., Borrás, J.M. (2011). Knowledge and adherence to antihypertensive therapy in primary care: results of a randomized trial. *Gac Sanit.* 25(1): 62-7.

American Cancer Society. (2016). *Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017*. American Cancer Society. Atlanta. Recuperado de: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>

American Society of Health-System Pharmacists. (2006). ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.*, 63(12): 1172–1191.

Arber, A., Odelius, A., Williams, P., Lemanska, A., Faithfull, S. (2017). Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 26(2): e12413

Armando, P., Uema, S., Solá, N. (2005). Valoración de la satisfacción de los pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*, 3(4): 205–212.

Aronson, J.K. (2007). Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 63(4): 383–4.

ASCO-ESMO. (2006). ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. *Ann Oncol*, 17(7): 1063–4.

Aurilio, G., Gori, S., Nolè, F., Pruneri, G., Coati, F., Torri, V., Collovà, E. (2016). Oral chemotherapy and patient perspective in solid tumors: a national survey by the Italian association of medical oncology. *Tumori*, 102(1), 108-13.

Avery, M., Williams, F., Ferrell, K.W., Hill, A.M. (2014). The importance of pharmacist providing patient education in Oncology. *J Pharm Pract*, 28(1): 26–30.

Baena, M., Fajardo, P., Martínez-Olmos, J., Martínez-Martínez, F., Moreno, P., Calleja, M., Faus, M. (2005). Cumplimiento, conocimiento y automedicación como factores asociados a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Ars Pharmaceutica*, 46(4): 365–81.

Baer, A.R., Good, M., Schapira, L. (2011). A New Look at Informed Consent for Cancer Clinical Trials. *J Oncol Pract*, 7(4): 267–70.

Banna, G.L., Collovà, E., Gebbia, V., Lipari, H., Giuffrida, P., Cavallaro, S., Ferrà, F. (2010). Anticancer oral therapy: Emerging related issues. *Cancer Treat Rev*, 36(8): 595–605.

Barefoot, J., Blecher, C.S. (2012). Keeping pace with oral chemotherapy. *J Oncol Pract*, 8(2): 71.

Bassan, F., Peter, F., Houbre, B., Brennstuhl, M.J., Costantini, M., Speyer, E., Tarquinio, C. (2014). Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 23(1): 22–35.

Bell, J.A.H., Balneaves, L.G. (2015). Cancer patient decision making related to clinical trial participation: an integrative review with implications for patients' relational autonomy. *Support Care Cancer*, 23(4): 1169–96.

Bergenmar, M., Johansson, H., Wilking, N. (2011). Levels of knowledge and perceived understanding among participants in cancer clinical trials - factors related to the informed consent procedure. *Clin Trials*, 8(1): 77–84.

Berger, N.A., Savvides, P., Koroukian, S.M., Kahana, E.F., Deimling, G.T., Rose, J.H., Miller, R.H. (2006). Cancer in the Elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 117: 147–56.

Bicas Rocha, K., Campos Vieira, N., Calleja, M.Á., & Faus, M.J. (2003). Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*, 1(2): 49–57.

Birner, A.M., Bedell, M.K., Avery, J.T., Ernstoff, M.S. (2006). Program to support safe administration of oral chemotherapy. *J Oncol Pract*, 2(1): 5–6.

Blower, P., de Wit, R., Goodin, S., Apro, M. (2005). Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 55(2): 117–42.

Borad, M.J., Curtis, K.K., Babiker, H.M., Benjamin, M., Tibes, R., Ramanathan, R.K., Von Hoff, D.D. (2012). The impact of concomitant medication use on patient eligibility for phase I cancer clinical trials. *J Cancer*, 3, 345–53.

- Bosch-Lenders, D., Maessen, D.W.H.A., Jelle Stoffers, H.E.J.H., André Knottnerus, J., Winkens, B., Van Den Akker, M. (2016). Factors associated with appropriate knowledge of the indications for prescribed drugs among Community-Dwelling older patients with polypharmacy. *Age Ageing*, 45(3): 402-8.
- Boucher, J., Lucca, J., Hooper, C., Pedulla, L., Berry, D.L. (2015). A structured nursing intervention to address oral chemotherapy adherence in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum*, 42(4): 383–9.
- Breccia, M., Colafigli, G., Molica, M., Alimena, G. (2016). Adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Drug Safety*, 15(4): 525–33.
- Brown, R.F., Butow, P.N., Ellis, P., Boyle, F., Tattersall, M.H.N. (2004). Seeking informed consent to cancer clinical trials: describing current practice. *Soc Sci Med*, 58(12): 2445–57.
- Bulsink, A., Imholz, AL., Brouwers, J.R., & Jansman, F.G. (2013). Characteristics of potential drug-related problems among oncology patients. *Int J Clin Pharm*, 35(3): 401–7.
- Burns, A. (2008). Medication therapy management in pharmacy practice: Core elements of an MTM service model (version 2.0). *J Am Pharm Assoc*, 48(3): 341–53.
- Calvo, M.V, Alós, M., Giráldez, J., Inaraja, M.T., Navarro, A., Nicolás, J. (2006). Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*, 30(2): 120–3.
- Campos Vieira, N., Bicas Rocha, K., Calleja Hernández, M.Á., Faus Dáder, M.J. (2004). Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp*, 28(4): 251–7.
- Carrington, C. (2015). Oral targeted therapy for cancer. *Aust Prescr*, 38(5): 171–6.
- Cartmell, K.B., Bonilha, H.S., Matson, T., Bryant, D.C., Zapka, J., Bentz, T.A., Alberg, A.J. (2016). Patient participation in cancer clinical trials: A pilot test of lay navigation. *Contemp Clin Trials Commun*, 15(3): 86–93.
- Cashman, J., Wright, J., Ring, A. (2010). The treatment of co-morbidities in older patients with metastatic cancer. *Support Care Cancer*, 18(5): 651–5.
- Cegala, D. J., Marinelli, T., Post, D. (2000). The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med*, 9(1): 57–64.
- Cehajic, I., Bergan, S., Bjordal, K. (2015). Pharmacist assessment of drug-related problems on an oncology ward. *Eur J Hosp Pharm*. Online First: 24 February 2015.
- Chan, A., Soh, D., Ko, Y., Huang, Y.C., Chiang, J. (2014). Characteristics of unplanned hospital admissions due to drug-related problems in cancer patients. *Support Care Cancer*, 22(7): 1875–81.
- Chau, I., Legge, S., Fumoleau, P. (2004). The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda®). *Eur J Oncol Nurs*, 8(S1): S41–53.

Chung, C., Collins, A., Cui, N. (2011). Development and implementation of an interdisciplinary oncology program in a community hospital. *Am J Health Syst Pharm*, 68(18): 1740–7.

Cipolle, R., Strand, L., Morley, P. (1998). *Pharmaceutical Care Practice*. New York. McGraw-Hill.

Clinea, C.M.J., Bjorck-Linneb, A.K., Israelssona, B.Y.A., Willenheimer, R.B., Erhardt, L.R. (1999). Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 1(2): 145–9.

Coleman, M. (2014). Patient empowerment in the management of chronic myeloid leukemia. *Clin J Oncol Nurs*, 18(2): E12-8.

Comité de Consenso. (2002). *Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos*. *Ars Pharmaceutica*, 43(3–4), 179–87.

Comité de Consenso. (2007). Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica*, 48(1):5–17.

Conde-Estévez, D., Salas, E., Albanell, J. (2013). Survey of oral chemotherapy safety and adherence practices of hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*, 35(6): 1236–44.

Coolbrandt, A., Heede, K. Van Den, Jans, E., Laenen, A., Verslype, C., Wildiers, H., Milisen, K. (2013). The Leuven Questionnaire on Patient Knowledge of Chemotherapy (L-PaKC): Instrument development and psychometric evaluation. *Eur J Oncol Nurs*, 17(4): 465–73.

Crippa Marques, P.A., Pierin, A.M.G. (2008). Factors that affect cancer patient compliance to oral anti-neoplastic therapy. *Acta Paul Enferm*, 21(2): 323–9.

Da Silva, T., Schenkel, E.P., Mengue, S.S. (2000). Nível de informação a respeito de medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais de hospital universitário. *Cad Saúde Pública*, 16(2): 449–55.

DaCosta DiBonaventura, M., Copher, R., Basurto, E., Faria, C., Lorenzo, R. (2014). Patient preferences and treatment adherence among women diagnosed with metastatic breast cancer. *Am Health Drug Benefits*, 7(7): 386–96.

Decker, V., Spoelstra, S., Miezio, E., Bremer, R., You, M., Given, C., Given, B. (2009). A pilot study of an automated voice response system and nursing intervention to monitor adherence to oral chemotherapy agents. *Cancer Nurs*, 32(6): E20–9.

Delgado Silveira, E. (1999). *Información de medicamentos al paciente anciano*. Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.

Delgado Silveira, E., Álvarez Díaz, A., Pérez Menéndez-Conde, C., Muñoz García, M., Cruz-Jentoft, A., Bermejo Vicedo, T. (2012). Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una Unidad de Agudos de Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 47(2): 49–54.

- Di Lorenzo, G., Porta, C., Bellmunt, J., Sternberg, C., Kirkali, Z., Staehler, M., Buonerba, C. (2011). Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol*, 59(4): 526–40.
- Díaz Gómez, E., Lázaro López, A., Horta Hernández, A. (2013). Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos. *Farm Hosp*, 37(4): 295–9.
- Dizon, D.S., Krilov, L., Cohen, E., Gangadhar, T., Ganz, P.A., Hensing, T.A., Masters, G. (2016). Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 34(9): 987–1011.
- Döhler, N., Krolow, L., Ringsdorf, S., Meier, K., Ko, Y. D., Kuhn, W., Jaehde, U. (2011). Task allocation in cancer medication management - Integrating the pharmacist. *Pat Educ Couns*, 83(3): 367–74.
- Ellitt, G.R., Brien, J.E., Asiani, P., Chen, T.F. (2009). Quality patient care and pharmacists' role in its continuity: A systematic review. *Ann Pharmacother*, 43(4): 677–91.
- Fernández-Ribeiro, F., Olivera-Fernández, R., Crespo-Diz, C. (2017). Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. *Farm Hosp*, 41(2): 204–21.
- Ferreiro, J., García, J.L., Barceló, R., Rubio, I. (2003). Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao*, 100(2): 69–74.
- FORO. (2006). Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: Conceptos. *Farmacéuticos*, 315: 28-9.
- FORO. (2008). *Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso*. Recuperado de: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/804/foro_at_farma.pdf
- Franks, T.J., Burton, D.L., Simpson, M.D. (2005). Patient medication knowledge and adherence to asthma pharmacotherapy: a pilot study in rural Australia. *Ther Clin Risk Manag*, 1(1): 33–8.
- Gandhi T.K., Bartel S.B., Shulman L.N., Verrier D., Burdick E., Cleary A., Rothschild J.M., Leape L.L., Bates D.W. (2005). Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer*, 104(11): 2477–83.
- García, V., Marquina, I., Olabarri, A., Miranda, G., Rubiera, G., Baena, M.I. (2012). Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farm Hosp*, 36(5): 157–62.
- García-Delgado, P., Gastelurrutia-Garralda, M.Á., Baena-Parejo, M.I., Fisac-Lozano, F., Martínez-Martínez, F. (2009). Validación de un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos. *Aten Primaria*, 41(12): 661–8.
- Gastelurrutia, M.A., Gil de San Vicente, O., Erauncetamurgil, O., Odriozola, I., Fernández-Llimós, F. (2006). Customers' expectations and satisfaction with a pharmacy not providing advanced cognitive services. *Pharm World Sci*, 28(6): 374–6.

GEDEFO. (2016). *Plan estratégico de Atención Farmacéutica al paciente Oncohematológico*. Recuperado de: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/plan estratgico 2020.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/plan%20estratgico%202020.pdf)

Goodin, S., Griffith, N., Chen, B., Chuk, K., Daouphars, M., Doreau, C., Meier, K. (2011). Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: Recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Practice*, 7(1): 7–12.

Goss, P.E., Ingle, J.N., Alés-Martínez, J.E., Cheung, A.M., Chlebowski, R.T., Wactawski-Wende, J., Richardson, H. (2011). Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*, 364(25): 2381–91.

Gramage, T. (2015). *Adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales*. Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.

Guénette, L., Moisan, J. (2011). Elderly people's knowledge of the purpose of their medicines. *Am J Geriatr Pharmacother*, 9(1): 49–57.

Gugliotta, G., Castagnetti, F., Fogli, M., Cavo, M., Bacarani, M., Rosti, G. (2013). Impact of comorbidities on the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine-kinase inhibitors. *Expert Rev Hematol*, 6(5): 563–74.

Guyton, A.C., Hall, J.E. (2008). *Tratado de fisiología humana*. (12th ed.). New York. Elsevier, Ed.

Halfdanarson, T.R., Jatoi, A. (2010). Oral cancer chemotherapy: The critical interplay between patient education and patient safety. *Curr Oncol Rep*, 12(4): 247–52.

Hanigan, M.H., Cruz, B.L. Dela, Thompson, D.M., Farmer, K.C., Medina, P.J. (2008). Use of prescription and non-prescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy; questionnaire validation. *J Oncol Pharm Pract*, 14(3): 123–30.

Hartigan, K. (2003). Patient Education : The Cornerstone of Successful Oral Chemotherapy Treatment. *Clin J Oncol Nurs*, 7(56): S21–4.

Hartmann, J.T., Haap, M., Kopp, H.G., Lipp, H.P. (2009). Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab*, 10(5): 470–81.

Hepler, C., Linda, M.S. (1990). Opportunities and Responsibilites in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm*, 47(3): 533–42.

Hirsh, V. (2011). Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*, 18(3): 126–38.

Huang, Y.M., Wang, H.P., Yang, Y.H. K., Lin, S.J., Lin, H.W., Chen, C.S., Wu, F.L. L. (2006). Effects of a National Health Education Program on the Medication Knowledge of the Public in Taiwan. *Ann Pharmacother*, 40(1): 102–8.

Ibarra Barrueta, O. (2014). Aspectos metodológicos de la adherencia terapéutica. IV Jornada de Excelencia en Farmacia Hospitalaria: La adherencia, nuevo paradigma en la relación farmacéutico-paciente. Madrid.

- Illana, F. (2003). EDITORIALES *La organización centrada en la satisfacción del paciente*. *Rev Calid Asist*, 18(5): 259–260.
- IMS Institute for Healthcare Informatics. (2016). Global Oncology Trend Report: A review of 2015 and outlook to 2020. Parsippany. Recuperado de: <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/06/IMS-Institute-Global-Oncology-Report-05.31.16.pdf>
- Izquierdo García, E., Fernández Ferreiro, A., Campo Angora, M., Ferrari Piquero, J. M., Herreros de Tejada, A. (2011). Satisfacción percibida por los pacientes y por el personal auxiliar de farmacia del área de atención a pacientes externos como método de mejora de la calidad. Satisfaction Perceived by Outpatients and Pharmacy Auxiliaries in a Hospital Pharmacy Department, as a Method of Improving Quality. *Rev Calid Asist*, 26(3): 161–7.
- Jensen, L.H., Osterlind, K., Rytter, C. (2008). Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer*, 62(1): 85–91.
- Jiménez Torres, V. (2009). La Seguridad del Paciente Oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. Monografías de la Fundación José Casares Gil. Recuperado de: <http://93.189.33.183/index.php/funda/article/view/951/939>
- Jovell, A., Navarro Rubio, M., Fernández Maldonado, L., Blancafort, S. (2006). Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria*, 38(3): 234–7.
- Kahn, K.L., Adams, J.L., Epstein, A.M. (2007). Patient Centered Experiences in Breast Cancer. *Medical Care*, 45(5): 17–21.
- Kapoor, J., Agrawal, N., Ahmed, R., Sharma, S.K., Gupta, A., Bhurani, D. (2015). Factors influencing adherence to imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients: a cross-sectional study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 7(1): e2015013.
- Kessels, R.P.C. (2003). Patients' memory for medical information. *J R Soc Med*, 96(5): 219–22.
- Kirk, M.C., Hudis, C.a. (2008). Insight into barriers against optimal adherence to oral hormonal therapy in women with breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 8(2): 155–61.
- Koch, K.M., Reddy, N.J., Cohen, R.B., Lewis, N.L., Whitehead, B., Mackay, K., Lewis, L.D. (2009). Effects of Food on the Relative Bioavailability of Lapatinib in Cancer Patients. *J Clin Oncol*, 27(8): 1191–6.
- Koselke, E.A., Marini, B.L., Kraft, S.L., Walker, S.C., Allore, D.D., Mackler, E.R. (2015). Implementation of and Satisfaction with an Outpatient Oral Anticancer Therapy Program. *J Hematol Oncol Pharm*, 5(3): 62–8.
- Lam, M.S.H., Cheung, N. (2015). Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract*, 22(6): 741–8.
- Lau, P.M., Stewart, K., Dooley, M. (2004). The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer*, 12(9): 626–33.

- Leal Hernández, M., Abellán Alemán, J., Casa Pina, M.T., Martínez Crespo, J. (2004). Paciente polimedcado: ¿conoce la posología de la medicación?, ¿afirma tomarla correctamente? *Aten Primaria*, 33(8): 451–6.
- Lee, W.J., Lee, J. L., Chang, S.E., Lee, M.W., Kang, Y. K., Choi, J. H., Koh, J. K. (2009). Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol*, 161(5): 1045–51.
- Lees, J., Chan, A. (2011). Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol*, 12(13): 1249–57.
- Li, E., Schleif, R., Edelen, B. (2013). Hospital management of outpatient oncology treatment decisions: A survey to identify strategies and concerns. *J Oncol Pract*, 9(E5): E248–54.
- Liekweg, A., Westfeld, M., Braun, M., Zivanovic, O., Schink, T., Kuhn, W., Jaehde, U. (2012). Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer*, 20(11): 2669–77.
- Ma, C.S.J. (2014). Role of pharmacists in optimizing the use of anticancer drugs in the clinical setting. *Integr Pharm Res Pract*, 2014(3): 11–24.
- Maggiore, R.J., Gross, C.P., Hurria, A. (2010). Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *Oncologist*, 15(5): 507–22.
- Mancini, R.S., Wilson, D. (2012). A Pharmacist-managed oral chemotherapy program. *Oncology Issues*, January/February: 28–31.
- Marin, D., Bazeos, A., Mahon, F. X., Eliasson, L., Milojkovic, D., Bua, M., Khorashad, J.S. (2010). Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *J Clin Oncol*, 28(14): 2381–8.
- Márquez-Peiró, J.F., Pérez-Peiró, C. (2008). Evaluación de la satisfacción y de la insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp*, 32(2): 71–6.
- Marrero-Álvarez, P., Ruiz-Ramos, J., Megías-Vericat, J.E., Tordera-Baviera, M., Poveda-Andrés, J. L. (2013). Evaluación de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado en ensayos clínicos. *Rev Calid Asist*, 28(3): 139–44.
- Masters, G.A., Krilov, L., Bailey, H.H., Brose, M.S., Burstein, H., Diller, L.R., Patel, J.D. (2015). Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 33(7): 786–809.
- Mathes, T., Antoine, S.L., Pieper, D., Eikermann, M. (2014). Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 40(1): 102–8.
- Mathes, T., Pieper, D., Antoine, S.L., Eikermann, M. (2014). Adherence influencing factors in patients taking oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Epidemiol*, 38(3): 214–26.

- Matsui, D. (2009). Strategies to measure and improve patient adherence in clinical trials. *Pharm Med*, 23(5): 289–97.
- Mayer, E.L., Partridge, A.H., Harris, L.N., Gelman, R.S., Schumer, S.T., Burstein, H.J., Winer, E.P. (2009). Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 117(3): 615–23.
- McCorkle, R., Ercolano, E., Lazenby, M., Schulman-Green, D., Schilling, L.S., Lorig, K., Wagner, E.H. (2011). Self-Management: Enabling and empowering patients living with cancer as a chronic illness. *CA Cancer J Clin*, 61(1): 50–62.
- McCune, J.S., Hatfield, A.J., Blackburn, A.A.R., Leith, P.O., Livingston, R.B., Ellis, G.K. (2004). Potential of chemotherapy--herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer*, 12(6): 454–62.
- McGahey, K.E., Weiss, G.J. (2017). Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *Am J Health Syst Pharm.*, 74(8): 580 LP-586.
- McKee, M., Frei, B. L., Garcia, A., Fike, D., Soefje, S. A. (2011). Impact of clinical pharmacy services on patients in an outpatient chemotherapy academic clinic. *J Oncol Pharm Pract*, 17(4): 387–94.
- McNamara, E., Redoutey, L., Mackler, E., Severson, J. A., Petersen, L., Mahmood, T. (2016). Improving Oral Oncolytic Patient Self-Management. *J Oncol Pract*, 12(9): e864–9.
- Mills, E.J., Seely, D., Rachlis, B., Griffith, L., Wu, P., Wilson, K., Wright, J.R. (2006). Barriers to participation in clinical trials of cancer: a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors. *Lancet Oncol*, 7(2): 141–8.
- Molassiotis, A., Fernandez-Ortega, P., Pud, D., Ozden, G., Scott, J. A., Panteli, V., Patiraki, E. (2005). Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*, 16(4): 655–63.
- Montero, A., Feal, B., Calvín, M., Margusino, L., Hurtado, J. L., Vázquez, I., Martín, I. (2006). Calidad percibida por los pacientes externos en la consulta de atención farmacéutica del servicio de farmacia. *Farm Hosp*, 30(2): 105–11.
- Moorcraft, S. Y., Marriott, C., Peckitt, C., Cunningham, D., Chau, I., Starling, N., Rao, S. (2016). Patients' willingness to participate in clinical trials and their views on aspects of cancer research: results of a prospective patient survey. *Trials*, 17: 17.
- Morgan, K. P., Muluneh, B., Deal, A. M., Amerine, L. B. (2017). Impact of an integrated oral chemotherapy program on patient adherence. *J Oncol Pharm Pract*, Online first: 1078155217703792.
- Moss, A., Won, K., & Weber, L. (2012). Medication Therapy Management in the Outpatient Cancer Center. *J Hematol Oncol Pharm*, 2(3): 103.
- National Cancer Institute. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0 (fecha de acceso 26/12/2016). Disponible en: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

- Neuss, M. N., Polovich, M., McNiff, K., Esper, P., Gilmore, T. R., LeFebvre, K. B., Jacobson, J. O. (2013). 2013 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards Including Standards for the Safe Administration and Management of Oral Chemotherapy. *J Oncol Pract*, 9(52): S5–13.
- Nkansah, N., Mostovetsky, O., Yu, C., Chheng, T., Beney, J., Bond, C. M., Bero, L. (2010). Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns (review). *The Cochrane Library* 2011; 1.
- Noens, L., Van Lierde, M. A., De Bock, R., Verhoef, G., Zachée, P., Berneman, Z., Abraham, I. (2009). Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: The ADAGIO study. *Blood*, 113(22): 5401–11.
- Nunes, V., Neilson, J., O'Flynn, N., N, C., Kuntze, S., Smithson, H., Steel, J. (2009). Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. (Royal College of General Practitioners, Ed.). London. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/evidence/full-guideline-242062957>
- Oakley, C., Crowe, M., & Johnson, M. (2010). *Introducing the United Kingdom Oncology Nursing Society's (UKONS) Position Statement on Oral Chemotherapy. Eur J Cancer Care*, 19(S1): S1–4.
- Olivera-Fernandez, R., Fernandez-Ribeiro, F., Pineiro-Corrales, G., Crespo-Diz, C. (2014). Adherence to oral antineoplastic therapy. *Farm Hosp* 38(6): 475–81.
- Organización Mundial de la Salud. (2004). *Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción*. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18722&Itemid=
- Organización Mundial de la Salud. (2012). *GLOBOCAN*. (Fecha de acceso 26/12/2016). Recuperado de: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *OMS | Cáncer*. (Fecha de acceso: 01/02/2017). Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/#.WN6WO3Mirt4.mendeley&title=Cáncer&description=El> cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos.
- Panel de Consenso. (1999). *Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Pharm Care*, 1(2): 107–12.
- Partridge, A. H., Archer, L., Kornblith, A. B., Gralow, J., Grenier, D., Perez, E., Muss, H. (2010). Adherence and Persistence With Oral Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Early-Stage Breast Cancer in CALGB 49907: Adherence Companion Study 60104. *J Clin Oncol*, 28(14): 2418–22.
- Partridge, A. H., Avorn, J., Wang, P. S., Winer, E. P. (2002). Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. *JNCI: J Natl Cancer Inst*, 94(9): 652–61.

- Patel, J. M., Holle, L. M., Clement, J. M., Bunz, T., Niemann, C., Chamberlin, K. W. (2015). Impact of a pharmacist-led oral chemotherapy-monitoring program in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract*, 22(6): 777–83.
- Patel, K., Foster, N. R., Farrell, A., Le-Lindqwister, N. A., Mathew, J., Costello, B., Jatoi, A. (2013). Oral Cancer Chemotherapy Adherence and Adherence Assessment Tools: a Report from North Central Cancer Group Trial N0747 and a Systematic Review of the Literature. *J Cancer Educ*, 28(4): 770–6.
- Pérez Menéndez-Conde, C., Bermejo Vicedo, T., Delgado Silveira, E., Carretero Accame, E. (2011). Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp*, 35(5): 236–43.
- Pfeiffer, P., Mortensen, J. P., Bjerregaard, B., Eckhoff, L., Schønnemann, K., Sandberg, E., Jakobsen, A. (2017). Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: A randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 42(16): 2738–43.
- Plataforma Tecnológica Española Medicamentos Innovadores. (2009). *Plataforma Tecnológica Española Medicamentos Innovadores*. (Fecha de acceso: 26/12/2016). Recuperado de: <http://medicamentos-innovadores.org/es>
- Plataforma Tecnológica Española Medicamentos Innovadores. (2016). *XXI Informe Best*. Recuperado de: [http://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Español/Informe BEST/Informes semestrales/2014/Resultados BDMetrics 21 publicacion.pdf](http://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Español/Informe_BEST/Informes semestrales/2014/Resultados BDMetrics 21 publicacion.pdf)
- Popa, M. A., Wallace, K. J., Brunello, A., Extermann, M., Balducci, L. (2014). Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*, 5(3): 307–14.
- Pujal Herranz, M. (2016). Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment? *Farm Hosp*, 40(5): 436–46.
- Puts, M. T. E., Costa-Lima, B., Monette, J., Girre, V., Wolfson, C., Batist, G., Bergman, H. (2009). Medication Problems in Older, Newly Diagnosed Cancer Patients in Canada: How Common are They? *Drugs Aging*, 26(6): 519–36.
- Puts, M. T. E., Monette, J., Girre, V., Costa-Lima, B., Wolfson, C., Batist, G., Bergman, H. (2010). Potential medication problems in older newly diagnosed cancer patients in Canada during cancer treatment: a prospective pilot cohort study. *Drugs Aging*, 27(7): 559–72.
- Puts, Tu, H. A., Tourangeau, A., Howell, D., Fitch, M., Springall, E., Alibhai, S. M. H. (2014). Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, 25(3): 564–77.
- Rahman, S., Majumder, M. A. A., Shaban, S. F., Rahman, N., Ahmed, M., Abdulrahman, K. Bin, D'Souza, U. J. A. (2011). Physician participation in clinical research and trials: issues and approaches. *Adv Med Educ Pract*, 2: 85–93.
- Ribed, A., Romero-Jiménez, R. M., Escudero-Vilaplana, V., Iglesias-Peinado, I., Herranz-Alonso, A., Codina, C., Sanjurjo-Sáez, M. (2016a). Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*, 38(2): 280–8.

- Ribed, A., Escudero-Vilaplana, V., Romero-Jimenez, R. M., Iglesias-Peinado, I., Herranz-Alonso, A., Sanjurjo-Saez, M. (2016b). Guiding pharmacist clinical interviews: a safety tool to support the education of patients treated with oral antineoplastic agents. *Expert Opin Drug Saf*, 15(4): 427–35.
- Rittenberg, C. N. (2012). Meeting educational needs and enhancing adherence of patients receiving oral cancer agents through use of the MASCC oral agent teaching tool? *Eur Oncol Haematol*, 8(2): 97–100.
- Riu, G., Gaba, L., Victoria, I., Molas, G., do Pazo, F., Gómez, B., Vidal, L. (2016). Implementation of a pharmaceutical care programme for patients receiving new molecular-targeted agents in a clinical trial unit. *Eur J Cancer Care (Engl)*, Online first: 20 January 2016.
- Rodríguez Chamorro, M. Á., García-Jiménez, E., Amariles, P., Rodríguez Chamorro, A., Faus, M. (2008). Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*, 40(8): 413–7.
- Rodríguez Miguel, A., de Abajo, F. J. (n.d.). Orientaciones para la realización de una hoja de información y consentimiento informado para los sujetos en estudios de investigación. Alcalá de Henares. Recuperado de: [https://portal.uah.es/portal/page/portal/investigacion/area/comite_etica/documentos/Orientaciones Comit%20-%20HUPA.pdf](https://portal.uah.es/portal/page/portal/investigacion/area/comite_etica/documentos/Orientaciones%20Comit%C9tica%20-%20HUPA.pdf)
- Ros, I., Guañabens, N., Codina, C., Peris, P., Roca, M., Monegal, A., Muñoz-Gomez, M. (2002). Análisis preliminar de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Comparación de distintos métodos de evaluación. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*, 11(3): 92–6.
- Ruddy, K., Mayer, E., Partridge, A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*, 59(1): 56–66.
- Ruder, A. D., Smith, D. L., Madsen, M. T., Kass, F. H. (2011). Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? *J Oncol Pharm Pract*, 17(4): 425–32.
- Sabater Hernández, D., Fernández Llimos, F., Faus Dáder, M. J. (2005). Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up. *Seg Farmacoter*, 3(2): 90–7.
- Sabater Hernández, D., Silva Castro, M. M., & Faus Dáder, M. J. (2007). *Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. GIAF-UGR. Tercera edición. Granada.
- Salmerón Rubio, J., García-Delgado, P., Iglésias-Ferreira, P., Mateus-Santos, H., Martínez-Martínez, F. (2015). Measurement of patients' knowledge of their medication in community pharmacies in Portugal. *Cien Saude Colet*, 20(1): 219-28.
- Santhosh, S., Kumar, P., Ramprasad, V., Chaudhuri, A. (2015). Evolution of targeted therapies in cancer: opportunities and challenges in the clinic. *Future Oncol*, 11(2): 279–93.
- Santoleri, F., Sorice, P., Lasala, R., Rizzo, R. C., Costantini, A. (2013). Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PLoS One*, 8(2): e56813.

- Santos-Pérez, M. I., García-Rodicio, S., Abajo del Álamo, C. (2012). Conocimiento de los tratamientos en pacientes hospitalarios: herramienta necesaria para la seguridad asistencial. *Rev Calid Asist*, 27(5): 270–4.
- Sarfati, D., Koczwara, B., & Jackson, C. (2016). The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*, 66(4): 337–50.
- Scandurra, G., Aiello, R. A., Ali, M., Taibi, E., Sanò, M. V., Todaro, F. M., Caruso, M. (2012). Appropriate management of cutaneous adverse events maximizes compliance with sorafenib treatment: a single-center experience. *Future Oncol*, 8(5): 609–15.
- Schneider, S. M., Hess, K., Gosselin, T. (2011). Interventions to promote adherence with oral agents. *Semi Oncol Nurs*, 27(2): 133–41.
- Schwappach, D. L. B., Wernli, M. (2010). Medication errors in chemotherapy: incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care*, 19(3): 285–92.
- Sedjo, R. L., Devine, S. (2011). Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 125(1), 191–200.
- Segal, E. M., Flood, M. R., Mancini, R. S., Whiteman, R. T., Friedt, G. A., Kramer, A. R., Hofstetter, M. A. (2014). Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature. *J Oncol Pract*, 10(4): e255–268.
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2015). *Cuidados continuos: cuidados de soporte y paliación*. (Fecha de acceso: 26/12/2016). Recuperado de: <http://www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/cuidados-de-soporte>
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2016). *Las cifras del cáncer en España 2016*. (Fecha de acceso: 26/12/2016). Recuperado de: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
- Shah, S., Dowell, J., Greene, S. (2006). Evaluation of Clinical Pharmacy Services in a Hematology/Oncology Outpatient Setting. *Ann Pharmacother*, 40(9): 1527–33.
- Simons, S., Ringsdorf, S., Braun, M., Mey, U. J., Schwindt, P. F., Ko, Y. D., Jaehde, U. (2011). Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*, 19(7): 1009–18.
- Sokol, K. C., Knudsen, J. F., Li, M. M. (2007). Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther*, 32(2): 169–75.
- Spoelstra, S. L., Given, B. a, Given, C. W., Grant, M., Sikorskii, A., You, M., Decker, V. (2013). An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. *Cancer Nurs*, 36(1): 18–28.

Strand, L. M., Morley, P. C., Cipolle, R. J., Ramsey, R., Lamsam, G. D. (1990). Drug-related problems: their structure and function. *DICP. Ann Pharmacother*, 24(11): 1093–7.

Taylor, J. A., Winter, L., Geyer, L. J., Hawkins, D. S. (2006). Oral outpatient chemotherapy medication errors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 107(6): 1400–6.

Timmers, L., Boons, C. C. L. M., Kropff, F., van de Ven, P. M., Swart, E. L., Smit, E. F., Hugtenburg, J. G. (2014). Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol*, 53(2): 259–67.

Tordera, M. (2010). *Encuesta sobre la situación de las Unidades de Ensayos Clínicos de los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles*. En *Reunión del grupo de trabajo de EECC de la SEFH*. 55 Congreso SEFH. Madrid. Recuperado de:
http://gruposdetrabajo.sefh.es/eecc/index.php?option=com_content&view=article&id=8&Itemid=31

Torres, R. A., López, A. M., Blasco, J. B., Gracia, J. F. N., Ruiz, A. N., Delgado, M. G. (2006). Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp* 30(2): 99–104.

Traverso, M. L., & MacKeigan, L. D. (2005). Instruments for Measuring Patient Satisfaction with Pharmacy Services in the Spanish Language. *Pharm World Sci*, 27(4): 281–4.

Twelves, C., Gollins, S., Grieve, R., Samuel, L. (2006). A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*, 17(2): 239–45.

Van Leeuwen, R. W. F., van Gelder, T., Mathijssen, R. H. J., Jansman, F. G. A. (2014). Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: A clinical perspective. *Lancet Oncol*, 15(8): e315–e326.

Verbrugghe, M., Verhaeghe, S., Lauwaert, K., Beeckman, D., Van Hecke, A. (2013). Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 39(6): 610–21.

Vidall, C. (2010). Providing community oral chemotherapy services. *Eur J Cancer Care*, 19: 29–34.

Viele, C. S. (2007). Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *Am J Health Syst Pharm*, 64(9-55): S25-32.

Walsh, K. E., Dodd, K. S., Seetharaman, K., Roblin, D. W., Herrinton, L. J., Von Worley, A., Gurwitz, J. H. (2009). Medication Errors Among Adults and Children With Cancer in the Outpatient Setting. *J Clin Oncol*, 27(6): 891–6.

Wang, Y., Wu, H., Xu, F. (2015). Impact of clinical pharmacy services on KAP and QOL in Cancer Patients: A single-center experience. *BioMed Research International*, 2015, no pagination. Recuperado de:
<http://www.hindawi.com/journals/biomed/%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20151037766>

-
- Weingart, S. N., Brown, E., Bach, P. B., Eng, K., Johnson, S. A., Kuzel, T. M., Walters, R. S. (2008). NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*,₆(53): S1-14.
- Weingart, S. N., Flug, J., Brouillard, D., Morway, L., Partridge, A., Bartel, S., Connor, M. (2007). Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ* 334(7590): 407.
- Weingart, S. N., Spencer, J., Buia, S., Duncombe, D., Singh, P., Gadkari, M., Connor, M. (2011). Medication Safety of Five Oral Chemotherapies: A Proactive Risk Assessment. *J Oncol Pract*, 7(1): 2–6.
- Weingart, S. N., Toro, J., Spencer, J., Duncombe, D., Gross, A., Bartel, S., Connor, M. (2010). Medication errors involving oral chemotherapy. *Cancer*, 116(10): 2465-64.
- Werneke, U., Earl, J., Seydel, C., Horn, O., Crichton, P., Fannon, D. (2004). Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *British Journal of Cancer*, 90(2): 408–13.
- Widakowich, C., de Castro, G., de Azambuja, E., Dinh, P., Awada, A. (2007). Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. *Oncologist*, 12(12): 1443–55.
- Winkeljohn, D. L. (2007). Oral chemotherapy medications: the need for a nurse's touch. *Clin J Oncol Nurs*, 11(6): 793–6.
- Winterhalder, R., Hoesli, P., Delmore, G., Pederiva, S., Bressoud, A., Hermann, F., von Moos, R. (2011). Self-Reported Compliance with Capecitabine: Findings from a Prospective Cohort Analysis. *Oncology*, 80(1–2): 29–33.
- Wood, L. (2012). A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs*, 16(4): 432–8.
- World Medical Association. (2013). World medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20): 2191–4.
- Yeoh, T.T., Si, P., Chew, L. (2013). The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer*, 21(5): 1287–93.