

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

Adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Teresa Gramage Caro

Directores

Teresa Bermejo Vicedo
Eva Delgado Silveira
Juana Benedí González

Madrid, 2016



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

Teresa Gramage Caro

Directoras

Teresa Bermejo Vicedo

Eva Delgado Silveira

Juana Benedí González

TESIS DOCTORAL

Madrid, 2015



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON
ANTINEOPLÁSICOS ORALES**

Memoria que presenta

TERESA GRAMAGE CARO

para optar al Grado de Doctor en Farmacia

Directoras

Teresa Bermejo Vicedo

Eva Delgado Silveira

Juana Benedí González

Madrid, 2015



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología

Dra. Dña. Teresa Bermejo Vicedo, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Dra. Dña. Eva Delgado Silveira, Farmacéutica Especialista de Área del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid y Dra. Dña. Juana Benedí González, Directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN

Que la Tesis Doctoral que lleva por título “Adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales”, realizada por la licenciada Dña. Teresa Gramage Caro, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a 28 de octubre de 2015.

Dra. Teresa Bermejo Vicedo

Dra. Eva Delgado Silveira

Dra. Juana Benedí González

A mi madre y a mi hermana

"It always seems impossible until it is done"

Nelson Mandela

ÍNDICE

ABREVIATURAS	IX
RESUMEN	3
ABSTRACT	11
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	19
1. CÁNCER	19
1.1. ETIOPATOGENIA	19
1.2. DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y SEGUIMIENTO	22
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN ESPAÑA	23
2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER	25
2.1. FARMACOTERAPIA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	28
2.1.1. Tipos de tratamientos quimioterápicos	28
2.1.2. Clasificación de los agentes quimioterápicos	28
2.1.3. Toxicidad a los tratamientos quimioterápicos	31
2.2. ANTINEOPLÁSICOS ORALES	32
2.2.1. Diferencias de los ANEO frente a la quimioterapia intravenosa (QT-IV)	33
2.2.2. Beneficio de la utilización de ANEO desde la perspectiva de pacientes, profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos.	33
2.2.3. Factores a considerar en la utilización de ANEO	37
2.2.4. Riesgos asociados a ANEO y estrategias de seguridad para su utilización	38
3. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES.....	41
3.1. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA A ANTINEOPLÁSICOS ORALES	41
3.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA	47
3.2.1. Factores relacionados con el paciente	49
3.2.2. Factores relacionados con la enfermedad.....	51
3.2.3. Factores relacionados con el tratamiento	52
3.2.4. Factores relacionados con el entorno asistencial	54
3.3. MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA	57
3.3.1. Cuestionarios de medición de adherencia	61
3.3.1.a. Test de Morisky-Green (Morisky et al., 1986).....	61
3.3.1.b. Test de Haynes-Sackett.....	61
3.3.2. Registro de dispensaciones de farmacia	62
3.3.3. Recuentos de medicación.....	62
3.3.4. Sistemas de control electrónico	63
3.4. CONSECUENCIAS DE LA FALTA DE ADHERENCIA A ANTINEOPLÁSICOS ORALES	64
3.5. ESTRATEGIAS E INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A ANTINEOPLÁSICOS ORALES.....	66
HIPÓTESIS	75
OBJETIVOS	75
MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
1. ÁMBITO DE ESTUDIO.....	79

1.1. ÁMBITO ESPACIAL.....	79
1.2. ÁMBITO TEMPORAL.....	81
2. DISEÑO DEL ESTUDIO	81
3. POBLACIÓN.....	81
3.1. POBLACIÓN DIANA	81
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	81
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	82
3.4. CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS.....	82
4. TAMAÑO MUESTRAL.....	83
5. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	83
5.1. MEDIDA DE LA ADHERENCIA SEGÚN LOS REGISTROS DE DISPENSACIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA.....	83
5.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA MEDIANTE RECUENTO DE MEDICACIÓN.....	84
5.3. MEDIDA DE LA ADHERENCIA MEDIANTE CUESTIONARIOS.....	85
5.4. DETERMINACIÓN DE LA ADHERENCIA GLOBAL. COMBINACIÓN DE MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA.....	85
6. EVALUACIÓN DE LA PERSISTENCIA A LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO	86
7. VARIABLES.....	86
8. DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	94
8.1. FASE 0: DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO PILOTO.....	95
8.2. FASE 1: INCLUSIÓN DE PACIENTES. PRIMERA ENTREVISTA.....	95
8.3. FASE 2: ENTREVISTAS SUCESIVAS	96
8.4. FASE 3: REVISIÓN DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS	97
8.5. FASE 4: REGISTRO DE LA INFORMACIÓN	97
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	97
10.ASPECTOS ÉTICOS	99
RESULTADOS	103
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	103
1.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA	103
1.2. PÉRDIDAS.....	103
1.3. POBLACIÓN INCLUIDA	106
2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO	107
2.1. MEDIDA DE ADHERENCIA POR REGISTRO DE DISPENSACIONES	107
2.2. MEDIDA DE ADHERENCIA POR RECUENTO DE COMPRIMIDOS.....	108
2.3. MEDIDA DE ADHERENCIA POR TEST DE MORISKY-GREEN	108
2.4. MEDIDA DE ADHERENCIA POR TEST DE HAYNES-SACKETT	109
3. PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO.....	111
4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO.....	113
4.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	113
4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD	115
4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	117
4.3.1. ANEO en tratamiento	117
4.3.2. Frecuencia de administración diaria de los ANEO.....	118
4.3.3. Número de comprimidos, tomas y medicamentos	119
4.3.4. Asociación de ANEO con comidas	121

4.3.5. Tipo de tratamiento.....	121
4.3.6. Tratamientos asociados a los ANEO	122
4.3.7. Líneas de tratamiento.....	123
4.3.8. Tiempo con ANEO previos	123
4.3.9. Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con el ANEO actual	123
4.3.10. Suspensiones temporales del tratamiento con ANEO.....	124
4.3.11. RAM a ANEO	125
4.3.12. Emesis y problemas de deglución.....	127
4.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL ENTORNO ASISTENCIAL	127
5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	129
6. MODELO PREDICTIVO DE PROBABILIDAD DE FALTA DE ADHERENCIA A ANEO.....	131
7. CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	131
DISCUSIÓN	135
CONCLUSIONES	155
ANEXOS	159
ANEXO I. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO INVESTIGACIÓN CLÍNICA	159
ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	160
ANEXO III. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS BASALES.....	163
ANEXO IV. CUESTIONARIO DE DATOS DE EVOLUCIÓN	164
ANEXO V. CUESTIONARIOS DE ADHERENCIA.....	166
ANEXO VI. MEDIDA DE LA ADHERENCIA POR RECUENTO Y REGISTRO DE DISPENSACIÓN	167
ANEXO VII. BASE DE RECOGIDA DE DATOS. FORMULARIO DE DATOS BASALES	168
ANEXO VIII. BASE DE RECOGIDA DE DATOS. FORMULARIO DE DATOS DE EVOLUCIÓN.....	168
ANEXO IX. BASE DE RECOGIDA DE DATOS. RESULTADOS DE ADHERENCIA.....	170
ANEXO X. RAM A ANEO RECOGIDAS EN LAS ENTREVISTAS AL PACIENTE	171
ANEXO XI. RAM A ANEO RECOGIDAS DE LA HISTORIA CLÍNICA.....	174
ANEXO XII. HERRAMIENTA DEL MODELO PREDICTIVO PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD DE FALTA DE ADHERENCIA A ANEO	178
BIBLIOGRAFÍA	181

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS. MODIFICADO DE BALMER ET AL. (2005)	19
FIGURA 2. PROCESO DE DESARROLLO DE METÁSTASIS TUMORALES. MODIFICADO DE BALMER ET AL. (2005)	21
FIGURA 3. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCERES EN HOMBRES, MUJERES Y EN AMBOS SEXOS EN ESPAÑA EN 2012 (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, 2014)	24
FIGURA 4. ACTIVIDAD DE LOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN EL CICLO CELULAR. MODIFICADO DE BALMER ET AL., (2005). 29	
FIGURA 5. MODELO CONCEPTUAL DE ADHERENCIA A ITK EN LMC. MODIFICADO DE GATER ET AL. (2012).	55
FIGURA 6. FASES DEL ESTUDIO	94
FIGURA 7. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS PÉRDIDAS EN EL ESTUDIO DE PERSISTENCIA.....	104
FIGURA 8. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS INTERRUPCIONES DEL SEGUIMIENTO EN EL ESTUDIO DE PERSISTENCIA	112

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. DEFINICIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO SEGÚN LOS CRITERIOS DE RESPUESTA DE LA OMS Y RECIST	26
TABLA 2. ESCALA ECOG Y EQUIVALENCIA CON ÍNDICE DE KARNOFKY	27
TABLA 3. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS ORALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ATC.....	30
TABLA 4. CLASIFICACIÓN CRONOLÓGICA DE LA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA	31
TABLA 5. DIFERENCIAS DE LOS ANEO FRENTE A LA QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA.....	34
TABLA 6. PERSPECTIVAS FRENTE AL TRATAMIENTO CON ANEO DE PACIENTES, PROFESIONALES SANITARIOS Y LABORATORIOS FARMACÉUTICOS	35
TABLA 7. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	47
TABLA 8. PREDICTORES DE BAJA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.....	49
TABLA 9. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE MEDIDA DE ADHERENCIA.	59
TABLA 10. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.	66
TABLA 11. ACTIVIDAD DE CONSULTAS EXTERNAS DE SERVICIOS MÉDICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL. AÑO 2013.....	79
TABLA 12. INDICADORES DE ACTIVIDAD ASISTENCIAL DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES DE LA UAF-PEX (2011-2014)	81
TABLA 13. CÁLCULO DE LA ADHERENCIA SEGÚN EL REGISTRO DE DISPENSACIÓN	84
TABLA 14. CÁLCULO DE LA ADHERENCIA POR RECUENTO DE MEDICACIÓN	85
TABLA 15. CÁLCULO DE LA PERSISTENCIA.....	86
TABLA 16. VARIABLES EXPLICATIVAS	88
TABLA 17. INTERPRETACIÓN DE LOS VALORES DEL ÍNDICE KAPPA (SEGÚN LANDIS Y KOCH).	98
TABLA 18. PÉRDIDAS DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	105
TABLA 19. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO	107
TABLA 20. MOTIVOS REFERIDOS POR LOS PACIENTES TRAS EL RECUENTO DE COMPRIMIDOS COMO CAUSA DE NO PRESENTAR ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	108
TABLA 21. RESPUESTAS DEL TEST DE MORISKY-GREEN	109
TABLA 22. RESULTADOS DE ADHERENCIA DEL TEST DE HAYNES-SACKETT	109
TABLA 23. RESPUESTAS DEL TEST DE HAYNES-SACKETT	109
TABLA 24. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE PERSISTENCIA.....	111
TABLA 25. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y SU RELACIÓN CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO	113
TABLA 26. PREVALENCIA DE DIAGNÓSTICOS (SEGÚN CIE-9 MC)	115
TABLA 27. RELACIÓN DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD CON LA ADHERENCIA A ANEO	116
TABLA 28. RELACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE ANEO CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.....	118
TABLA 29. RELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE ANEO CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	119
TABLA 30. RELACIÓN DE COMPRIMIDOS, TOMAS Y NÚMERO DE MEDICAMENTOS CON LA ADHERENCIA A ANEO	120
TABLA 31. RELACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE ANEO CON LA COMIDA CON LA ADHERENCIA A ANEO	121
TABLA 32. RELACIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO CON LA ADHERENCIA A ANEO.....	121
TABLA 33. RELACIÓN DE LAS ASOCIACIONES DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTO Y DEL NÚMERO DE CICLOS CON ANEO CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	122
TABLA 34. RELACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE OTROS TRATAMIENTOS A LOS ANEO CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	122
TABLA 35. RELACIÓN DE LAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO DE ANEO Y QT CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	123
TABLA 36. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DESDE EL INICIO DE TRATAMIENTO Y LA ADHERENCIA A ANEO	124
TABLA 37. RELACIÓN DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO EN EL ESTUDIO CON LA ADHERENCIA A ANEO	124
TABLA 38. RELACIÓN ENTRE LAS RAM A ANEO Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.....	125
TABLA 39. RELACIÓN ENTRE LAS RAM DE MAYOR PREVALENCIA Y LA ADHERENCIA A ANEO	126

TABLA 40. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ENTORNO ASISTENCIAL Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO ...128

TABLA 41. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA RELACIÓN DE LA ADHERENCIA A ANEO CON LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL MODELO UNIVARIANTE.....130

TABLA 42. CONCORDANCIA ENTRE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA MEDIANTE EL ÍNDICE KAPPA. 131

ABREVIATURAS

AF	Atención Farmacéutica
ANEO	Antineoplásicos orales
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BAAS	<i>Basel Assessment of Adherence Scale</i>
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CIE-9 MC	Clasificación internacional de enfermedades
CM	Comunidad de Madrid
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EC	Ensayo clínico
EM	Error de medicación
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
HC	Historia Clínica
HURYC	Hospital Universitario Ramón y Cajal
ITK	Inhibidores de tirosinquinasa
IV	Intravenosa
LLA	Leucemia linfoide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
MEMS	<i>Medication Event Monitoring System</i> (sistemas de control eléctrico de apertura de envases)
MPR	<i>Medication Possession Ratio</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p	Significación estadística
PEA	Prescripción electrónica asistida
PEX	Pacientes Externos
QT	Quimioterapia
QT-IV	Quimioterapia intravenosa
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
RCC	Respuesta citogenética completa
RMM	Respuesta molecular mayor
RT	Radioterapia
SEFAP	Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SFH	Servicio de Farmacia Hospitalaria
SU	Servicio de Urgencias
TICs	Tecnologías de la Información y la Comunicación
UAF-PEX	Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos
VAS	Escala visual analógica

RESUMEN

RESUMEN

TÍTULO

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la investigación del tratamiento del cáncer ha tenido como resultado el desarrollo de un gran número de medicamentos con el fin de curar la patología, prolongar la supervivencia de los pacientes o mejorar su calidad de vida. Entre estos fármacos se encuentran los antineoplásicos de administración por vía oral (ANEO). Las ventajas que la vía oral ofrece sobre la parenteral son múltiples: mayor autonomía para el paciente, posología más cómoda y minimización de los riesgos derivados del uso de catéteres periféricos o de reservorios en vías centrales (Consejería de Salud de La Rioja, 2010; Verbrugge et al., 2013; Anderson et al., 2014; Trivedi et al., 2014).

Los ANEO plantean también nuevos retos para los profesionales sanitarios, ya que precisan de una alta adherencia terapéutica y la realización de frecuentes ajustes posológicos en función de la eficacia conseguida y de la tolerancia al tratamiento (Consejería de Salud de La Rioja, 2010).

La adherencia terapéutica es un fenómeno complejo, que está condicionado por múltiples factores. Los términos *adherencia* y *cumplimiento* se emplean, con frecuencia, de forma indistinta. En un principio, solamente se utilizaba el término *cumplimiento* para definir la toma correcta de los medicamentos, mientras que hoy día está completamente consensuado el uso del término *adherencia*, entendida como una actitud del paciente que implica su compromiso respecto a la medicación prescrita por el médico, con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico (OMS, 2004; Fontanals Martínez et al., 2011). Por tanto, es un comportamiento humano, modulado por componentes subjetivos, y en esta dimensión debe ser esencialmente comprendido, abordado e investigado. Se puede considerar que la adherencia engloba dos conceptos: cumplimiento de dosis y forma de administración, y persistencia en la duración del tratamiento prescrito (Nogués Solán et al., 2007).

Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento pueden subdividirse en cuatro categorías: relacionados con el paciente (edad, raza, nivel cultural, situación

socioeconómica, factores psicológicos como situaciones de estrés, ansiedad, otras enfermedades, etc.), la propia enfermedad, los fármacos prescritos (número de fármacos, número de comprimidos, frecuencia de administración, interacción con alimentos, aparición de efectos adversos, etc.) y con el entorno asistencial (Kondryn et al., 2011).

Los estudios que abordan la medida de la adherencia a ANEO en pacientes oncológicos y las repercusiones que puede tener en ellos presentan resultados difícilmente comparables dada la variabilidad entre patologías, número de sujetos y métodos empleados para medir adherencia (Partridge et al., 2002; Escalada y Griffiths, 2006; Ruddy et al., 2009; Fontanals Martínez et al., 2011; Ruddy et al., 2012). Con un cambio de enfoque hacia un modelo de cuidado de pacientes crónicos en pacientes con cáncer, el peso de la adherencia al tratamiento adquiere cada vez mayor importancia en oncología (Komatsu et al., 2014).

Por tanto, es necesario conocer la adherencia a los antineoplásicos orales si se quiere optimizar el manejo terapéutico de las enfermedades oncológicas. El aumento en el número de ANEO y de pacientes tratados con ellos, así como el reciente cambio de legislación en muchas comunidades autónomas, que ha hecho que la mayoría de estos medicamentos se dispensen exclusivamente en los servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH), ofrece un nuevo campo de investigación donde el seguimiento de la adherencia de estos pacientes por parte del farmacéutico hospitalario puede contribuir a evitar el fracaso terapéutico, la disminución de errores y de problemas relacionados con estos medicamentos, y el aumento de costes derivado de ello.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es estimar la adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales en pacientes atendidos en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del SFH del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Como objetivos secundarios se plantean los siguientes:

- Estimar la persistencia al tratamiento con estos fármacos tras seis meses.
- Estimar el efecto de los factores dependientes del paciente, de la enfermedad, del tratamiento y/o del entorno asistencial en la adherencia al tratamiento con ANEO.
- Construir un modelo predictivo para determinar el riesgo de los pacientes de presentar mala adherencia al tratamiento con ANEO.
- Estimar la concordancia de los diferentes métodos empleados en la medida de adherencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, analítico, de cohortes. La unidad de análisis del estudio fue la visita de los pacientes a la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UAF-PEX), entendiéndose por visita cada dispensación de medicamentos que se realiza al paciente desde esta unidad. Se estableció como **variable dependiente** del estudio el presentar **adherencia al tratamiento con ANEO**. Se consideró a un paciente adherente en una visita si fue adherente por cuatro métodos de medida, presentando una adherencia mayor o igual al 90% medida por el registro de dispensaciones de Farmacia, entre el 90 y el 110% por recuento de comprimidos, si respondió correctamente al test de Morisky-Green y si obtuvo una puntuación mayor o igual 90% de adherencia en el test de Haynes-Sackett. La adherencia se clasificó como variable categórica (Sí/No).

Se realizó una búsqueda bibliográfica para conocer los factores asociados a la adherencia farmacológica, tanto a medicación general como a ANEO. Se identificaron 58 factores, que se clasificaron como factores dependientes del paciente (sociodemográficos) (7), de la enfermedad (11), del tratamiento (36) o del entorno asistencial (4), que constituyeron las **variables explicativas** del estudio. Se consideró que un paciente presentó persistencia al tratamiento si los días sin interrupción de tratamiento fueron iguales o superiores al 90% en todo el periodo de estudio. La persistencia se clasificó como variable categórica (Sí/No).

Se realizó un análisis univariante para cuantificar la **asociación entre las variables explicativas y la adherencia al tratamiento con ANEO**, donde el estimador estadístico de la adherencia fue la Odds Ratio (OR), y un análisis multivariante, para cuantificar la asociación ajustada de las variables explicativas en la adherencia mediante un modelo de regresión logística. Para elaborar el **modelo predictivo**, se partió del análisis multivariante, utilizando los coeficientes beta de la regresión logística. En este modelo se incluyeron también aquellas variables explicativas que en el análisis univariante se identificaron como clínicamente relevantes, aunque no fueran acompañadas de significación estadística. La evaluación de la **concordancia entre los diferentes métodos de medida** de la adherencia se realizó mediante el cálculo del índice Kappa entre varias categorías.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se atendió en la UAF-PEX a 487 pacientes diferentes en tratamiento con ANEO, realizándose un total de 1.942 dispensaciones de ANEO. Se incluyeron 895 dispensaciones relativas a 318 pacientes en el estudio de adherencia y 176 pacientes en el

estudio de persistencia. Los pacientes del estudio de adherencia realizaron $4,25 \pm 2,10$ visitas de media al SFH y permanecieron en el estudio una mediana de 6 meses (3-6). Los pacientes que completaron el estudio de persistencia realizaron $5,18 \pm 1,79$ visitas de media al SFH.

En 716 (80,00%) de las 895 dispensaciones incluidas en el estudio los pacientes fueron considerados adherentes al tratamiento con ANEO. Sólo en 8 dispensaciones (4,47%), se consiguió detectar la falta de **adherencia** simultáneamente con los 4 métodos de medida. La adherencia media por registros de dispensación fue del $97,06 \pm 12,27\%$, con un 93,03% de pacientes adherentes. La media de adherencia por recuento de comprimidos fue del $97,11 \pm 14,12\%$, siendo el 70,62% de los pacientes adherentes. En el 3,64% de ellos (31), la falta de adherencia fue por exceso (entre el 110,42 y el 162,5%). Según el test de Morisky-Green, el 93,15% de los pacientes fueron adherentes y según el de Haynes-Sackett® el 96,07%. Ciento once pacientes (63,07%) presentaron persistencia a los seis meses de tratamiento con ANEO.

Los siguientes **factores se relacionaron con la adherencia** al tratamiento con ANEO de manera estadísticamente significativa:

- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS: edad, convivencia, nacionalidad y nivel de estudios. Los pacientes con menor adherencia fueron los menores de 46 años (OR=2,2), los que vivían solos menores de 65 años (OR=2,1), los naturales de América Central o del Sur (OR=4,7) y los que tenían estudios universitarios (OR=2,9).
- VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD: diagnóstico, intención de tratamiento, tiempo desde el diagnóstico y presencia de ingresos hospitalarios durante el periodo de estudio. Los pacientes con menor adherencia fueron los diagnosticados de hepatocarcinoma, tumores neuroendocrinos y renales-prostáticos (OR de 17, 8, 10,4 y 7,4 respectivamente), aquellos con tratamientos con intención paliativa (OR=3,0), los que presentaron mayor tiempo desde el diagnóstico (OR superiores a 3) y los que tuvieron ingresos hospitalarios (OR=3,0).
- VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO: principio activo de ANEO, frecuencia de administración diaria, número de comprimidos y tomas de ANEO y medicación total, asociación a comidas, tipo de tratamiento (continuo vs por ciclos), días de tratamiento en ciclos, número de ciclo, línea de quimioterapia y de ANEO, tiempo desde el inicio del ANEO, tiempo de suspensión temporal del ANEO, presencia de RAM y su grado. Se observó menor adherencia en los pacientes tratados con sorafenib y con la asociación capecitabina-lapatinib (OR de 20,6 y de 28,4), con administraciones cada 24 horas (OR=1,4), con menos comprimidos al día (OR=0,9) y por toma (OR=0,8), con tomas en

ayunas (OR=1,5), con tratamientos continuos (OR=3,7) o con asociaciones de 2 esquemas de tratamiento diferentes (continuo y por ciclos o dos ciclos, OR=18,2), a mayor número de ciclo (OR=1,0) y línea de QT (OR=1,27) y de ANEO (OR=1,4), con mayor tiempo desde el inicio de tratamiento con ANEO (OR=1,0), con suspensiones temporales de tratamiento superiores a los 14 días (OR=3,4), con menor número de RAM (OR=0,91) y con menor grado.

- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ENTORNO ASISTENCIAL: servicio clínico a cargo del paciente, tiempo entre consultas médicas, tiempo entre dispensaciones y número de dispensación de ANEO. Fueron menos adherentes los pacientes a cargo del servicio de Digestivo (OR=6,1), aquellos en los que transcurrió más de un mes entre las consultas (OR superiores a 2) y entre las dispensaciones (OR superiores a 3) y cuando no se trató de la primera dispensación (OR=2,0).

Sólo cinco variables mantuvieron la asociación estadística con la adherencia a ANEO en el modelo multivariante: la intención de tratamiento, el presentar ingresos hospitalarios durante el periodo de estudio, la frecuencia de administración diaria del ANEO, el tipo de tratamiento y la línea de tratamiento con ANEO. Todas ellas presentaron OR similares a los del modelo univariante a excepción de la frecuencia de administración de ANEO cada 24 horas, que invirtió su asociación, pasando de tener influencia negativa en la adherencia con un OR de 1,4 a positiva (OR=0,5).

Se elaboró un **modelo predictivo** para determinar la probabilidad de falta de adherencia ANEO para lo cual se diseñó una herramienta en Excel® que estimaba la probabilidad de falta de adherencia en un paciente concreto descrito por las variables del modelo.

Se comparó la **concordancia** en la medida de la adherencia de los cuatro métodos entre sí, obteniendo un valor de kappa de 0,27, equivalente a una concordancia ligera.

CONCLUSIÓN

Tanto la adherencia a ANEO como la persistencia a los seis meses de tratamiento son susceptibles de mejora en nuestro entorno. La adherencia está influenciada por múltiples factores, relacionados entre sí. Su conocimiento es la base para poder desarrollar e implantar prácticas individualizadas de intervención y soporte a los pacientes que fomenten la adherencia y la persistencia con estos tratamientos, con el fin de asegurar una óptima adherencia que se traduzca en resultados positivos en salud.

ABSTRACT

ABSTRACT**TITLE**

TREATMENT ADHERENCE TO ORAL ANTICANCER AGENTS

INTRODUCTION

In recent years, cancer treatment research has led to the development of a growing number of new drugs aimed at curing the disease, increasing patient survival, and improving quality of life.

Among these drugs are oral anticancer agents (OAAs). Oral administration has many advantages over parenteral administration: greater patient autonomy, a more convenient dosing schedule, and fewer risks due to the elimination of peripheral catheters or reservoirs in central lines (Consejería de Salud de La Rioja, 2010; Verbrugghe et al., 2013; Anderson et al., 2014; Trivedi et al., 2014).

However, OAAs pose new challenges for health professionals because these drugs require high adherence and frequent dosage adjustments based on achieved efficacy and treatment tolerance (Consejería de Salud de La Rioja, 2010).

Treatment adherence is a complex issue, which is influenced by multiple factors. The terms adherence and compliance are often used interchangeably. Initially, compliance was only used to refer to taking the medication correctly, but the use of the term adherence has gained consensus and it now includes an attitude on the part of the patients that implies their commitment towards the medication prescribed by the doctor, as well as their active participation in the choice and maintenance of the therapeutic regimen (World Health Organization, 2004; Fontanals Martinez et al., 2011). Therefore, adherence should be understood, addressed, and investigated as an expression of human behaviour that is modulated by subjective components. Adherence comprises two concepts: compliance with dosage and the administration method; and persistence regarding the duration of the prescribed treatment (Nogues Solan et al., 2007).

The factors influencing adherence to treatment can be divided into four categories: Patient-related factors (age, race, educational level, socioeconomic status, other physical diseases, and psychological factors, such as levels of stress, anxiety, etc); disease-associated factors; factors related to the drugs prescribed (number of drugs, number of pills, frequency of

administration, interaction with food, adverse effects, etc); and factors related to the care setting (Kondryn et al., 2011).

Studies addressing the level and impact of adherence to OAs in cancer patients have yielded results that are barely comparable given the wide range of variation between studies in the types of diseases studied, the number of participants, and the methods used to measure adherence (Partridge et al., 2002; Escalada and Griffiths, 2006; Ruddy et al., 2009; Fontanals Martinez et al., 2011; Ruddy et al., 2012). The shift towards a chronic care model in cancer patients has made treatment adherence an increasingly important issue in oncology (Komatsu et al., 2014).

Thus, more information is needed on adherence to OAs in order to optimize the therapeutic management of patients with oncological disease. There has been an increase in the number of OAs available and the patients treated with them. Local Spanish regulations have changed in many of the autonomous communities, which has led to these drugs being exclusively dispensed by hospital pharmacy services (HPS). These two factors have led to the creation of a new research field that addresses monitoring adherence in these patients by hospital pharmacists, in order to prevent treatment failure, reduce OAA-related errors and problems, and reduce the costs related to these issues.

PURPOSES

The main objective of this study was to estimate adherence to oral anticancer treatment in patients attending the Outpatient Pharmaceutical Care Unit (OPCU) of the Pharmacy Department of the Ramón y Cajal University Hospital (Spain). The secondary objectives were as follows:

- To estimate treatment persistence with OAs after 6 months of treatment.
- To estimate the effect of factors related to the patients, illness, treatment, and/or the health care setting on adherence to OAs.
- To construct a predictive model to determine the risk of poor adherence to OAs in these patients.
- To estimate the level of agreement between the different methods used to measure adherence.

METHODS

We conducted an observational, prospective, analytical, cohort study. The unit of analysis used was patient visits to the OPCU. A visit was defined as each prescription dispensed to the patient at this unit. The **dependent variable** was **adherence to treatment with OAAs**. Adherence was measured using four different methods at each visit. The patient was considered adherent if: their score was more than or equal to 90% according to the HPS dispensation records; adherence was between 90% and 110% by pill count; they replied correctly to the Morisky-Green test; and their adherence was more than or equal to 90% on the Haynes-Sackett test. Adherence was defined as a categorical variable (Yes/No).

A bibliographic search was conducted to determine the factors associated with adherence to medication in general and to OAAs. We identified 58 factors: seven were associated with the patients (sociodemographic factors); 11 with illness; 36 with treatment; and four with the care setting. These factors were considered to be **explanatory variables**. A patient was considered to have maintained treatment persistence if the days without treatment interruption were more than or equal to 90% over the study period. Persistence was defined as a categorical variable (Yes/No).

The **association between the explanatory variables and adherence to OAA treatment** was quantified by univariate analysis in which the odds ratio (OR) was used as the statistical estimator of adherence. The adjusted association of explanatory variables of adherence was quantified by multivariate analysis using a logistic regression model. The **predictive model** was developed based on the logistic regression beta coefficients obtained from the multivariate analysis. This model also included the explanatory variables identified as clinically relevant in the univariate analysis, even if they did not reach statistical significance. The Kappa index was used to calculate the **level of agreement between the different methods** used to measure adherence.

RESULTS

During the study period, 487 patients were treated with OAAs at the OPCU; in total, 1942 OAA prescriptions were dispensed. A total of 895 prescriptions dispensed to 318 patients and to 176 patients were included in the adherence and persistence studies, respectively. There was an average of 4.25 ± 2.10 visits to the HPS per patient in the adherence study. The patients remained in the study for a median of 6 months (interquartile range: 3 to 6 months).

There was an average of 5.18 ± 1.79 visits to the HPS per patient among those who completed the persistence study.

The patients who received 716 (80.00%) of the 895 dispensed prescriptions included in the study were considered adherent to OAA treatment. When all four measurement methods were used, **nonadherence** was only detected in relation to eight dispensed prescriptions (4.47%). Average adherence was $97.06 \pm 12.27\%$ by dispensing record; 93.03% of the patients were adherent to treatment. Average adherence was $97.11 \pm 14.12\%$ by pill count; 70.62% of the patients were adherent and in 3.64% (31) of these patients nonadherence was due to overadherence (between 110.42% and 162.5%). According to the Morisky-Green and Haynes-Sackett® tests, respectively, 93.15% and 96.07% of the patients were adherent. In total, 111 patients (63.07%) maintained persistence after 6 months of treatment.

The following **factors associated with adherence to OAA** treatment were statistically significant:

- SOCIO-DEMOGRAPHIC VARIABLES: Age, living with others, nationality, and educational level. Nonadherence was associated with being younger than 46 years (OR = 2.2), living alone and being younger than 65 years (OR = 2.1), being a native citizen of Central or South America (OR = 4.7), or having completed university education (OR = 2.9).
- DISEASE-ASSOCIATED VARIABLES: Diagnosis, reason for treatment, time elapsed since diagnosis, and hospital admission during the study period. The association between the explanatory variables and adherence to OAA treatment was quantified by univariate analysis in which the odds ratio (OR) was used as the statistical estimator of adherence. The adjusted association of explanatory variables of adherence was quantified by multivariate analysis using a logistic regression model.
- TREATMENT-ASSOCIATED VARIABLES: Active ingredient in OAA, daily dosing frequency, pill count, dosage frequency, and total medication, dosing with/without food, type of treatment (continuous vs cyclic), number of treatment cycles (days), number of cycles, chemotherapy and OAA lines, time elapsed since beginning OAA treatment, duration of OAA treatment suspension, and presence and degree of adverse drug reactions (ADR). Nonadherence was associated with treatment with sorafenib and with capecitabine-lapatinib (ORs 20.6 and 28.4, respectively), administration every 24 hours (OR = 1.4), fewer pills per day (OR = 0.9), fewer pills per dose (OR = 0.8), dosing while fasting (OR = 1.5), continuous treatment (OR = 3.7), two different treatment schedules (continuous and cyclic; or two cycles; OR = 18.2), more cycles (OR = 1.0), chemotherapy line (OR = 1.27),

OAA line (OR = 1.4), longer interval before beginning treatment with OAA (OR = 1.0), temporary suspension of treatment for more than 14 days (OR = 3.4), fewer ADRs (OR = 0.91), and mild ADRs.

- VARIABLES ASSOCIATED WITH THE CARE SETTING: clinical service in charge of the patient, time between doctor visits, time between dispensed prescriptions, and number of dispensed prescriptions for OAA. Nonadherence was associated with treatment in the gastrointestinal unit (OR = 6.1), more than 1 month between visits (OR >2) or prescription dispensations (OR >3), and nonattendance at the first prescription dispensation (OR = 2.0).

Only five variables were statistically associated with adherence to OAA in the multivariate model: reason for treatment, hospital admission during the study period, daily dosing frequency, type of treatment, and OAA line. All of the five variables had ORs that were similar to those of the univariate model, except for the administration of OAA every 24 hours, which changed from having a negative influence on adherence (OR = 1.4) to having a positive influence (OR = 0.5).

A **predictive model** was developed to determine the risk of nonadherence to OAA treatment. To this end, a tool was designed in Excel® to estimate the risk of nonadherence in specific patients according to the model variables.

The Kappa index was used to calculate the **level of agreement between the four methods used to measure adherence** across the four categories; a value of 0.27 was obtained, which indicates a low level of agreement.

CONCLUSION

Both the adherence to OAA and the persistence observed after 6 months of treatment are susceptible to improve in our setting. Adherence to OAA is influenced by several associated factors. These factors form the basis for the development and implementation of individualized intervention and support strategies, which will promote adherence and persistence among patients receiving OAA; the ultimate goal is to translate improved adherence into improved health outcomes.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5. CÁNCER

5.2. ETIOPATOGENIA

El **cáncer** no es una única enfermedad, sino un grupo de más de 100 enfermedades con comportamientos y tratamientos diferentes. Habitualmente se utilizan como equivalentes las palabras *Tumor*, *Neoplasia* y *Cáncer* pero, en cualquier caso, se trata de una alteración genética que se desarrolla de manera clonal, caracterizándose por el crecimiento celular incontrolado, la infiltración en los tejidos vecinos y la diseminación a distancia por vía linfática y hemática (Balmer et al., 2005; Almenar Cubells, 2012).

La **carcinogénesis** es un proceso que comprende varias fases: iniciación, promoción, conversión y progresión (ver Figura 1).

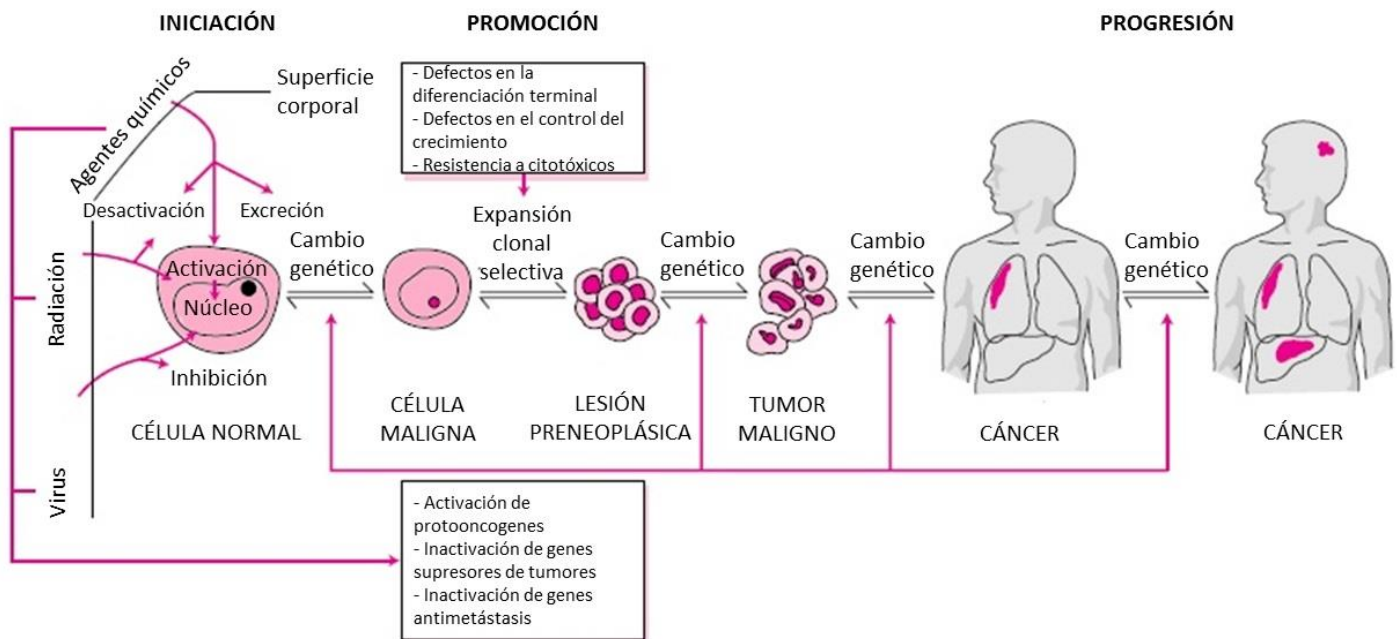


Figura 1. Etapas de la carcinogénesis. Modificado de Balmer et al. (2005)

En función del tipo de cáncer, pueden pasar de 5 a 20 años entre la carcinogénesis y el desarrollo de un tumor que pueda ser detectado clínicamente.

Hay dos clases principales de **genes** implicados en la carcinogénesis, *los oncogenes* y *los genes supresores de tumores*. Los **oncogenes**, que se activan a partir de mutaciones genéticas de los protooncogenes, producen cantidades excesivas del producto génico, lo que desencadena que se desregule el crecimiento celular normal y la proliferación celular,

otorgando a esa célula una ventaja en el crecimiento y aumentando con ello la probabilidad de que se transforme en célula neoplásica. Estas mutaciones genéticas pueden desencadenarse por agentes carcinogénicos químicos, por el tabaco, por la alimentación, por virus, por radiaciones o pueden ser hereditarias. Los **genes supresores de tumores** regulan e inhiben el crecimiento celular inapropiado y la proliferación celular. La pérdida de estos genes o su mutación ocasiona la pérdida de control sobre el crecimiento celular normal. La apoptosis y la muerte celular programada son mecanismos de defensa secundaria de las células que se activan cuando fallan los mecanismos de regulación del crecimiento celular. Ambos están controlados por oncogenes y por genes supresores de tumores. La sobreexpresión de los oncogenes responsables de la apoptosis (que logra su supresión) y/o de la enzima telomerasa conlleva un aumento de “células inmortales” con mayor potencial de malignidad (Balmer et al., 2005).

Una mutación aislada no es suficiente para desencadenar cáncer. Hacen falta múltiples mutaciones genéticas para convertir las células normales en células cancerosas. Hay mutaciones tempranas ya detectables en lesiones premalignas que continúan detectándose en los tumores establecidos, mientras que hay mutaciones tardías que sólo son detectables en los últimos. La identificación de los genes y proteínas implicados en la carcinogénesis tiene implicaciones clínicas relevantes. Se están estudiando como marcadores para identificar individuos con riesgo elevado de padecer cáncer y como dianas para la terapia génica anticancerígena (Balmer et al., 2005).

Las dos vías principales de **metástasis** de un tumor son la sanguínea y la linfática. La diseminación por fluido cerebroespinal o por vía transabdominal a través de la cavidad peritoneal son menos frecuentes. El proceso de invasión y metástasis comprende varios pasos, recogidos en la Figura 2:

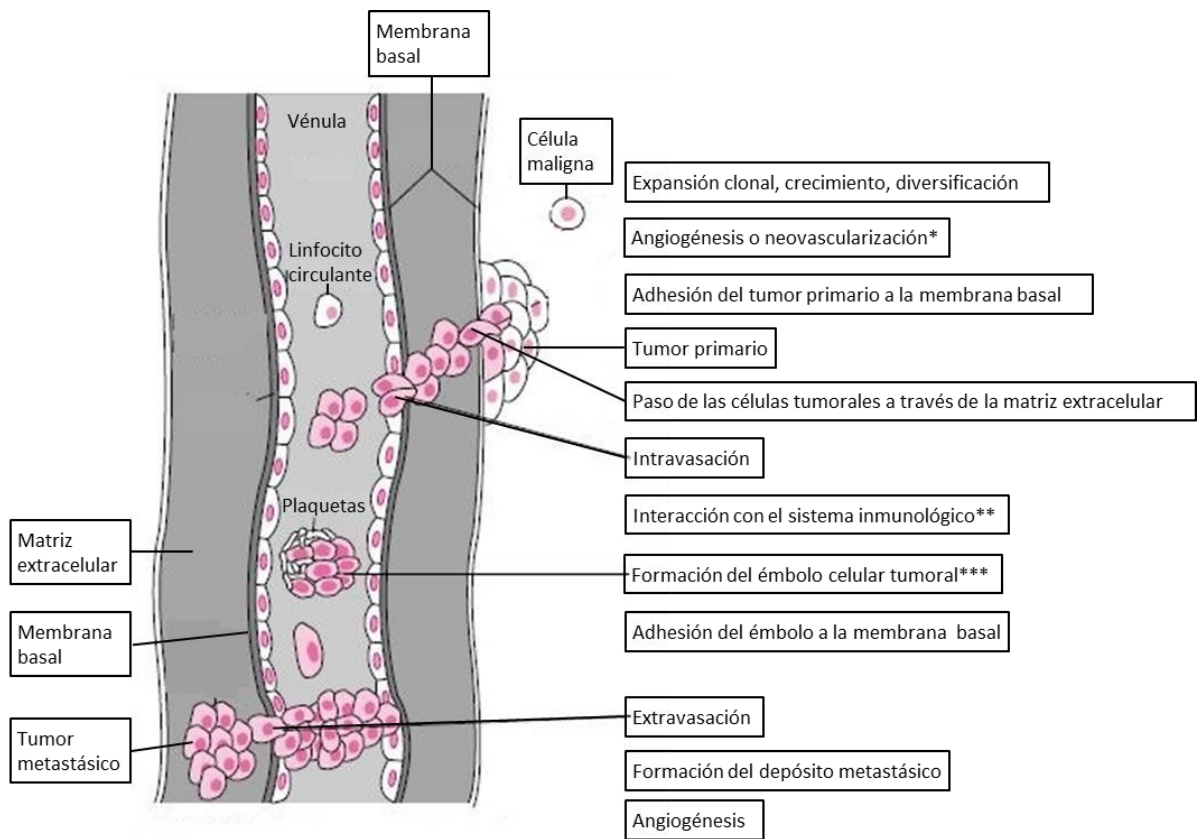


Figura 2. Proceso de desarrollo de metástasis tumorales. Modificado de Balmer et al. (2005)

5.3. DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y SEGUIMIENTO

El **diagnóstico definitivo** del cáncer se realiza tras el estudio anatomopatológico de una muestra tumoral obtenida mediante biopsia, citología o por aspiración con aguja fina. Además de confirmar el diagnóstico tisular del tumor, se debe determinar su **estadio** para conocer la extensión de la enfermedad. El estadio del tumor proporciona información sobre el pronóstico de la enfermedad, la elección del tratamiento y su efectividad, siempre teniendo en cuenta que ese diagnóstico se engloba en un paciente concreto, de una determinada edad y sexo, que posiblemente presente una o más comorbilidades (Almenar Cubells, 2012).

La clasificación más frecuentemente utilizada para conocer el **estadiaje** de un tumor sólido es la **clasificación TNM**, donde T hace referencia al tumor primario, N a los ganglios linfáticos (*node*) y M a la presencia de metástasis. En esta clasificación se asigna un valor numérico a cada letra para conocer el tamaño y la extensión de la enfermedad. Para simplificar el proceso del estadiaje, muchos cánceres pueden clasificarse en función de la extensión de la enfermedad en estadios numéricos de 0 a IV. El estadio I normalmente hace referencia a un tumor localizado, los estadios II y III a tumores localmente avanzados y el estadio IV a tumores metastásicos. Para algunos tumores, también se utilizan sistemas de estadiaje alfabéticos (estadios de la A a la D).

Algunos tipos de cáncer producen antígenos u otras sustancias características, denominadas **marcadores tumorales**. Normalmente no son específicos de un único tipo de cáncer, por lo que pueden detectarse elevaciones de un mismo marcador en diferentes tipos de ellos, así como en pacientes con enfermedades no malignas. Aunque en algunos casos los marcadores tumorales se utilizan en el diagnóstico, suelen ser más útiles en la monitorización de la respuesta al tratamiento o en la detección de recurrencias de la enfermedad.

El **seguimiento** de los pacientes tiene la finalidad de detectar metástasis o recidivas, para lograr la curación o aumentar la supervivencia del paciente, reestableciendo de la mejor manera posible su actividad normal. La evolución sin tumor de los pacientes puede mantenerse largo tiempo (se podría hablar de curación con más o menos secuelas), o, por el contrario, puede presentar una nueva recidiva que indique nuevo tratamiento con posibilidad de curación o de progresión hasta el *exitus* (Almenar Cubells, 2012).

5.4. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN ESPAÑA

La **incidencia** del cáncer en España en 2012 era de 215.534 casos (alrededor de dos tercios en pacientes ≥ 65 años). La tasa estandarizada por edad fue de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, con un 25,1% de riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años. La predicción para 2015 es de 227.076 casos (SEOM, 2014).

Respecto a la **mortalidad** por cáncer en España en 2012, el número de muertes fue de 102.762 casos (tres cuartas partes en ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística en enero de 2014, los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes (SEOM, 2014).

La **prevalencia** de cáncer a 5 años en España en 2012 era de 581.688 casos, con una tasa de 1.467,6 casos por 100.000 habitantes. La prevalencia a 3 años era de 389.498 casos y a 1 año de 151.257 casos (SEOM, 2014).

Al analizar la incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en España en 2012 encontramos que el cáncer colorrectal es el de mayor incidencia (15%), el de pulmón el que produce la mortalidad más alta (20,6%) y el de mama el que tiene una prevalencia a 5 años más alta (17,9%). Desglosando por sexo, en hombres la incidencia más alta es para el cáncer de próstata (21,7%), la mortalidad más elevada es la del cáncer de pulmón (27,4%) y el cáncer de próstata es el que presenta mayor prevalencia a 5 años (31,4%). En mujeres, la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años es para el cáncer de mama (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente) (ver Figura 3). Estos datos son similares a los observados a nivel mundial (SEOM, 2014).

La incidencia de cáncer para los hombres españoles se encontraba entre las más altas del mundo, con una tendencia de aumento lento. En mujeres, era algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados, con tendencia a aumentar, aunque en las últimas dos décadas se ha estabilizado. Desde 1990 a 2011 se ha producido un descenso del 13% en la tasa de mortalidad por cáncer en España, similar a la media de los países de la OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) (-14%), pero muy inferior a la de Estados Unidos (-23%) o a la de otros países europeos (Suiza: -28%, Luxemburgo: -27%, Alemania: -20%, Reino Unido: -18%) (SEOM, 2014).

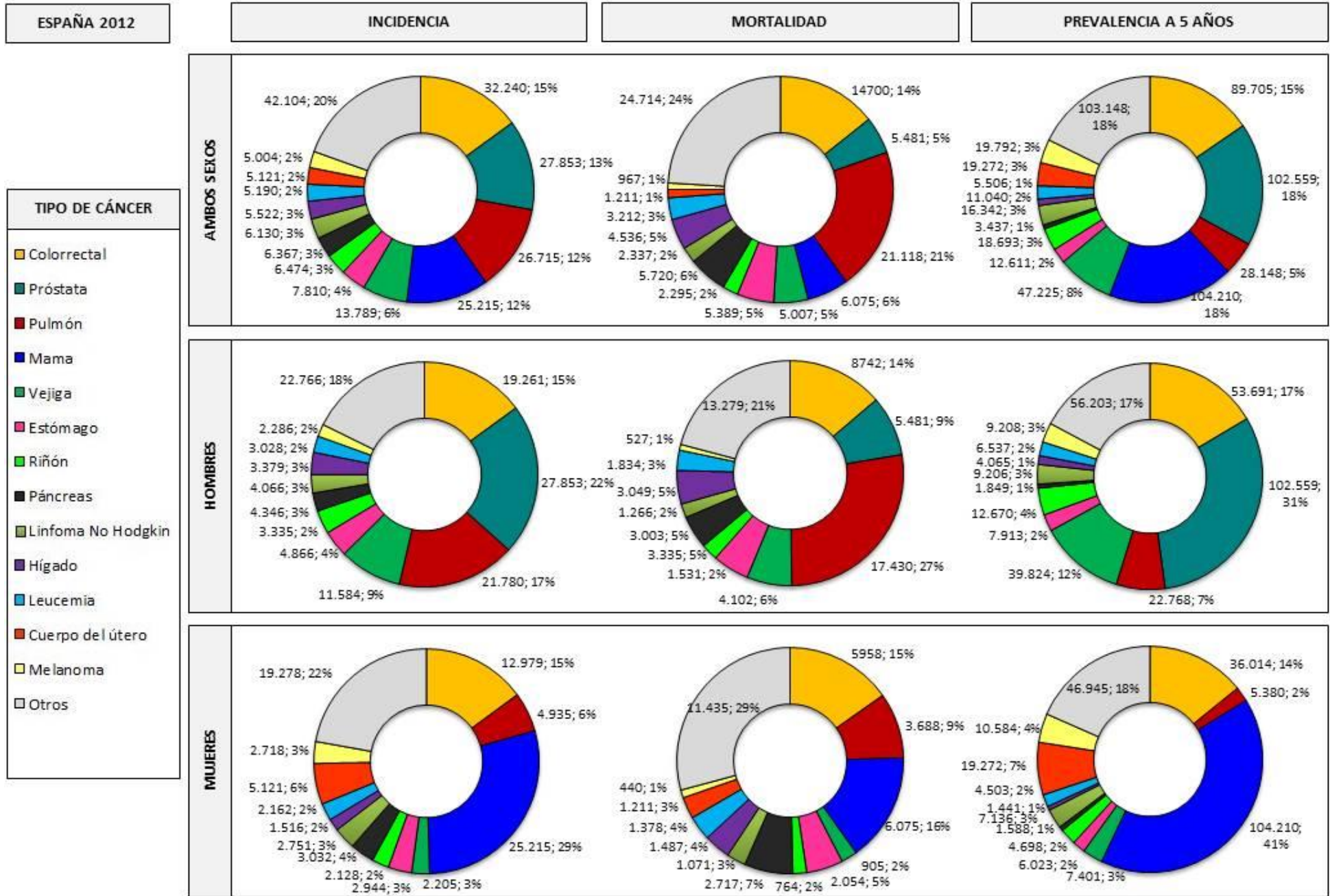


Figura 3. Incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cánceres en hombres, mujeres y en ambos sexos en España en 2012 (SEOM, 2014)

6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El tratamiento oncológico se establece básicamente sobre tres pilares: **cirugía**, **radioterapia (RT)** y **tratamiento farmacológico** antineoplásico (quimioterapia (QT), hormonoterapia y terapia dirigida). La cirugía y la RT son tratamientos locales, mientras que el resto son tratamientos sistémicos, que se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o RT o como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica o diseminada.

El manejo de muchos tipos de cáncer requiere la utilización de **terapias combinadas**. Además, se debe contemplar la asociación de un **tratamiento de soporte** para evitar efectos adversos.

El resultado de los tratamientos antineoplásicos se valora desde dos puntos de vista: la eficacia y la tolerancia (toxicidad). Cuando no hay posibilidad de curación, el tratamiento se orienta a asociar un tratamiento sintomático y un tratamiento de soporte o cuidados paliativos (en el caso de que no haya beneficio de un tratamiento antineoplásico específico). Todos ellos constituyen los denominados **cuidados continuos** (Almenar Cubells et al., 2010).

La decisión terapéutica debe estar fundamentada en la **Medicina Basada en la Evidencia**, es decir, la mejor evidencia científica para la situación del paciente, sopesando el beneficio frente a los inconvenientes y/o los costes de las mismas. Desde el punto de vista del beneficio, el máximo al que se debe aspirar es a prolongar la supervivencia con calidad de vida, seguido, por orden descendente, de la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de progresión, el beneficio clínico de los síntomas y la mejor tolerancia. En cuanto a los inconvenientes, se deben sopesar los efectos adversos, la tolerancia psicológica del paciente al tratamiento, la pérdida de autonomía y/o de calidad de vida y los trastornos personales y familiares que le puede suponer (Almenar Cubells et al., 2010).

Criterios de respuesta al tratamiento

La respuesta a la QT y a otras modalidades de tratamiento se clasifica según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los criterios RECIST (González Barón et al., 2006), recogidos en la Tabla 1.

RESPUESTA	OMS	RECIST
	<i>Cambio en la suma de los productos de los diámetros</i>	<i>Cambio en la suma de los diámetros más largos</i>
Remisión completa (RC)	Desaparición, confirmada a las 4 semanas	Desaparición, confirmada a las 4 semanas
Remisión parcial (RP)	Disminución del 50%, confirmada a las 4 semanas	Disminución del 30%, confirmada a las 4 semanas
Estabilización (EE)	No cumple criterios de progresión ni de RP	No cumple criterios de progresión ni de RP
Progresión	Incremento del 25% o aparición de nuevas lesiones	Aumento del 20% respecto a la menor de las sumas de los diámetros mayores

Tabla 1. Definición de la respuesta al tratamiento oncológico según los criterios de respuesta de la OMS y RECIST

Esta clasificación es aplicable a los tumores sólidos pero no a los **tumores hematológicos** (leucemias, mieloma) pues no presentan masas tumorales discretas y medibles. En ellos, la respuesta se mide por la eliminación de células tumorales (normalidad de parámetros analíticos y recuentos medulares), normalidad de marcadores tumorales, desaparición de derrames pleurales o peritoneales o mejora de la función de los órganos afectados. Los marcadores citogenéticos y las técnicas moleculares adquieren suma importancia en el seguimiento de este tipo de tumores.

La **Curación** del paciente implica que éste se encuentre completamente libre de enfermedad, con la misma esperanza de vida que la que tendría sin haber tenido cáncer. La estabilización de la curva de supervivencia tras el tratamiento del cáncer se considera evidencia de curación. Por lo general cinco años de supervivencia sin recurrencia de la enfermedad son equiparan a curación (Balmer et al., 2005).

Se considera que hay **beneficio clínico** cuando, sin datos de respuesta objetiva, el paciente presenta una mejora subjetiva en su sintomatología (disminución del dolor, disminución del consumo de analgésicos, etc.), en su calidad de vida o en su estado funcional (Balmer et al., 2005).

Factores que influyen en la respuesta al tratamiento

Los factores que influyen en la respuesta al tratamiento quimioterápico son múltiples, entre ellos la carga tumoral, la heterogeneidad de las células tumorales, la resistencia al tratamiento, la intensidad de dosis y factores específicos del paciente.

La identificación de variaciones genéticas que afectan a la activación y metabolismo de los tratamientos permitirá el diseño de regímenes personalizados a fin de optimizar la efectividad y minimizar la toxicidad.

La presencia de comorbilidades puede afectar también a la respuesta al tratamiento, limitando las opciones terapéuticas. El estado funcional puede conocerse a través de escalas como el índice de Karnofsky o la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group (Oken et al., 1982)*) (ver Tabla 2). Éstas predicen la tolerancia del paciente al tratamiento y permiten valorar los efectos de la QT sobre la actividad y la calidad de vida del paciente. En muchos casos, el estado funcional del paciente en el momento del diagnóstico es el indicador pronóstico más importante.

ECOG	Equivalencia con Índice de Karnofsky	Descripción
0	IK 100-90	Totalmente activo: capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad sin restricción
1	IK 80-70	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar cabo el trabajo de naturaleza liviana o sedentaria, p. Ej., tareas domésticas livianas, trabajo de oficina.
2	IK 60-50	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Levantado y caminando más del 50% de las horas de vigilia.
3	IK 40-30	Capaz sólo de cuidados personales limitados; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	IK 20-10	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a una cama o silla.
5	IK 0	Muerte

Tabla 2. Escala ECOG y equivalencia con índice de Karnofsky

2.1. FARMACOTERAPIA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

2.1.1. Tipos de tratamientos quimioterápicos

La terapia **neoadyuvante** o preoperatoria se utiliza con la intención de reducir el tamaño del tumor primario, para hacerlo más accesible a la posterior resección quirúrgica y separarlo de otros órganos cercanos. De esta forma podrán ser más efectivas otras modalidades de tratamiento por reducción de la carga tumoral y por la destrucción de las posibles micrometástasis.

La terapia **adyuvante** consiste en la utilización de agentes sistémicos para erradicar la enfermedad micrometástasica tras la cirugía, la RT o ambas. El objetivo de la terapia sistémica en este contexto es reducir la tasa de recurrencia de la enfermedad y aumentar la supervivencia a largo plazo. Se aplica a pacientes con enfermedades potencialmente curables sin enfermedad clínicamente detectable tras cirugía o radiación. Como se aplica mientras el cáncer es indetectable, su efectividad no se puede medir con tasas de respuesta, por lo que se evalúa con tasas de recurrencia y supervivencia.

La terapia **paliativa** está dirigida a aliviar los síntomas de un paciente y a mejorar la calidad de vida.

2.1.2. Clasificación de los agentes quimioterápicos

No existe un criterio claramente definido para la clasificación de los agentes quimioterápicos. Según diversos autores (Comisión de Salud Pública. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2003; Balmer et al., 2005; Salinas, 2008; Insa, 2009), puede clasificarse en:

a. NIVEL DE ACTUACIÓN DENTRO DEL CICLO CELULAR

Existen agentes quimioterápicos que son más activos frente a células en ciertas fases del ciclo, mientras que otros son inespecíficos de fase (ver Figura 4).

Esta clasificación no es absoluta, ya que algunos agentes actúan por mecanismos múltiples y de otros se desconoce su nivel de actuación, por ello debemos diferenciar:

a.1. Medicamentos sin especificidad de fase: pueden alterar las funciones celulares en cualquier fase. En general muestran una curva dosis-respuesta lineal, es decir, cuanto mayor es la dosis administrada, mayor es la fracción de células muertas, por lo que se denominan “dosis

dependientes”(Balmer et al., 2005). Estos medicamentos son a menudo efectivos frente a tumores de crecimiento lento.

a.2. Medicamentos específicos de fase: actúan en fases específicas. Su efecto está en función de la concentración y el tiempo. La administración de agentes fase-específicos en infusión continua o en dosis repetidas permite llegar al máximo número de células posibles según van alcanzando la fase del ciclo celular frente a la que son activos. Por eso los agentes específicos de fase se denominan “ciclo dependientes” (Balmer et al., 2005). En general, estos agentes son más efectivos frente a tumores que tienen una gran fracción de proliferación y crecimiento.

b. MECANISMO DE ACCIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA

Según el **código ATC** (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), los antineoplásicos se clasifican según la información recogida en la Tabla 3. En la tabla sólo aparecen los ANEO, objeto de esta Tesis Doctoral.

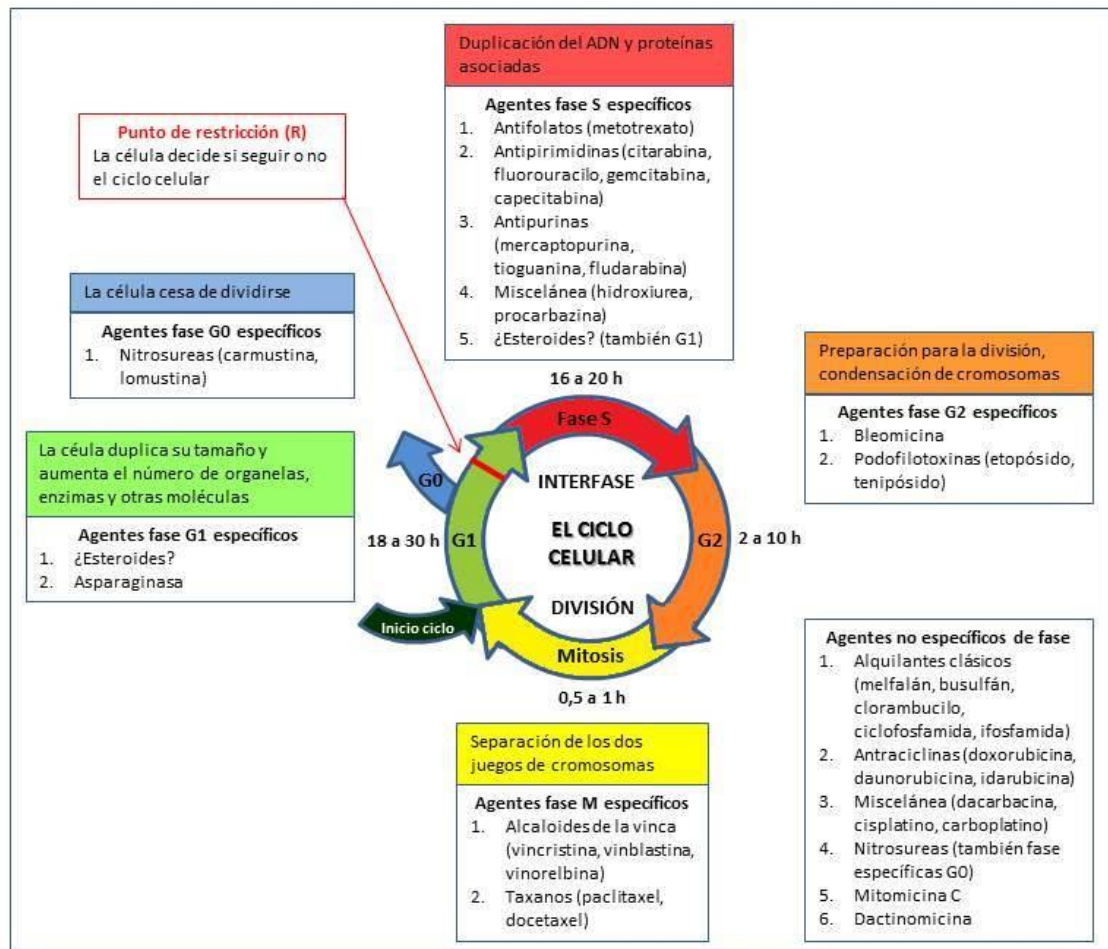


Figura 4. Actividad de los agentes quimioterápicos en el ciclo celular. Modificado de Balmer et al., (2005)

L – ANTINEOPLÁSTICOS E INMUNOMODULADORES			
L01 - ANTINEOPLÁSTICOS			
L01A - AGENTES ALQUILANTES		L01X - OTROS AG. ANTINEOPLÁSTICOS	
L01AA - Análogos de las mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida	L01XE - Inhibidores directos de la proteinquinasa	Imatinib
	Clorambucilo		Gefitinib
	Melfalán		Erlotinib
L01AB - Alquilsulfonatos	Busulfano		Sunitinib
L01AD - Nitrosureas	Lomustina (CCNU)		Sorafenib
L01AX - Otros agentes alquilantes	Temozolomida		Dasatinib
L01B - ANTIMETABOLITOS			Lapatinib
L01BA - Análogos del ácido fólico	Metotrexato		Nilotinib
L01BB - Análogos de purinas	Mercaptopurina		Temsirolimus
	Tioguanina		Everolimus
	Fludarabina (Fosfato)		Pazopanib
	Nelarabina		Vandetanib
L01BC - Análogos de pirimidinas	Tegafur		Afatinib
	Capecitabina		Bosutinib
	Decitabina		Vemurafenib
L01C - ALCALOIDES DE PLANTAS Y OTROS PRODUCTOS NATURALES			Crizotinib
L01CA - Alcaloides de la vinca y análogos	Vinorelbina		Axitinib
	Vinflunina		Ruxolitinib
L01CB - Derivados de podofilotoxina	Etopósido (VP-16)		Regorafenib
L01D - ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS			Dabrafenib
L01DB - Antraciclinas y sustancias relacionadas	Idarubicina	Ponatinib	
	Pixantrona	Hidroxiurea	
L01XB - Metilhidrazinas	Procarbazina	Estramustina	
L01XD – Sensibiliz. terapia fotodinámica y radiación	Aminolevulínico, ácido	Tretinoína	
L02 - TERAPIA ENDOCRINA		Alitretinoína	
L02B - ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS		Mitotano	
L02BX - Otros antagonistas hormonales y agentes relacionados	Abiraterona	Bexaroteno	
L04 - INMUNOSUPRESORES		Celecoxib	
L04A - INMUNOESTIMULANTES		Anagrelida	
L04AX - Otros inmunosupresores	Talidomida	Vorinostat	
	Lenalidomida	Vismodegib	
	Pomalidomida	Aflibercept	
		L01XX - Otros agentes antineoplásicos	

Tabla 3. Fármacos antineoplásicos orales según la clasificación ATC

2.1.3. Toxicidad a los tratamientos quimioterápicos

Los citostáticos clásicos no son selectivos de las células tumorales y producen toxicidad sobre tejidos del organismo en rápido crecimiento. Entre los tejidos más afectados se encuentran la piel y las faneras (producen alopecia y alteraciones cutáneas), las mucosas (úlceras bucales, estomatitis, diarrea), la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y las células germinales (esterilidad, habitualmente transitoria) (Salinas, 2008).

Según el momento de su aparición la toxicidad, puede dividirse en aguda o inmediata, precoz, retardada y tardía (Salinas, 2008) (ver Tabla 4).

TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA	
Aguda o inmediata (horas a días)	Emesis
	Reacciones anafilácticas
	Insuficiencia renal aguda
Precoz (días a semanas)	Leucopenia
	Alopecia
	Mucositis
Retardada (semanas a meses)	Neuropatía periférica
	Miocardopatía
	Ototoxicidad
Tardía (meses a años)	Esterilidad
	Carcinogénesis

Tabla 4. Clasificación cronológica de la toxicidad por quimioterapia

Las **náuseas y los vómitos** son algunos de los efectos secundarios más llamativos y temidos por el paciente oncológico. Su frecuencia de aparición depende de la potencia emetógena de los fármacos utilizados. Los protocolos de tratamiento oncológico incluyen la administración de profilaxis antiemética, con esquemas que varían dependiendo de las pautas de poliQT.

La **toxicidad hematológica** limita la dosis total administrada de los citostáticos. La aparición de **neutropenia** predispone a la aparición de cuadros infecciosos. Si se asocia a fiebre, obliga a la utilización de tratamiento antibiótico de amplio espectro. La **anemia** suele aparecer de forma insidiosa y progresiva. Su etiología es multifactorial y, entre otros síntomas, provoca astenia intensa, uno de los síntomas más acuciantes para el paciente y de mayor dificultad de paliación. La **trombocitopenia** es más frecuente en los pacientes con tumores hematopoyéticos. La transfusión de plaquetas se reserva a cifras inferiores a 10.000-20.000 plaquetas/ μ L (Salinas, 2008).

2.2. ANTINEOPLÁSICOS ORALES

Aunque los ANEO existen desde hace décadas, es en 2004 cuando se produce un incremento acelerado en su desarrollo. La capecitabina fue aprobada por la FDA en 1998, marcando el comienzo de una nueva era para la QT oral. De los fármacos en desarrollo, el 40% son para el tratamiento del cáncer, y de ellos el 35% son ANEO (Lohr, 2011). Desde que en 2001 se aprobó el imatinib, la comercialización de ANEO ha sido incesante e incremental. Los expertos estiman que esta tendencia continuará en los próximos años, pues más del 25% de los 400 fármacos antineoplásicos en investigación en 2013 eran orales (Weingart et al., 2008a). El 30% de las novedades terapéuticas presentadas en el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2013 estaban dirigidas a la administración oral (Moya Gil et al., 2013).

La QT oral nace para hacer posible que los pacientes puedan tomar el tratamiento en su domicilio, de forma no invasiva, reduciendo con ello el tiempo que pasan en el hospital y aumentando su calidad de vida. Además, es una nueva opción de tratamiento para pacientes que no han respondido a otras QT (Fontanals Martínez et al., 2011).

Hasta finales del siglo XX, el desarrollo de agentes quimioterápicos estaba dirigido a la administración por vía parenteral, pues se consideraba más sencilla: evitaba problemas de absorción en el tracto GI y se adaptaba a los regímenes quimioterápicos por ciclos, diseñados para administrar la dosis máxima tolerada que permitiera la máxima muerte celular en un único episodio, seguidos de un periodo de descanso de varias semanas que permitiese la recuperación de la médula ósea. Toda la infraestructura oncológica se había enmarcado alrededor de esta vía de administración (visitas a las consultas, administraciones en hospitales de día, etc.) (Barefoot et al., 2009).

La QT oral está cambiando este modelo. Gran parte de la QT actual es de carácter citostático, no citotóxico, por lo que son fármacos plenamente eficaces cuando se administran de manera crónica, ejerciendo un **efecto continuo** en las células tumorales. A esto se le suma que la administración de dosis diarias más bajas durante un periodo de tiempo mayor no tiene los mismos efectos adversos limitantes de dosis que las dosis altas en ciclos, haciendo innecesario los descansos para la recuperación medular (Aisner, 2007; Weingart et al., 2008a). Además, la terapia oral permite interrumpir el tratamiento o realizar ajustes posológicos en el caso de aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) (Banna et al., 2010).

El propio concepto de terapia biológica o dirigida sugiere que la **toxicidad** con este tipo de tratamientos puede ser **menor** que la encontrada utilizando terapias citotóxicas

tradicionales, aunque muchos autores afirman que es más correcto hablar de diferente toxicidad en lugar de considerar de base que es menor (Weingart et al., 2008a).

Además, la terapia oral **elimina costes** derivados de catéteres centrales, personal, bombas de infusión y de efectos adversos relacionados con la administración intravenosa (IV) como la posibilidad de sepsis (DeMario y Ratain, 1998).

Todo ello, sumado a la facilidad de administración de los ANEO, puede llevar a los médicos a añadir estas terapias a otros regímenes citotóxicos o a utilizarlas como monoterapias en situaciones en las que hay mínimas opciones de tratamiento disponibles. Las empresas farmacéuticas están invirtiendo cada vez más en el desarrollo de moléculas orales para el cáncer, tanto en moléculas nuevas como en formas orales de fármacos tradicionales (por ejemplo, docetaxel).

Pero por otro lado hay autores que, aunque aseguran que la QT oral aporta una serie de beneficios innegables, defienden su utilización con precaución. Un informe acerca de la utilización de ANEO realizado por un grupo de trabajo del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) muestra que existen ciertos conceptos erróneos acerca de los ANEO que pueden contribuir a un entusiasmo indebido por la elección de estos fármacos (Weingart et al., 2008a).

2.2.1. Diferencias de los ANEO frente a la quimioterapia intravenosa (QT-IV)

En la Tabla 5 se analizan las principales diferencias de los ANEO frente a la QT-IV considerando cinco grandes bloques: la adherencia al tratamiento y la seguridad, la obtención de la medicación, la comunicación y educación al paciente, la infraestructura sanitaria y la financiación.

Weingart et al. (2008a) discuten en su estudio que, aunque muchas de las desventajas que actualmente se asocian a los ANEO no son inherentes a ellos, la implantación en los sistemas sanitarios de una infraestructura adecuada para su utilización con la máxima seguridad no se ha desarrollado tan rápido como su comercialización.

2.2.2. Beneficio de la utilización de ANEO desde la perspectiva de pacientes, profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos.

En la Tabla 6 se recogen a modo de resumen las conclusiones de varios estudios sobre ANEO que evalúan las perspectivas de los pacientes, profesionales y laboratorios

farmacéuticos en base a los beneficios que aportan o a las necesidades que deben asegurarse para su utilización.

DIFERENCIAS DE LOS ANEO FRENTE A LA QT-IV	
ORAL	IV
Adherencia y seguridad	
Los pacientes asumen mayor control y responsabilidad sobre su tratamiento	La adherencia se controla por administraciones en hospitales de día
Dificultad para medir la adherencia y monitorizar la toxicidad	Control estricto de la adherencia. Sistemas robustos para el control de errores de medicación
La falta de controles de seguridad puede conducir a errores de medicación	Los HD están sobrecargados de pacientes, lo que puede conllevar riesgos con medicamentos de altas dosis y volúmenes
La mala adherencia (por defecto o exceso) puede disminuir la eficacia del tratamiento y requerir ingresos hospitalarios	
Obtención de la medicación	
Principalmente se recogen en las farmacias hospitalarias	Requiere visita a los hospitales de día
Se necesitan farmacéuticos especializados	Control directo por personal de enfermería
Control estricto de las dispensaciones en las farmacias hospitalarias	Incluida en los seguros médicos
Se pueden ahorrar costes con dispensaciones de medicación para 90 días	
Se puede malgastar la medicación que no se llegue a consumir	
Comunicación y educación al paciente	
Requiere educación en el manejo de estos medicamentos	El tiempo de la infusión permite el contacto directo del paciente con los profesionales sanitarios
Requieren formación especializada para realizar una correcta educación al paciente	
El tiempo empleado en la educación al paciente no está bien evaluado/remunerado	
Infraestructura sanitaria	
En principio, requiere menor número de visitas al hospital	Requiere la utilización de instalaciones específicas para la administración de terapias parenterales
Requieren formación especializada para realizar una correcta educación al paciente	Se requiere personal para los centros de infusión y recursos para su mantenimiento. Más pacientes reciben tratamiento simultáneamente
El tiempo empleado en la educación al paciente no está bien evaluado/remunerado	
Financiación	
Pueden llegar a estar sujetos a copago	Incluido en la cobertura sanitaria
Coste elevado de ambos tratamientos. Considerar el beneficio que aportan	

Tabla 5. Diferencias de los ANEO frente a la quimioterapia intravenosa. Modificado de Weingart et al. (2008a).

PERSPECTIVAS FRENTE A ANEO	PACIENTES	PROFESIONALES SANITARIOS	LABORATORIOS
GENERAL	La mayoría de los pacientes prefieren ANEO (Liu et al., 1997) cuando se trata de monoterapia, pero si el ANEO se incluye en un régimen que contiene otras terapias IV (p. ej. capecitabina), el número de pacientes que prefiere ANEO disminuye (Weingart et al., 2008a)	Los prejuicios iniciales acerca de la utilización de ANEO se han superado por la disponibilidad de fármacos efectivos (O'Neill y Twelves, 2002)	
BENEFICIOS	Mayor facilidad de seguir el tratamiento, principalmente en pacientes entre 65 y 70 años (Abetz et al., 2005)	Son terapias dirigidas (Banna et al., 2010)	Ahorro en costes totales (Findlay et al., 2008)
	Tratamiento en casa (Liu et al., 1997)	Mejor evidencia científica (Banna et al., 2010)	
	Disminución de visitas al hospital (menor impacto económico y menor necesidad de apoyo familiar, disminuye el tiempo que el tratamiento les obliga a interrumpir las actividades de la vida diaria, aumenta la sensación de normalidad e independencia) (Liu et al., 1997; Abetz et al., 2005; Findlay et al., 2008)	Mayor número de indicaciones (Banna et al., 2010)	Ahorro en personal (Findlay et al., 2008)
		Mejor adherencia (esperada) (Banna et al., 2010)	
		Mejor tolerancia (Banna et al., 2010)	
	No necesidad de catéteres venosos centrales (Liu et al., 1997), no necesidad de agujas (Findlay et al., 2008), por lo que se evita el dolor asociado y se reduce la ansiedad en pacientes con miedo a las agujas o a la transmisión de enfermedades por esta vía (Abetz et al., 2005; Fallowfield et al., 2006)	Mayor actividad (Banna et al., 2010)	
		Perfil farmacoeconómico favorable (Banna et al., 2010)	
En pacientes con experiencia negativa previa con terapia IV (Liu et al., 1997)	Dosis flexible, a medida, disminución de costes en personal (Findlay et al., 2008)		
Mayor implicación y responsabilidad del paciente en su tratamiento (control de dosis, control de la toxicidad observada) (Findlay et al., 2008; Weingart et al., 2008a). Los pacientes están concienciados acerca de las RAM que pueden aparecer a lo largo del tratamiento (Abetz et al., 2005)** ** Según Weingart et al. (2008a) esta responsabilidad es buena para algunos pacientes, porque les otorga una sensación de satisfacción al tener la responsabilidad directa de la gestión de su quimioterapia, pero puede llegar a ser abrumadora para otros, principalmente aquellos más enfermos, con regímenes complicados y sin apoyo familiar.	Puede ser una elección de tratamiento si es difícil el acceso venoso (Findlay et al., 2008) o hay mala adherencia a la vía IV (Banna et al., 2010)		

Tabla 6. Perspectivas frente al tratamiento con ANEO de pacientes, profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos. Modificado de Banna et al. (2010).

IV: intravenosa, RAM: reacciones adversas a medicamentos

PERSPECTIVAS FRENTE A ANEO	PACIENTES	PROFESIONALES SANITARIOS	LABORATORIOS
NECESIDADES PARA SU UTILIZACIÓN	Convencimiento de que la eficacia es la misma que con terapia IV (Abetz et al., 2005; Findlay et al., 2008). El 70% de los pacientes no acepta un tratamiento con una menor tasa de respuesta y el 74% con una menor duración (Liu et al., 1997). Una minoría de pacientes está preocupada porque se prescriba como tratamiento de último recurso (Catania et al., 2005; Fallowfield et al., 2006)	Eficacia equivalente a la de las alternativas IV (Findlay et al., 2008). El 82% de los oncólogos de EEUU dicen que la eficacia es equivalente a la de la QT-IV) (Banna et al., 2010)	Reforma de seguros y/o de sistemas de copago en algunos países (Findlay et al., 2008)
		Biodisponibilidad alta y predecible (Findlay et al., 2008)	
		Características clínicas (Banna et al., 2010)	
	Perfil de toxicidad (si la toxicidad es mayor con ANEO la preferencia puede cambiar) (Pfeiffer et al., 2006)	Línea de tratamiento (Banna et al., 2010)	
	Facilidad de administración: menor número de comprimidos posible, regímenes sencillos de tratamiento (Findlay et al., 2008)	Herramientas para la educación al paciente, tiempo para la educación y el seguimiento de los pacientes (Findlay et al., 2008)	
	Poca monitorización o test de laboratorio (Findlay et al., 2008)	Experiencia (Findlay et al., 2008)	
Educación efectiva (Findlay et al., 2008)	Reforma de seguros y/o de sistemas de copago en algunos países (Findlay et al., 2008)		
No hay acuerdo entre los pacientes con respecto a quién debe tomar la decisión del tratamiento por vía oral: 39% de pacientes dice que el médico, 38% que el paciente, 23% que ambos (Liu et al., 1997)	La conveniencia de la terapia oral está demostrada para algunos regímenes pero es necesario seleccionar cuidadosamente a los pacientes candidatos (Weingart et al., 2008a)		

Tabla 6. Perspectivas frente al tratamiento con ANEO de pacientes, profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos. Modificado de Banna et al. (2010) (cont.).

QT-IV: quimioterapia intravenosa, IV: intravenosa

2.2.3. Factores a considerar en la utilización de ANEO

Los pacientes oncológicos presentan alto riesgo de **interacciones** entre medicamentos porque normalmente reciben regímenes con múltiples fármacos, que incluyen agentes quimioterápicos, terapia dirigida, agentes hormonales, terapia de soporte. Además, muchos de ellos son pacientes mayores, que requieren medicación para sus enfermedades concomitantes. La edad también conlleva una disminución de la función renal y hepática, lo que puede influir en el metabolismo y eliminación de los fármacos y aumentar su potencial toxicidad. No todas las interacciones fármaco-ANEO pueden predecirse, y muchas de las que se conocen no pueden evitarse. Por tanto, los profesionales deben conocerlas y estar alerta para minimizar los riesgos en la elección de las asociaciones de fármacos y para monitorizar los signos de una posible interacción (Blower et al., 2005). Además, bastantes ANEO pueden interaccionar con los alimentos. Algunos deben tomarse sin comida, ya que ésta disminuye su absorción y biodisponibilidad, mientras otros deben tomarse asociados a ella, para evitar la irritación gastrointestinal que producen (Aisner, 2007).

La presencia de **disfagia, odinofagia, náuseas o vómitos**, pueden convertirse en una barrera para la utilización de ANEO, pues pueden hacer que el paciente se salte dosis o interrumpa el tratamiento con anterioridad. Al vomitar, la absorción del fármaco también puede verse comprometida (Aisner, 2007).

La **toxicidad** de los ANEO es diferente a la de la QT-IV tradicional. Así, han surgido nuevas toxicidades como el síndrome mano-pie. Los ANEO también provocan mayor número de RAM gastrointestinales, lo que puede interferir con la absorción completa del fármaco (Aisner, 2007).

La **falta de adherencia** es un problema potencial con los ANEO, referida tanto a no tomar la medicación como a no tomarla con la frecuencia prescrita y a la horas prescrita, ya que si no puede afectar a las concentraciones pico y valle del fármaco (Ergolin, 2009).

Es necesario realizar una correcta **selección del paciente candidato** al tratamiento con ANEO. Las ventajas y desventajas de la QT oral se deben discutir cuidadosamente con él. Sólo los pacientes adecuadamente informados y motivados pueden ser capaces de manejar correctamente los tratamientos (a veces muy complejos) de QT oral. Los potenciales candidatos a estos tratamientos también deben asegurar una buena ingesta de alimentos por vía oral, una buena función intestinal y presencia mínima de náuseas y vómitos (Weingart et al., 2008a).

Por tanto, el disponer cada vez de más ANEO requiere que los profesionales sanitarios realicen **cambios importantes en su práctica habitual**, debiendo incluir un **sistema de información y educación al paciente** que garantice su seguridad y la adherencia al tratamiento (Barefoot et al., 2009).

2.2.4. Riesgos asociados a ANEO y estrategias de seguridad para su utilización

Los ANEO están considerados medicamentos de alto riesgo (Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos de España, 2012). Son fármacos de estrecho margen terapéutico en los que la autoadministración por parte del paciente puede conllevar riesgo de toxicidad o de fallo terapéutico, así como una alta probabilidad de errores de administración por falta de supervisión de personal especializado (American Society of Health-System Pharmacists, 2006).

Los errores de medicación (EM) notificados con el uso de estos fármacos ponen de manifiesto la necesidad de elaborar guías de prácticas seguras para su utilización. Es importante resaltar que los EM relacionados con ANEO están asociados, en su mayoría, con la aparición de daños clínicamente significativos (Weingart et al., 2010) La *National Patient Safety Agency* registró, entre 2003 y 2007, 3 muertes y 40 incidencias de seguridad relacionadas con ellos, la mitad como consecuencia de errores en la dosis, la frecuencia o la duración de la pauta (Weingart et al., 2008a; Ribeol-Sánchez et al., 2013). Un estudio realizado en 69 niños con leucemia linfocítica aguda (LLA) en tratamiento domiciliario con ANEO detecta EM en el 10% de los tratamientos. El 71% fueron errores de administración y el resto de prescripción. Los errores de infra y sobre dosificación son los más notificados, así como los errores de prescripción y dispensación (Bartel, 2007). Se han notificado EM mortales ligados al uso de ANEOs, así un paciente tomó temozolamida 320 mg durante 22 días consecutivos, muriendo de una sepsis por la leucopenia ocasionada por dicho fármaco. Otro paciente tomó lomustina durante 3 semanas en vez de una dosis única cada 6 semanas y en otro caso el paciente tuvo que ser hospitalizado por tomar 160 mg de lomustina al día durante cinco días en lugar de en dosis única. Este EM fue debido a que el envase contenía 20 comprimidos de 40 mg y, en lugar de desechar los 16 comprimidos restantes, se tomó todos hasta completar el envase (Birner et al., 2006).

Para evitar la aparición de EM, Birner et al. (2006) recomiendan la prescripción y dispensación de la medicación necesaria exclusivamente para un ciclo de tratamiento, resaltando la necesidad de que la industria farmacéutica comercialice estos fármacos en envases que faciliten su dispensación de manera segura para el paciente.

El desarrollo e implantación de programas oncológicos multidisciplinares disminuye la tasa de EM con QT (45%), mejora la calidad de los cuidados a los pacientes que reciben QT y ahorra costes (Chung et al., 2011).

En el momento actual los niveles de seguridad y monitorización del tratamiento con ANEO continúan siendo menos rigurosos que con QT-IV (Birner et al., 2006; Weingart et al., 2007). Aunque recientemente se han publicado guías con recomendaciones para el uso seguro de los ANEO, su implementación se ha realizado de manera heterogénea e insuficiente, y esta práctica debe ser considerada una prioridad en el campo de la oncología (Partridge et al., 2002; Hartigan, 2003; Faithfull y Deery, 2004; Birner et al., 2006; Weingart et al., 2007; Weingart et al., 2008a; Goodin et al., 2011; Jacobson et al., 2012; Weingart et al., 2012; Neuss et al., 2013; Bourmaud et al., 2014).

La ASCO y la *Oncology Nursing Society* (ONS) elaboraron en 2009 una guía que recogía 31 estándares de seguridad en la administración de QT, tanto IV como oral para pacientes adultos. En 2011 se revisaron estos estándares, ampliándose más allá del paciente ingresado (Jacobson et al., 2012). Posteriormente, en 2013, se revisaron de nuevo para incluir estándares relacionados con la seguridad en la utilización de ANEO, la conciliación con el resto de medicación no oncológica y la administración domiciliaria (Neuss et al., 2013).

Conde Estévez y.col, en consenso con el *Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica*, han realizado un estudio multicéntrico en nuestro país para conocer el nivel de implementación de prácticas de seguridad y adherencia con ANEO en los hospitales españoles. Definieron tres niveles de práctica: I (prácticas insuficientes), II (entrevista al inicio del tratamiento con un farmacéutico que le informa del tratamiento y le da información escrita y le monitoriza la adherencia) y III (prescripción electrónica asistida (PEA) de ANEO y prácticas de seguridad extra). El 37,2% de los hospitales entrevistados se encuentra en el nivel I, el 44,2% en el II y el 18,6% en el III. Aunque la mayoría de hospitales tienen prácticas implantadas, hay oportunidades importantes de mejora principalmente en el campo de la PEA y en la determinación de la adherencia al tratamiento (Conde-Estevez et al., 2013).

Situación especial: pacientes mayores

El aumento de la edad está directamente asociado con un aumento de las tasas de cáncer. Actualmente en EEUU más del 50% de los cánceres detectados se dan en pacientes mayores de 65 años. En Europa se obtienen tasas de más del 45% en mayores de 70 años (Lonardi et al., 2007). Según Lichtman (2003), la incidencia es 11 veces mayor en pacientes

mayores de 65 años, pudiendo ir en aumento puesto que en 2030 se triplicarán los pacientes mayores de 75 años y los mayores de 85 se duplicarán.

En pacientes mayores también hay un aumento de utilización de ANEO. Los regímenes con ANEO en estos pacientes son favorables tanto para médicos como para los propios pacientes, por considerarlos menos complejos y tóxicos (Lonardi et al., 2007). Sin embargo, hay que tener en cuenta ciertos factores a la hora de elegir correctamente un tratamiento en este tipo de población: condiciones de saturación y absorción, adherencia, cambios farmacocinéticos/farmacodinámicos debidos a la edad, ajustes a función renal/hepática (Lichtman, 2004), capacidad del paciente para autoadministrarse la medicación y la posibilidad de garantizar una utilización segura el paciente y sus cuidadores (Lonardi et al., 2007).

Aunque el NCCN ha publicado guías para el manejo de pacientes mayores con cáncer, con el fin de adecuar el tratamiento a su estado funcional, evitar una toxicidad significativa en la medida de lo posible y mantener una adecuada calidad de vida (Winn, 2001; Lichtman, 2003), la información disponible en los ensayos clínicos (EC) para esta población continua siendo muy limitada (Lonardi et al., 2007).

7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

7.2. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA A ANTINEOPLÁSICOS ORALES

En 2003, la OMS definió la **adherencia** como "el grado en que el comportamiento de un paciente (tomar la medicación, seguir una dieta adecuada y modificar sus hábitos de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario" (OMS, 2004). Según esta institución, la adherencia es el factor individual modificable más importante que compromete el resultado del tratamiento (OMS, 2004; Moya Gil et al., 2013).

Es frecuente que se usen indistintamente los términos **adherencia** y **cumplimiento**, pero el cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, propia de una relación paternalista entre los profesionales de la salud y el paciente, mientras que la adherencia requiere la aceptación del paciente y lo considera como sujeto activo en la toma de decisiones sobre su salud (Conselleria de Salut i Consum, 2010).

La *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* considera importante incluir el concepto **persistencia**, que es el tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento, ya que los resultados clínicos se ven afectados no solo por cómo toman los pacientes la medicación, sino por cuánto tiempo lo hacen (Cramer et al., 2008; Conselleria de Salut i Consum, 2010).

Hay una aparente falta de estandarización de definiciones operativas que permitan cuantificar y categorizar los diferentes niveles de adherencia (Gater et al., 2012). Aunque los datos sobre adherencia a menudo se presentan como variables dicotómicas (adherencia versus no adherencia), la adherencia puede variar a lo largo de un periodo continuo que va desde 0 hasta más de 100%, ya que los pacientes a veces toman más medicación de la prescrita (Osterberg y Blaschke, 2005). Algunos EC consideran una adherencia adecuada si se obtienen tasas superiores al 80%, mientras que otros consideran tasas superiores al 95% (p. ej. en el tratamiento del VIH). El nivel adecuado de adherencia es relativo y depende, en gran medida, del tipo de enfermedad (Ibarra Barrueta, 2014). Los valores descritos para clasificar a los pacientes como buenos o malos adherentes generalmente no son elegidos por la relevancia clínica basada en la cantidad de medicación que es requerida para alcanzar un efecto terapéutico sino que, en la gran mayoría de los casos, son arbitrarios (Palop Larrea y Martínez Mir, 2004; Cramer et al., 2008).

La falta de adherencia terapéutica puede ser **primaria**, que incluye tanto el no llevarse la prescripción de la consulta como el llevársela pero no retirar la medicación de la farmacia, o

secundaria, cuando se debe a cualquier otro motivo (alteración en la dosis, cambio en los intervalos de dosificación, olvido de dosis, aumento en la frecuencia de dosis, suspensión del tratamiento antes de tiempo, etc.) (Palop Larrea y Martínez Mir, 2004). En función del **período de seguimiento**, la falta de adherencia puede ser:

- **parcial**, en la que el paciente se adhiere al tratamiento en algunos momentos
- **esporádica**, si el individuo incumple de forma ocasional (p. ej. olvido de tomas o toma de dosis menores por miedo a efectos adversos)
- **secuencial**, en el que el tratamiento se deja durante periodos de tiempo en los que el paciente se encuentra bien pero se restaura cuando aparecen síntomas
- **de bata blanca**, si sólo se adhiere cuando está cercana una visita médica. Esta actitud junto con la anterior se da más frecuentemente en enfermedades crónicas como la hipertensión o la dislipemia.
- **completa**, si el abandono del tratamiento es de forma indefinida. Esta falta de adherencia es más frecuente en jóvenes con enfermedades crónicas, probablemente porque el beneficio del tratamiento se plantea a largo plazo y los gastos y posibles efectos adversos son inmediatos (Palop Larrea y Martínez Mir, 2004).

Tanto Nunes et al. (2009), como Eliasson et al. (2011), consideran importante diferenciar la falta de adherencia intencionada de la no intencionada:

- La falta de adherencia **no intencionada** se da cuando el paciente quiere tomar la medicación pero no la toma, ya sea por razones inherentes a él como, p. ej., por olvido, por no comprender la información, o por razones externas, como un error de prescripción que le impide disponer de la medicación. También puede incluirse en esta categoría la mala adherencia por exceso, por tomarse sin ser consciente más medicación de la prescrita.
- La falta de adherencia **intencionada** ocurre cuando el paciente decide voluntariamente no tomar la medicación o tomarla de manera diferente a la forma prescrita. P. ej., para minimizar los efectos adversos si se va a beber alcohol o cuando se va a viajar.

Según la OMS, la magnitud de la **falta de adherencia terapéutica** se estima cercana al 50% en los pacientes que padecen enfermedades crónicas (OMS, 2004). Son múltiples los

estudios, tanto en el ámbito internacional como en el nacional, que también sitúan el grado de incumplimiento farmacológico en cifras que oscilan entre el 30% y el 70% (Claxton et al., 2001; Bonafont i Pujol y Costa i Pagès, 2004; Palop Larrea y Martínez Mir, 2004; Orueta Sánchez, 2005). Según las patologías, la variabilidad de los datos es significativa: 75% de falta de adherencia en enfermedad psiquiátrica, 70% en asmáticos, 50% en hipertensos, diabéticos y dislipémicos, 30-40% en patología aguda (Rigueira García, 2001).

Tradicionalmente se ha asumido que los pacientes con cáncer están altamente motivados para cumplir con su tratamiento, debido a la percepción de la gravedad de la enfermedad (Waterhouse et al., 1993; Osterberg y Blaschke, 2005; Palmieri y Barton, 2007; Weingart et al., 2008a; Fontanals Martínez et al., 2011), por lo que a priori puede parecer que la adherencia y la persistencia a ANEO en estos pacientes debe ser superior a la observada para otros tratamientos no oncológicos (Yeaw et al., 2009). En este sentido, un estudio realizado en Bélgica, que compara la adherencia a ANEO frente a la de otros tratamientos crónicos para el asma, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y el VIH, obtiene una adherencia media a ANEO del 88%, frente a una adherencia inferior al 80% para el resto de patologías (Liekens et al., 2013).

No existen publicaciones que indiquen el estándar para cuantificar la **adherencia a ANEO** y la mayoría de los estudios de adherencia publicados están sujetos a una enorme variabilidad metodológica. Aunque los pacientes con cáncer han mostrado alta adherencia en los EC, los datos reales no indican lo mismo (Weingart et al., 2008a). Las tasas de adherencia al tratamiento quimioterápico oral descritas se sitúan, en población adulta, entre el 16 y el 100% (Osterberg y Blaschke, 2005; Fontanals Martínez et al., 2011). Muchos son estudios centrados en el cáncer de mama y, por tanto, sus resultados son difícilmente comparables dada la variabilidad entre patologías, número de sujetos y métodos empleados para medir la adherencia (Partridge et al., 2002; Escalada y Griffiths, 2006; Ruddy et al., 2009; Fontanals Martínez et al., 2011; Ruddy et al., 2012).

En 2011 en EEUU se incluyó por primera vez la medida de la adherencia a ANEO como grupo en el *2011 Drug Trend Report* elaborado por *Express Scripts Research®* a través del *Pharmacy Benefit Management*. El 37% de los pacientes fue considerado no adherente (Diamond, 2012). Otros estudios que incluyen adherencia a diferentes ANEO de forma conjunta muestran cifras medias de no adherencia del 28%, medida por cuestionarios (Crippa Marques y Geraldo Pierin, 2008), o del 23%, mediante sistemas automatizados de voz vía telefónica (Decker et al., 2009). En España, estudios actuales sitúan estas cifras en torno al 70% (Moya Gil et al., 2013; Olivera-Fernández et al., 2014).

En el estudio ADAGIO (*ADherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*) (Mazzeo et al., 2011), se determinó la percepción que tenían los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y los médicos acerca de la adherencia al tratamiento a través de una escala visual analógica (VAS). Se tomó como referencia la adherencia medida por BAAS (*Basel Assessment of Adherence Scale*) obteniendo un 84% de tasas de adherencia. Las tasas de adherencia percibida oscilaron entre $95,2\pm 10,2$ y $97,3\pm 4,8$. La correlación VAS-BAAS fue negativa, resaltando que **tanto médicos como pacientes sobreestiman la adherencia**, lo que hace que disminuya su preocupación acerca de este problema.

Los datos de adherencia en los estudios varían enormemente en función del fármaco o grupo de fármacos estudiado. Así, la falta de adherencia a **hormonoterapia** en pacientes en tratamiento adyuvante para el cáncer de mama oscila entre el 15 y el 50% (Ziller et al., 2009; Doggrell, 2011), mientras que la adherencia a **capecitabina** medida por dispositivos electrónicos a los 6 meses de seguimiento se sitúa en torno al 90% (Thivat et al., 2013), pudiendo alcanzar cifras hasta del 96% medida en un rango de observación entre el primer y el cuarto ciclo (Mayer et al., 2009). Estudios realizados en España también sitúan estas cifras en torno al 90% (Gramage Caro et al., 2014).

Muchos de los estudios publicados miden adherencia a **imatinib** o a inhibidores de tirosinquinasa (**ITK**) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), pero incluso en estudios de adherencia al mismo fármaco existen muchas diferencias metodológicas y resultados muy variables. Según diversos autores, las cifras de adherencia varían entre el 96,7% (Breccia et al., 2012), medida con sistemas de control electrónico de apertura de envases *Medication Event Monitoring System* (MEMS), y el 49%, por *Medication Possession Ratio* (MPR) (Yood et al., 2010). En España se obtienen cifras ligeramente superiores al 70% (Gonzalez Rosa et al., 2013), pero si el límite de adherencia se considera mayor o igual al 95%, se han publicado casos en los que hasta más de la mitad de los pacientes se han considerado no adherentes (Gramage Caro et al., 2012). Si consideramos como falta de adherencia no tomar la medicación exactamente como se ha prescrito, las cifras de adherencia pueden llegar a ser del 19,84% (Gater et al., 2012). Un estudio que mide la adherencia a imatinib con un cuestionario validado obtiene un 50% de pacientes adherentes (Daouphars et al., 2013), pero cuando combinan tres métodos diferentes para medir adherencia sólo el 24% de los pacientes resulta completamente adherente (de Almeida et al., 2013). La duración de la terapia es la variable que más influye en la adherencia (de Almeida et al., 2013). De aquí se deduce que el problema de la adherencia a imatinib se agrava si se considera que es un tratamiento crónico. El grupo Hammersmith observó una importante correlación entre las tasas bajas de

adherencia y la probabilidad de respuesta molecular mayor (RMM) a largo plazo y de pérdida de respuesta citogenética completa (RCC) a los dos años (Breccia et al., 2012). Las guías del NCCN recomiendan 36 meses de adyuvancia con imatinib tras la resección en pacientes con GIST porque la supervivencia total es mayor (Blay y Rutkowski, 2014), pero los estudios describen cifras del 12,8% y 25,8% de pacientes no adherentes a los 12 y 36 meses de tratamiento respectivamente, siendo esta adherencia peor en tratamiento adyuvante que en paliativo (Blay y Rutkowski, 2014). En pacientes con LMC ocurre lo mismo, describiéndose cifras de adherencia en torno al 75% y persistencias de 255 días en un periodo de 24 meses (Tsang et al., 2006; Blay y Rutkowski, 2014). Feng et al. (2006) encuentran que el 28% de los pacientes analizados interrumpió el tratamiento durante al menos 30 días consecutivos a lo largo del primer año de tratamiento.

Pero, por otro lado, también hay estudios que muestran buena adherencia a imatinib en pacientes con LMC. Jönsson et al. (2012), en un estudio realizado con 38 pacientes, encuentran una adherencia media medida por cuestionario del 12,3 sobre 13, siendo 37 de los 38 pacientes clasificados como adherentes.

Varios autores describen que la adherencia al tratamiento con ITK de segunda generación puede ser mayor que con imatinib (Almeida et al., 2010; Santoleri et al., 2013).

Noens et al. (2009) encuentran que los **comportamientos** más frecuentes en los pacientes con falta de adherencia a imatinib son “no tomar una dosis ocasionalmente” (13,3-16,1% de los pacientes) y “tomar una dosis con dos horas o más de retraso” (22,2 – 25,3% de los pacientes).

La mayor parte de los estudios publicados no diferencia la **adherencia intencionada** de la **no intencionada**, aunque ambas pueden ocurrir independientemente o juntas (Banning, 2011). Atkins y Fallowfield (2006), encuentran que, en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, el 55% son no adherentes presentando el 16,7% de ellas una falta de adherencia intencionada (Atkins y Fallowfield, 2006). Elwyn et al. (2003) sugieren que la falta de adherencia intencionada es el resultado de tres factores: la falta de información acerca de las ventajas e inconvenientes del tratamiento, cuando el beneficio del tratamiento no es obvio, y la adaptación psicológica del paciente para entender que necesita el tratamiento.

Aunque la gran mayoría de estudios realizados con ANEO indican que los pacientes son no adherentes por infradosificación, hay autores que también encuentran casos de **sobreadherencia**, con los riesgos que ello conlleva (Weingart et al., 2008a).

Otro aspecto importante a la hora de analizar la adherencia a ANEO es determinar las tasas de **persistencia**. En este sentido, la persistencia también es menor en los estudios realizados en la práctica clínica que en los EC, principalmente en los tratamientos crónicos. La persistencia con tamoxifeno a los 3,9 años de tratamiento en el EC ATAC (*Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*) fue del 71,9% (Baum et al., 2003) y del 62,3% a los 4 años cuando se midió en la práctica habitual (Huiart et al., 2013). Lo mismo ocurre con imatinib; en el EC IRIS (*International Randomized Study of Interferon versus ST1571*) los pacientes con LMC presentaron una persistencia al imatinib del 91% a los 19 meses (O'Brien et al., 2003). En la práctica clínica, los datos de persistencia con imatinib son variables. Hay autorres que la cifran en el 56 y 41% a los 12 y 24 meses (Tsang et al., 2006), mientras otros afirman que la persistencia a 12 meses es mayor con imatinib que con ITK de segunda línea (90% vs 83.3% nilotinib y 80% dasatinib) (Santoleri et al., 2013).

Cuando la **adherencia y la persistencia** a ANEO se miden conjuntamente, la extensión del problema aumenta, incluso en el contexto de un EC. En el estudio 60104 del *Cancer and Leukemia Group B49907* la adherencia media a capecitabina adyuvante (seis ciclos) en mujeres mayores de 65 años fue del 78%. El 83% de las pacientes presentó persistencia a capecitabina (completó los seis ciclos de QT), pero el 25% de ellas tuvo una adherencia por debajo del 80% y fueron consideradas no adherentes (Partridge et al., 2010).

Este hecho cobra aún mayor importancia en el contexto de que el mantenimiento a largo plazo con medicación oral para evitar la progresión de la enfermedad transforma al paciente oncológico en un **paciente crónico** con problemas de adherencia, efectos adversos e interacciones (Halfdanarson y Jatoi, 2010), que requiere seguimiento estrecho (DeMario y Ratain, 1998; Ribeol-Sánchez et al., 2013).

Numerosos autores señalan las importantes **repercusiones de esta falta de adherencia** sobre la práctica clínica en términos de falta de control del proceso (Orueta Sánchez, 2005), aumento de los costes sanitarios y no sanitarios (Orueta Sánchez, 2005; Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid, 2006), aumento de las consultas médicas, mayores tasas de hospitalización y de alargamiento de las estancias hospitalarias (Partridge et al., 2002; ASCO, 2008). Al igual que en otras patologías, una baja adherencia al tratamiento quimioterápico oral puede conllevar la **disminución de la efectividad** del fármaco (Partridge et al., 2002; van Dulmen et al., 2008; Ruddy et al., 2009; Fontanals Martínez et al., 2011), aunque la relación entre los niveles de adherencia y el éxito del tratamiento quimioterápico ha sido escasamente estudiada (Fontanals Martínez et al., 2011). Además, se prevé que el impacto de

la adherencia de los pacientes vaya en aumento a medida que se amplíe el arsenal terapéutico disponible (Fontanals Martínez et al., 2011).

7.3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

La adherencia terapéutica es un fenómeno multidimensional y complejo, determinado por la interrelación de diversos factores (Bonafont i Pujol y Costa i Pagès, 2004). Identificarlos y comprenderlos es el primer paso para solucionar el problema de falta de adherencia (Kelly y Agius, 2006).

La *American Society of Consultant Pharmacists* (2006), clasifica los factores que influyen en la adherencia al tratamiento en cinco grandes grupos, según se recoge en la Tabla 7.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
FACTORES ECONÓMICOS Y SOCIALES
<ul style="list-style-type: none"> • Problemas con el idioma • Bajo nivel cultural • Condiciones de vida inestables, falta de vivienda • Falta de apoyo familiar o de ayuda social • Complejidad en los trámites administrativos • Acceso limitado a los servicios de salud • Falta de seguro médico • Incapacidad o dificultad de acceso a la farmacia • Costes médicos • Creencias acerca de la enfermedad y el tratamiento • Abandono de personas mayores
FACTORES RELACIONADOS CON EL ENTORNO ASISTENCIAL
<ul style="list-style-type: none"> • Relación profesional sanitario-paciente • Capacidad de comunicación del profesional sanitario (necesario para que el paciente sea capaz de comprender la información acerca del régimen terapéutico) • Discrepancias entre el profesional sanitario y el paciente acerca del plan terapéutico • Falta de refuerzo positivo del profesional hacia el paciente • Escasa capacidad del sistema sanitario para proporcionar educación y seguimiento al paciente • Falta de conocimiento del profesional acerca de la adherencia terapéutica y de las intervenciones necesarias para mejorarla • Material informativo escrito para los pacientes y nivel cultural muy alto • Coberturas restrictivas, cambio de medicación incluida en las coberturas • Coste elevado de los tratamientos, copago o ambos • Dificultad del paciente para acudir a las consultas programadas o no asistencia a ellas • Tiempos de espera elevados • No garantía de continuidad en los cuidados

Tabla 7. Factores que influyen en la adherencia al tratamiento

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas • Ausencia de síntomas • Severidad de los síntomas • Depresión • Desórdenes psicóticos • Discapacidad mental, retraso en el desarrollo
FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes de medicación complejos (número de dosis/día, número de medicaciones concomitantes) • El tratamiento requiere habilidad para el manejo de ciertos dispositivos (inyectores, inhaladores) • Duración del tratamiento • Cambios frecuentes en el régimen terapéutico • Ausencia de beneficio inmediato del tratamiento • Medicaciones cuya utilización está considerada un “estigma social” • Presencia de efectos adversos limitantes • El tratamiento interfiere con el estilo de vida o requiere la realización de cambios significativos en las actividades diarias
FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE
<p>FACTORES FÍSICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discapacidad visual • Discapacidad auditiva • Deterioro cognitivo • Discapacidad motora o falta de destreza • Problemas de deglución <p>FACTORES PSICOLÓGICOS O DE COMPORTAMIENTO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento sobre la enfermedad • Riesgo percibido/susceptibilidad acerca de la enfermedad • Comprender las razones por las cuales el tratamiento es necesario • Actitud/expectativas acerca del tratamiento • Beneficio percibido del tratamiento • Confianza en la capacidad de poder seguir el régimen terapéutico • Motivación • Miedo a la aparición de posibles efectos adversos • Miedo a la dependencia • Sentimiento de estigmatización por la enfermedad • Frustración con los profesionales sanitarios • Estrés psicológico, ansiedad, indignación • Ingesta de alcohol o adicción a sustancias de abuso

Tabla 7. Factores que influyen en la adherencia al tratamiento (cont.)

Predecir cómo estos factores interaccionan entre ellos y determinar cómo pueden utilizarse para predecir la adherencia es complicado (Partridge et al., 2002). Osterberg y Blaschke (2005) determinaron los principales predictores de baja adherencia al tratamiento (ver Tabla 8). Cuando están presentes, los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la posibilidad de que el paciente no vaya a ser adherente. Además, la falta de adherencia siempre debe considerarse en pacientes que no responden a un tratamiento (Osterberg y Blaschke, 2005).

PRINCIPALES PREDICTORES DE BAJA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
Presencia de problemas psicológicos, particularmente depresión
Presencia de deterioro cognitivo
Tratamiento de enfermedades asintomáticas
Seguimiento inadecuado o poca/incompleta información al alta
Medicación con efectos secundarios
El paciente no cree en el beneficio del tratamiento
Mala relación entre el profesional sanitario y el paciente
Presencia de barreras para acceder a la atención sanitaria o para obtener la medicación
No acudir a las visitas médicas o con otros profesionales sanitarios
Complejidad del tratamiento
Coste elevado del tratamiento, copago

Tabla 8. Predictores de baja adherencia al tratamiento

7.3.1. Factores relacionados con el paciente

En estudios de adherencia, en general, no se han encontrado datos concluyentes que asocien **edad, sexo o nivel de instrucción** del paciente con una mayor o menor adherencia (Rigueira García, 2001; OMS, 2004). Publicaciones recientes indican que sí existe una asociación significativa entre un alto nivel educativo y la adherencia, tanto a medicación general como a ANEO, ejerciendo un efecto positivo sobre ella (Mathes et al., 2014b; Timmers et al., 2014).

Algunos estudios específicos realizados con ANEO señalan datos contradictorios. Así, la **edad** a partir de los 65-70 años es un factor que, para algunos autores, influye negativamente en la adherencia (Fontanals Martínez et al., 2011; Guth et al., 2012; Moya Gil et al., 2013), mientras otros afirman lo contrario (Nekhlyudov et al., 2011; Font et al., 2012). Dos revisiones sistemáticas recientes indican que las edades más altas y las más bajas son las predominantemente asociadas a falta de adherencia a ANEO (Verbrugghe et al., 2013; Mathes et al., 2014c).

Mancini et al. (2012), al analizar la adherencia al tratamiento de mantenimiento en pacientes diagnosticados de leucemia, encuentran que la adherencia disminuye con la edad (87%, 66% y 55% de pacientes adherentes respectivamente), relacionándose también con vivir solo, salir bastante de casa, tomarse la medicación al acostarse y con un bajo estatus socioeconómico.

Un estudio en pacientes en tratamiento con imatinib encontró que la edad mayor de 51 años, el sexo femenino y un número elevado de tratamientos concomitantes estaban relacionados con la falta de adherencia (Feng et al., 2006; Blay y Rutkowski, 2014)

El buen **conocimiento previo sobre la enfermedad** es el punto de partida para toda intervención, aunque algunos autores no encuentran una relación muy evidente con la buena adherencia (OMS, 2004; Sotoca-Momblona y Codina-Jané, 2006).

La creencia de los pacientes en que el ANEO evitará el avance de la enfermedad se ha relacionado de manera positiva con la adherencia. Así, los pacientes que tienen una **opinión negativa acerca del beneficio del tratamiento** presentan menores tasas de adherencia. (Grunfeld et al., 2005; Gatti et al., 2009). De igual forma, los pacientes con baja capacidad para creer que pueden responsabilizarse de su propio tratamiento (Gatti et al., 2009).

Aunque no se ha cuantificado su influencia real en la adherencia a ANEO, sí se ha descrito como factor que pueden contribuir de manera negativa la **polimedicación**. Se ha encontrado que el consumo de medicamentos es tres veces superior en los pacientes mayores ambulatorios que en jóvenes, y al menos el 90% de los pacientes mayores consume al menos un medicamento, siendo la media de cuatro por paciente (John et al., 2003). También influyen las **barreras psicológicas**, como problemas con la financiación o limitaciones en el acceso a la educación multimedia (Maloney y Kagan, 2011). Wolf et al. (2007) encuentran que hasta una tercera parte de los pacientes no comprende uno o más apartados de la información de los prospectos de los medicamentos relativa a la dosificación.

Los pacientes **deprimidos** tienen tres veces más riesgo de no adherencia (DiMatteo et al., 2000; Chabrier et al., 2013) y un riesgo relativo de 1,76 de no adherencia (Grenard et al., 2011). Chabrier et al. (2013) proponen evaluar la depresión en los pacientes al inicio y a lo largo de su tratamiento con ANEO para favorecer la adherencia terapéutica.

Maurice et al. (2006) han realizado un estudio para predecir la adherencia al tratamiento de pacientes con antecedentes familiares de riesgo de cáncer de mama incluidas en un EC de quimioprevención con tamoxifeno, encontrando que las pacientes que tomaban la medicación con un **patrón regular**, que **tomaban otras medicaciones** y que **no fumaban** se correlacionaban de forma estadísticamente significativa con poder completar el tratamiento de cinco años. Regnier Denois et al. (2010), a través de entrevistas a pacientes en tratamiento con capecitabina, encuentran que los **cambios en la rutina** diaria son causa de olvido de las tomas. Detectan casos de infradosificación (principalmente en los primeros ciclos), por **no entender la información de la prescripción**, y de sobredosificación porque olvidan el día que

deben terminar el ciclo o porque voluntariamente deciden no descansar una semana por considerar que así el tratamiento será más efectivo.

Vivir acompañado es un factor que se asocia positivamente a la adherencia a ANEO (Timmers et al., 2014). La implicación de **familiares o cuidadores** en el chequeo de las tomas es considerado por los pacientes como un factor positivo muy importante para seguir correctamente el tratamiento (Regnier Denois et al., 2010), mostrando un efecto positivo en la adherencia a ANEO (Mathes et al., 2014c). Pero tanto pacientes como cuidadores muestran preocupación por su falta de preparación específica para detectar los efectos secundarios y para mitigar los síntomas derivados de ellos, solicitando más información inicial y un seguimiento continuado (Simchowitz et al., 2010).

Aunque muchos autores han visto una influencia positiva entre la adherencia y el hecho de ser **pensionista** (Rigueira García, 2001; OMS, 2004; Sotoca-Momblona y Codina-Jané, 2006), Mathes et al. (2014b) encuentran una asociación positiva entre los pacientes en situación laboral activa y la adherencia.

Gater et al. (2012) han desarrollado un modelo conceptual para entender la adherencia a ITK en un marco “biopsicosocial”, donde los factores biológicos, psicológicos, conductuales y sociales juegan un papel importante en la adherencia (ver Figura 5).

7.3.2. Factores relacionados con la enfermedad

La bibliografía es coincidente en que las **patologías crónicas** generan mayores problemas de adherencia que las agudas (Rigueira García, 2001; Alonso et al., 2006), así como que la **ausencia de síntomas** percibidos por el paciente conduce a peores tasas de adherencia (OMS, 2004). Según Blasdel y Bubalo (2006), los pacientes que han experimentado síntomas importantes relacionados con la enfermedad son más adherentes al tratamiento, estando más motivados para conseguir niveles estables de control de los síntomas. También indican que la experiencia clínica sugiere que la adherencia disminuye cuando los pacientes empiezan a experimentar respuesta al tratamiento.

Se han estudiado también otros factores tales como el **tiempo de evolución** de la enfermedad (Rigueira García, 2001), su naturaleza (Palop Larrea y Martínez Mir, 2004) o las **expectativas de curación** (OMS, 2004), destacándose una mejor aceptación del tratamiento cuanto más asumido está el proceso patológico (Rigueira García, 2001). Otros autores han detectado un impacto negativo en la adherencia a mayor **complejidad del cáncer** (Darkow et al., 2007) y a mayor **tiempo desde el diagnóstico** (Olivera-Fernández et al., 2014).

Las **comorbilidades** pueden afectar a la supervivencia y a la elección del tratamiento en pacientes con cáncer (Breccia et al., 2011), identificándose como determinantes tanto en la adherencia (Mallick et al., 2013; Hackshaw et al., 2014) como en la respuesta al tratamiento (Birim et al., 2005; Breccia et al., 2009; Breccia et al., 2011). Estratificar a los pacientes en función del índice de Charlson antes del inicio de la terapia puede permitir identificar a aquellos con mayor riesgo de presentar toxicidad al tratamiento (Breccia et al., 2011).

7.3.3. Factores relacionados con el tratamiento

Según los autores del *NCCN report*, los profesionales sanitarios deben darse cuenta de que la falta de adherencia normalmente refleja la **complejidad del régimen terapéutico farmacológico** (en número de fármacos, tomas diarias o duración) más que una falta de adherencia intencionada por parte del paciente (ASCO, 2008; Weingart et al., 2008a), aunque no se han encontrado estudios concluyentes en este sentido (Alonso et al., 2006).

Diversos autores han encontrado una relación inversa entre el **número de tomas/día** y la tasa de adherencia. Una revisión sistemática realizada en 2001, en la que la adherencia se midió con MEMS, mostró que la adherencia era mayor con una toma/día frente a 3 y 4 tomas/día y con 2 tomas/día frente a 4, pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de 1 frente a 2 ni de 2 frente a 3 tomas/día (Claxton et al., 2001).

Otros factores relacionados con la falta de adherencia son el **número de medicamentos** que toma el paciente (Mallick et al., 2013) y el **número de comprimidos** (Darkow et al., 2007). Algunos autores han sugerido como aceptable tomar hasta 6-8 comprimidos al día (O'Neill y Twelves, 2002).

El estudio de Darkow et al. (2007) también detectó impacto negativo en la adherencia de **altas dosis de inicio** de imatinib. Una revisión sistemática de EC aleatorizados que evalúa los efectos de las **combinaciones de dosis fijas y las tomas preenvasadas** en la adherencia al tratamiento muestra que éstas tienden a mejorar la adherencia en diversos entornos, pero, debido a las limitaciones y heterogenicidad de los datos disponibles, es imposible conocer el impacto exacto de este efecto beneficioso (Connor et al., 2004).

No está claro cómo influye el **esquema terapéutico** (régimenes continuos vs tratamiento por ciclos) en la adherencia, puesto que los resultados son contradictorios. Por un lado, el tratamiento por **ciclos** ayuda a los pacientes a anotar en un calendario las tomas y a organizarse en torno a ello (Regnier Denois et al., 2010; Timmers et al., 2014). Por otro, los pacientes con **regímenes continuos** presentan mejor adherencia pues tienen menos dudas con

las dosis que deben tomar y se adhieren mejor al tratamiento.(Given et al., 2011; Spoelstra et al., 2013)

La **duración del tratamiento** es un factor que influye de manera muy importante en la adherencia a ANEO. Un estudio realizado con 327 niños con LLA en tratamiento con mercaptopurina oral mostró que las tasas de adherencia disminuyeron desde el 94,7% en el primer mes hasta el 90,7% en el sexto mes de tratamiento (Bhatia et al., 2012). González Rosa et al. (2013) encuentran una disminución de la adherencia con imatinib desde del 70 hasta el 57,1% a los cuatro años de tratamiento.

Cluze et al. (2012) estudiaron durante cinco años las causas para discontinuar el tratamiento con tamoxifeno. Éstas eran diferentes entre el inicio y los 16 meses de tratamiento y entre los 16 y los 28 meses. En el primer periodo las razones que referían las pacientes eran falta de información comprensible y soporte social insuficiente. En el segundo, efectos secundarios, pérdida de “miedo” a la recaída de la enfermedad, falta de soporte social, no oportunidad de preguntar todo lo necesario en el diagnóstico y menores posibilidades de tratamiento.

Otros autores indican que los tratamientos a largo plazo pueden incluir “vacaciones terapéuticas” o bajadas de dosis para controlar los efectos adversos. Estas interrupciones pueden confundir a los pacientes, haciéndoles creer que se puede aceptar una baja adherencia en determinados momentos del tratamiento, cuando la realidad es que pacientes con baja adherencia a imatinib han desarrollado clones resistentes al tratamiento (Blasdel y Bubalo, 2006).

La principal razón recogida en muchos estudios para alterar la posología son los **efectos adversos** (OMS, 2004; Palop Larrea y Martínez Mir, 2004; Grunfeld et al., 2005; Sotoca-Momblona y Codina-Jané, 2006) . Algunos pacientes no cuentan a su médico los efectos adversos que sufren por miedo a reducciones de dosis o a cambios de tratamiento que puedan condicionar la posibilidad de respuesta (Oakley et al., 2010; Regnier Denois et al., 2010). En pacientes con GIST, la falta de adherencia se relaciona con la aparición de reacciones adversas en mayor medida que cualquier otro factor. Aproximadamente el 50% de los pacientes reconoció haber perdido o saltado voluntariamente alguna dosis por este motivo (Hauber et al., 2011). En pacientes en tratamiento con capecitabina la presencia de náuseas o vómitos también se asocia negativamente con la adherencia al tratamiento (Zahrina et al., 2014). Blay y Rutkowski destacan la necesidad de reconocer los efectos adversos tan pronto como sea

posible para evitar reducciones de dosis, interrupciones de tratamiento o disminución de la adherencia (Blay y Rutkowski, 2014).

Los cambios en la ingesta de medicamentos en relación con la **toma de alimentos** pueden influir drásticamente en la variabilidad de la absorción y en la consecución de niveles estables del ANEO (Halfdanarson y Jatoi, 2010). Hirji et al. (2013) relacionan las restricciones asociadas al tratamiento de nilotinib, entre las que incluyen el tomar la medicación en ayunas, separada de ciertos alimentos y a unas determinadas horas, con una menor adherencia. En España, Jiménez Torres et al. (2009) realizaron una revisión sistemática para valorar la interacción de los ANEO con los alimentos, concluyendo que actualmente la importancia clínica de las interacciones alimento-ANEO se debe más a su influencia en la seguridad del paciente que en la efectividad del tratamiento.

7.3.4. Factores relacionados con el entorno asistencial

Diversos estudios indican que existe relación entre la adherencia y la confianza profesional sanitario-paciente (Rigueira García, 2001; OMS, 2004; Sotoca-Momblona y Codina-Jané, 2006), la continuidad asistencial (Rigueira García, 2001; Sotoca-Momblona y Codina-Jané, 2006) y una adecuada accesibilidad al centro que dispensa la medicación al paciente (Rigueira García, 2001; Sotoca-Momblona y Codina-Jané, 2006). El refuerzo del plan terapéutico prescrito por el médico es un elemento clave (Alonso et al., 2006), al igual que un adecuado grado de supervisión por parte de los profesionales (OMS, 2004).

Efficace et al. (2012) observan que la **satisfacción con la información recibida** en pacientes con LMC en tratamiento con imatinib se correlaciona directamente con altos niveles de adherencia en tratamientos a largo plazo, al igual que el nivel alto de soporte social y presencia de tratamientos concomitantes para enfermedades diferentes a la LMC.

Según los pacientes, la **información** facilitada por el oncólogo en las citas es generalmente escasa. Muchos estudios muestran que los pacientes reclaman información, principalmente acerca de efectos adversos (Meredith et al., 1996; Chau et al., 2004; Regnier Denois et al., 2010), ya que la falta de información puede llegar a generar en ellos ansiedad y malestar (Cortis y Lacey, 1996), pero no hay estudios que relacionen este hecho directamente con la adherencia a ANEO. La información verbal proveniente de profesionales sanitarios es la más valorada, pero puede llegar a ser insuficiente. Es importante suplementar esta información con información escrita, fácilmente comprensible (Mills y Sullivan, 2000).

Moynihan et al. (2009) destacan la **relación con el clínico** como el único factor estadísticamente significativo relacionado con la adherencia. Así, cuando el paciente percibe una relación afectiva insatisfactoria con el clínico responsable, la adherencia es menor.

Bhattacharya et al. (2012) afirman que el **seguimiento** mensual realizado a los pacientes en tratamiento con capecitabina para monitorizar la toxicidad puede favorecer la adherencia, comparado con otros tratamientos oncológicos como el tamoxifeno en el que los seguimientos se distancian más en el tiempo.

Guth et al. (2012) demuestran que las mujeres con cáncer de mama en tratamiento hormonal adyuvante en seguimiento por médicos de familia presentan peores tasas de adherencia que aquellas que son directamente seguidas por **oncólogos** (17,7% frente a 11,3% de no adherencia respectivamente). Otros autores también han relacionado la falta de adherencia a inhibidores de la aromatasa con prescripciones por **médicos no especialistas** en oncología y con mayor número de otros tratamientos concomitantes (Neugut et al., 2011)

Un reciente estudio realizado en EEUU muestra la influencia del **copago** de ITK en la adherencia al tratamiento en pacientes con LMC. Aproximadamente el 17% de los pacientes con mayor copago, y el 10% de los de menor, discontinuaron el tratamiento con ITK en los primeros 180 días de tratamiento. Los pacientes con mayor copago presentaron un 42% más de probabilidad de no adherencia (Dusetzina et al., 2014). Neugut et al. (2011) también relacionaron el copago con la falta de adherencia y de persistencia en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa, siendo esta relación mayor en pacientes de mayor edad (incluso con copagos de 30 dólares). El abandono del tratamiento con ANEO al inicio de la terapia en pacientes de EEUU entre 2007 y 2009 fue del 10%, determinándose que la probabilidad de este abandono aumentaba con planes de copago mayores y con mayor número de prescripciones concomitantes (Streeter et al., 2011).

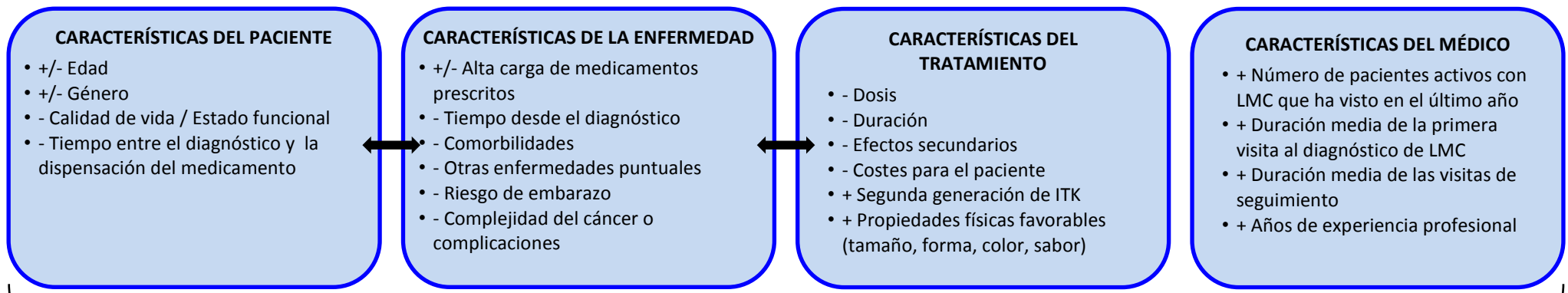
Como resumen final, se recoge el modelo conceptual diseñado por Gater et al. (2012) (verFigura 5). En él se engloban todos los factores que han demostrado influencia en la adherencia a ANEO en pacientes con LMC en tratamiento con ITK, así como el tipo de esta influencia (positiva o negativa).

Figura 5. Modelo conceptual de adherencia a ITK en LMC. Modificado de Gater et al. (2012).

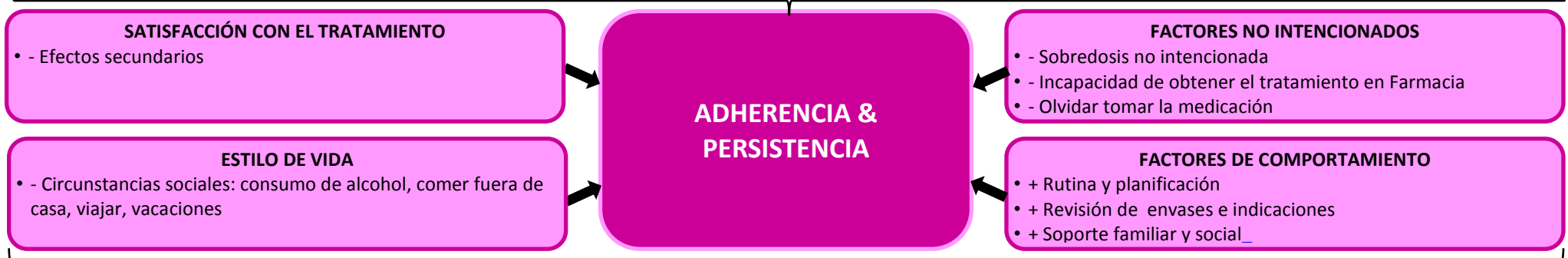
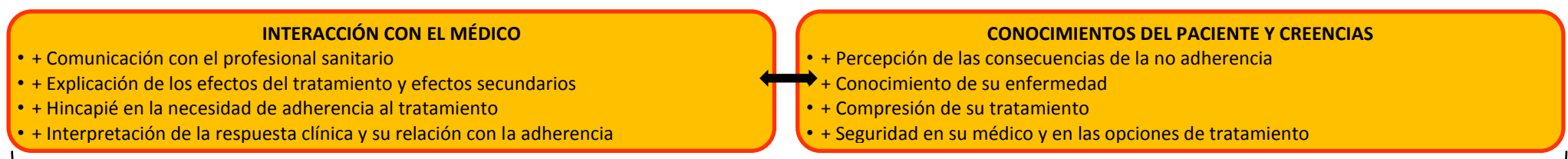
+ implica que se ha demostrado una influencia positiva directa entre el factor y la adherencia a ITK, o entre buenos niveles de adherencia y el factor (ej: respuesta); - influencia negativa.

ITK: inhibidores de tirosinquinasa, **RCC:** respuesta citogenética completa, **RCM:** respuesta citogenética mayor, **RMC:** respuesta molecular completa, **RMM:** respuesta molecular mayor.

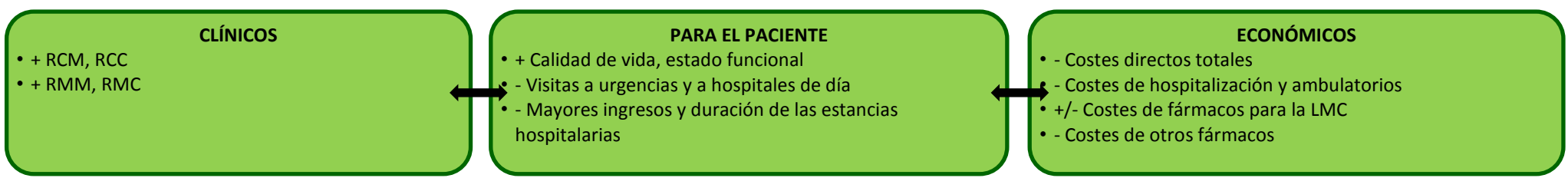
FACTORES PREDISPONENTES, CARACTERÍSTICAS BASALES



INTERACCIÓN DEL PACIENTE CON EL MÉDICO Y EL SISTEMA DE SALUD



BENEFICIOS DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO



7.4. MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA

Las recomendaciones prácticas para una adecuada medida de la adherencia se fundamentan en utilizar herramientas validadas en la población española y apropiadas para la patología concreta. Además, es recomendable medir la adherencia como variable continua en lugar de como dicotómica, hacer un seguimiento de los resultados clínicos, medir adherencia continuada en los tratamientos crónicos y utilizar cuestionarios para valorar la adherencia cualitativa (Ibarra Barrueta, 2014).

En la actualidad, no existe un método único que sea considerado de referencia para medir adherencia (OMS, 2004), por lo que una aproximación que incluya la combinación de varios métodos, objetivos y subjetivos, se considera la estrategia más óptima (OMS, 2004). La combinación de varios métodos puede disminuir las insuficiencias de cada uno de ellos (Palop Larrea y Martínez Mir, 2004), obtener una valoración lo más exacta posible y evitar la sobreestimación (Fontanals Martínez et al., 2011).

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que el conocimiento por parte del paciente de que se está midiendo su adherencia al tratamiento puede alterar los resultados. Esto se conoce como “**efecto Hawthorne**” (Barefoot et al., 2009; Fontanals Martínez et al., 2011; Gater et al., 2012).

No existe consenso respecto al nivel mínimo de adherencia necesario para considerar a un paciente en tratamiento con ANEO buen adherente. Las cifras publicadas varían entre el 80% y el 95%. Marin et al. (2010) indican que una adherencia superior al 90% es predictiva de respuesta clínica, y publicaciones posteriores utilizan este corte para considerar a un paciente adherente (Ribeol-Sánchez et al., 2013). Por el contrario, Chen et al. (2014) defienden que el nivel mínimo de adherencia para imatinib debería establecerse en el 95%, puesto que con niveles inferiores encuentran diferencias en las respuestas al tratamiento entre los pacientes considerados adherentes.

Los métodos disponibles para medir la adherencia se clasifican en directos e indirectos.

Los **métodos directos** se fundamentan en la determinación de los niveles del fármaco, de sus metabolitos o de algún marcador bioquímico. Se trata de métodos precisos y fiables, pero con limitaciones técnicas y de coste, por lo que son poco útiles en la práctica diaria, reservándose para el control de fármacos con un rango terapéutico estrecho (Conselleria de Salut i Consum, 2010). En relación a ANEO, se han estudiado modelos de simulación farmacocinéticos para medir adherencia a imatinib y capecitabina, pero los autores sugieren

que este método no es suficientemente informativo, debiendo ser complementado con monitorización electrónica (Henin et al., 2009).

Los **métodos indirectos** presentan menor sensibilidad, especificidad y fiabilidad que los métodos directos (Moya Gil et al., 2013)), pero aun así, son los más utilizados debido a su aplicabilidad. Algunos se apoyan en la entrevista clínica (como el juicio clínico, la evolución clínica), en el cumplimiento autocomunicado (cuestionario de Morisky-Green), o en el conocimiento de la enfermedad (cuestionario de Batalla) (Rodríguez Chamorro et al., 2008). Otros se basan en el recuento de comprimidos, en el registro de dispensaciones en la farmacia, en la asistencia a las citas, etc. (Rodríguez Chamorro et al., 2008).

Cada método presenta una serie de ventajas e inconvenientes, que se resumen en la Tabla 9.

MEDIDA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
MÉTODOS DIRECTOS		
Observación directa del tratamiento (Osterberg y Blaschke, 2005)	El más exacto	Alterable por el paciente Prácticamente imposible de aplicar a la práctica diaria
Medida de los niveles de fármaco o de su metabolito en sangre (Osterberg y Blaschke, 2005; Patel et al., 2013), orina (Patel et al., 2013) o en cabello (Patel et al., 2013)	Objetivo (Osterberg y Blaschke, 2005; Patel et al., 2013)	Intrusivo (Patel et al., 2013), doloroso (Patel et al., 2013) No disponible para todos los ANEO (Patel et al., 2013) Falta de métodos de determinación validados (Patel et al., 2013) Pueden no detectar pequeñas variaciones en la adherencia (Patel et al., 2013) No tiene en cuenta las posibles diferencias farmacogenómicas en la biodisponibilidad o metabolismo del fármaco entre pacientes (Osterberg y Blaschke, 2005; Patel et al., 2013) Elevado coste (Osterberg y Blaschke, 2005; Moya Gil et al., 2013; Patel et al., 2013)
Medida de marcadores biológicos en sangre (Osterberg y Blaschke, 2005)	Objetivo. En EC, se utiliza para medir placebo (Osterberg y Blaschke, 2005)	Requiere EC cuantitativos y caros y manejo de fluidos biológicos (Osterberg y Blaschke, 2005)
MÉTODOS INDIRECTOS		
Entrevista personalizada o autocuestionario (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006; Patel et al., 2013)	Sencillo, barato, el método más útil en la práctica diaria (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006; Patel et al., 2013) Permite obtener información acerca de los factores que influyen en la adherencia del paciente (Patel et al., 2013)	Diferentes resultados en función del cuestionario utilizado (Alonso et al., 2006) Alterable por el paciente (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006) Susceptible de error con el aumento del tiempo entre visitas (Osterberg y Blaschke, 2005) El profesional sanitario puede olvidarse de preguntar ciertas cosas (Patel et al., 2013)
Recuento de la medicación sobrante (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006)	Objetivo, cuantificable, fácil de aplicar (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006)	Requiere tiempo (Alonso et al., 2006) No detecta pautas incorrectas (Alonso et al., 2006) Alterable por el paciente (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006)
Control de los registros de dispensación (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006; Patel et al., 2013)	Objetivo, fácil de obtener los datos (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006) El más barato (variable según las diferentes infraestructuras) (Patel et al., 2013) No le cuesta esfuerzo al paciente (Patel et al., 2013) Puede evitar el efecto Hawthorne (Patel et al., 2013)	Que el paciente recoja la medicación no implica que se la tome (Osterberg y Blaschke, 2005) No detecta pautas incorrectas (Alonso et al., 2006)

Tabla 9. Ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos de medida de adherencia.

EC: ensayo clínico

MEDIDA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Monitorización con sistemas electrónicos (MEMS) (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006; Patel et al., 2013)	Preciso, objetivo, cuantificable (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006) Rastrea los patrones de toma de medicación (Osterberg y Blaschke, 2005; Patel et al., 2013)	Caro (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006) Requiere que los sistemas se devuelvan en cada visita y descargar los datos de los envases de medicamentos (Osterberg y Blaschke, 2005) Se asume que apertura de envase es igual a toma de medicación (Alonso et al., 2006), por lo que puede sobreestimar la adherencia (Patel et al., 2013) Los pacientes pueden considerarlo intrusivo (Patel et al., 2013) Puede estropearse (Patel et al., 2013)
Evaluación del resultado terapéutico (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006)	Sencillo, fácil de aplicar (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006)	Interferencia de otros factores (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006) Requiere tiempo (Alonso et al., 2006)
Medida de marcadores fisiológicos (p. ej. frecuencia cardíaca en pacientes que toman betabloqueantes) (Osterberg y Blaschke, 2005)	Fácilmente aplicable (Osterberg y Blaschke, 2005)	Interferencia de otros factores (Osterberg y Blaschke, 2005)
Diarios (Osterberg y Blaschke, 2005; Patel et al., 2013)	Baratos (Patel et al., 2013) Buenos si la no adherencia es por mala memoria (Osterberg y Blaschke, 2005)	Fácilmente alterable por el paciente (Osterberg y Blaschke, 2005) Puede haber pérdida de información (saltos) porque al paciente se le olvide rellenarlo (Patel et al., 2013)
Sistemas de respuesta automática de voz (Patel et al., 2013)	Información adaptable a cada paciente (Patel et al., 2013) Más accesible a través del teléfono móvil (Patel et al., 2013) Alta aceptación por parte de los pacientes (Patel et al., 2013) Capaz de detectar sobreadherencia en tiempo real (Patel et al., 2013)	Caro (Patel et al., 2013) Puede no adaptarse a las necesidades particulares de todos los pacientes (Patel et al., 2013)

Tabla 9. Ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos de medida de adherencia (cont.)

A continuación se describen los métodos más utilizados:

7.4.1. Cuestionarios de medición de adherencia

Evalúan la adherencia autorreferida por los pacientes. En general existe una sobreestimación de adherencia con estos métodos. Hay que tener en cuenta el sesgo de memoria de los pacientes (a veces se les pide que recuerden si se tomaron la medicación hace más de 3 ó 4 semanas) y el sesgo de respuesta delante del profesional sanitario (Ibarra Barrueta, 2014).

Existen diferentes tipos de cuestionarios para medir adherencia pero aquellos que se utilicen en la práctica clínica deben estar validados, deben ser fiables (consistencia y repetición de los resultados en circunstancias parecidas) y deben ser sensibles al cambio (Ibarra Barrueta, 2014).

3.3.1.a. Test de Morisky-Green (Morisky et al., 1986)

Consiste en una serie de cuatro preguntas con respuestas dicotómicas (sí/no) que reflejan la conducta del paciente respecto a la adherencia. Las preguntas deben hacerse entremezcladas con la conversación y de manera cordial. Este test está validado en la población española por Val Jiménez et al. (1992). Es un método sencillo, breve, y exige pocos requisitos socioculturales para comprenderlo.

Pretende valorar si el enfermo adopta actitudes correctas en relación a su tratamiento, asumiendo que si éstas son incorrectas el paciente no es adherente (Conselleria de Salut i Consum, 2010). Se considera adherente al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas (ver Anexo V). Si alguna respuesta es incorrecta, se califica como no adherente (Conthe y Márquez Contreras, 2012). Además, proporciona información sobre las causas de la no adherencia (Conselleria de Salut i Consum, 2010).

Este método tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 44%, por lo que no discrimina bien a los pacientes adherentes (Ibarra Barrueta, 2014).

3.3.1.b. Test de Haynes-Sackett

Presenta mayor especificidad que el test de Morisky-Green (Alonso et al., 2006) y es el más útil en pacientes con buena adherencia, aunque tiende a infravalorar la mala adherencia (Rigueira García, 2001).

Evita preguntar de forma directa al paciente sobre la toma de la medicación. Se aborda el tema indicando la dificultad que presentan muchos enfermos para tomar la medicación mediante la siguiente frase: *la mayoría de pacientes tiene dificultad en tomar sus comprimidos*. Posteriormente, se realiza la pregunta *¿tiene usted dificultades para tomar los suyos?*. Si la respuesta es negativa, el paciente es considerado adherente. Si responde que sí, se continuará con el resto de preguntas, para valorar el grado de no adherencia (ver Anexo V).

Otros autores han validando cuestionarios específicos para ANEO, como el de Daouphars et al. (2013) para imatinib.

7.4.2. Registro de dispensaciones de farmacia

Evalúa la adherencia a partir de la medida de la recogida de la medicación en la farmacia. Se basa en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada, y de que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa (Sánchez Cuervo, 2010). A la hora de definir a un paciente como adherente o no, se permite un periodo máximo de retraso injustificado, calculándose la adherencia en función de las unidades de fármaco dispensadas respecto a las prescritas en un periodo determinado de tiempo mediante la siguiente fórmula (Ibarra Barrueta, 2014)

$$\text{PORCENTAJE DE ADHERENCIA} = (\text{FD} - \text{FP})/\text{D} \times 100$$

siendo FD el número de unidades de fármaco dispensadas en el periodo de análisis, FP el número de unidades de fármaco teóricas en el mismo periodo (las prescritas) y D los días entre dispensaciones.

Este método permite el seguimiento longitudinal en el tiempo (persistencia al tratamiento). Como limitaciones, se encuentra que la dispensación de la medicación no es sinónimo de una correcta adherencia. Además, hay que tener en cuenta a los pacientes que retiran la medicación puntualmente y luego no la toman, la subestimación de la adherencia cuando el paciente está hospitalizado (puesto que no recoge la medicación durante el ingreso (Sánchez Cuervo, 2010)) y que se pierde información de aquellos pacientes que suspenden temporal o definitivamente su tratamiento (Fontanals Martínez et al., 2011).

7.4.3. Recuentos de medicación

Consiste en calcular la adherencia mediante la siguiente fórmula (Ibarra Barrueta, 2014)

$$\% \text{ ADHERENCIA} = (\text{FD} - \text{FDE}) / \text{FP} \times 100$$

siendo FD el número de unidades de fármaco dispensadas en el periodo de análisis, FDE el número de unidades devueltas y FP el número de unidades de fármaco prescritas en el mismo periodo.

Es un método útil y barato pero también plantea problemas ya que es necesaria la colaboración del paciente, requiere mucho tiempo, sobreestima la adherencia, asume que el paciente no almacena medicación y que la dispensación se lleva a cabo en un único centro (Ibarra Barrueta, 2014).

Recientemente se ha incorporado a la práctica el concepto de “medicación autorreferida por el paciente” (Ibarra Barrueta, 2014). En este caso, se invita al paciente a anotar antes de cada visita la medicación que le queda en casa, sin que sea necesario que la lleven físicamente a la farmacia.

7.4.4. Sistemas de control electrónico

Los sistemas de control electrónico de apertura de envases tipo MEMS registran el momento en el que el paciente abre el frasco de la medicación o un dispensador electrónico. Es el método más objetivo y fiable, siendo especialmente sensible para detectar la no adherencia. Es el que se utiliza en investigación. Presenta algunas limitaciones, entre las cuales se encuentran que sólo permite monitorizar un fármaco, requiere el reenvasado en un contenedor especial, y que su coste es elevado. Además, la apertura del envase no significa necesariamente la toma de la medicación (Ibarra Barrueta, 2014).

7.5. CONSECUENCIAS DE LA FALTA DE ADHERENCIA A ANTINEOPLÁSICOS ORALES

La falta de adherencia a ANEO puede tener **consecuencias clínicas y económicas** (Noens et al., 2009; Wu et al., 2010b; Hohneker et al., 2011).

En pacientes con cáncer, la no adherencia al tratamiento puede afectar negativamente a la **evolución de la enfermedad** (ASCO, 2008). En el estudio ADAGIO, que mide adherencia en pacientes con LMC en tratamiento con imatinib, se muestra asociación entre la falta de adherencia y respuestas subóptimas (Noens et al., 2009). Marin et al. (2010) destacan que el 44% de los pacientes con LMC con alta adherencia consiguió RCM a los seis años frente al 0% de los pacientes con baja adherencia. Además, el 93,7% de los pacientes con adherencia mayor del 90% consiguió alcanzar una RMM frente a sólo el 13,9% (Marin et al., 2010). Otros estudios realizados con imatinib demuestran también que la falta de adherencia afecta negativamente a la supervivencia libre de evento en la fase crónica de la LMC (76,6% de SLE frente a 59,8%), y a la consecución de RCC (44% vs 26%) (Ganesan et al., 2011). Estudios más recientes también encuentran asociación entre la respuesta al tratamiento a los 18 meses en pacientes con LMC (medida como RCC, RMM y riesgo de mortalidad) y la adherencia a imatinib (Chen et al., 2014). McCowan et al. (2008) encuentran una adherencia menor al 80% a los 2,4 años de tratamiento en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, relacionándose con un riesgo incrementado de muerte (Hazard ratio 1,10, (1,001-1,21).

En pacientes mayores la falta de adherencia también se ha asociado a mayor riesgo de **hospitalizaciones** (John et al., 2003)

Igualmente, la no adherencia a imatinib se ha relacionado con **mayores estancias hospitalarias** (29,9 días frente a 3,4 días) (Halpern et al., 2009). Wu et al. (2010b) demuestran que los pacientes en tratamiento con imatinib con tasas de adherencia menores del 85%, además de mayor número de días de estancia, tienen **mayor número de visitas médicas** y un aumento en los **costes** derivados del 283% frente a pacientes con adherencia mayor o igual al 85%.

En relación a este fármaco, Darkow et al. (2007) observan que la adherencia al tratamiento con imatinib tiene un impacto significativo en los **costes** relacionados con la salud. Un 10% de aumento en la adherencia al tratamiento se relaciona con un 5% de reducción en los costes totales. Los costes totales relacionados con LMC o GIST de pacientes en el primer año de tratamiento con imatinib también se ven afectados por la adherencia al tratamiento; 34.086 vs 103.118 \$ si la adherencia es mayor o igual al 90% o menor del 50% respectivamente (Ergolin, 2009).

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el 40% de los pacientes no presenta una buena adherencia al tratamiento en general, lo que conlleva asociados costes de 11.000 millones de euros al año y 18.400 muertes prematuras en España. De igual forma en Europa la falta de adherencia está cifrada en unos costes de hasta 125.000 millones de euros, contribuyendo a la muerte prematura de 200.000 personas/año. Por tanto, es necesario de implantar programas específicos que mejoren los resultados en salud (De Benito, 17/02/2014).

Por último, es necesario resaltar las consecuencias derivadas de una mala adherencia al tratamiento con ANEO por exceso, aunque son mucho menos numerosos los estudios publicados en este sentido. Allen y Williamson publican el caso de una paciente que voluntariamente no realizaba los descansos de capecitabina para conseguir un tratamiento más efectivo, asumiendo el aumento de RAM. Al empeorar los efectos adversos, principalmente SMP, tuvieron que disminuir la dosis y retrasar los ciclos (Allen y Williamson, 2014).

7.6. ESTRATEGIAS E INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A ANTINEOPLÁSICOS ORALES

Dada la magnitud y la importancia de la baja adherencia a los tratamientos en general, la OMS ha publicado una guía basada en la evidencia para profesionales sanitarios en la que se recogen estrategias para mejorar la adherencia (OMS, 2004). Ésta ha sido considerada el factor individual modificable más importante que compromete el resultado del tratamiento (OMS, 2004). Aumentar la efectividad de las intervenciones sobre la adherencia puede tener un impacto en los resultados en salud superior a cualquier otra mejora en los tratamientos médicos (Haynes et al., 2002; OMS, 2004).

Existe gran dificultad para establecer qué tipo de intervención es la más efectiva. No se ha demostrado que una determinada intervención, aislada o en conjunto, sea eficaz en todos los pacientes, enfermedades o entornos (Alonso et al., 2006). Ello podría deberse a la ausencia de denominadores comunes en las intervenciones probadas, así como a las importantes limitaciones que presentan los estudios publicados (Alonso et al., 2006; Haynes et al., 2008)

De forma general, las estrategias que aparecen más frecuentemente descritas en la literatura científica para mejorar la adherencia al tratamiento podrían agruparse en las categorías recogidas en la Tabla 10.

INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
Individualización de la intervención. Vigilancia especial de los pacientes mayores (McPherson et al., 2001; Alonso et al., 2006)
Abordaje global del paciente (Krueger et al., 2003)
Reducción de la complejidad del tratamiento, simplificación de regímenes terapéuticos (Krueger et al., 2003; Alonso et al., 2006)
Dispositivos para mejorar la adherencia, recordatorios vía postal o telefónica (Krueger et al., 2003)
Información / Educación sanitaria (oral y escrita) (Krueger et al., 2003; Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006)
<ul style="list-style-type: none"> - Relación médico-paciente(profesional sanitario) (Osterberg y Blaschke, 2005; Alonso et al., 2006) - mejorar la comunicación - mostrar apoyo (no culpa), fortalecer la relación - integración en la práctica diaria - participación de distintos profesionales
Soporte social y familiar(Alonso et al., 2006)
Aumentar las horas de apertura de los centros sanitarios (disminuyendo con ello los tiempos de espera)(Osterberg y Blaschke, 2005)

Tabla 10. Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento.

La guía NICE sobre adherencia a tratamientos, publicada en 2009, limita las intervenciones sólo a aquellos casos en los que se identifique una **necesidad específica**

(National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009). Esto está en consonancia con lo que afirman Haynes et al. (2008), quienes focalizan las intervenciones en los pacientes con riesgo de mala adherencia. Otros autores señalan que deberían dirigirse a todos los pacientes ya que el buen control de la enfermedad no asegura la buena adherencia.

Si nos centramos exclusivamente en los pacientes en tratamiento con ANEO, vemos que el avance de las **tecnologías de la información** hace que más del 90% de los pacientes utilice internet para ampliar la información obtenida a partir de los profesionales (Christiansen et al., 2008). Por ello, se están desarrollando sistemas de fácil utilización que pueden facilitar a estos pacientes la adherencia a regímenes complejos. Se utilizan páginas web para facilitar información adecuada y reforzar los conocimientos del paciente, el e-mail como medio de contacto con los profesionales sanitarios, recordatorios a través de teléfonos móviles, asistentes digitales, diarios electrónicos y videollamadas o videocámaras para facilitar la comunicación con los profesionales (Hartigan, 2003; Osterberg y Blaschke, 2005)

Judson et al. (2013) han diseñado un sistema de notificación de RAM a través de la web en pacientes con diversos diagnósticos de cáncer y tratamiento con ANEO. La adherencia mensual a este sistema de notificación es buena, pero va disminuyendo según avanzan las semanas. Basch et al. (2007) obtienen resultados similares, por lo que concluyen que sin recordatorios específicos y sin respuesta por parte de profesionales, el interés de los pacientes decae.

Un programa de **asistencia telefónica** en pacientes en tratamiento con imatinib ha demostrado mejorar tanto la persistencia a un año ($98,2\pm 0,03\%$ vs $79,3\pm 0,16\%$) como la adherencia global ($87,8\pm 6\%$ vs $65,5\pm 16,1\%$) (Moon et al., 2012). Larsen et al. (2011) también describen un sistema de monitorización de adherencia y de perfiles de toxicidad que, a través de dispositivos móviles, permite no tener que reducir la dosis de QT, con el consiguiente beneficio en la eficacia del tratamiento. Por otro lado, Weingart et al. (2008b) han desarrollado un sistema MedCheck que a los 10 días de modificar una prescripción envía un mensaje al paciente preguntando si ha recogido la medicación y si ha presentado PRM, dándole la posibilidad de contactar con el médico, quien también puede contestarle vía mensaje.

Se han estudiado **sistemas de IVRS** (Interactive Voice Response Systems) para pacientes oncológicos en los que periódicamente se les pregunta por su tratamiento (Blondin et al., 2010). Spoelstra et al. (2013) demuestran con un sistema similar, en el que los pacientes reciben una llamada semanal, que la severidad de los síntomas asociados al tratamiento disminuye a lo largo de todo el periodo de estudio, y que las tasas de adherencia son mayores

según disminuye esta severidad. Decker et al. (2009) también utilizan este sistema, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el control de síntomas y la adherencia al tratamiento. Patel et al. (2013) realizan una revisión sistemática en la que describen las herramientas útiles para medir adherencia, determinando que sólo los sistemas de IVRS son capaces de detectar adherencia por exceso a tiempo real.

Hay autores que aseguran que las **redes sociales** pueden jugar un papel crucial ayudando a los pacientes con LMC a adherirse al tratamiento (Efficace et al., 2012).

La realización de cambios en el **embalaje** y la inclusión de los **sistemas de dosificación personalizada** de medicamentos como los pastilleros o los blísters precargados puede ayudar a disminuir la mala interpretación de la información acerca de cómo deben tomarse los ANEO, (Ergolin, 2009). Estos sistemas se usan de rutina con los anticonceptivos orales con éxito, y ya se han incluido en los ITK de segunda generación como nilotinib (Ergolin, 2009). En un estudio realizado en pacientes en tratamiento con capecitabina, Macintosh et al. (2007) comparan la administración con pastilleros frente a botes convencionales. Aunque la adherencia que obtienen en ambos grupos es similar, se observa una clara preferencia de los pacientes por los pastilleros (61 frente al 17%), ya que los consideran de ayuda para controlar su medicación. Además, los pacientes consideran importante contar con prospectos que sean instrumentos informativos y educativos ya que, en la actualidad, los perciben como documentos de cobertura legal con lenguaje excesivamente técnico y que, en no pocas ocasiones, les asustan con los posibles efectos secundarios (Conthe y Márquez Contreras, 2012)

Conthe y Márquez Contreras describen que los programas de formación a pacientes en **autocuidado** son coste-efectivos y mejoran la efectividad de los servicios de salud, según la evidencia científica de estudios realizados en Gran Bretaña (*Stepping Stones to Success -NHS Expert Patients Programme*). Se ha demostrado que los pacientes competentes en el manejo de su salud favorecen la sostenibilidad del sistema de salud y evalúan mejor la idoneidad y calidad de la atención sanitaria que reciben (Conthe y Márquez Contreras, 2012).

En un estudio realizado en pacientes en tratamiento con sorafenib, se demuestra que una **estrategia multidisciplinar** que incluya educación al paciente y un correcto **seguimiento** contribuye a manejar correctamente las RAM para evitar la discontinuación del tratamiento (Kokudo et al., 2012). Gebbia et al. (2013) comparan la adherencia en pacientes en tratamiento con erlotinib incluidos en un “programa de monitorización del tratamiento” frente a pacientes que recibían información rutinaria. El programa incluía información oral y escrita sobre el tratamiento y la aparición de RAM, seguimiento para reforzar conocimientos y el

entrenamiento del propio paciente y de un cuidador. Además, permitía el contacto con médicos vía fax o mail en caso necesario para resolución de dudas. Obtienen un 84% de pacientes adherentes frente al 72%, y un 63% de tasa de control de la enfermedad (respuesta completa, parcial o enfermedad estable) frente a un 44%.

En Italia se ha realizado un estudio para evaluar el **tratamiento domiciliario** de 62 pacientes en tratamiento con ANEO. Un equipo, formado por un médico y dos enfermeras especializadas en oncología, se desplazaba al domicilio del paciente, evitando que fuera éste el que tuviera que desplazarse al hospital. Este programa se ha asociado con mejoras en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, con una mejor adherencia al tratamiento y con un control efectivo de los síntomas relacionados con el tratamiento y la enfermedad. Además, ha permitido optimizar la utilización de los recursos sanitarios (Bordonaro et al., 2014). En España se ha diseñado un sistema de **envío domiciliario** de medicación a pacientes con LMC en el que, si los pacientes cumplen unos criterios clínicos predefinidos, se realiza el seguimiento mensual de AF a través de correo electrónico y/o llamadas telefónicas (San Jose Ruiz et al., 2015)

Por otro lado, se está estudiando la **relación de la concentración plasmática** de ciertos fármacos y la **falta de adherencia** al tratamiento, para poder utilizarlo como medio para controlar la adherencia en determinados subgrupos de pacientes. Se ha encontrado que bajos niveles de imatinib pueden indicar falta de adherencia al tratamiento (Cortes et al., 2009; Blay y Rutkowski, 2014). También se han estudiado los cambios moleculares asociados a la interrupción de tratamiento con imatinib, encontrándose que hay una fuerte asociación entre la interrupción de al menos 10% de días en un intervalo, el aumento de los niveles de BCR-ABL1, y la pérdida de respuesta (Branford et al., 2012). Por ello, estos autores abogan por garantizar mayores monitorizaciones moleculares en los pacientes en los que se sospecha falta de adherencia (Branford, 2012).

La educación al paciente en tratamiento con ANEO por parte del **farmacéutico** está reconocida como una parte importante del cuidado óptimo del paciente oncológico (Keely, 2002). Una revisión sistemática de EC controlados realizada por la *Cochrane Collaboration* muestra que la **Atención Farmacéutica** (AF) mejora de manera estadísticamente significativa los resultados de los pacientes y su adherencia (Beney et al., 2000).

También, otra revisión, de las intervenciones que mejoran la adherencia a ANEO, demuestra que las aquellas que incluyen farmacéuticos son las mejor posicionadas (Mathes et al., 2014a). Tschida et al. (2012) encuentran resultados estadísticamente significativos de

mejora de la adherencia ($p < 0,001$) mediante un programa de AF que incluía educación, servicios de soporte al paciente y seguimiento telefónico. Otros dos estudios que incluían la realización de AF mostraron también mejora de la adherencia con ANEO (Simons et al., 2011; Khandelwal et al., 2012).

La realización de AF en pacientes en tratamiento con capecitabina no sólo mejora la adherencia al tratamiento frente a pacientes de un grupo control con cuidados estándar (97,9% vs 90,5%, no significativo), sino que también aumenta la persistencia al tratamiento tras 126 días (83 vs 48%, no significativo), mejorando la toma de la medicación en el intervalo de horas recomendado (entre 10-14 horas después de la toma anterior: $RR=0,51$ (0,46-0,56) (Simons et al., 2011). Krolop realiza un estudio en el que concluye que la **clasificación de pacientes** en tratamiento con capecitabina en adherentes y no adherentes, antes de la realización de una intervención farmacéutica, es un programa eficiente para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un soporte específico de AF. La adherencia media en los pacientes inicialmente no adherentes aumenta considerablemente con este tipo de soporte (del 85,7 al 97,6%), mientras que la de los pacientes inicialmente adherentes se mantiene en torno al 100% sin él (Krolop, 2014).

Se han diseñado programas de **gestión por ciclos** de ANEO para pacientes en tratamiento con sorafenib, sunitinib y erlotinib. Se les dispensa la medicación por ciclos, junto a soporte clínico, monitorización de dosis, y detección temprana de RAM. Al compararlo con grupo control de pacientes sin inclusión en este programa, las tasas de persistencia son significativamente mayores a los seis meses de seguimiento, además de que se obtienen reducciones de costes para los pacientes por interrupciones de tratamiento y se disminuyen las hospitalizaciones por RAM (Khandelwal et al., 2012).

Hay hospitales en EEUU que están trabajando en programas de **educación a los farmacéuticos de oficina de farmacia** acerca de los ANEO, su toxicidad y su correcta manipulación, para poder extender una AF especializada con estos fármacos al ámbito comunitario (Barefoot et al., 2009). También han comparado el efecto que la dispensación de ANEO en farmacia comunitaria o por un farmacéutico especializado tiene sobre la adherencia al tratamiento, encontrando que los pacientes a los que les dispensa la medicación un farmacéutico especialista son un 50% más adherentes que si recogen la medicación directamente a través de su oncólogo o de la oficina de farmacia. Estos pacientes están más controlados por parte del farmacéutico especialista, recibiendo llamadas tres veces al mes. Además, se produce una reducción de costes del 13% en los gastos sanitarios totales y de alrededor del 40% en gastos de pacientes ambulatorios (Diamond, 2012).

Varios centros a nivel internacional y nacional están desarrollando **programas de AF integral para pacientes en tratamiento con ANEO**. En el centro oncológico universitario *Loma Linda* en California, el programa incluye visitas a la consulta del farmacéutico especialista en oncología al inicio del tratamiento y a los tres meses, además de un seguimiento semanal vía telefónica entre las visitas. Se realizan intervenciones acerca de los efectos adversos, la adherencia al tratamiento, el control de síntomas, las interacciones medicamentosas y los EM, tanto de ANEO como de medicación concomitante del paciente. El 70% de las intervenciones realizadas se relacionan con resultados positivos, el 67% evitan costes potenciales y el 37% disminuyen los costes. En España, el programa desarrollado por Ribeol-Sánchez et al. (20103) incluye la elaboración de diferentes herramientas (instrucción técnica, check lists de AF y hojas de valoración y seguimiento) para ayudar a la validación farmacéutica, la entrevista clínica, el manejo de efectos adversos y la realización de un seguimiento farmacoterapéutico continuado, con el fin de sistematizar la educación y el seguimiento del paciente oncohematológico. Otras estrategias desarrolladas por estos autores para optimizar la eficiencia y seguridad de la farmacoterapia con ANEO son la implantación del *Clinical Decision Support* en la PEA y la aplicación de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), en especial las plataformas 2.0.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. CONCEPTUAL

La adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales (ANEО) es alta.

2. OPERACIONAL

La adherencia al tratamiento con ANEO medida mediante la combinación de cuatro métodos de medida (registros de dispensaciones en Farmacia, recuento de comprimidos, test de Morisky-Green y test de Haynes-Sackett) es alta.

3. ESTADÍSTICA

Al menos el 78% de los pacientes en tratamiento con ANEO son adherentes.

OBJETIVOS

1. PRINCIPAL

- Estimar la adherencia al tratamiento con ANEO en pacientes atendidos en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

2. SECUNDARIOS

- Estimar la persistencia al tratamiento con estos fármacos tras seis meses.
- Estimar el efecto de los factores dependientes del paciente, de la enfermedad, del tratamiento y/o del entorno asistencial en la adherencia al tratamiento con ANEO.
- Construir un modelo predictivo para determinar el riesgo de los pacientes de presentar mala adherencia al tratamiento con ANEO.
- Estimar la concordancia de los diferentes métodos empleados en la medida de adherencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ÁMBITO DE ESTUDIO

1.1. ÁMBITO ESPACIAL

El Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURYC) es el Hospital de referencia de la población de la Dirección Asistencial Este de la Comunidad de Madrid (CM). Dispone de 1.015 camas y presta asistencia especializada a 555.665 ciudadanos.

La actividad registrada en el año 2013 de las consultas externas de los servicios médicos que atienden a la mayoría de los pacientes oncológicos queda recogida en la siguiente tabla:

CONSULTAS EXTERNAS 2013	Consultas totales	1ª Consulta	Consultas sucesivas
Hematología	32.164	3.315	28.849
Gastroenterología	38.022	10.436	27.586
Oncología Medica	29.631	2.148	27.483
Medicina Interna	19.624	2.279	17.345

Tabla 11. Actividad de consultas externas de servicios médicos del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Año 2013

El servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) del HURYC cuenta con una **Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UAF-PEX)**, responsable de la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico de medicamentos de uso extrahospitalario que requieren una particular vigilancia, supervisión y control. Se rige por la Resolución número 14/03 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 2003), que establece los procedimientos para el seguimiento y control del Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a pacientes externos (PEX) por los SFH de la red sanitaria de utilización pública de la CM. La **Resolución número 213/08** de dicha Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 2008) y sus posteriores actualizaciones establecen la relación de medicamentos de prescripción hospitalaria incluidos en dicho Programa, entre los que se encuentran ANEO tales como sunitinib, temozolomida, imatinib, sorafenib, erlotinib, bexaroteno, lenalidomida, dasatinib, nilotinib, lapatinib, gefitinib, anagrelida y capecitabina.

En el momento de realización de esta Tesis, dos Farmacéuticos Especialistas en Farmacia Hospitalaria atendían diariamente a una media de 150 pacientes, de los cuales aproximadamente 20 se encontraban en tratamiento con ANEO para patologías onco-hematológicas.

En cada visita a la UAF-PEX el farmacéutico dispensa la medicación prescrita conforme a los procedimientos generales establecidos en la Resolución 14/2003, e individualizados en los procedimientos normalizados de trabajo de la UAF-PEX. En ese momento, el farmacéutico realiza también actividades de AF, tanto del tratamiento dispensado en el propio hospital como de los medicamentos o terapias de soporte que el paciente tome en su domicilio. Facilita información al paciente, asesorándole sobre las pautas de administración del medicamento y realiza educación en hábitos que promuevan y favorezcan el seguimiento del tratamiento instaurado (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 2008). Además de la información verbal, se le entrega al paciente una hoja informativa de cada uno de los medicamentos y un mapa horario con las características de administración individualizadas para cada paciente.

El programa informático utilizado para la dispensación de medicamentos a PEX es **PaciWin®**. Está integrado por un sistema de PEA para los médicos (desde donde prescriben los tratamientos e imprimen las recetas electrónicas de cada paciente), un sistema de mensajería médico-farmacéutico (para notificar cualquier información relevante del paciente) y un sistema de validación farmacéutica desde donde el farmacéutico realiza el control de la medicación de cada paciente. Esto incluye la revisión de la medicación prescrita, las modificaciones de tratamiento o de pautas farmacológicas, el registro de las dispensaciones, de la cantidad de medicación dispensada y de la cantidad de medicación pendiente a una determinada fecha y el registro de datos analíticos. Además, le permite gestionar los consumos y stocks de los medicamentos de la UAF-PEX a tiempo real.

PaciWin® es un módulo integrado dentro un programa integral de gestión del medicamento denominado HospiWin®. Por ello, es posible relacionar de manera directa su información con la de otros módulos del mismo como OncoWin® (módulo de prescripción y validación de medicamentos de elaboración en cabinas de seguridad biológica), PrescriWin® (módulo de prescripción y validación de tratamientos a pacientes hospitalizados) o GestockWin® (módulo de gestión de stocks y consumos del SFH).

Los indicadores de actividad asistencial de esta área en pacientes en tratamiento con ANEO desde 2011 a 2014 se recogen en la Tabla 12.

AÑO	MEDIA MENSUAL DE PACIENTES
2011	329
2012	342
2013	292
2014	316

Tabla 12. Indicadores de actividad asistencial de antineoplásicos orales de la UAF-PEX (2011-2014)

1.2. ÁMBITO TEMPORAL

El periodo de estudio fue de 12 meses, comprendidos entre el 1 de julio de 2011 y el 30 de junio de 2012. La inclusión de pacientes en el estudio y la recogida de datos se realizaron de manera continuada todos los días laborables. Se realizó un seguimiento de seis meses a cada paciente desde la fecha de inclusión en el estudio.

En julio de 2011 se realizó un estudio piloto para determinar el tamaño muestral y validar la metodología a seguir.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, analítico, de cohortes.

La unidad de análisis del estudio fue la visita de los pacientes a la UAF-PEX. Se entiende por visita cada dispensación de medicamentos que se realiza al paciente desde esta unidad.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HURYC (Anexo I).

3. POBLACIÓN

3.1. POBLACIÓN DIANA

Pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO dispensados en la UAF-PEX del SFH del HURYC.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad superior a 18 años

- Pacientes en tratamiento con ANEO*, independientemente de que fuera un inicio o una continuación de tratamiento.

* ANEO de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria, con actividad antitumoral directa o que actúan dirigidos contra un receptor. Se incluyen la talidomida y la lenalidomida pero no los fármacos hormonales o antihormonales.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes incluidos en EC con ANEO autorizados en el hospital.
- Pacientes en los que debido a su estado físico o mental no fue posible recabar la información necesaria para la realización del estudio.

3.4. CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS

Se clasificaron como pérdidas las siguientes situaciones:

- Si en una visita se obtuvieron menos de 2 determinaciones de adherencia de las cuatro posibles.
- En el caso en el que la información en las entrevistas fuera facilitada por familiares y/o cuidadores y existiera desconocimiento de la información, se consideró pérdida de las determinaciones de adherencia por recuento y/o cuestionarios de adherencia esa visita.
- Pacientes en los que debido a su estado físico o mental no fue posible recabar la información necesaria para la realización de una entrevista puntual. Se consideró pérdida de las determinaciones de adherencia por recuento y/o cuestionarios de esa visita.
- Si el paciente no completó los seis meses de seguimiento, se incluyeron las determinaciones de adherencia correspondientes a los meses que permaneció en el estudio pero no se incluyó al paciente en el estudio de persistencia.
- No se incluyó a un paciente en el estudio de persistencia si al finalizar el periodo de seguimiento, no había recibido al menos un ciclo completo de ANEO o tres meses de tratamiento en el caso de ANEO que se administraran de manera continua (Chan et al., 2009).

Las pérdidas no se incluyeron en el análisis final de los resultados de adherencia.

4. TAMAÑO MUESTRAL

El estudio piloto se llevó a cabo con las visitas a Farmacia de los pacientes incluidos en el primer mes. Se incluyeron 129 pacientes, los cuales realizaron 152 visitas. El 14,5% de ellas (22) fueron consideradas pérdidas por no alcanzar las dos determinaciones de adherencia. Se obtuvo un porcentaje de adherencia en las visitas del 78,5%.

El tamaño muestral se estimó en base a la hipótesis estadística, para permitir obtener resultados en una población infinita para una proporción del 78%, con una precisión de $\pm 5\%$ y con un nivel de confianza del 95%. Se obtuvo un número de visitas necesarias de 263. Asumiendo un 15% de pérdidas, el tamaño muestral mínimo se estableció en 303 visitas. Con una asunción conservadora en la que se obtiene una visita por paciente, esto implicó la inclusión de un mínimo de 303 pacientes.

5. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Puesto que en el momento actual no existe una metodología de referencia en la medida de la adherencia terapéutica aplicable al ámbito asistencial, se aplicó una aproximación conservadora al problema de la medición de la adherencia, asociando dos o más técnicas indirectas combinadas en el mismo estudio (SEFAP, 2012).

Por ello, la adherencia al tratamiento con ANEO se evaluó mediante cuatro métodos indirectos de medida: los registros de dispensación de medicación del SFH, el recuento de comprimidos y mediante dos cuestionarios de adherencia validados en español (test de Morisky-Green y Haynes-Sackett). Los resultados de todos ellos se combinaron para definir a cada paciente como adherente o no adherente.

5.1. MEDIDA DE LA ADHERENCIA SEGÚN LOS REGISTROS DE DISPENSACIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA

Tras cada visita, se consultaron las dispensaciones de medicación en el programa PacíWin®. Se registraron las fechas de la dispensación actual y la anterior, la cantidad de medicación dispensada en la visita anterior y la medicación devuelta al SFH, y se calculó el porcentaje de adherencia (ver anexo VI).

La adherencia se calculó en función de las unidades de fármaco dispensadas respecto a las unidades prescritas en un periodo determinado de tiempo (ver Tabla 13).

CÁLCULO DE LA ADHERENCIA SEGÚN EL REGISTRO DE DISPENSACIÓN	
(FD - FDE/ FPR) X 100	
FD	= nº de unidades de fármaco dispensadas en el periodo de análisis
FDE	= nº de unidades de fármaco devueltas al SFH en el periodo de análisis
FPR	= nº de unidades de fármaco prescritas en el mismo periodo de análisis

Tabla 13. Cálculo de la adherencia según el registro de dispensación (Conselleria de Salut i Consum, 2010; SEFAP, 2012).

La adherencia se evaluó en el periodo de seguimiento de 6 meses. En ese tiempo cada paciente pudo recibir entre 3 y 9 dispensaciones, dependiendo de si en éstas se proporcionó medicación para un periodo de 21, 28, 30, 56 ó 60 días. A cada paciente se le realizaron tantas determinaciones de adherencia como dispensaciones hubo comprendidas en el periodo de seguimiento.

De acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo de la UAF-PEX, a los pacientes se les permitía acudir 7 días antes a recoger medicación o se les podía adelantar un mes de tratamiento en caso necesario. Si un paciente acudía antes de la fecha esperada, la adherencia en ese periodo de tiempo fue considerada del 100%, no mayor. Por ello, no se pudo considerar no adherentes a los pacientes con registros de adherencia superiores al 110% por este método de medida.

5.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA MEDIANTE RECUENTO DE MEDICACIÓN

El número de comprimidos tomado por el paciente se obtiene por diferencia entre los recogidos en la anterior visita y los aportados o referidos en la visita actual (ver Tabla 14).

Por tratarse de un estudio con medicamentos antineoplásicos (que se recomienda manipular lo menos posible), no se consideró oportuno solicitar obligatoriamente que se aportara la medicación y/o los envases vacíos. Si no se aportaba, se contabilizó en su lugar la medicación autorreferida por el paciente. Por ello, en este estudio, el recuento de comprimidos hace referencia tanto al propio recuento como a la medicación autorreferida por los pacientes.

CÁLCULO DE LA ADHERENCIA POR RECUESTO DE MEDICACIÓN	
$(FC / FPR) \times 100 = (FD-FA) / FPR \times 100$	
FC	= nº de unidades de fármaco consumidas por el paciente
FPR	= nº de unidades de fármaco prescritas en el mismo periodo de análisis
FD	= nº de unidades de fármaco dispensadas en la visita anterior
FAR	= nº de unidades de fármaco aportadas o referidas por el paciente

Tabla 14. Cálculo de la adherencia por recuento de medicación

5.3. MEDIDA DE LA ADHERENCIA MEDIANTE CUESTIONARIOS

Se seleccionaron dos cuestionarios validados en idioma español y con población española para tratamientos crónicos, el test de Morisky-Green, como test cualitativo, y el de Haynes-Sackett, como semicuantitativo. Ambos están recogidos en el Anexo V.

5.4. DETERMINACIÓN DE LA ADHERENCIA GLOBAL. COMBINACIÓN DE MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA

Se consideró a un paciente adherente en una visita si se le pudo medir la adherencia al menos por 2 de los 4 métodos, cumpliendo las siguientes condiciones:

- La adherencia medida por los registros de dispensaciones del SFH era mayor o igual al 90%.
- La adherencia medida a través del recuento de comprimidos se encontraba entre el 90 y el 110%, ambos incluidos.
- Se clasificó como paciente adherente en el test de Morisky-Green.
- Si obtuvo en el test de Haynes-Sackett una adherencia igual o superior al 85-94%.

Si el paciente estaba en tratamiento con una combinación de 2 ANEO, sólo se consideró adherente si fue adherente con ambos simultáneamente.

Si durante el periodo de estudio el paciente fue hospitalizado o tuvo que acudir al servicio de Urgencias (SU), a no ser que existiera una orden médica que suspendiera provisional o definitivamente el tratamiento, la adherencia al tratamiento continuó siendo contabilizada en ese periodo de tiempo.

6. EVALUACIÓN DE LA PERSISTENCIA A LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO

Se entiende por persistencia el tiempo desde el inicio del estudio hasta la discontinuación del tratamiento (Cramer et al., 2008). Aunque es más exacto evaluar la persistencia como una variable continua (en número de días), como las entrevistas se realizaban a los pacientes mensual o bimestralmente, el estudio se diseñó para medir la persistencia como variable dicotómica (Sí/No) a través de los registros de dispensaciones.

Se contabilizó el número de días de esos meses con medicación prescrita y el número de días para los que se dispensó medicación y se calculó el % de días (ver Tabla 15). Si fue igual o mayor al 90% se consideró que el paciente presentó persistencia al tratamiento con ANEO.

Sólo se incluyeron los pacientes que completaron los seis meses de seguimiento.

CÁLCULO DE LA PERSISTENCIA	
$(DD / DPR) \times 100$	
DD	= nº de días de tratamiento dispensados en la visita anterior
DPR	= nº de días de tratamiento prescritos en el mismo periodo de análisis

Tabla 15. Cálculo de la persistencia

7. VARIABLES

Se estableció como **variable dependiente** del estudio el presentar **adherencia al tratamiento con ANEO**. Se consideró a un paciente adherente en una visita si fue adherente por cuatro métodos de medida, presentando:

- adherencia del 90% o superior medida por el registro de dispensaciones de Farmacia
- adherencia entre el 90 y el 110% medida por recuento de comprimidos
- todas las respuestas correctas en el test de Morisky-Green
- una adherencia del 90% o superior en el test de Haynes-Sackett.

La adherencia se clasificó como variable categórica (Sí/No). Los datos se obtuvieron a través de las entrevistas realizadas al paciente (Anexos III a VI) y de la base de datos de dispensación de medicación a PEX PaciWin®.

Se realizó una búsqueda bibliográfica para conocer los factores asociados a la adherencia farmacológica, tanto a medicación general como a ANEO. Se revisaron 310 publicaciones (las disponibles hasta el inicio de nuestro estudio). Se identificaron 58 factores, que se clasificaron como factores dependientes del paciente (sociodemográficos) (7), de la enfermedad (11), del tratamiento (36) o del entorno asistencial (4). La Tabla 16 recoge dichos factores como las **variables explicativas o independientes** del estudio.

Aunque la **persistencia al tratamiento con ANEO** podría ser considerada como variable dependiente, como no es motivo de este estudio relacionarla con las variables explicativas se clasificó como variable independiente. Se consideró que un paciente presentó persistencia al tratamiento si los días sin interrupción de tratamiento fueron $\geq 90\%$ en todo el periodo de estudio. La persistencia se clasificó como variable categórica (Sí/No). El tiempo con persistencia al tratamiento se clasificó como variable cuantitativa discreta (de 0 a 6 meses). Los datos se obtuvieron a través de la base de datos de dispensación de medicación a PEX PaciWin®.

VARIABLE	Tipo de variable	Categorías	Definición / Consideraciones	Obtención de la información
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad	Cuantitativa continua	-	Medida en años	Entrevista al paciente. Cuestionario de recogida de datos basales (Anexo III)
Sexo	Categórica	Hombre / Mujer		
Convivencia	Categórica	Solo menor de 65 años / Solo mayor de 64 años / Acompañado: pareja y/o hijos*, cuidador	*Si acompañado sólo por hijos menores de 14 años no se considera que puedan influir en la adherencia al tratamiento y se clasifican como "solo"	
Nacionalidad	Categórica	Todas las de los pacientes incluidos	Nacionalidad de origen	
Nivel de estudios	Categórica	Ninguno / Educación básica / Formación profesional- Bachillerato / Estudios universitarios		
Profesión	Categórica	Sanitaria/No sanitaria	Profesión o conocimientos sanitarios que puedan influir en la adherencia al tratamiento	
Situación laboral	Categórica	Estudiante-Trabajador / No trabaja fuera de casa-Paro- Jubilado		
VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD				
Diagnóstico. Localización anatómica	Categórica	Clasificación internacional de enfermedades CIE-9 MC	Agrupados en función de la prevalencia y del tipo de tratamiento oral aprobado	Base de datos de tratamientos oncológicos OncoWin®. HC del paciente
Intención de tratamiento	Categórica	Curativo (Neoadyuvante-Adyuvante) / Paliativo (Localmente avanzado-Metastásico) / Hematológico		
Tiempo desde diagnóstico	Cuantitativa continua	-	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de inclusión en el estudio. Medido en meses	HC del paciente
Comorbilidades	Cuantitativa discreta	-	Número de enfermedades concomitantes	

Tabla 16. Variables explicativas

HC: Historia clínica

VARIABLE	Tipo de variable	Categorías	Definición / Consideraciones	Obtención de la información
Estado funcional del paciente (ECOG)	Catagórica	De 0 a 5	Según escala ECOG (ver Tabla 2)	HC del paciente
Antecedentes de alcoholismo	Catagórica	Sí / No		Entrevista al paciente. Cuestionario de datos basales (Anexo III). HC del paciente
Antecedentes de toxicomanías	Catagórica	Sí / No		
Antecedentes de depresión	Catagórica	Sí / No	Se incluyen también antecedentes de episodios de ansiedad, alteración de la conducta, alteraciones cognitivas, alteraciones de la memoria, desorientación o confusión	
Visitas al SU	Catagórica	Sí / No	En el periodo de tiempo comprendido entre 2 visitas al SFH	Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV). HC del paciente
Ingresos hospitalarios	Catagórica	Sí / No		
Datos de progresión de la enfermedad	Catagórica	Sí / No	Datos en HC del estado clínico del paciente, pruebas de imagen, marcadores tumorales, hemograma y/o bioquímica que sugieran progresión de la enfermedad	HC del paciente
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO				
Problema con la medicación (en test Haynes-Sackett)	Catagórica	Se extraen de los referidos por los pacientes en las entrevistas		Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV).
Motivo no tomar comprimidos (en adherencia por recuento)	Catagórica	Se extraen de los referidos por los pacientes en las entrevistas		Entrevista al paciente (Anexo VI).
ANEQ en tratamiento	Catagórica	Todos los de dispensación hospitalaria de los pacientes incluidos	Principio activo	Base de datos de dispensación de medicación a PEX PaciWin® Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
Frecuencia de administración diaria de ANEQ	Catagórica	Cada 24 horas / Cada 12 horas / Cada 8 horas		
Número comprimidos ANEQ/día	Cuantitativa discreta	-		
Número comprimidos ANEQ/toma	Cuantitativa continua	-	Número de comprimidos/día entre número de tomas/día	

Tabla 16. Variables explicativas (cont.)

HC: Historia clínica, PEX: Pacientes externos, SU: servicio de Urgencias

VARIABLE		Tipo de variable	Categorías	Definición / Consideraciones	Obtención de la información
Número comprimidos totales/día		Cuantitativa discreta	-		Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
Número tomas totales/día		Cuantitativa discreta	-		
Número comprimidos totales/toma		Cuantitativa continua	-	Número de comprimidos/día entre número de tomas/día	
Número medicamentos totales/día		Cuantitativa discreta	-		
Tipo de paciente según el número de medicamentos		Categórica	No polimedicado / Polimedicado ≥ 6 medic / Gran polimedicado ≥ 10 medic	Según Muñoz García (2012)	
Dosis reducida		Categórica	Sí / No	Frente a la dosis estándar en ficha técnica en la primera dispensación y frente a la dosis de la visita anterior en las restantes	HC del paciente
Asociado a comida		Categórica	Sí / No		Entrevista al paciente Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
Tipo de tratamiento		Categórica	Continuo / Por ciclos		Base de datos de dispensación de medicación a PEX PaciWin® Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
Días de ciclo en tratamiento/días totales de ciclo		Categórica	Todas las de los pacientes con tratamientos por ciclos		
Número de ciclo		Cuantitativa discreta	-	En la línea actual de QT	Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV). HC del paciente
Tratamientos asociados		Categórica	Sí/No		HC del paciente
Tratamientos asociados. Tipo	Ac monoclonales IV	Categórica	Sí/No		
	Corticoides	Categórica	Sí/No		
	QT-IV	Categórica	Sí/No		
	Otros ANEO	Categórica	Sí/No		
	RT	Categórica	Sí/No		

Tabla 16. Variables explicativas (cont.)

HC: Historia clínica, PEX: Pacientes externos, QT: quimioterapia, QT-IV: quimioterapia intravenosa, RT: radioterapia

VARIABLE	Tipo de variable	Categorías	Definición / Consideraciones	Obtención de la información
Línea de QT (con o sin ANEO)	Cuantitativa discreta	-	Desde el diagnóstico	HC del paciente
Línea de ANEO	Cuantitativa discreta	-	Desde el diagnóstico	
Tiempo con ANEO previos	Continua	-	Medido en meses	Base de datos de dispensación de medicación a PEX Paciwin® Entrevista al paciente. HC del paciente. Cuestionario de recogida de datos basales (Anexo III)
Tiempo desde inicio de tratamiento con ANEO actual	Continua	-	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento actual hasta la fecha de la visita. Medido en meses	Base de datos de dispensación de medicación a PEX PaciWin® Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
Suspensión temporal del tratamiento durante el estudio	Catagórica	Sí/No		Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV).
Tiempo de suspensión temporal del tratamiento	Cuantitativa discreta	-	Medido en días	HC del paciente
RAM referidas por el paciente	Catagórica	Sí / No		Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
RAM referidas por el paciente: tipo	Catagórica	Según base de datos de medicamentos del Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos BOT web 2.0		
RAM referidas por el paciente: número	Cuantitativa discreta	-		
RAM referidas por el paciente: grado/gravedad	Catagórica	Grados 1 a 5	Según CTCAE (National Cancer Institute, 2009). Grado 0 equivale a ausencia de gravedad, grado 1 a gravedad leve, grado 2 a moderada, grado 3 a grave, grado 4 a muy grave y grado 5 a muerte	

Tabla 16. Variables explicativas (cont.)

HC: Historia clínica, PEX: Pacientes externos, QT: quimioterapia, RAM: reacciones adversas a medicamentos

VARIABLE	Tipo de variable	Categorías	Definición / Consideraciones	Obtención de la información
RAM referidas por el paciente: causalidad	Categórica	Definida / probable / posible / condicional	Según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado (Madurga y Soucheiron, 1998). Se recoge la causalidad de la RAM para asegurar la relación de la RAM con el ANEO pero no se relaciona con la adherencia	Entrevista al paciente. Cuestionario de datos de evolución (Anexo IV)
RAM recogidas por el médico en la HC	Categórica	Sí / No		HC del paciente
RAM recogidas por el médico en la HC: tipo	Categórica	Según base de datos de medicamentos del Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos BOT web 2.0		
RAM recogidas por el médico en la HC: número	Cuantitativa discreta	-		
RAM recogidas por el médico en la HC: grado/gravedad	Categórica	Grados 1 a 5	Según CTCAE (National Cancer Institute, 2009). Grado 0 equivale a ausencia de gravedad, grado 1 a gravedad leve, grado 2 a moderada, grado 3 a grave, grado 4 a muy grave y grado 5 a muerte	
RAM recogidas por el médico en la HC: causalidad	Categórica	Definida / probable / posible / condicional	Según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado (Madurga y Soucheiron, 1998). Se recoge la causalidad de la RAM para asegurar la relación de la RAM con el ANEO pero no se relaciona con la adherencia	
Emesis recogida por el médico en la HC	Categórica	Sí / No		
Emesis recogida por el médico en la HC: grado/gravedad	Categórica	Grados 1 a 5	Según CTCAE (National Cancer Institute, 2009). Grado 0 equivale a ausencia de gravedad, grado 1 a gravedad leve, grado 2 a moderada, grado 3 a grave, grado 4 a muy grave y grado 5 a muerte	

Tabla 16. Variables explicativas (cont.)

HC: Historia clínica, PEX: Pacientes externos, RAM: reacciones adversas a medicamentos

VARIABLE	Tipo de variable	Categorías	Definición / Consideraciones	Obtención de la información
Problemas de deglución recogidos por el médico en la HC	Categórica	Sí / No	Incluye presencia de mucositis, aftas bucales o disfagia	
Problemas de deglución recogidos por el médico en la HC: grado/gravedad	Categórica	Grados 1 a 5	Según CTCAE del NCI versión 4.0. Grado 0 equivale a ausencia de gravedad, grado 1 a gravedad leve, grado 2 a moderada, grado 3 a grave, grado 4 a muy grave y grado 5 a muerte	
VARIABLES RELACIONADAS CON EL ENTORNO ASISTENCIAL				
Servicio Médico a cargo del paciente	Categórica	Oncología Médica Oncología Radioterápica Hematología Digestivo Medicina Interna		Base de datos de dispensación de medicación a PEX PaciWin®
Periodo entre consultas médicas	Continua	-	Medido en días	HC del paciente
Periodo entre dispensaciones en el SFH	Continua	-	Medido en días	Base de datos de dispensación de medicación a PEX Paciwin®
Primera dispensación	Categórica	Sí/No		
OTRAS VARIABLES				
Número total de visitas al SFH	Cuantitativa discreta	-		
El paciente completa los seis meses de seguimiento	Categórica	Sí/No	No completa si suspende o modifica el tratamiento antes de cumplir los seis meses de seguimiento	
Meses de permanencia en el estudio	Cuantitativa discreta	-		

Tabla 16. Variables explicativas (cont.)

HC: Historia clínica, PEX: Pacientes externos, SFH: servicio de Farmacia Hospitalaria

8. DESARROLLO DEL ESTUDIO

El estudio se dividió en cinco fases (ver Figura 6).

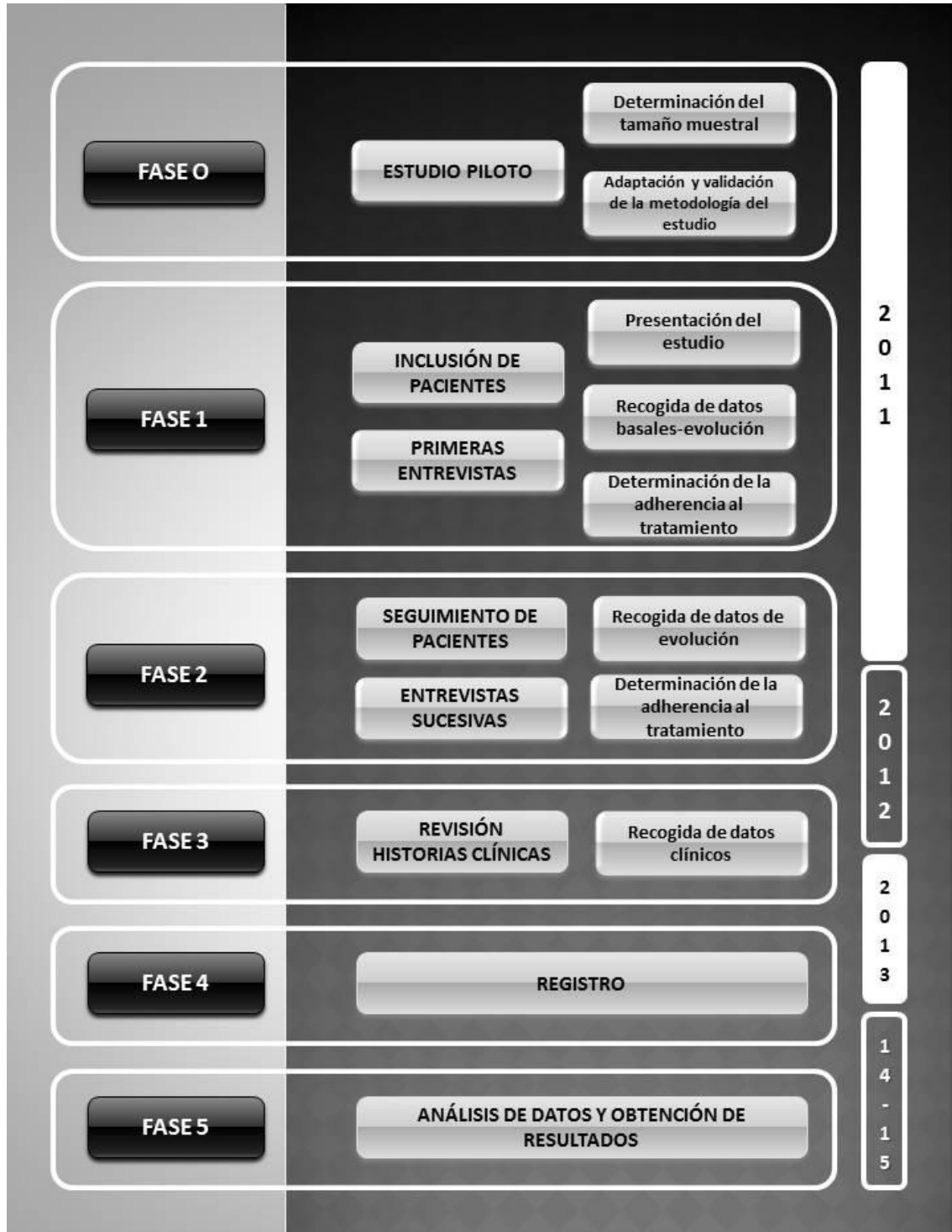


Figura 6. Fases del estudio

8.2. FASE 0: DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO PILOTO

Se diseñó y realizó estudio piloto prospectivo, de un mes de duración, en 129 pacientes (152 visitas), a los que se aplicó la metodología a seguir en la recogida de datos.

El estudio piloto permitió:

- Comprobar la robustez del diseño metodológico en cuanto a la estrategia de obtención de información, sistemas de codificación de variables y análisis de la información.
- Comprobar y validar en pacientes en tratamiento con ANEO los cuestionarios utilizados en la entrevista personal, para adecuar las preguntas y su orden, y para corregir problemas relativos a la no comprensión de las mismas por parte de los pacientes.
- Obtener información sobre la adherencia al tratamiento con ANEO en nuestro ámbito, aportando información sobre el tamaño muestral requerido.

A partir de los resultados del estudio piloto, se realizaron reajustes metodológicos en las estrategias de obtención de información y en las categorías de algunas variables.

8.3. FASE 1: INCLUSIÓN DE PACIENTES. PRIMERA ENTREVISTA

A lo largo de todo el estudio el farmacéutico investigador estuvo presente en la UAF-PEX. Tras la visita habitual de los pacientes, se invitó a participar a aquellos que cumplieran los criterios de inclusión. La selección de los pacientes se realizó de manera consecutiva, no existiendo ningún proceso de aleatorización.

Los pacientes fueron informados de los objetivos, las características del estudio y de su participación libre y voluntaria, asegurándoles la absoluta confidencialidad de los datos, de acuerdo con los criterios establecidos por el CEIC del Hospital. La información se facilitó de forma oral y escrita, mediante la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado (Anexo II). Los que consintieron en participar, firmaron dos copias del Consentimiento Informado en presencia del investigador, quien también firmó los mismos, y entregó al paciente su correspondiente copia del documento.

Para mantener la confidencialidad de los pacientes, se les asignó un código numérico con el fin de evitar su identificación.

A continuación, el farmacéutico entrevistó al paciente y/o al familiar o cuidador para cumplimentar los cuestionarios de recogida de datos (Anexos III a VI). Todo el proceso se llevó a cabo en un área privada habilitada para garantizar la confidencialidad.

Los cuestionarios incluían información relativa a:

- **Datos basales del paciente (Anexo III):** servicio clínico responsable, variables sociodemográficas, diagnóstico, comorbilidades, tratamientos previos con ANEO y tipo de dispensación del tratamiento actual.
- **Datos de evolución (Anexo IV):** fechas de consultas médicas, tratamiento actual con ANEO, medicación habitual del paciente, RAM al tratamiento con ANEO*, suspensión o cambio de tratamiento, datos del estado basal del paciente y/o de progresión de la enfermedad, visitas al SU, ingresos hospitalarios.

* Se notificaron al Centro Español de Farmacovigilancia todas las RAM graves (de grado ≥ 3) y todas aquellas de menor grado pero que se consideraron clínicamente relevantes.

- **Cuestionarios validados de adherencia (Anexo V):** Test de Morisky-Green y Haynes-Sackett.
- **Recuento de comprimidos y registro de la dispensación de ANEO (Anexo VI):** Fechas de dispensaciones de medicación y número de comprimidos dispensados y aportados por el paciente.

Antes de finalizar la entrevista, se recordó al paciente su derecho a revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento del estudio, pudiéndolo comunicar vía telefónica mediante el número proporcionado en la Hoja de Información al Paciente, o en cualquiera de las visitas futuras al SFH.

El periodo de inclusión de pacientes fue de 6 meses, de julio a diciembre de 2011.

8.4. FASE 2: ENTREVISTAS SUCESIVAS

La metodología de las entrevistas sucesivas fue la misma, excluyendo la realización del cuestionario de datos basales (Anexo III).

El seguimiento de cada paciente se realizó durante el tiempo que mantuvo el tratamiento con ANEO, hasta un máximo de seis meses desde el momento de la inclusión en el estudio, implicando para cada paciente entre 3 y 9 visitas al SFH.

El periodo de seguimiento se inició en agosto de 2011 y finalizó en junio de 2012.

8.5. FASE 3: REVISIÓN DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS

Se utilizó la información de las historias clínicas para cumplimentar todos aquellos datos clínicos y/o analíticos de los cuestionarios.

En los cuestionarios de recogida de datos (Anexos III a VI) se muestran sombreados todos los campos que se cumplimentaron con información extraída de la historia clínica (HC).

8.6. FASE 4: REGISTRO DE LA INFORMACIÓN

Toda la información recogida en los cuestionarios se registró en una base de datos de Access 2007, estructurada en tres bloques para facilitar su manejo:

- Formulario de datos basales del paciente, constantes e inalterables en todas las entrevistas realizadas (Anexo VII). Se registró una única hoja de datos por paciente, con los datos recogidos en la primera entrevista.
- Formulario de datos de evolución y registros de adherencia, que pueden variar en cada entrevista y/o dispensación de medicación (Anexo VIII). Por cada paciente, se cumplimentaron tantas hojas de datos como visitas.
- Formulario de respuestas a los cuestionarios de adherencia (Anexo IX).

Los registros de todos los formularios se unificaron en una única tabla para realizar el análisis estadístico global.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describieron por sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas por la media y la desviación estándar (en el caso de cumplir la asunción de normalidad) y por la mediana y el rango intercuartílico, en el caso de no tener distribución normal. Las frecuencias se compararon con la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y las medias o medianas mediante la t de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis univariante para cuantificar la **asociación entre las variables explicativas y la adherencia al tratamiento con ANEO**. El estimador estadístico de la adherencia fue la Odds Ratio (OR). Para determinar la asociación con la adherencia entre las diferentes categorías dentro de una misma variable, se asignó OR=1 a la categoría de

referencia. Se eligió como categoría de referencia la de mayor adherencia a ANEO, la asociada a un mejor estado de salud o a tratamientos más sencillos, según los casos. Si la OR fue superior a 1, reflejó influencia negativa de ese factor en la adherencia a ANEO. Si fue inferior a 1, la influencia fue positiva.

Se realizó un análisis multivariante para cuantificar la asociación ajustada de las variables explicativas en la adherencia. Como la variable dependiente es categórica (adherencia), se utilizó un modelo de regresión logística. Se introdujeron en el modelo todas las variables explicativas que se encontraron asociadas con la adherencia en el análisis univariante. En el modelo se introdujo una variable explicativa por cada 10 eventos de no adherencia. Se utilizó el coeficiente de relación (R^2) para conocer cuánto del valor de la variable dependiente (adherencia) era explicable por las variables independientes.

Para la elaboración del **modelo predictivo** se partió del análisis multivariante. La variable dependiente del modelo fue la probabilidad de que el sujeto no fuera adherente, para lo cual se utilizaron los coeficientes beta de la regresión logística.

La evaluación de la **concordancia entre los diferentes métodos de medida** de la adherencia se realizó mediante el cálculo del índice Kappa entre varias categorías. El valor de kappa se consideró 1 si hubo acuerdo total entre todos los métodos, 0 si el acuerdo observado era igual al esperado por azar, y menor de 0 si el acuerdo observado era menor que el esperado por azar. La interpretación de los valores de kappa según Landis y Koch (1997) se recoge en la Tabla 17.

VALOR DE KAPPA	GRADO DE CONCORDANCIA
0,81 - 1,00	Excelente
0,61 - 0,80	Buena
0,41 - 0,60	Moderada
0,21 - 0,40	Ligera
<0,20	Mala

Tabla 17. Interpretación de los valores del índice kappa (según Landis y Koch).

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó el programa informático STATA (Statistics/Data Analysis) versión 12.0 para Windows. Todos los contrastes de hipótesis se calcularon para un nivel de significación α de 0,05 y un β de 0,2.

10. ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar esta investigación se obtuvo la aprobación del CEIC del HURYC (Anexo I).

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

La información fue tratada de manera confidencial. Los pacientes fueron identificados mediante un código numérico correlativo de tres caracteres que además permitió su relación en los distintos bloques de la base de datos.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

1.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

Durante el periodo de inclusión de pacientes en el estudio se atendió en la UAF-PEX a 487 pacientes diferentes en tratamiento con ANEO, realizándose un total de 1.942 dispensaciones de ANEO. De ellos, fueron incluidos 340 pacientes con 1.404 dispensaciones.

1.2. PÉRDIDAS

De las 1.404 dispensaciones incluidas, 509 (36,25%) fueron consideradas pérdidas, debido a que en ellas no se pudieron obtener 2 o más determinaciones de adherencia.

El 48,23% de los de los 340 pacientes incluidos en el estudio (164) se clasificaron como pérdidas en el estudio de persistencia:

- 9 (2,65%) pacientes porque no habían recibido tres meses de tratamiento en el caso de ANEO de administración continua.
- 6 (1,76%) por no haber recibido al menos un ciclo completo de ANEO.
- 149 (43,82%) por no completar los seis meses de seguimiento.

La evolución de las pérdidas en el estudio de persistencia se refleja en la Figura 7.

La causa de las pérdidas en el estudio de persistencia fue en todos los casos la suspensión del tratamiento con ANEO, motivo por el que los pacientes dejaron de acudir a las visitas de seguimiento.

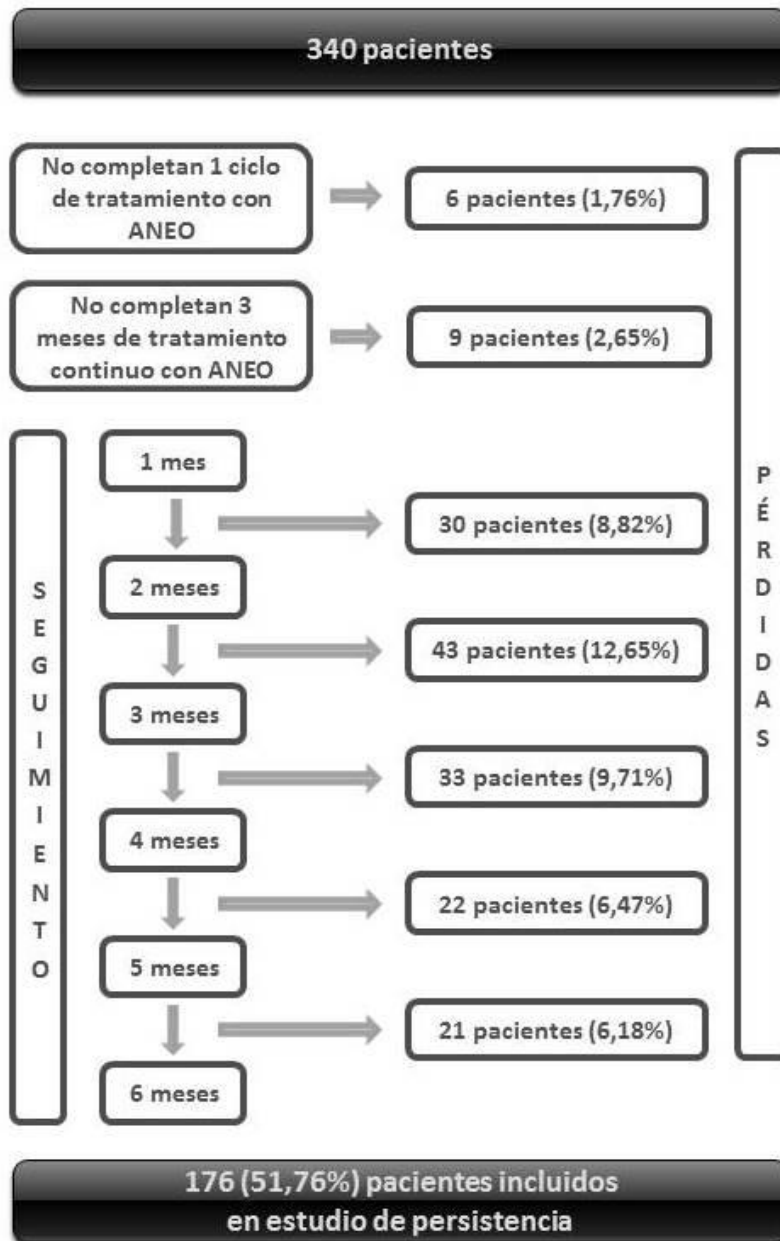


Figura 7. Evolución temporal de las pérdidas en el estudio de persistencia

Se seleccionaron y analizaron los factores asociados a la adherencia al tratamiento para valorar si las pérdidas podían llegar a tener influencia sobre ellos. El análisis de las variables con diferencias estadísticamente significativas se recoge en la Tabla 18.

VARIABLES	TOTAL	INCLUIDOS	PÉRDIDAS	p*	
	N (% total)	N (% categoría)	N (% categoría)		
	1.404 visitas	895 (63,75%)	509 (36,25%)		
Diagnóstico. Localización anatómica	Colon y recto	466 (33,19)	299 (64,16)	167 (35,84)	0,022
	Linfomas, mielomas y leucemias crónicas	291 (20,73)	204 (70,10)	87 (29,90)	
	Mama	135 (9,62)	79 (58,52)	56 (41,48)	
	Pulmón	110 (7,83)	60 (54,55)	50 (45,45)	
	Cerebro	106 (7,55)	68 (64,15)	38 (35,85)	
	Resto de Digestivo	89 (6,34)	51 (57,30)	38 (42,70)	
	Hígado	66 (4,70)	38 (57,58)	28 (42,42)	
	GIST	50 (3,56)	38 (76,00)	12 (24,00)	
	Neuroendocrinos	46 (3,28)	33 (71,74)	13 (28,26)	
	Próstata y renal	37 (2,64)	19 (51,35)	18 (48,65)	
Resto Oncología	8 (0,57)	6 (75,00)	2 (25,00)		
Intención de tratamiento	Paliativa	647 (46,08)	380 (58,73)	267 (41,27)	0,001
	Curativa	456 (32,48)	305 (66,89)	151 (33,11)	
	Hematológico	301 (21,44)	210 (69,77)	91 (30,23)	
Tiempo desde diagnóstico (meses)	Mediana (rango intercuartílico)	15,08 (5,10-55,87)	17,73 (5,87-58,13)	12,37 (4,63-48,93)	0,011
Tiempo desde inicio ANEO (meses)	Mediana (rango intercuartílico)	158 (82-384,5)	168 (90-443)	140 (51-319)	0,000
Progresión	No	1.120 (79,77)	741 (66,16)	379 (33,84)	0,001
	Sí	170 (12,11)	90 (52,94)	80 (47,06)	
	Datos insuficientes	114 (8,12)	64 (56,14)	50 (43,86)	
Número de ciclo	Mediana (rango intercuartílico)	5 (2-9)	5 (3-8)	5 (2-9)	0,014
Tiempo con ANEO previos (meses)	Mediana (rango intercuartílico)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,021
RAM	Sí	1008 (71,79)	677 (67,16)	331 (32,84)	0,000
	No	396 (28,21)	218 (55,05)	178 (44,95)	
Número de RAM	Mediana (rango intercuartílico)	2 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	0,000
Suspensión del tratamiento	Temporal	182 (12,96)	113 (62,09)	69 (37,91)	0,047
	Definitivo	182 (12,96)	102 (56,04)	80 (43,96)	
	No	1040 (74,07)	680 (65,38)	360 (34,62)	
Servicio	ONC	972 (69,23)	616 (63,37)	356 (36,63)	0,006
	DIG	59 (4,20)	32 (54,24)	27 (45,76)	
	HEM	297 (21,15)	209 (70,37)	88 (29,63)	
	MIR	52 (3,70)	25 (48,08)	27 (51,92)	
	ONR	24 (1,71)	13 (54,17)	11 (45,83)	
Días entre consultas	Mediana (rango intercuartílico)	22 (20-41)	22 (21-42)	21 (18-37)	0,048
Primera dispensación	Sí	334 (23,79)	169 (50,60)	165 (49,40)	0,000
	No	1070 (76,21)	726 (67,85)	344 (32,15)	

Tabla 18. Pérdidas del estudio en función de las variables categóricas relacionadas con la adherencia al tratamiento

*Chi cuadrado.

DIG: Digestivo, GIST: tumor del estroma gastrointestinal, HEM: Hematología, MIR: Medicina Interna, ONC: Oncología Médica, ONR: Oncología Radioterápica, RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Las pérdidas fueron mayoritarias en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón y de mama con intención de tratamiento paliativa, con menor tiempo desde el diagnóstico, con progresión de la enfermedad a lo largo del estudio, con menor tiempo desde el inicio de tratamiento con ANEO, con menor número de ciclos de tratamiento con ANEO, con menor presencia y número de RAM, que suspendieron el tratamiento definitivamente en el periodo de estudio, a cargo de los servicios de MIR, ONR y DIG, con menor tiempo entre consultas médicas y durante las primeras dispensaciones de ANEO.

1.3. POBLACIÓN INCLUIDA

Se incluyeron 895 dispensaciones relativas a 318 pacientes en el estudio de adherencia y 176 pacientes en el estudio de persistencia.

Los pacientes del estudio de adherencia realizaron $4,25 \pm 2,10$ visitas de media al SFH y permanecieron en el estudio una mediana de 6 meses (3-6).

Los pacientes que completaron el estudio de persistencia realizaron $5,18 \pm 1,79$ visitas de media al SFH.

Las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes incluidos se pueden consultar en las tablas que describen los resultados.

2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO

En el 80,00% (716) de las 895 dispensaciones incluidas, los pacientes fueron considerados adherentes al tratamiento con ANEO. En las 179 restantes (20,00%) fueron considerados no adherentes.

Los porcentajes de falta de adherencia detectados por los diferentes métodos se recogen en la Tabla 19. Sólo en 8 dispensaciones (4,47%) se consiguió comprobar la falta de adherencia simultáneamente con los cuatro métodos de medida utilizados.

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE FALTA DE ADHERENCIA		FREC (N)	%
CUATRO	REGISTRO DISPENSACIONES + RECUENTO COMPRIMIDOS + TEST MORISKY-GREEN + TEST HAYNES-SACKETT	8	4,47
TRES	REGISTRO DISPENSACIONES + RECUENTO COMPRIMIDOS + TEST MORISKY-GREEN	9	5,02
	RECUENTO COMPRIMIDOS + TEST MORISKY-GREEN + TEST HAYNES-SACKETT	3	1,68
	REGISTRO DISPENSACIONES + RECUENTO COMPRIMIDOS + TEST HAYNES-SACKETT	1	0,56
	REGISTRO DISPENSACIONES + TEST MORISKY-GREEN + TEST HAYNES-SACKETT	1	0,56
DOS	REGISTRO DISPENSACIONES + RECUENTO COMPRIMIDOS	37	20,67
	TEST MORISKY-GREEN + TEST HAYNES-SACKETT	15	8,38
	RECUENTO COMPRIMIDOS + TEST MORISKY-GREEN	6	3,35
	REGISTRO DISPENSACIONES + TEST MORISKY-GREEN	1	0,56
UNO	RECUENTO COMPRIMIDOS	63	35,20
	REGISTRO DISPENSACIONES	10	5,59
	TEST MORISKY-GREEN	22	12,29
	TEST HAYNES-SACKETT	3	1,68

Tabla 19. Métodos de detección de falta de adherencia al tratamiento con ANEO

2.1. MEDIDA DE ADHERENCIA POR REGISTRO DE DISPENSACIONES

Se recogieron 890 determinaciones de registros de dispensación. La adherencia media por registro fue del $97,06 \pm 12,27\%$. En el 93,03% de los casos (828) los pacientes fueron considerados adherentes por este método.

2.2. MEDIDA DE ADHERENCIA POR RECUENTO DE COMPRIMIDOS

Se recogieron 851 determinaciones de recuento de comprimidos, siendo la media de adherencia del $97,11 \pm 14,12\%$. En el 70,62% de los casos (601) los pacientes fueron considerados adherentes por este método. En 31 casos (3,64%) la falta de adherencia fue por exceso (entre 110,42% y 162,5%).

En el 47,36% de las visitas (403) los pacientes no presentaron una adherencia del 100% por recuento. Los motivos de falta de adherencia indicados por los pacientes se recogen en la Tabla 20.

MOTIVOS	
Olvido (cambio rutina)	61 (15,14)
Problemas con dosis extra/descansos en tratamientos continuos	46 (11,41)
Medicación le sienta mal	31 (7,69)
Desajuste de los días de ciclos o de RT con las dispensaciones de ANEO	20 (4,96)
Paciente no entiende bien las instrucciones del médico	16 (3,97)
Ingreso o Urgencias	9 (2,23)
Paciente no toma voluntariamente una toma/un día de tratamiento por analítica, intervención quirúrgica, día de QT-IV o para ajustar ciclos	9 (2,23)
Acumula medicación en casa	7 (1,74)
Otros	6 (1,49)
No recoge la medicación en Farmacia	5 (1,24)
Error de dispensación/le falta medicación	3 (0,74)
Problemas de deglución	3 (0,74)
Dificultad para recoger la medicación/ se queda sin medicación	1 (0,25)

Tabla 20. Motivos referidos por los pacientes tras el recuento de comprimidos como causa de no presentar adherencia al tratamiento

QT-IV: quimioterapia intravenosa

Un 46,15% de los pacientes (186) no refirió el motivo de la falta de adherencia.

2.3. MEDIDA DE ADHERENCIA POR TEST DE MORISKY-GREEN

Se recogieron 890 determinaciones de este test. En el 93,15% de las visitas (829) los pacientes contestaron correctamente a las cuatro preguntas de las que se compone el test.

Las respuestas de los pacientes se recogen en la Tabla 21.

TEST DE MORISKY-GREEN	SI	NO
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?	50 (5,64)	337 (94,36)
2. ¿Toma siempre los medicamentos a las horas indicadas?	879 (99,10)	8 (0,90)
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?	3 (0,34)	884 (99,66)
4. Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja de tomarla?	23 (2,59)	864 (97,41)

Tabla 21. Respuestas del test de Morisky-Green

2.4. MEDIDA DE ADHERENCIA POR TEST DE HAYNES-SACKETT

Se realizaron 890 determinaciones. En el 96,07% de las visitas (855) los pacientes fueron considerados adherentes y en el 3,93% (35) no adherentes. Los resultados del test se recogen en la Tabla 22 y las respuestas de los pacientes en la Tabla 23.

TEST DE HAYNES-SACKETT	Pacientes N(%)
Paciente adherente	753 (84,61)
95-100% de adherencia	53 (5,96)
85-94% de adherencia	49 (5,51)
65-84% de adherencia	4 (0,45)
30-64% de adherencia	0 (0,00)
<30% de adherencia	0 (0,00)
Paciente no adherente	31 (3,48)

Tabla 22. Resultados de adherencia del test de Haynes-Sackett

TEST DE HAYNES-SACKETT	SI	NO
1. La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?	137 (15,39)	753 (84,61)
2. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	23 (2,58)	867 (97,42)
3. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	Pacientes N(%)	
A: ninguna	807 (90,67)	
B: 1-2	66 (7,42)	
C: 3-5	12 (1,35)	
D: 6-10	4 (0,45)	
E: Más de 10	1 (0,11)	
4. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Pacientes N(%)	
A: ninguno	789 (88,65)	
B: 1-2	83 (9,33)	
C: 3-5	9 (1,01)	
D: 6-10	8 (0,90)	
E: Más de 10	1 (0,11)	

Tabla 23. Respuestas del test de Haynes-Sackett

Debido a que el límite de adherencia para clasificar a un paciente adherente en nuestro estudio se fijó en el 90%, cuando los pacientes contestaron en la pregunta 3 la opción B (1-2), equivalente al 85-94% de adherencia, se les clasificó como adherentes si la respuesta fue 1 y como no adherentes si fue 2.

A los pacientes que contestaron "Sí" a la pregunta *La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?* se les preguntó por dichas dificultades. En el 58,39% de los casos (80) contestaron que se les olvidaba tomar la medicación alguna vez y en el 26,28% (36) que no la tomaban puntualmente si les sentaba mal. En el 15,33% de los casos restantes refirieron no haber entendido bien las instrucciones del médico, problemas de deglución, la pérdida voluntaria de alguna toma por coincidir con analíticas o para ajustar los ciclos a unos días de la semana concretos y dificultad para recoger la medicación.

3. PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO

Las características de los pacientes que completaron el estudio de persistencia se recogen en la Tabla 24.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE COMPLETAN EL ESTUDIO DE PERSISTENCIA		N (% TOTAL) 176 pacientes
Edad (años)	Mediana (rango intercuartílico)	64,18 (52,04 - 75,46)
Sexo	Hombre	89 (50,57)
	Mujer	87 (49,43)
Diagnóstico. Localización anatómica	Linfomas, mielomas y leucemias crónicas	59 (33,52)
	Colon y recto	34 (19,32)
	Pulmón	19 (10,80)
	Mama	14 (7,95)
	Cerebro	11 (6,25)
	GIST	11 (6,25)
	Neuroendocrinos	8 (4,55)
	Hígado	7 (3,98)
	Próstata y renal	7 (3,98)
	Resto de Digestivo	5 (2,84)
	Resto Oncología	1 (0,57)
Intención de tratamiento	Paliativa	95 (54,60)
	Curativa	53 (30,46)
	Hematológico	26 (14,94)
Tiempo desde diagnóstico (meses)	Mediana (rango intercuartílico)	28,72 (7,82-84,35)
Estado funcional (ECOG)	0-1	169 (96,02)
	2-3	7 (3,98)
ANEO actual (grupo terapéutico)	Capecitabina	49 (27,84)
	Imatinib	45 (25,57)
	Sunitinib	14 (7,95)
	Erlotinib	11 (6,25)
	Lenalidomida	11 (6,25)
	Temozolomida	11 (6,25)
	Gefitinib	9 (5,11)
	Otros	26 (14,77)
Tratamientos asociados	No	136 (77,27)
	Incluyen QT	19 (10,80)
	No incluyen QT	12 (6,82)
	Incluyen RT	9 (5,11)
Servicio	ONC	102 (57,95)
	HEM	61 (34,66)
	DIG	6 (3,41)
	MIR	5 (2,84)
	ONR	2 (1,14)
Primera dispensación	Sí	34 (19,32)
	No	142 (80,68)

Tabla 24. Características de los pacientes del estudio de persistencia

DIG: Digestivo, GIST: tumor del estroma gastrointestinal, HEM: Hematología, MIR: Medicina Interna, ONC: Oncología Médica, ONR: Oncología Radioterápica, QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

De los 176 pacientes incluidos en el estudio de persistencia, el 63,07% (111) presentaron persistencia a los seis meses de tratamiento con ANEO. El resto (36,93%), interrumpieron su tratamiento según se recoge en la Figura 8.

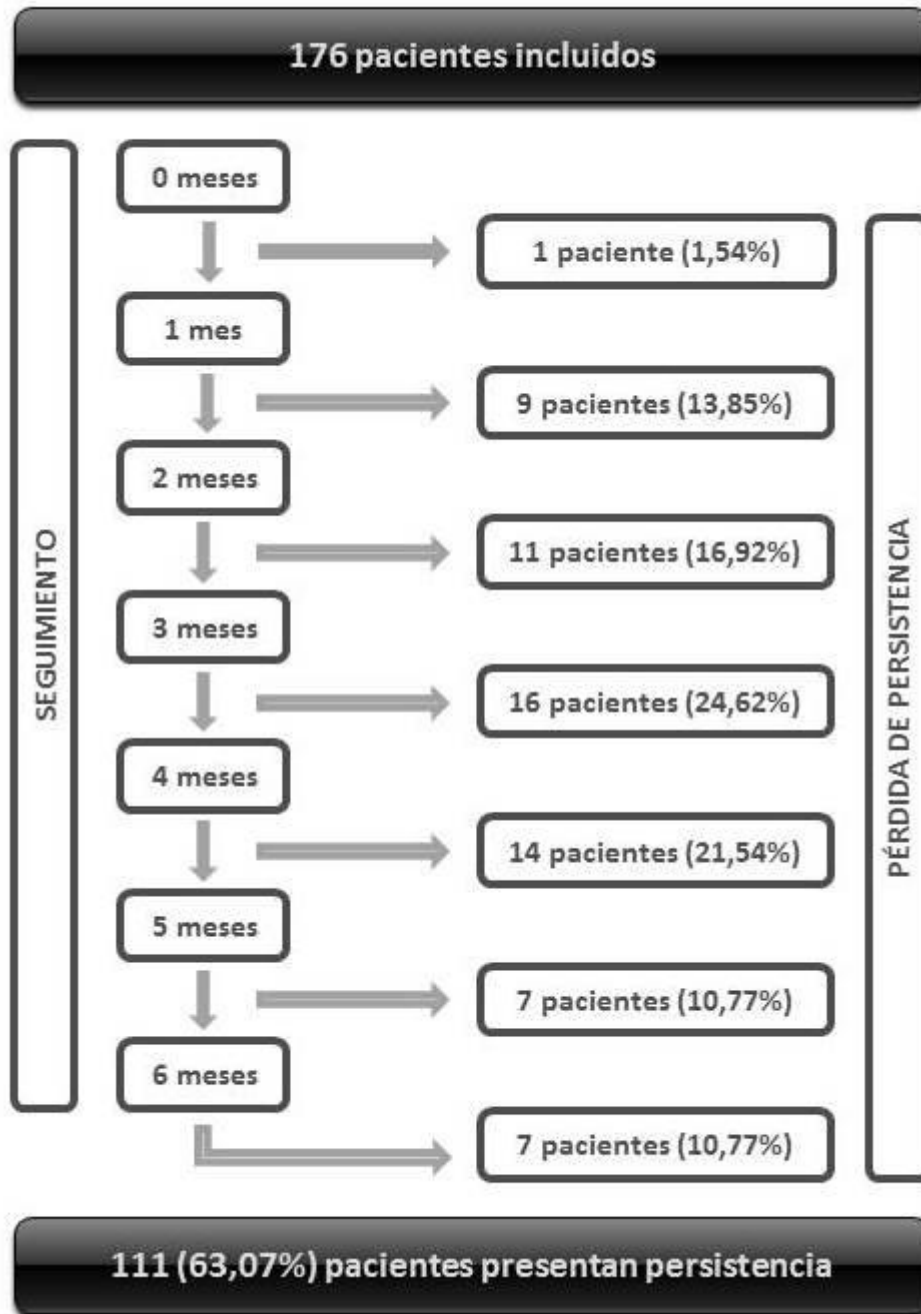


Figura 8. Evolución temporal de las interrupciones del seguimiento en el estudio de persistencia

4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANEO

Se analizó la influencia en la adherencia al tratamiento con ANEO de los factores seleccionados como variables en la metodología del estudio (ver Tabla 16).

Para cada variable, los datos se presentan para el total de los pacientes incluidos y desglosados en función de la adherencia al tratamiento con ANEO.

Cuando se consideró necesario, en las variables con un número alto de categorías y en las variables continuas en las que se encontró asociación estadísticamente significativa, la asociación con la adherencia a ANEO se realizó por categoría y por agrupaciones de categorías. Estas agrupaciones se definieron en función de criterios clínicos y/o estadísticos.

4.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		INCLUIDOS	ADHERENTES	NO ADHERENTES	OR	p*	p**
		N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Edad	Mediana (rango intercuartílico)	65,04 (54,95-75,79)	65,92 (55,44-76,04)	63,83 (51,97-73,62)	0,986	0,034	0,034
	Hasta 45 años	107 (11,96)	75 (70,09)	32 (29,91)	2,157	0,021	0,006
	De 46 a 74 años	570 (63,69)	459 (80,53)	11 (19,47)	1,764		0,016
	Más de 75 años	218 (24,36)	182 (83,49)	36 (16,51)	1		-
Sexo	Hombre	494 (55,20)	388 (78,54)	106 (21,46)	1,227	0,226	0,226
	Mujer	401 (45,80)	329 (82,04)	72 (17,96)	1		
Convivencia	Acompañado	769 (85,92)	623 (81,01)	146 (18,99)	1	0,071	-
	Solo menor de 65 años	42 (4,69)	28 (66,67)	14 (33,33)	2,116		0,027
	Solo mayor de 64 años	71 (7,93)	60 (84,51)	11 (15,49)	0,776		0,456
	No contesta	13 (1,45)	6 (46,15)	7 (563,85)	4,936	-	0,005
Nacionalidad	Española	844 (94,30)	686 (81,28)	158 (18,72)	1	0,001	-
	Resto Europa	27 (3,02)	19 (70,37)	8 (29,63)	1,828		0,161
	América central y sur	23 (2,57)	12 (52,17)	11 (47,83)	4,736		0,000
	No contesta	1 (0,11)	0 (0,00)	1 (100,00)	-	-	-

Tabla 25. Variables sociodemográficas y su relación con la adherencia al tratamiento con ANEO

* 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.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		INCLUIDOS	ADHERENTES	NO ADHERENTES	OR	p*	p**
		N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Nivel de estudios	Educación básica	383 (42,79)	318 (83,03)	65 (16,95)	1,553	0,012	0,373
	FP-Bachillerato	244 (27,26)	192 (78,69)	52 (21,31)	2,058		0,149
	Estudios universitarios	197 (22,01)	144 (73,10)	53 (26,90)	2,867		0,036
	Sin estudios	43 (4,80)	38 (88,37)	5 (11,63)	1		-
	No contesta	28 (3,13)	25 (89,29)	3 (10,71)	0,912		-
Profesión	No sanitaria	848 (94,75)	679 (80,07)	169 (19,93)	0,738	0,538	0,540
	Sanitaria	32 (3,58)	27 (84,38)	5 (15,63)	1		-
	No contesta	15 (1,68)	11 (73,33)	4 (26,67)	1,450		-
Situación laboral	Estudiante-Trabajador	259 (28,94)	201 (77,61)	58 (22,39)	1,360	0,104	0,104
	No trabaja fuera de casa-Paro-Jubilado	488 (54,53)	401 (82,17)	87 (17,83)	1		
	No contesta	148 (16,54)	115 (77,70)	33 (22,30)	-		

Tabla 25. Variables sociodemográficas y su relación con la adherencia al tratamiento con ANEO (cont.)

* 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.

FP: formación profesional

Se encontraron diferencias significativas en la adherencia al tratamiento con ANEO cuando se analizó a los pacientes por edad, convivencia, nacionalidad y nivel de estudios (Tabla 25).

Los pacientes adherentes tenían una mediana de **edad** mayor que los no adherentes (65,92 vs 63,83 años). Los pacientes menores de 46 años fueron los que presentaron menor adherencia (70%, OR=2,157).

Respecto a la **convivencia**, los pacientes que vivían acompañados fueron un 15% más adherentes que los que vivían solos menores de 65 años (OR= 2,116).

Los pacientes de **nacionalidad** española fueron los que presentaron mayor adherencia (81,28%). Destaca la baja adherencia presentada por los pacientes naturales de América central y del sur (52%, con un OR de 4,736).

Los pacientes con un **nivel de estudios** bajo (sin estudios o con educación básica) fueron los que presentaron mayor adherencia al tratamiento, en ambos casos superior al 80%. Los pacientes con un nivel de estudios más alto (FP, Bachillerato o estudios universitarios)

presentaron una adherencia menor, siendo la de los universitarios la menor de todas (73%) y la única que mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a los pacientes sin estudios (OR=2,867).

Se encontró mayor adherencia en mujeres que en hombres, en los pacientes con profesión sanitaria y en pacientes que ni estudian ni trabajan, pero no llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

Los diagnósticos mayoritarios de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la Tabla 26.

DIAGNÓSTICO. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	N	%
153 NM Colon	190	21,23%
205 Leucemia Mieloide	136	15,20%
154 NM Recto, unión rectosigmoidal y ano	109	12,18%
174 NM Mama mujer	79	8,83%
191 NM Cerebro	68	7,60%
203 N. inmunoproliferativa y Mieloma Múltiple	60	6,70%
162 NM Tráquea, bronquios y pulmón	59	6,59%
155 NM Hígado y canales biliares	38	4,25%
238 N. comportamiento no determinado, otros sitios	38	4,25%
151 NM Estómago	37	4,13%
Otros	81	9,04%

Tabla 26. Prevalencia de diagnósticos (según CIE-9 MC)

Para relacionarlos con la adherencia, se clasificaron en 11 grupos, según se describe en la Tabla 27. Esta tabla recoge, de todas las variables relacionadas con la enfermedad, los datos totales de los pacientes incluidos y desglosados en función de la adherencia a ANEO.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		INCLUIDOS	ADHERENTES	NO ADHERENTES	OR	p*	p**
		N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Diagnóstico. Localización anatómica	Colon y recto	299 (33,41)	260 (86,96)	39 (13,04)	2,400	0,000	0,107
	Linfomas, mielomas y leucemias crónicas	204 (22,79)	150 (73,53)	54 (26,47)	5,760		0,001
	Mama	79 (8,83)	64 (81,01)	15 (18,99)	3,750		0,025
	Cerebro	68 (7,60)	64 (94,12)	4 (5,88)	1		-
	Pulmón	60 (6,70)	48 (80,00)	12 (20,00)	4,000		0,023
	Resto de Digestivo	51 (5,70)	44 (86,27)	7 (13,73)	2,545		0,155
	GIST	38 (4,25)	30 (78,95)	8 (21,05)	4,267		0,026
	Hígado	38 (4,25)	18 (47,37)	20 (52,63)	17,778		0,000
	Neuroendocrinos	33 (3,69)	20 (60,61)	13 (39,39)	10,400		0,000
	Próstata y renal	19 (2,12)	13 (68,42)	6 (31,58)	7,385		0,005
	Resto Oncología	6 (0,67)	5 (83,33)	1 (16,67)	3,200		0,337
Intención de tratamiento	Paliativo	380 (42,46)	287 (75,53)	93 (24,47)	2,970	0,000	0,000
	Curativo	305 (34,08)	275 (90,16)	30 (9,84)	1		-
	Hematológico	210 (23,46)	155 (73,81)	55 (26,19)	3,333		0,000
Tiempo desde diagnóstico (meses)	Mediana (rango intercuartílico)	17,73 (5,87-58,13)	12,40 (5,03-55,87)	31,17 (11,67-71,37)	1,004	0,000	0,000
	De 0 a 6 meses	242 (27,04)	218 (90,08)	24 (9,92)	1		-
	Más 6 meses - 1 año	157 (17,54)	134 (85,35)	23 (14,65)	1,559		0,154
	Más de 1 a 2 años	105 (11,73)	79 (75,24)	26 (24,76)	2,989		0,000
	Más de 2 a 5 años	172 (19,22)	124 (72,09)	48 (27,91)	3,516		0,000
	Más de 5 años	219 (24,47)	161 (73,52)	58 (26,48)	3,272		0,000
Comorbilidades	Mediana (rango intercuartílico)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	1,016	0,729	0,729
Estado funcional (ECOG)	0	548 (61,23)	434 (79,20)	114 (20,80)	1	0,804	-
	1	298 (33,30)	243 (81,54)	55 (18,46)	0,862		0,415
	2	42 (4,69)	34 (80,95)	8 (19,05)	0,896		0,787
	3	7 (0,78)	5 (71,43)	2 (28,57)	1,523		0,618
Antecedentes de alcoholismo	No	890 (99,44)	713 (80,11)	177 (19,89)	1	0,262	0,262
	Sí	5 (0,56)	3 (60,00)	2 (40,00)	2,685		
Antecedentes de toxicomanías	No	894 (99,89)	716 (80,09)	179 (19,91)	1	0,200	0,200
	Sí	1 (0,11)	0 (0,00)	1 (100,00)	-		
Antecedentes de depresión	No	834 (93,18)	668 (80,10)	166 (19,90)	1	0,791	0,791
	Sí	61 (6,82)	48 (78,69)	13 (21,31)	1,090		
Visitas al SU	Sí	72 (8,04)	56 (77,78)	16 (22,22)	1,157	0,623	0,623
	No	823 (91,96)	661 (80,32)	162 (19,68)	1		
Ingresos	Sí	44 (4,92)	26 (59,09)	18 (40,91)	2,967	0,000	0,000
	No	851 (95,08)	691 (81,20)	160 (18,80)	1		
Progresión	Sí	90 (10,06)	69 (76,67)	21 (23,33)	1,312	0,094	0,300
	No	741 (82,79)	603 (81,38)	138 (18,62)	1		-
	Datos insuficientes	64 (7,15)	45 (70,31)	19 (29,69)	1,829		0,037

Tabla 27. Relación de las variables relacionadas con la enfermedad con la adherencia a ANEO

* 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.

GIST: tumor del estroma gastrointestinal, **SU:** servicio de Urgencias

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se asoció la adherencia a ANEO con el diagnóstico, la intención de tratamiento, el tiempo desde el diagnóstico y con los ingresos hospitalarios.

Los pacientes con **diagnóstico** de tumor cerebral fueron los más adherentes (94%), seguidos de los de cáncer colorrectal (86,96%) y de otras patologías digestivas como cáncer de estómago o de páncreas (86,27%). Destacó la baja adherencia de los pacientes con hepatocarcinoma (no llegaron a alcanzar el 50%) y la de aquellos con tumores neuroendocrinos (60,61%) y tumores renales o de próstata (68,42%).

Cuando la **intención de tratamiento** fue curativa, más del 90% de pacientes fueron adherentes al tratamiento, pero si la intención fue paliativa o se trató de tumores hematológicos, no superaron el 75%.

El **tiempo desde el diagnóstico** fue mucho mayor en los pacientes no adherentes (mediana de 31,17 meses vs 11,40). Se aprecia un descenso progresivo del porcentaje adherencia según fue aumentando el tiempo desde el diagnóstico, siendo estadísticamente significativo a partir del año (Tabla 27).

Uno o más **ingresos** entre dos visitas al SFH conllevaron una falta de adherencia (59% vs 81%).

Aunque en el resto de variables analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se puede apreciar que el porcentaje de pacientes adherentes es menor en aquellos con mayor número de comorbilidades, antecedentes de alcoholismo, toxicomanías o depresión, que fueron atendidos en el SU entre 2 visitas al SFH y que presentan progresión de la enfermedad durante el estudio. El estado basal del paciente sólo condicionó la adherencia a ANEO a partir de un valor de ECOG de 3.

4.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.4.1. ANEO en tratamiento

En la Tabla 28 se reflejan todos los tratamientos de los pacientes incluidos y desglosados en función de la adherencia al tratamiento.

ANEO ACTUAL	INCLUIDOS	ADHERENTES	NO ADHERENTES	OR	p*	p**
	N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
	895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Capecitabina	405 (45,25)	355 (87,65)	50 (12,35)	2,289	0,000	0,123
Imatinib	127 (14,19)	94 (74,02)	33 (25,98)	5,705		0,002
Lenalidomida	69 (7,71)	59 (85,51)	10 (14,49)	2,754		0,101
Temozolomida	69 (7,71)	65 (94,20)	4 (5,80)	1		-
Sunitinib	55 (6,15)	37 (67,27)	18 (32,73)	7,905		0,000
Erlotinib	42 (4,69)	34 (80,95)	8 (19,05)	3,823		0,038
Sorafenib	34 (3,80)	15 (44,12)	19 (55,88)	20,583		0,000
Gefitinib	22 (2,46)	16 (72,73)	6 (27,27)	6,094		0,010
Dasatinib	20 (2,23)	12 (60,00)	8 (40,00)	10,833		0,001
Nilotinib	20 (2,23)	12 (60,00)	8 (40,00)	10,833		0,001
Capecitabina-Lapatinib	11 (1,23)	4 (36,36)	7 (63,64)	28,437		0,000
Everolimus	7 (0,78)	4 (57,14)	3 (42,86)	12,187		0,007
Vinorelbina	7 (0,78)	7 (100,00)	0 (0,00)	-		-
Lapatinib	3 (0,34)	1 (33,33)	2 (66,67)	32,500		0,009
Abiraterona	1 (0,11)	1 (100,00)	0 (0,00)	-		-
Afatinib	1 (0,11)	0 (0,00)	1 (100,00)	-		-
Pazopanib	1 (0,11)	0 (0,00)	1 (100,00)	-		-
Talidomida	1 (0,11)	0 (0,00)	1 (100,00)	-		-

Tabla 28. Relación de los principios activos de ANEO con la adherencia al tratamiento

* 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 incluyeron tratamientos con 18 principios activos diferentes. Más de la mitad de los pacientes del estudio estaban en tratamiento con capecitabina (45,25%) o imatinib (14,19%). Los pacientes más adherentes se encontraban en tratamiento con temozolomida (94,20%), capecitabina (87,65%) y lenalidomida (85,51%). Destacó la baja adherencia de aquellos en tratamiento con sorafenib (44,12%) y con la asociación capecitabina-lapatinib (36,36%).

Cuando se analizó la adherencia de los **ITK** como grupo, un 67,67% de pacientes (225) fue considerado adherentes.

4.4.2. Frecuencia de administración diaria de los ANEO

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes frecuencias de administración. Sin embargo, la diferencia entre las dos frecuencias mayoritarias (cada 12 y cada 24 horas) no fue significativa, siendo mayor la adherencia en las administraciones cada 12 horas (82,89 vs 77,78%). La adherencia disminuyó hasta el 36% con las frecuencias derivadas de la asociación de dos ANEO (uno de ellos cada 24 horas y otro cada 12) (Tabla 29).

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE ANEO	INCLUIDOS N (% incluidos)	ADHERENTES N (% A/NA)	NO ADHERENTES N (% A/NA)	OR	p*	p**
	895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Cada 24 horas (C24)	423 (47,26)	329 (77,78)	94 (22,22)	1	0,001	-
Cada 12 horas (C12)	456 (50,95)	378 (82,89)	78 (17,11)	0,722		0,057
Cada 8 horas	5 (0,56)	5 (100,00)	0 (0,00)	-		-
C24 + C12	11 (1,23)	4 (36,36)	7 (63,64)	6,125		0,004

Tabla 29. Relación de la frecuencia de administración de ANEO con la adherencia al tratamiento

* 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.

4.4.3. Número de comprimidos, tomas y medicamentos

Se analizaron las variables recogidas en la Tabla 30. Todas ellas se asociaron de manera estadísticamente significativa con la adherencia. Tanto en el caso de los ANEO como en el de la medicación total de los pacientes, se observó que la adherencia fue mayor a partir de los 5-6 **comprimidos al día** y a partir de los 2 **comprimidos por toma**, pero a partir de los 20 comprimidos de medicación total la adherencia al tratamiento volvió a disminuir.

Se encontraron más pacientes adherentes según aumentó el número de **tomas diarias**. Y lo mismo pasó con el **número de medicamentos**, se observó mayor adherencia a mayor número de ellos, aunque no se llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas en los pacientes **polimedicados** y los **grandes polimedicados**.

COMPRIMIDOS, TOMAS Y MEDICAMENTOS			INCLUIDOS	ADH	NO ADH	OR	p*	p**
			N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
			895	716 (80,00)	179 (20,00)			
ANEQ	COMP/DÍA	Mediana (rango intercuartílico)	4 (1-6)	4 (1-7)	3 (1-6)	0,910	0,001	0,001
		1	272 (30,39)	210 (77,21)	62 (22,79)	1	0,000	-
		2	96 (10,73)	70 (72,92)	26 (27,08)	1,258		0,398
		De 3 a 4	144 (16,09)	103 (71,53)	41 (28,47)	1,348		0,203
		De 5 a 7	177 (19,78)	155 (87,57)	22 (12,43)	0,481		0,007
		8 o más	206 (23,02)	178 (86,41)	28 (13,59)	0,533		0,012
	COMP/TOMA	Mediana (rango intercuartílico)	2 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-3)	0,782	0,000	0,000
		De 0,5 a 2	284 (31,73)	215 (75,70)	69 (56,8)	1	0,005	-
		De 2,5 a 4	184 (20,56)	153 (83,15)	31 (16,85)	0,631		0,056
		5 o más	88 (9,83)	78 (88,64)	10 (11,36)	0,399		0,012
TOTAL	COMP/DÍA	Mediana (rango intercuartílico)	9 (6-12)	9 (6-12)	8 (4-12)	0,952	0,001	0,001
		De 1 a 5	218 (24,44)	154 (70,64)	64 (29,36)	1	0,004	-
		De 6 a 10	361 (40,47)	301 (83,38)	60 (16,62)	0,480		0,000
		De 11 a 15	224 (25,11)	183 (81,70)	41 (18,30)	0,539		0,007
		De 16 a 20	70 (7,85)	60 (85,71)	10 (14,29)	0,401		0,014
		Más de 20	19 (2,13)	15 (78,95)	4 (21,05)	0,642		0,446
	TOMAS/DÍA	Media ± SD	3,01 ± 1,04	3,05 ± 1,02	2,86 ± 1,16	0,838	0,034	0,034
		1	74 (8,30)	53 (71,62)	21 (28,38)	1	0,021	-
		2	186 (20,85)	139 (74,73)	47 (25,27)	0,853		0,607
		3	357 (40,02)	289 (80,95)	68 (19,05)	0,594		0,073
		4 o más	275 (30,83)	232 (84,36)	43 (15,64)	0,468		0,013
	COMP/TOMA	Mediana (rango intercuartílico)	3 (2-4)	3 (2-4)	2,63 (1,83-4,33)	0,835	0,007	0,007
		De 1 a 2	259 (29,04)	187 (72,20)	72 (27,80)	1	0,002	-
		>2 a 3	248 (27,80)	207 (83,47)	41 (16,53)	0,514		0,003
		>3 a 4	225 (25,22)	181 (80,44)	44 (19,56)	0,631		0,035
		Más de 4	160 (17,94)	138 (86,25)	22 (13,75)	0,414		0,001
	MEDIC/DÍA	Mediana (rango intercuartílico)	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (2-6)	0,957	0,033	0,033
		De 1 a 5	589 (66,03)	464 (78,78)	125 (21,22)	1	0,434	-
Polimed. (6-9)		282 (31,61)	231 (81,91)	51 (18,09)	0,619	0,447		
G. polimed. (10 o más)		21 (2,35)	18 (85,71)	3 (14,29)	0,819	0,281		

Tabla 30. Relación de comprimidos, tomas y número de medicamentos con la adherencia a ANEQ

* Comparación de todas las categorías (Chi cuadrado)

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

COMP: comprimidos, MEDIC: medicamentos

La **reducción de dosis de ANEQ** desde la visita anterior no se asoció a diferencias significativas en la adherencia al tratamiento con ANEQ.

4.4.4. Asociación de ANEO con comidas

ASOCIACIÓN DE ANEO A COMIDAS	INCLUIDOS N (% incluidos)	ADHERENTES N (% A/NA)	NO ADHERENTES N (% A/NA)	OR	p*	p**
	895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Sí	629 (70,52)	515 (81,88)	114 (18,12)	1	0,003	-
No	240 (26,91)	180 (75,00)	60 (25,00)	1,539		0,017
Sí+No	6 (0,67)	2 (33,33)	4 (66,67)	9,035		0,012
No contesta	17 (1,91)	17 (100,00)	0 (0,00)	-	-	-

Tabla 31. Relación de la asociación de los comprimidos de ANEO con la comida con la adherencia a ANEO

* 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.

La asociación de las tomas de ANEO a las comidas fue un factor que favoreció la adherencia al tratamiento, aumentando el porcentaje de adherencia desde el 75% hasta el 82%. Por el contrario, cuando se asociaron en un mismo esquema de tratamiento dos ANEO, uno asociado a comidas y otro en ayunas, la adherencia descendió hasta aproximadamente el 30%.

4.4.5. Tipo de tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	INCLUIDOS N (% incluidos)	ADHERENTES N (% A/NA)	NO ADHERENTES N (% A/NA)	OR	p*	p**
	895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Por ciclos	579 (64,69)	509 (87,91)	70 (12,09)	1	0,000	-
Continuo	309 (34,53)	206 (66,67)	103 (33,33)	3,689		0,000
Combinación	7 (0,78)	2 (28,57)	5 (71,43)	18,178		0,001

Tabla 32. Relación del tipo de tratamiento con la adherencia a ANEO

* 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.

Los pacientes en tratamiento por ciclos obtuvieron mayor porcentaje de adherencia que aquellos en tratamientos continuos (88% vs 66%). La combinación de un ANEO por ciclos con otro continuo, en un mismo esquema de tratamiento, disminuyó la adherencia por debajo del 30% (OR=18,18).

Los pacientes con menor número de días de tratamiento en los ciclos fueron más adherentes (ver Tabla 33). Además, la adherencia al tratamiento con ANEO fue disminuyendo

según fue aumentando el número de ciclos, convirtiéndose esta diferencia en significativa a partir de los 9 ciclos (ver Tabla 33).

TRATAMIENTOS POR CICLOS		INCLUIDOS N (% incluidos)	ADH N (% A/NA)	NO ADH N (% A/NA)	OR	p*	p**
		579	509 (87,91)	70 (12,09)			
Días con tratamiento respecto al total de días del ciclo	Menos de la mitad de días	66 (11,26)	63 (95,45)	3 (4,55)	1	0,012	-
	Más de la mitad de días	509 (86,86)	439 (86,25)	70 (13,75)	3,348		0,046
	Días aislados	7 (1,19)	7 (100,00)	0 (0,00)	-		-
	Asociación de 2 ciclos	4 (0,68)	2 (50,00)	2 (50,00)	21,000		0,009
Número de ciclo	Mediana (rango intercuartílico)	5 (3-8)	5 (3-8)	7 (4-13)	1,030	0,002	0,002
	1 a 3	186 (31,63)	172 (92,47)	14 (7,53)	1	0,008	-
	4 a 8	259 (44,05)	225 (86,87)	34 (13,13)	1,856		0,063
	Más de 8	143 (24,32)	116 (81,12)	27 (18,88)	2,860		0,003

Tabla 33. Relación de las asociaciones de esquemas de tratamiento y del número de ciclos con ANEO con la adherencia al tratamiento

* 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.

4.4.6. Tratamientos asociados a los ANEO

En un 29,27% de los casos los pacientes en tratamiento con ANEO tuvieron asociado algún otro tratamiento para el cáncer, principalmente QT-IV (14,19%), anticuerpos monoclonales (5,14%), corticoides (4,13%), RT (1,56%) o combinaciones de ellos.

Aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia cuando se relacionó con los tratamientos asociados a ANEO, la adherencia fue mayor cuando éstos no fueron QT. Los pacientes en los que se asoció RT obtuvieron porcentajes de adherencia por debajo del 65% (ver Tabla 34).

TRATAMIENTOS ASOCIADOS A ANEO		INCLUIDOS N (% incluidos)	ADHERENTES N (% A/NA)	NO ADHERENTES N (% A/NA)	OR	p*	p**
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
No		633 (70,73)	499 (78,83)	134 (21,17)	1,343	0,123	0,123
Sí		262 (29,27)	218 (83,81)	44 (16,79)	1		
Tipo	Con QT	165 (62,98)	140 (84,85)	25 (15,15)	1,136	0,199	0,726
	Sin QT	83 (31,68)	69 (93,13)	14 (16,87)	1		-
	Con RT	14 (5,34)	9 (64,29)	5 (35,71)	2,738		0,110

Tabla 34. Relación de la asociación de otros tratamientos a los ANEO con la adherencia al tratamiento

* 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. QT: quimioterapia, RT: radioterapia

4.4.7. Líneas de tratamiento

Según aumentaron las líneas de QT y las líneas de tratamiento con ANEO, disminuyó la adherencia de manera significativa. En el caso de la QT, la adherencia cayó del 84% al 68% por encima de la tercera línea y, en el caso de los ANEO, disminuyó un 10% a partir de la segunda línea (ver Tabla 35).

LÍNEAS DE TRATAMIENTO		INCLUIDOS	ADH	NO ADH	OR	p*	p**
		N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Línea de QT	Mediana (rango intercuartílico)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	1,270	0,001	0,001
	1	425 (47,49)	357 (84,00)	68 (16,00)	1	0,005	-
	2	282 (31,51)	224 (79,43)	58 (20,27)	1,359		0,121
	3	113 (12,63)	84 (74,34)	29 (25,66)	1,812		0,019
	Más de 3	75 (8,38)	51 (68,00)	24 (32,00)	2,471		0,001
Línea ANEO	Mediana (rango intercuartílico)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1,431	0,000	0,000
	1	572 (63,91)	477 (83,39)	95 (16,61)	1	0,001	0,001
	Más de 1	323 (36,09)	239 (73,99)	84 (26,01)	1,764		

Tabla 35. Relación de las líneas de tratamiento de ANEO y QT con la adherencia al tratamiento con ANEO

* 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.

QT: quimioterapia

4.4.8. Tiempo con ANEO previos

La mediana de tiempo con ANEO previos se mantuvo constante entre los pacientes adherentes y no adherentes, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia a ANEO ($p=0,060$). Ambos grupos presentaron 1 mes de mediana, con un rango intercuartílico (1-3).

4.4.9. Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con el ANEO actual

El tiempo desde el inicio de tratamiento es significativamente mayor en los pacientes no adherentes (9,7 meses vs 5,2 meses). La adherencia disminuye progresivamente según aumentan los meses de tratamiento, convirtiéndose esta diferencia en significativa a partir del año de tratamiento (Tabla 36).

TIEMPO DESDE INICIO TRATAMIENTO ANEO (meses)	INCLUIDOS N (% incluidos)	ADH N (% A/NA)	NO ADH N (% A/NA)	OR	p*	p**
	895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Mediana (rango intercuartílico)	5,6 (3,00-14,77)	5,2 (2,80-12,35)	9,70 (4,20-25,50)	1,000	0,000	0,000
De 0 a 6 meses	394 (44,02)	335 (85,03)	59 (14,97)	1	0,000	-
Más de 6 meses - 1 año	164 (18,32)	134 (81,71)	30 (18,29)	1,271		0,330
Más de 1 a 2 años	105 (11,73)	71 (67,62)	34 (32,38)	2,717		0,000
Más de 2 años	232 (25,92)	176 (75,86)	56 (24,14)	1,805		0,005

Tabla 36. Relación entre el tiempo desde el inicio de tratamiento y la adherencia a ANEO

* 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.

4.4.10. Suspensiones temporales del tratamiento con ANEO

No se encontraron diferencias significativas entre pacientes adherentes y no adherentes en función de si presentaron interrupciones temporales del tratamiento a lo largo del estudio (Tabla 37). Los motivos de estas interrupciones fueron la recuperación de la toxicidad causada por ANEO, descanso vacacional, deseo del paciente, intervenciones quirúrgicas programadas y/o presencia de fiebre.

El periodo de tiempo de suspensión temporal sí influyó en la adherencia. Así, las suspensiones de más de 14 días seguidos supusieron un descenso de adherencia del 24% (ver Tabla 37).

En el 11,28% de las visitas (101), se suspendió definitivamente el tratamiento con ANEO. Estas visitas no se han contabilizado en los datos de adherencia de la Tabla 37.

SUSPENSIÓN TEMPORAL DEL TRATAMIENTO		INCLUIDOS N (% incluidos)	ADH N (% A/NA)	NO ADH N (% A/NA)	OR	p*	p**
		794	639 (80,48)	155 (19,52)			
No		677 (75,64)	546 (80,65)	131 (19,35)	1	0,392	-
Sí		117 (13,07)	93 (79,49)	24 (20,51)	1,075		0,770
Días de suspensión temporal	Mediana (rango intercuartílico)	2 (0-2)	2 (0-2)	2 (1-2)	1,621	0,183	0,183
	De 1 a 14	100 (85,47)	83 (83,00)	17 (17,00)	1	0,022	-
	Más de 14	17 (14,53)	10 (58,82)	7 (41,18)	3,425		0,028

Tabla 37. Relación de la suspensión del tratamiento en el estudio con la adherencia a ANEO

* 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.

4.4.11. RAM a ANEO

Se detectaron 1.507 RAM en las entrevistas a los pacientes (91,28% de grado 1) y 1.994 en la revisión de las HC (82% de grado 1). Prácticamente todas las RAM presentaron una causalidad probable o posible. El tipo, la frecuencia, el grado y la causalidad de las RAM detectadas en las entrevistas de los pacientes se recogen en el Anexo IX y de las detectadas por revisión de las HC en el Anexo X. Cuando no se pudo obtener el grado de la RAM o la información mínima necesaria para poder clasificarlo, se asumió grado 1.

Se notificaron al Centro Español de Farmacovigilancia todas las RAM de grado 3 y 4, y aquellas de grado 2 que se consideraron de relevancia clínica. En total se notificaron 115 RAM correspondientes a 67 pacientes distintos.

Como se puede ver en la Tabla 38, cuando relacionamos las RAM con la adherencia sólo alcanzaron significación estadística los datos recogidos de las HC. La presencia de RAM se relacionó significativamente con una mayor adherencia. También el número de RAM, que fue mayor en los pacientes adherentes (2 vs 1). Respecto al grado, los pacientes con RAM grado 1 ó 2 presentaron una adherencia significativamente mayor que aquellos que no presentaron RAM (grado 0).

REACCIONES ADVERSAS A ANEO		INCLUIDOS N (% incluidos)	ADH N (% A/NA)	NO ADH N (% A/NA)	OR	p*	p**	
		895	716 (80,00)	179 (20,00)				
RAM POR ENTREV PAC	Sí	701 (78,32)	568 (81,03)	133 (18,97)	0,753	0,144	0,144	
	No	194 (21,68)	148 (76,29)	46 (23,71)	1			
	Número de RAM	Mediana (rango intercuartílico) 2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	0,941	0,243	0,243	
	Maximo grado de RAM	0	194 (21,68)	148 (76,29)	46 (23,71)	1	0,062	-
		1	581 (64,92)	477 (82,10)	104 (17,90)	0,702		0,077
		2	100 (11,17)	73 (73,00)	27 (27,00)	1,190		0,537
		3	19 (2,12)	17 (89,47)	2 (10,53)	0,378		0,205
	4	1 (0,11)	1 (100,00)	0 (0,00)	-	-		
RAM POR HC	Sí	677 (75,64)	559 (82,57)	118 (17,43)	0,562	0,001	0,001	
	No	218 (24,36)	158 (72,48)	60 (27,52)	1			
	Número de RAM	Mediana (rango intercuartílico) 2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	0,912	0,039	0,039	
	Maximo grado de RAM	0	218 (24,36)	158 (72,48)	60 (27,52)	1	0,027	-
		1	427 (47,71)	356 (83,37)	71 (16,63)	0,525		0,001
		2	194 (21,68)	157 (80,93)	37 (19,07)	0,621		0,045
		3	47 (5,25)	37 (78,72)	10 (21,28)	0,712		0,380
	4	9 (1,01)	8 (88,89)	1 (11,11)	0,329	0,300		

Tabla 38. Relación entre las RAM a ANEO y la adherencia al tratamiento

* 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.

ENTREV: entrevista, HC: historia clínica, PAC: paciente, RAM: reacciones adversas a medicamentos

Se relacionaron con la adherencia todas aquellas RAM que alcanzaron 50 episodios o más entre los diferentes pacientes incluidos (astenia, diarrea, síndrome mano-pie, náuseas, sequedad de piel, anemia, trombopenia, neuropatía, hiperbilirrubinemia y neutropenia). Las que influyeron de manera estadísticamente significativa en la adherencia a ANEO se recogen en la Tabla 39.

REACCIONES ADVERSAS A ANEO		INCLUIDOS	ADH	NO ADH	OR	p*	p**
		N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
DIARREA							
ENTREV PAC	No	706 (78,88)	579 (82,01)	127 (17,99)	1	0,004	0,004
	Sí	189 (21,12)	137 (72,49)	52 (27,51)	1,730		
	Grado 0	706 (78,88)	579 (82,01)	127 (17,99)	1	0,042	-
	Grado 1	167 (18,66)	122 (73,05)	45 (26,95)	1,682		0,009
	Grado 2	19 (2,12)	13 (68,42)	6 (31,58)	2,104		0,139
	Grado 3	3 (0,34)	2 (66,67)	1 (33,83)	2,279		0,502
NÁUSEAS							
ENTREV PAC	No	809 (90,39)	636 (78,62)	173 (21,38)	1	0,001	0,001
	Sí	86 (9,61)	80 (93,02)	6 (6,98)	0,275		
	Grado 0	809 (90,39)	636 (78,62)	173 (21,38)	1	0,001	-
	Grado 1	83 (9,27)	78 (93,98)	5 (6,02)	0,236		0,002
	Grado 2	3 (0,34)	2 (66,67)	1 (33,33)	1,193		0,620
ANEMIA							
HC	No	724 (80,89)	568 (78,45)	156 (21,55)	1	0,017	0,017
	Sí	171 (19,11)	148 (86,55)	23 (13,45)	0,566		
	Grado 0	724 (80,89)	568 (78,45)	156 (21,55)	1	0,006	-
	Grado 1	144 (16,09)	128 (88,89)	16 (11,11)	0,455		0,005
	Grado 2	25 (2,79)	18 (72,00)	7 (28,00)	1,416		0,444
	Grado 3	2 (0,22)	2 (100,00)	0 (0,00)	-		-
NEUTROPENIA							
HC	No	833 (93,07)	659 (79,11)	174 (20,89)	1	0,015	0,015
	Sí	62 (6,93)	57 (91,94)	5 (8,06)	0,332		

Tabla 39. Relación entre las RAM de mayor prevalencia y la adherencia a ANEO

* 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.

ENTREV: entrevista, HC: historia clínica, PAC: paciente

La adherencia fue menor en los pacientes cuando presentaron **diarrea** (82% vs 72%), y fue disminuyendo conforme fue aumentando el grado de la misma (hasta el 66% con diarrea grado 4). En cambio, la adherencia fue mayor en los pacientes cuando presentaron **náuseas**, **anemia** o **neutropenia**. Sólo la presencia de náuseas grado 1 y de anemia grado 1 se relacionó de manera estadísticamente significativa con una mayor adherencia. A partir del grado 2 de ambas RAM, la adherencia volvió a disminuir.

4.4.12. Emesis y problemas de deglución

Un 4,36% (39) de los pacientes presentó **emesis** según los datos de las HC, la mayoría de grado 1 (82%), siendo el 84,62% de ellos adherentes.

Respecto a los **problemas de deglución**, lo presentaron el 5,70% de los pacientes (51), siendo de grado 1 el 88% de los casos. El 83,93% de los pacientes fue adherente.

Se relacionaron con la adherencia la presencia de ambas RAM y su grado, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

4.5. VARIABLES RELACIONADAS CON EL ENTORNO ASISTENCIAL

Se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas con la adherencia a ANEO de todas las variables seleccionadas (ver Tabla 40).

La adherencia al tratamiento fue mayor en los pacientes a cargo del **servicio** de Oncología Médica (84,25%) y menor en los pacientes a cargo de Digestivo (46,88%). El **periodo entre consultas médicas** y el **periodo entre dispensaciones del SFH** fue mayor entre los pacientes no adherentes. A partir de los 30 días, la adherencia a ANEO fue disminuyendo a medida que aumentaron los periodos entre consultas o dispensaciones. La adherencia al tratamiento fue casi un 10% mayor en las **primeras dispensaciones** que en las sucesivas.

VARIABLES ENTORNO ASISTENCIAL		INCLUIDOS	ADH	NO ADH	OR	p*	p**
		N (% incluidos)	N (% A/NA)	N (% A/NA)			
		895	716 (80,00)	179 (20,00)			
Servicio	ONC	616 (68,83)	519 (84,25)	97 (15,75)	1	0,000	-
	HEM	209 (23,35)	154 (73,68)	55 (6,32)	1,957		0,000
	DIG	32 (3,58)	15 (46,88)	17 (53,13)	6,061		0,000
	MIR	25 (2,79)	20 (80,00)	5 (20,00)	1,337		0,570
	ONR	13 (1,45)	9 (69,23)	4 (30,77)	2,375		0,156
Periodo entre consultas	Mediana (rango intercuartílico)	22 (21-42)	21 (21-36)	28 (21-58)	1,007	0,001	0,001
	De 0 a 20	211 (23,58)	167 (73,15)	44 (20,85)	1,685	0,000	0,020
	De 21 a 30	392 (43,80)	339 (86,48)	53 (13,52)	1		-
	De 31 a 60	166 (18,55)	127 (76,51)	39 (23,49)	1,964		0,004
	>60	126 (14,08)	83 (65,87)	43 (34,13)	3,313		0,000
Periodo entre dispensaciones	Mediana (rango intercuartílico)	32 (3-52)	29 (22-44)	36,5 (23-56)	1,018	0,000	0,000
	De 0 a 20	57 (6,37)	45 (78,95)	12 (21,05)	2,020	0,000	0,049
	De 21 a 30	446 (49,83)	394 (88,34)	52 (11,66)	1		-
	De 31 a 60	280 (31,28)	207 (73,93)	73 (26,07)	2,674		0,000
	>60	112 (12,51)	70 (62,50)	42 (37,50)	4,548		0,000
Primera dispensación	Sí	169 (18,88)	148 (87,57)	21 (12,43)	1	0,006	0,006
	No	726 (81,12)	569 (78,37)	157 (21,63)	1,961		

Tabla 40. Relación entre las variables del entorno asistencial y la adherencia al tratamiento con ANEO

* 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.

5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Treinta y una variables obtuvieron una asociación estadísticamente significativa con la adherencia a ANEO en el análisis univariante. De ellas, se seleccionaron 12 para incluir en el análisis multivariante (ver Tabla 41). Esta tabla recoge, para cada variable, la asociación con la adherencia a ANEO en el modelo univariante y en el multivariante.

Sólo cinco variables mantuvieron la asociación estadística con la adherencia a ANEO en el modelo multivariante: la intención de tratamiento, el presentar ingresos hospitalarios durante el periodo de estudio, la frecuencia de administración diaria del ANEO, el tipo de tratamiento y la línea de tratamiento con ANEO (ver Tabla 41).

Los **tratamientos paliativos** y la presencia de **ingresos hospitalarios** mantuvieron su asociación negativa con la adherencia a ANEO, presentando OR de 2,11 y 2,14 respectivamente.

Por el contrario, la **frecuencia de administración de ANEO** cada 12 horas invirtió su asociación con la adherencia. En el modelo univariante, cuando se compararon las administraciones cada 12 horas frente a las que fueron cada 24 horas, se obtuvo un OR de 0,722 con una $p=0,057$, que mostraba una asociación positiva de la frecuencia cada 12 horas con la adherencia a ANEO. Sin embargo, cuando se corrigió con el resto de variables seleccionadas en el análisis multivariante, las administraciones cada 12 horas pasaron a presentar un OR de 1,94, asociándose de manera negativa y estadísticamente significativa con la adherencia a ANEO.

Los **tratamientos administrados de manera continua** obtuvieron una asociación negativa con la adherencia, con un OR de 2,94 frente a los que fueron por ciclos, mientras que el hecho de ser la primera **línea con ANEO** se asoció de manera positiva con la adherencia. Los pacientes en tratamiento con líneas sucesivas presentaron un OR de 2,09 frente a los tratados en primera línea de ANEO.

El modelo de regresión logística tuvo un poder explicativo (R^2) de 0,1357, lo que indica que nuestro análisis sólo el 13,57% de la adherencia a ANEO está determinado por los factores incluidos.

VARIABLES		ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
		OR	p	OR	p
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Convivencia	Acompañado	1	-	1	-
	Solo menor de 65	2,116	0,027	1,807	0,169
	Solo mayor de 64	0,776	0,456	0,895	0,767
Nivel de estudios	Educación básica	1,553	0,373	1,386	0,535
	FP-Bachillerato	2,058	0,149	1,502	0,451
	Estudios universitarios	2,867	0,036	1,674	0,347
	Sin estudios	1	-	1	-
RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD					
Intención de tratamiento	Tumor sólido. Paliativo	2,970	0,000	2,115	0,005
	Tumor sólido. Curativo	1	-	1	-
	Tumor hematológico	3,333	0,000	1,366	0,402
Ingresos	Sí	2,967	0,000	2,139	0,041
	No	1	-	1	-
RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO					
Frecuencia de administración ANEO	Cada 24 horas	1	-	1	-
	Cada 12 horas	0,722	0,057	1,945	0,008
Nº tomas totales/día	1	1	-	1	-
	2	0,853	0,607	1,163	0,683
	3	0,594	0,073	0,858	0,665
	4 o más	0,468	0,013	0,491	0,073
Asociación a comidas	Sí	1	-	1	-
	No	1,539	0,017	1,173	0,532
Tipo de tratamiento	Por ciclos	1	-	1	-
	Continuo	3,689	0,000	2,941	0,000
Línea con ANEO	1	1	-	1	-
	Más de 1	1,764	0,001	2,086	0,001
Tiempo desde el inicio de ANEO (meses)	De 0 a 6 meses	1	-	1	-
	Más de 6 meses-1 año	1,271	0,330	0,879	0,655
	Más de 1 a 2 años	2,717	0,000	1,450	0,229
	Más de 2 años	1,805	0,005	0,928	0,799
Grado de RAM por HC	0	1	-	1	-
	1	0,525	0,001	0,894	0,642
	2	0,621	0,045	1,124	0,691
	3	0,712	0,380	1,772	0,220
	4	0,329	0,300	0,745	0,792
RELACIONADAS CON EL ENTORNO ASISTENCIAL					
Periodo entre consultas (días)	De 0 a 20	1,685	0,020	1,129	0,648
	De 21 a 30	1	-	1	-
	De 31 a 60	1,964	0,004	1,145	0,646
	Más de 60	3,313	0,000	1,521	0,200

Tabla 41. Análisis de regresión logística de la relación de la adherencia a ANEO con las variables significativas del modelo univariante.

ANEO: antineoplásicos orales, FP: formación profesional, HC: historia clínica, QT: quimioterapia, RAM: reacciones adversas a medicamentos

6. MODELO PREDICTIVO DE PROBABILIDAD DE FALTA DE ADHERENCIA A ANEO

Para mejorar la precisión en la predicción del modelo, se seleccionaron las variables asociadas en el análisis multivariante a la adherencia a ANEO y aquellas del univariante que fueron consideradas clínicamente relevantes por un grupo de expertos del SFH. Con todas ellas, se elaboró un modelo predictivo para determinar la probabilidad de falta de adherencia ANEO en nuestros pacientes. Se diseñó una herramienta en Excel® que permitiese seleccionar para cada paciente sus características específicas. En función de los coeficientes beta asociados a estas características, la herramienta estima la probabilidad de falta de adherencia en un paciente concreto descrito por las variables del modelo (ver Anexo XII).

7. CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Cuando se compararon los cuatro métodos de medida de la adherencia entre sí, se obtuvo un **valor de kappa de 0,2709**, equivalente a una concordancia *ligera*. Al comparar los métodos entre sí dos a dos, se obtuvieron los resultados que se recogen en la Tabla 42.

	REGISTRO DISPENSACIONES		
RECuento COMPRIMIDOS	0,4841	RECuento COMPRIMIDOS	
TEST MORISKY- GREEN	0,1725	0,1612	TEST MORISKY- GREEN
TEST HAYNES- SACKETT	0,1664	0,1484	0,5395

Tabla 42. Concordancia entre los diferentes métodos de medida de la adherencia mediante el índice kappa

Sólo se obtuvo una concordancia moderada en dos casos: cuando se compararon las medidas de adherencia por registro de dispensaciones y recuento de comprimidos, y cuando se compararon las de los dos test entre sí. En el resto de casos, la concordancia se clasificó como mala (menor de 0,2).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Este trabajo de Tesis Doctoral ha permitido conocer la adherencia de los pacientes al tratamiento con ANEO en nuestro medio. Así, nuestros resultados indican que un 80% de los pacientes en tratamiento con ANEO son adherentes, y por tanto podemos afirmar que la hipótesis inicial de que al menos el 78% de los pacientes eran adherentes se ha cumplido.

Es difícil establecer comparaciones con otros estudios que miden adherencia a ANEO puesto que existe una gran heterogenicidad en términos de calidad, duración, tamaño muestral, métodos de medida de la adherencia, medias de los resultados y número de determinaciones a lo largo de un determinado periodo de tiempo (al inicio y al final del estudio, en cada ciclo/dispensación) (Banning, 2011; Bassan et al., 2014).

Nuestros resultados son ligeramente superiores a los publicados **en España**. Obtuvimos un 80% de pacientes adherentes a ANEO, con un valor medio de adherencia de aproximadamente el 97%, medido por registro de dispensaciones y recuento de comprimidos. Otros autores encuentran porcentajes de pacientes adherentes que oscilan entre el 63 y el 75% (Fontanals Martínez et al., 2011; Moya Gil et al., 2013; Pérez Feliu et al., 2013; Olivera-Fernández et al., 2014), con cifras de adherencia media entre el 90,3 y el 97,3% (Fontanals Martínez et al., 2011; Pérez Feliu et al., 2013). En el **ámbito internacional**, los resultados de adherencia son más dispares, oscilando entre el 67 y el 91% de pacientes adherentes (Crippa Marques y Geraldo Pierin, 2008; Decker et al., 2009; Partridge et al., 2010; Addeo et al., 2011; Eliasson et al., 2011; Winterhalder et al., 2011; Kartashov et al., 2012; daCosta DiBonaventura et al., 2014; Barthelemy et al., 2015). En cuanto al valor de adherencia media con ANEO, encontramos cifras entre el 96,5 y el 99,1%, muy similares a las nuestras (de Almeida et al., 2013; Timmers et al., 2014).

Estas diferencias pueden justificarse por la variabilidad entre los estudios:

- Los resultados comparados son de adherencia del tratamiento con ANEO como grupo, pero hay autores que dentro de ese grupo sólo incluyen QT, otros añaden terapia dirigida y/o hormonoterapia y otros seleccionan sólo ciertos fármacos.
- La proporción de pacientes tratados con cada grupo o fármaco seleccionado es diferente entre los estudios. Nosotros tuvimos un 45% de pacientes incluidos en tratamiento con capecitabina, casi la mitad, y esto ha aumentado el porcentaje medio de pacientes adherentes, puesto que la adherencia sólo con capecitabina fue del 87,65%.

- Considerar los periodos de seguimiento a la hora de analizar los resultados de adherencia. Nosotros medimos adherencia entre dispensaciones en el SFH (periodo que oscila entre los 21 y los 60 días), pero hay autores que la registran por días (Simons et al., 2011), a los 4 meses (Krolop, 2014; Olivera-Fernández et al., 2014), al año (Pérez Feliu et al., 2013) o incluso en periodos de 3 a 5 años si incluimos la hormonoterapia (Huiart et al., 2013).
- Por último, se debe valorar la influencia de la metodología empleada para obtener los datos de adherencia. No es equiparable la adherencia obtenida al extraer la información directamente de registros de bases de datos administrativas que aquella obtenida tras la realización de intervenciones específicas para pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO. En nuestro estudio, no se realiza una AF específica para este tipo de pacientes pero, al igual que al resto de PEX que acuden al SFH, se les realiza una AF individualizada en la visita de inicio, en los cambio de tratamiento y cada vez que el paciente lo solicita.

Un 3,64% de los casos de falta de adherencia por recuento de comprimidos fue por **exceso de adherencia**. Es importante resaltar este hecho, puesto que está mucho menos descrito en la bibliografía. Timmers et al. (2014) encuentran un 7,3% de casos de exceso de adherencia a ANEO medido por registro de dispensaciones y recuento de comprimidos, mientras que Nilsson et al. (2006) describen casos de hasta el 30% de exceso de adherencia con ANEO, medido a través de las dispensaciones con receta. En tratamientos por ciclos también se han descrito porcentajes de exceso de adherencia de entre el 48 y el 67% (Decker et al., 2009; Mayer et al., 2009). Este hecho puede ser debido a que los pacientes continúan tomando el tratamiento al finalizar el ciclo, o a que intentan compensar una dosis perdida con una dosis doble (Mayer et al., 2009). Identificar cuanto antes este tipo de comportamientos y comprender las motivaciones que conducen a los pacientes a actuar de este modo es imprescindible para prevenir la falta de adherencia por exceso (Allen y Williamson, 2014).

En relación a los resultados de **persistencia** a los seis meses, encontramos la misma dificultad para poder compararlos con los de otros autores, debido a las diferencias metodológicas existentes. En nuestro estudio, la persistencia fue del 63%, asumiendo una interrupción máxima del 10% de días de tratamiento en alguna de las visitas. Otros autores obtienen persistencias del 74% a los tres meses sólo con imatinib (Eliasson et al., 2011), del 58% a un año con un grupo de ANEO (imatinib, sunitinib, temozolomida y capecitabina) (Jeanneret et al., 2011) o del 39% con nilotinib a un año (Trivedi et al., 2014). Muchos de estos estudios se realizan con datos de bases de datos administrativas, y muchas veces no pueden diferenciar cuándo la falta de persistencia deriva de circunstancias asociadas al propio paciente (intencionadas o no intencionadas) o de otras circunstancias, como puede ser la

suspensión definitiva del tratamiento por progresión de la enfermedad. Para evitarlo, nosotros sólo incluimos en el estudio de persistencia a los pacientes que continuaban en tratamiento a los seis meses de seguimiento, y por ello nuestras cifras son ligeramente superiores.

Muchos son los estudios que analizan los **factores que influyen en la adherencia a ANEO**, ya que pueden modificar los resultados de la misma, y deben ser tenidos muy en cuenta a la hora de realizar un abordaje integral del paciente. El análisis de estos factores debe realizarse siempre bajo la premisa de que la falta de adherencia a ANEO es un proceso multifactorial, donde los factores influyentes están íntimamente relacionados entre sí (Verbrugghe et al., 2013).

En nuestro estudio, tras la realización del análisis multivariante, las variables explicativas que mantienen la relación estadísticamente significativa con la adherencia han sido la intención de tratamiento, el presentar ingresos hospitalarios durante el periodo de estudio, la frecuencia de administración diaria del ANEO, el tipo de tratamiento y la línea de tratamiento con ANEO.

En cuanto a la relación entre la **intención de tratamiento** y la adherencia a ANEO, obtuvimos mejor adherencia en los pacientes en los que la intención de tratamiento era curativa, con un OR de 2 de los tratamientos paliativos vs los curativos ($p=0,005$). Estos resultados se asemejan a los de Figueiredo Junior y Forones (2014), en los que los pacientes sin patología metastásica en tratamiento con capecitabina presentan mejor adherencia que aquellos con enfermedad metastásica (Figueiredo Junior y Forones, 2014), pero difieren de los publicados por Ruddy et al. (2012), que afirman que los pacientes con enfermedad metastásica están más motivados que los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, lo que se asocia a mejor adherencia al tratamiento. Nuestro análisis es opuesto al de Ruddy et al. (2012). Creemos que los pacientes en tratamiento adyuvante o neoadyuvante, de duración limitada, están más motivados para terminarlo de manera correcta que aquellos pacientes con un tratamiento paliativo, en el que el final de tratamiento no está establecido, ya que se administran hasta toxicidad o progresión de la enfermedad.

Aunque hemos obtenido asociación entre presentar uno o más **ingresos hospitalarios** a lo largo del tratamiento y la falta de adherencia a ANEO ($OR=$, $p=0,041$), no hemos encontrado publicaciones que corroboren estos datos. Entendemos que este resultado puede haberse visto influenciado por circunstancias que dificulten el registro de la adherencia al tratamiento, más que por una mala adherencia del paciente en sí. Si en la HC no se recogió la suspensión del tratamiento a lo largo del ingreso, se asumió que el paciente debía continuar su

tratamiento ingresado, y si no se registraron esas administraciones, se consideró falta de adherencia. La HC electrónica será una herramienta útil para eliminar todas estas prescripciones y registros de administración incompletos o no actualizados.

Respecto a la **frecuencia de administración diaria** de los ANEO, las administraciones cada 12 horas se asociaron a una menor adherencia, con una OR de 1,94 frente a las administraciones cada 24 horas. Otros autores no llegan a establecer diferencias significativas en este aspecto. Tal es el caso de Klein et al. (2006) cuando comparan la adherencia con esquemas de topotecan oral de 1 vez al día durante 10 días vs 2 veces al día durante 5 días, o de Santoleri et al. (2013), que no encuentran diferencias entre la adherencia de nilotinib (cada 12 horas) y de imatinib o dasatinib (cada 24 horas).

Al comparar la adherencia en **regímenes de tratamiento continuos** frente a los que son **por ciclos**, encontramos que los tratamientos continuos presentaron una OR de 3 ($p=0,000$) con adherencias del 66,7 vs el 87,91%, resultados que coinciden con otros publicados. Sadahiro et al. (2000) describen un 89% de pacientes adherentes en tratamientos por ciclos y Timmers et al. (2014) una OR de 4,88 en tratamientos continuos de ANEO vs por ciclos. Analizamos también si el tipo de ciclo influía en la adherencia al tratamiento, y obtuvimos que los pacientes en los que los días de tratamiento eran menores que los días de descanso presentaban mayores porcentaje de adherencia. Aunque no hemos encontrado publicaciones que aborden este aspecto, nos parece importante conocerlo a la hora de planificar estrategias futuras de intervención.

En cuanto a las **líneas de QT y ANEO**, encontramos que la adherencia disminuye a partir de la tercera línea de QT y de la segunda de ANEO. En la bibliografía no hay unanimidad sobre dicha influencia. Hay autores que no encuentran diferencias significativas en función de la línea de ITK o de la línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de células renales avanzado, y otros que destacan descensos en la adherencia hasta del 33% a partir de la tercera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón (Nguyen et al., 2012; de Almeida et al., 2013). Aunque para nosotros las disminuciones de adherencia fueron más moderadas, alrededor del 10%, lo consideramos un factor importante que influye en la adherencia a ANEO, ya que mantuvo su significación estadística tras el análisis multivariante.

Los factores que se citan a continuación no obtuvieron asociación estadísticamente significativa con la adherencia en el análisis multivariante, a pesar de que sí se relacionaron de manera significativa con la adherencia en el univariante.

En relación a la **convivencia**, los pacientes menores de 65 años que vivían solos fueron los menos adherentes (66,67%, $p=0,027$). A partir de los 65 años no se encontraron diferencias significativas entre vivir solo o no. Nuestros resultados son similares a los publicados por otros autores, que en su mayoría asocian el hecho de vivir solo con una peor adherencia a ANEO (Noens et al., 2009; Mancini et al., 2012; Mathes et al., 2014c; Timmers et al., 2014). En cuanto a que no se encontrara asociación entre vivir solo o acompañado y la adherencia cuando los pacientes eran mayores de 65 años, pensamos que puede estar influenciado por el hecho de que muchos pacientes mayores, aunque vivan solos, cuentan con apoyo familiar y/o social. Además, como destacan Barthelemy et al. (2015), para poder incluir a estos pacientes en este tipo de estudios tienen que presentar una capacidad cognitiva adecuada, y esto no siempre es así en la población general.

Los pacientes con **estudios** universitarios fueron los menos adherentes (73%) y aquellos sin estudios los más adherentes (89%). Este resultado es inesperado, pues muchos autores han descrito la influencia positiva que un mayor grado de educación presenta sobre la adherencia a ANEO, e incluso sobre la respuesta al tratamiento, asumiendo que, como los pacientes con mayor educación entienden mejor el mecanismo de la enfermedad y la importancia del tratamiento a largo plazo, su adherencia es mejor (Noens et al., 2009; de Almeida et al., 2013; Cavalli-Bjorkman, 2014; Timmers et al., 2014; Rego et al., 2015).

La influencia del **número de comprimidos, tomas y medicamentos** en la adherencia al tratamiento, tanto de ANEO como de su medicación general, mostró una tendencia contraria a la esperada. Con tratamientos de ANEO con un número alto de comprimidos diarios y más de 2 comprimidos por toma, se obtuvieron mejores tasas de pacientes adherentes, al igual que con más de 6 comprimidos, más de 3 tomas y más de 2 comprimidos por toma de medicación total. Aunque la mayor parte de los autores encuentran que a mayor número de medicamentos prescritos peor adherencia a ANEO (Feng et al., 2006; Darkow et al., 2007; Noens et al., 2009; Mathes et al., 2014c), otros obtienen resultados similares a los nuestros, e indican que puede ser debido a que estos pacientes acaban estableciendo rutinas y utilizando una serie de recordatorios que repercuten positivamente en la adherencia. También valoran la posibilidad de que, debido al mayor número de medicamentos, estos pacientes consideren que su salud es peor y esto haga que se concienzen de la importancia de tomar la medicación correctamente (Anderson et al., 2014).

Encontramos que aquellos pacientes que debían tomar el tratamiento obligatoriamente en **ayunas** fueron menos adherentes que los que podían asociarlos a las comidas (OR de 1,5; $p=0,017$). Esto coincide con lo descrito en la literatura, donde la toma de

la medicación en ayunas se ha descrito como un factor que influye negativamente en la adherencia al tratamiento (Marin et al., 2010; Hirji et al., 2013). Algunos autores indican que hasta un 21% de pacientes en tratamiento con erlotinib no toman correctamente la medicación en ayunas (Timmers et al., 2015).

Respecto al **tiempo desde el inicio del tratamiento con ANEO**, observamos una tendencia clara y significativa por la cual, a medida que aumentaba el tiempo de tratamiento, fue disminuyendo el porcentaje de pacientes adherentes a ANEO. En este sentido, la evidencia publicada indica que el tiempo de tratamiento ocasiona una disminución de la adherencia y de la persistencia al tratamiento con ANEO (Crippa Marques y Geraldo Pierin, 2008; Noens et al., 2009; Bhatia et al., 2012; Hatoum et al., 2012; de Almeida et al., 2013; Gonzalez Rosa et al., 2013). Se ha descrito que mantener un alto nivel de adherencia es muy difícil en patologías crónicas, pues la cronificación de la enfermedad implica un aumento del tiempo de tratamiento y una pérdida del miedo a la gravedad de la misma, lo que conlleva que los pacientes se relajen en la toma correcta de sus tratamientos (Noens et al., 2009; Guerin et al., 2014). Por tanto, ya que diferentes tipos de cáncer podrán llegar a ser crónicos, es importante mantener una correcta adherencia en los tratamientos con ANEO.

El número de **RAM** fue menor en los pacientes no adherentes, y la menor adherencia se encontró en los pacientes con RAM de grado cero. Aunque muchos autores han relacionado la presencia de RAM, en número y gravedad, con una menor adherencia al tratamiento (Marin et al., 2010; Hauber et al., 2011; Spoelstra et al., 2013; Figueiredo Junior y Forones, 2014; Olivera-Fernández et al., 2014; Timmers et al., 2015), nosotros encontramos resultados contrarios. Este hecho también lo describen otros autores, que asocian la presencia de RAM a una mejor adherencia, y lo justifican porque el hecho de experimentar RAM es un reflejo de haber tomado el medicamento (Barthelemy et al., 2015). Pensamos que nuestros resultados evidencian que los pacientes más adherentes están más involucrados en el control de su tratamiento, hecho que les lleva a notificar más RAM de manera proactiva.

El hecho de registrar las RAM por entrevista a los pacientes y por revisión de las HC nos ha permitido valorar cómo se comportan nuestros pacientes a la hora de notificar estas RAM. Las principales RAM notificadas (astenia, diarrea, síndrome mano pie y náuseas), se detectaron más por entrevista que por HC. Esto es contrario a algunos datos publicados, como el de Allen y Williamson (2014), que describen pacientes que ocultan sus síntomas, pensando que es mejor para ellos conseguir tolerar las RAM que exponerse a una reducción de dosis que pueda limitar la efectividad del tratamiento (Allen y Williamson, 2014) o como el de Patel et al.

(2013), que encuentran riesgo de exceso de adherencia en pacientes en tratamientos paliativos con capecitabina y sunitinib en presencia de RAM grado 3.

Encontramos un mayor porcentaje de pacientes adherentes entre los que acudían mensualmente a la **consulta médica** o al **SFH** a recoger su medicación. Con periodos entre consultas o entre dispensaciones inferiores a un mes, la adherencia disminuye, hecho probablemente asociado a modificaciones en el tratamiento o ajustes de dosis. La adherencia también fue menor en periodos superiores a un mes, probablemente porque se realiza un menor seguimiento a los pacientes. Bhattacharya et al. (2012) encuentran que una monitorización intensiva de los pacientes a través de un seguimiento mensual puede minimizar los efectos adversos y aumentar la adherencia con capecitabina, pero no consideran necesario que esta monitorización sea tan intensiva en el caso de otros fármacos como tamoxifeno.

Hubo diecinueve variables explicativas que, a pesar de que se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la adherencia en el análisis univariante, no se seleccionaron para el multivariante. Las más relevantes se discuten a continuación.

Aunque la **edad** influyó de manera significativa en la adherencia de nuestros pacientes ($p=0,034$), no hubo una gran diferencia entre la edad (mediana) de los pacientes adherentes frente a los no adherentes (65,92 vs 63,83 años). Los menores de 45 años presentaron una adherencia significativamente menor que el resto (70,09% de pacientes adherentes, $p=0,006$). Otros autores encuentran que por debajo de 51 años hay una peor adherencia en el caso de pacientes con cáncer de mama o en el de algunos pacientes en tratamiento con ITK para la LMC (St Charles et al., 2009; Hershman et al., 2010; Marin et al., 2010; Guth et al., 2012; Anderson et al., 2014). Por el contrario, en otros pacientes en tratamiento con imatinib, con erlotinib o con ANEO en general (Feng et al., 2006; Noens et al., 2009; Fontanals Martínez et al., 2011; Blay y Rutkowski, 2014; Mathes et al., 2014c; Timmers et al., 2015), la asociación entre la adherencia y la edad se invierte, observando peores adherencias a mayor edad. Analizando estos datos, y teniendo en cuenta que la situación laboral de los pacientes no influyó de manera estadísticamente significativa en la adherencia, pensamos que la peor adherencia en menores de 45 años podría estar condicionada por la cronicidad de los tratamientos y por su percepción acerca del beneficio del tratamiento en su enfermedad, aunque este último aspecto no lo hemos llegado a medir en este estudio.

Destaca la baja adherencia presentada por los pacientes con **nacionalidad** de América Central o del Sur, ya que prácticamente la mitad de ellos fueron clasificados como no

adherentes. Es probable que se deba más que a la propia nacionalidad a otras variables relacionadas con el paciente que no se han estudiado ampliamente en este estudio, como pueden ser las barreras culturales, de comunicación, de las creencias del paciente o de su actitud ante la enfermedad y el tratamiento (Zahrina et al., 2014).

El **diagnóstico** presentó una fuerte asociación con la adherencia al tratamiento en el análisis univariante. No lo incluimos en el multivariante por su alto número de categorías. Basándonos en publicaciones previas, asumimos que esta asociación estaba interrelacionada con otros factores. Timmers et al. (2014) encuentran que el diagnóstico se asocia en el análisis univariante con la adherencia a ANEO, con un OR de 2,63 de peor adherencia en los tumores hematológicos frente a los sólidos, pero esta asociación desaparece en su análisis multivariante. Según nuestros resultados, los pacientes con cáncer de mama y con GIST fueron ligeramente más adherentes que en otros estudios. Así, en pacientes con cáncer de mama, fueron adherentes el 81,01% vs el 65-78% (Addeo et al., 2011; Kartashov et al., 2012) y con GIST el 78,95% vs el 71-77% (Tsang et al., 2006; Mazzeo et al., 2011). Los pacientes diagnosticados de LMC presentaron adherencias similares a las publicadas, con un 73,53% de pacientes adherentes vs el 60-97% (Noens et al., 2009; St Charles et al., 2009). En pacientes con cáncer de pulmón, la adherencia encontrada fue menor que en otros estudios, siendo adherentes el 80% de nuestros pacientes vs el 93% (Timmers et al., 2015), al igual que en los pacientes con cáncer renal (68,42% vs el 81%) (Hess et al., 2006).

El **tiempo desde el diagnóstico** es un factor claramente asociado a la adherencia al tratamiento con ANEO. Nuestros resultados reflejan que a mayor tiempo mayor probabilidad de falta de adherencia al tratamiento, con OR que aumentan de 1,5 a los seis meses desde el diagnóstico a más de 3 cuando el tiempo es superior a los 5 años, lo que coincide con todos los estudios publicados (Noens et al., 2009; Saratsiotou et al., 2011).

El tipo de **principio activo** de ANEO está fuertemente asociado a la adherencia ($p=0,000$), pero no lo incluimos en el análisis multivariante por su alta variabilidad.

Los pacientes más adherentes han sido los tratados con temozolomida (94,20%) y capecitabina (87,65%). Aunque la adherencia a estos dos principios activos es muy alta, no debemos olvidar que se dosifican por superficie corporal, por lo que pequeñas desviaciones en las tomas, tanto por defecto como por exceso, pueden influir en la eficacia o en la toxicidad del tratamiento (Bhattacharya et al., 2012). Nuestros resultados no difieren mucho de los referidos por otros autores. Morrell et al. (2013) encuentran también adherencias muy altas de **temozolomida**, pero destacan que el 29% de los pacientes presenta alguna incidencia en su

tratamiento. En cuanto a **capecitabina**, nuestros resultados son acordes con los publicados, con porcentajes de pacientes adherentes que oscilan entre el 75 y el 92% (Partridge et al., 2010; Simons et al., 2011; Winterhalder et al., 2011; Bhattacharya et al., 2012; Gramage Caro et al., 2014).

Algo parecido nos ocurre con los **ITK**. El 67,67% de los pacientes fueron adherentes, dato que coincide con el 69% obtenido por Anderson et al. (2014). A diferencia de Barthelemy et al. (2015), obtuvimos mayores adherencias con otros grupos de QT que con los ITK.

En relación a **imatinib**, el 74,02% de los pacientes fueron adherentes, lo que concuerda con otros autores, que han publicado cifras que oscilan entre el 50 y el 73,6% (Feng et al., 2006; Tsang et al., 2006; Noens et al., 2009; Marin et al., 2010; Efficace et al., 2012; Daouphars et al., 2013; Chen et al., 2014; Guerin et al., 2014). Con los ITK de segunda línea, **nilotinib y dasatinib**, la adherencia obtenida fue del 60% de pacientes. En la literatura hay discrepancias cuando se compara la adherencia con estos fármacos. Algunos autores obtienen una mayor adherencia con nilotinib (adherencia medida de 79 vs 59% con dasatinib) (Wu et al., 2010a), mientras otros encuentran lo contrario (75% de pacientes adherentes con dasatinib vs 61% con nilotinib) (Yood et al., 2012; Trivedi et al., 2014). Puede ser que otros factores condicionen la diferencia en la adherencia al tratamiento con estos fármacos.

En nuestro estudio encontramos un bajo porcentaje de pacientes adherentes en tratamiento con **sorafenib** (44,12%), a diferencia de otros autores (72%) (Mallick et al., 2013). Esto puede ser debido en parte a las limitaciones de la información disponible en la HC, pues ha habido aumentos progresivos de dosis al inicio de tratamiento y reducciones de dosis que no se ha encontrado bien documentados, y han derivado en registros de falta de adherencia.

En nuestro estudio se incluyeron 11 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con la **asociación de capecitabina y lapatinib**. Sólo el 36% fueron consideradas adherentes. Otros autores han asociado los regímenes complejos de medicación en este tipo de pacientes con una menor adherencia a ANEO, tanto por falta de adherencia (Moore, 2010) como por exceso (Mayer et al., 2009).

El **número de ciclos** se asoció significativamente con la adherencia, con porcentajes de adherencia que disminuyeron desde el 92% en el primer ciclo hasta el 81% a partir del noveno. Consideramos que es un factor que puede estar condicionado por el tiempo de tratamiento.

El **tiempo de suspensión temporal del tratamiento** se asoció negativamente con la adherencia a ANEO. Concretamente a partir de los 14 días de suspensión, disminuyó la adherencia desde el 80% hasta el 59%. Aunque por el tipo de tratamiento, muchos pacientes

con ANEO necesitan realizar estas suspensiones para la recuperación de los parámetros analíticos, en la mayoría de los casos son suspensiones de menor duración. Las suspensiones de más de 14 días fueron debidas a recuperaciones por toxicidades graves y a la petición de descanso de los propios pacientes, porque estaban cansados y desmotivados con el tratamiento. Ambas causas están descritas en la literatura como factores que influyen negativamente en la adherencia a ANEO (Gatti et al., 2009; Aiello Bowles et al., 2012)

El **servicio responsable del paciente** se asoció con la adherencia al tratamiento. Encontramos una mayor adherencia en los pacientes a cargo del servicio de Oncología Médica (84%). Este hecho coincide con el de otros autores, que destacan que los pacientes en tratamiento con ANEO son más adherentes y están mejor controlados cuando la prescripción se hace por oncólogos, con conocimientos específicos de estos fármacos (Colomer et al., 2010; Guth et al., 2012), y que afirman que los pacientes en tratamiento con imatinib describen el trato con un único hematólogo como un factor importante que les predispone a conseguir buena adherencia (Jonsson et al., 2012).

Respecto a los **motivos de la falta de adherencia**, las causas mayoritarias fueron el olvido (58%) y la mala tolerancia a la medicación (RAM) (26%), lo que coincide con la mayoría de estudios publicados (Decker et al., 2009; Winterhalder et al., 2011; Bhattacharya et al., 2012; Jabbour et al., 2012; daCosta DiBonaventura et al., 2014; Gramage Caro et al., 2014; Barthelemy et al., 2015). Un 21,20% de los casos en los que los pacientes presentaron falta de adherencia se debieron a problemas con las dosis extra dispensadas o con los descansos en los tratamientos continuos. Varios autores relacionan la falta de adherencia con no entender bien la información facilitada por los profesionales sanitarios, tener dudas acerca de la medicación y no recordar bien los días exactos de las tomas con la falta de adherencia (Crippa Marques y Geraldo Pierin, 2008; Winterhalder et al., 2011). Por ello, es fundamental asegurarnos que los pacientes entienden correctamente las instrucciones sobre cómo tomar el tratamiento.

A continuación, se discuten varios puntos que consideramos de relevancia a la hora de interpretar los resultados de nuestro estudio.

El **estudio observacional** y de cohortes es el tipo de diseño que se utiliza en los estudios de adherencia cuando éstos no incluyen la medida de ninguna intervención. Pero este tipo de estudio incluye la posibilidad de que los pacientes que más declinan entrar en el estudio sean aquellos que presentan dificultades con su adherencia al tratamiento. Además, puede originar sesgos en la selección de pacientes (ya que si la información que facilitan es incompleta o los pacientes no completan el seguimiento se acaban considerando pérdidas) y el conocido como *efecto Hawthorne* (sesgo del observador), por el que los pacientes pueden aumentar parcialmente la adherencia por el hecho de sentirse observados. La posibilidad de que los pacientes que declinan entrar en el estudio sean aquellos que presentan dificultades con su adherencia al tratamiento puede deberse al temor de no contar con la aprobación del profesional sanitario.

En nuestro estudio tuvimos un porcentaje elevado de **pérdidas**, algo bastante habitual en los estudios observacionales y de adherencia. A pesar de ello, el tamaño muestral definitivo continuó superando el estimado en el diseño inicial, por lo que no fue necesario realizar ningún ajuste. Aunque no podemos descartar que se hayan perdido más pacientes no adherentes que adherentes, el análisis comparativo realizado entre los pacientes incluidos y las pérdidas refleja que las características de ambos no presentan grandes diferencias. Entre los factores en los que sí se encuentran diferencias significativas están aquellos condicionados por el avance de la propia enfermedad (como la intención de tratamiento paliativa, la progresión de la enfermedad o la suspensión definitiva del tratamiento a lo largo del estudio) y los asociados a las dispensaciones iniciales de ANEO (menor tiempo desde el diagnóstico, menor tiempo desde el inicio de tratamiento con ANEO, menor número de ciclos, menor presencia de RAM y menor tiempo entre consultas). El hecho de que las primeras dispensaciones de ANEO se asocien en mayor medida a suspensiones de tratamiento y, por tanto, a pérdidas en los estudios de adherencia, también ha sido descrito por Khandelwal et al. (2012), que obtienen un 25% de suspensiones de tratamiento a lo largo del primer mes.

El alto porcentaje de pérdidas se produjo por no poder obtener las 4 determinaciones de adherencia en las visitas. En el diseño inicial se consideraron necesarias 4 determinaciones y no 2 o más de ellas debido a que buscábamos detectar a los pacientes no adherentes y, a menor combinación de métodos, mayor posibilidad de sobreestimar la adherencia.

Un aspecto crucial que se destaca entre todas las publicaciones es el problema de cómo **medir la adherencia** (Ruddy et al., 2009; Font et al., 2012). Somos conscientes de que, en ausencia de cortes de adherencia estandarizados y extrapolables a todos los ANEO y enfermedades, es más recomendable medir la adherencia como variable continua. Sin embargo, la combinación de métodos elegida para medir la adherencia nos obligó a codificar la adherencia final como **variable dicotómica**. Los autores que dan resultados continuos de adherencia en estudios prospectivos utilizan en su mayoría dispositivos electrónicos tipo *MEMS*. Al no tener la posibilidad de utilizarlos, nosotros sólo podríamos haber medido la adherencia de manera continua con los resultados obtenidos por los registros de dispensación y/o los recuentos de medicación, lo que nos habría sobreestimado en exceso los datos de adherencia.

El estudio incluye un **grupo heterogéneo de pacientes**, con diferentes diagnósticos, diferentes fases de la enfermedad, diferentes protocolos de tratamiento, con inicios de tratamiento o con tratamientos vigentes desde diferentes periodos de tiempo. Un diseño con pacientes más homogéneos hubiese permitido un enfoque diferente, en el que, p.ej., se pudiese relacionar la adherencia con la efectividad del tratamiento, pero hubiera implicado un tiempo de desarrollo mucho más largo para permitir alcanzar el tamaño muestral necesario. Para este tipo de diseños, lo mejor es realizar estudios multicéntricos, pero su abordaje es complicado. Al igual que Kondryn et al. (2011), pensamos que son las instituciones nacionales e internacionales las que deben promover y dirigir estudios multicéntricos en grupos de pacientes más homogéneos. Pero, por otro lado, el tener un grupo de pacientes heterogéneo nos ha brindado una visión más amplia, y nos ha permitido identificar y relacionar muchos más factores con la adherencia a ANEO.

En nuestro estudio no hemos estudiado aspectos relacionados con las **variables emocionales** de los pacientes, como la percepción que tienen de su propia enfermedad o la creencia en la efectividad del tratamiento, ni hemos medido la **diferencia entre la falta de adherencia intencionada** (RAM) y la **no intencionada** (olvido) o datos acerca de su **calidad de vida**. El cuestionario de calidad de vida validado en la población oncológica (EORTC QLQ-C30) es largo, e incluirlo implicaba alargar las entrevistas en exceso, corriendo el riesgo de que los pacientes no quisieran volver. Aunque otros autores, como Ribeol-Sanchez et al. (2013), incorporan en su programa de AF sólo las 2 preguntas finales del cuestionario relativas a la calidad de vida, valorando la salud general y la calidad de vida global.

Otro aspecto interesante no medido en esta Tesis es la influencia de la adherencia a ANEO en **resultados en salud**, es decir, en la **efectividad de los tratamientos**. Se ha

demostrado que la falta de adherencia a ANEO puede repercutir en la eficacia del tratamiento, siendo el caso más documentado el de la respuesta a imatinib (Marin et al., 2010).

Como **limitaciones del estudio** debemos destacar:

1. **Aspectos organizativos** a mejorar en investigaciones futuras.
 - Las **pérdidas** derivadas de no poder obtener las cuatro determinaciones de adherencia en una visita. Sus causas fueron varias. No siempre pudo ir el propio paciente a recoger la medicación y a la realización de las entrevistas, y la persona que acudía no conocía bien si le quedaba medicación o si se lo había tomado correctamente. A veces, incluso era el propio paciente el que no lo recordaba con claridad. Otras veces venían cansados, con prisa, porque recogían la medicación el mismo día de la consulta médica y/o de la administración de la QT-IV en el hospital de día, y no querían realizar las entrevistas. Algunas veces también fue problema de la presencia del investigador ya que, en el momento del estudio, la UAF-PEX no contaba con un sistema de cita previa y, por tanto, no era posible conocer cuándo iba a acudir un paciente.
 - Los datos de registros de dispensaciones en el SFH y de recuento de comprimidos pueden haber sido menos precisos en los **tratamientos por ciclos** que en los continuos. Esto es debido a que algunas veces en las historias clínicas no encontramos reflejado el día exacto de inicio y fin de los ciclos, ni las fechas concretas de los días en los que se descansa o se retrasa un tratamiento por fiebre, recuperación de toxicidad u otros motivos, lo que ha complicado el análisis de la adherencia y de la persistencia, y puede haber sobreestimado ligeramente algunos pacientes no adherentes. La asociación de dispositivos electrónicos en los estudios de adherencia de tratamientos por ciclos podría solventar este problema.
 - Pacientes que **iniciaron tratamiento con capecitabina**. En el primer ciclo se les dispensaba un día extra de medicación por si perdían algún comprimido, o por si vomitaban y debían repetir una toma. Sin embargo, algunos pacientes no entendieron bien las instrucciones de los facultativos, y consideraron que el primer ciclo constaba de 15 días de tratamiento en lugar de 14, tomándose todos los comprimidos extra.
 - Pacientes en tratamiento con **sunitinib**. Los envases de sunitinib contienen 30 cápsulas pero los ciclos son de 28 días. Las dos cápsulas sobrantes hacían que los pacientes acumulasen medicación, y pudieran confundirse a partir de un cierto número de ciclos. Además, como estos pacientes sabían que toda la medicación que se devolvía en botes no podía ser reutilizada, en caso de suspensión del tratamiento algunas veces no la

devolvieron al SFH, por lo que no quedó registrado correctamente en el programa de dispensaciones el número de comprimidos exactos que se tomaron.

- La actualización de la **receta** necesaria para la dispensación de los ANEO también ha sido el desencadenante de falta de adherencia en algunos pacientes. Acudían a recoger la medicación con recetas antiguas, que contenían pautas de tratamiento no actualizadas. Este hecho se ha solventado en la actualidad, puesto que la UAF-PEX dispone de PEA para todos los servicios.
- 2. La medida de la adherencia por recuento de comprimidos como **medicación autoreferida** puede haber sido en algunos casos menos fiable que el recuento visual de comprimidos por parte del investigador. Sin embargo, consideramos que este hecho no ha llegado a influir en los resultados, puesto que la mayoría de pacientes acudía a las entrevistas con el número de comprimidos sobrantes anotado.

Como **fortalezas del estudio** destacamos:

1. Al no existir un método que pueda utilizarse como *goal-standard* para medir adherencia terapéutica, la **combinación de los cuatro métodos indirectos** utilizados nos ha ofrecido una medida bastante completa. Puesto que no ha habido buena concordancia en la medida de los diferentes métodos empleados, todos ellos son necesarios y complementarios. Al no haber tenido la posibilidad de utilizar dispositivos electrónicos tipo *MEMS*, los cuestionarios nos han permitido detectar ciertos aspectos de falta de adherencia que se escapaban con el registro de dispensaciones o el recuento de comprimidos. El cuestionario de Morisky-Green es el único que detectó medicamentos tomados a horas no indicadas o no tomados por RAM y el test de Haynes-Sackett fue capaz de identificar, mejor que cualquier otro método, los problemas de adherencia puntual en los ANEO por ciclos.
2. El diseño de un **estudio prospectivo que combina resultados de adherencia y persistencia a seis meses**, con un **tamaño muestral** mayor que el de gran parte de los estudios prospectivos publicados, ha permitido realizar con gran profundidad un análisis de la adherencia.
3. El número de **factores o variables explicativas** identificados y analizados ha sido muy alto, mayor que el de la mayoría de estudios publicados. Varias revisiones publicadas sobre los factores que influyen en la adherencia a ANEO concluyen que, debido a la heterogeneidad de los estudios y de los resultados obtenidos, no se pueden extraer

conclusiones generales que puedan extenderse a todas las indicaciones, fármacos, entornos y países, por lo que consideramos que nuestro estudio es importante para conocer el perfil de adherencia de los pacientes tratados con ANEO en nuestro entorno.

4. Por último, destacamos el **diseño metodológico** utilizado, que presenta consistencia para la población de estudio, además de significación estadística. Hasta donde nosotros conocemos, éste es el primer estudio realizado en España que incorpora un **modelo predictivo** para identificar el riesgo de falta de adherencia en los pacientes en tratamiento con ANEO. Esta herramienta se puede incorporar fácilmente en la práctica asistencial, para ser utilizada con el fin de optimizar la terapéutica en estos pacientes.

Nuestros resultados sugieren que un importante porcentaje de pacientes podría beneficiarse de **estrategias para mejorar su adherencia al tratamiento con ANEO**.

Cuando preguntamos a los pacientes por los motivos de falta de adherencia a ANEO, obtuvimos mayoritariamente dos respuestas: por olvido y por mal control de las RAM. Este hecho, sumado al conocimiento de los factores que influyen en la adherencia a ANEO extraídos de nuestro estudio, a la necesidad de educación que reclaman los pacientes y a las recomendaciones de individualizar las intervenciones, debe ser nuestro punto de partida para diseñar estrategias o intervenciones. Por ello, planteamos las siguientes líneas de trabajo para desarrollar en nuestro entorno asistencial:

1. Incorporar en la práctica asistencial de los pacientes en tratamiento con ANEO la utilización de **tecnologías de la información y la comunicación (TICs)** que les faciliten el manejo de los ANEO, el control de las RAM, el recordatorio de las tomas, el acceso a la información relacionada con su tratamiento y la comunicación con los profesionales sanitarios sin tener que acudir al hospital.

Son múltiples las herramientas que ya se están utilizando en este contexto con estos y otros medicamentos, como el empleo de sistemas automáticos de voz (IVRS) para el registro de RAM, de notificaciones vía mensajes de texto o vía *e-mail* o la utilización de software comerciales o páginas web, pero todavía no se han diseñado *apps* específicas en español para la administración de ANEO. Es necesario que estas herramientas sean adaptables a cada grupo de edad o de formación, y que sean sencillas, ágiles y fáciles de utilizar. Su información debe estar diseñada y supervisada por profesionales sanitarios y, en este sentido, el conocimiento del farmacéutico es fundamental. Además, es muy

importante integrar su utilización en la rutina habitual del paciente, para evitar que dejen de utilizarlas con el tiempo.

2. Desarrollar estrategias efectivas y multidisciplinarias de **educación a los pacientes en tratamiento con ANEO y sus cuidadores**, implicando a los propios pacientes en el proceso. Es muy importante adaptar la información a cada tipo de paciente para hacerla atractiva. Pueden ser múltiples los métodos empleados para conseguir que el paciente comprenda en profundidad toda la información, desde estrategias más convencionales como cursos o charlas dirigidos a pacientes hasta otras menos comunes, como la utilización de videojuegos en adolescentes y adultos jóvenes.
3. Incluir la **monitorización de la adherencia a ANEO y la estratificación de los pacientes según el riesgo de presentar falta de adherencia en la práctica asistencial del SFH**, para individualizar las intervenciones a realizar.

El modelo predictivo que hemos presentado, aunque debe continuar desarrollándose para incluir otros factores, y debe perfeccionarse para mejorar su poder explicativo, es una herramienta de aplicación rápida en la práctica asistencial, que permite identificar en el mismo momento de la visita a los pacientes con riesgo de mala adherencia a ANEO. Su implantación en la práctica asistencial favorecerá la detección temprana de posibles pacientes no adherentes sobre los que poder empezar a realizar intervenciones que mejoren la adherencia terapéutica desde el inicio del tratamiento.

4. Realizar un **seguimiento continuado** desde el SFH a todos los pacientes en tratamiento con ANEO. Este seguimiento debe incluir controles periódicos y protocolizados, que permitan identificar la falta de adherencia y reforzar las intervenciones a realizar sobre estos pacientes en caso necesario. Podría realizarse de manera presencial, asociado a la dispensación de los medicamentos o a distancia.
5. Diseñar un sistema ágil de **comunicación con el médico** responsable del paciente que permita notificar los datos de seguimiento de adherencia a ANEO, para que disponga de esta información en el momento de abordar las decisiones terapéuticas, en condiciones en que aseguren la protección de datos de los pacientes.
6. Desarrollar e implementar en la práctica del SFH un **programa integral de AF** en pacientes en tratamiento con ANEO, que incluya intervenciones acerca de control de efectos

adversos, medida de adherencia, interacciones, EM y control de síntomas, y que se complemente con educación sobre los ANEO y la medicación concomitante.

7. Diseñar e implementar desde el SFH **intervenciones eficientes**, con impacto en la adherencia a ANEO y en la eficacia en los tratamientos.

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

1. Diseñar estudios con ANEO con el objetivo de conocer y cuantificar la falta de adherencia intencionada y la no intencionada, que incluyan variables relativas a los factores psicoemocionales y a la calidad de vida.
2. Ampliar el modelo predictivo de riesgo de mala adherencia a ANEO con los resultados obtenidos.
3. Estudiar la influencia de la adherencia al tratamiento en los resultados en salud de los diferentes ANEO por separado, estratificando a los pacientes por diagnóstico y estadio.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1. La adherencia a tratamientos con ANEO en nuestra práctica asistencial es alta, hecho que se confirma porque en un 80% de las determinaciones los pacientes son considerados adherentes.
2. El 63,07% de los pacientes presenta persistencia al tratamiento a los seis meses. Puesto que muchos tratamientos oncológicos se están convirtiendo en tratamientos crónicos, es necesario desarrollar estrategias que ayuden a los pacientes a mejorar a medio-largo plazo.
3. Los factores que de manera independiente influyen negativamente en la adherencia a ANEO son los tratamientos con intención paliativa, los ingresos hospitalarios durante el periodo de estudio, las administraciones de ANEO cada 12 horas, los tratamientos continuos y las líneas de tratamiento de ANEO superiores a la primera.
4. Los factores relacionados con el paciente que se asocian con una menor adherencia a ANEO son la edad menor de 45 años, vivir solo si se es menor de 65, ser originario de América Central y del Sur y tener estudios universitarios.
5. Los factores relacionados con la enfermedad que se asocian con la adherencia son el diagnóstico y el tiempo desde el diagnóstico. Los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma son los que presentan una menor adherencia a ANEO, seguidos de aquellos con tumores neuroendocrinos y cáncer renal o prostático. El tiempo desde el diagnóstico se asocia de manera negativa con la adherencia.
6. Los pacientes en tratamiento con sorafenib y con la asociación capecitabina-lapatinib son los menos adherentes, al igual que aquellos que toman un menor número de comprimidos diarios o por toma. La toma de los ANEO en ayunas se asocia de manera negativa con la adherencia al tratamiento, al igual que el tiempo desde el inicio del mismo y las suspensiones temporales mayores de 14 días.

7. La presencia de RAM se relaciona significativamente con una mayor adherencia a ANEO. También su número, que es mayor en los pacientes adherentes. Los pacientes con RAM grado 1 ó 2 presentan una adherencia significativamente mayor que aquellos que no presentan RAM.
8. De entre los factores relacionados con el entorno asistencial, la adherencia al tratamiento es menor en los pacientes a cargo del servicio de Digestivo. Las primeras dispensaciones en el SFH y los periodos de tiempo entre consultas médicas o entre dispensaciones de entre 21 y 30 días favorecen la adherencia.
9. El modelo predictivo realizado para conocer la probabilidad de los pacientes de presentar falta de adherencia es aplicable en la práctica asistencial. Permite a los farmacéuticos detectar los pacientes con riesgo de presentar falta de adherencia en el momento de la dispensación de los ANEO.
10. La concordancia entre los cuatro métodos de medida de la adherencia utilizados es *ligera*. Por ello, es necesario utilizar todos ellos de manera combinada.

Así pues, podemos concluir que tanto la adherencia a ANEO como la persistencia a los seis meses de tratamiento son susceptibles de mejora en nuestro entorno. La adherencia está influenciada por múltiples factores, relacionados entre sí. Su conocimiento es la base para poder desarrollar e implantar prácticas individualizadas de intervención y soporte a los pacientes que fomenten la adherencia y la persistencia con estos tratamientos, con el fin de asegurar una óptima adherencia que se traduzca en resultados positivos en salud.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO I. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO INVESTIGACIÓN CLÍNICA



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

CERTIFICA

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

Título:

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

Investigador Principal: **Dra. Teresa Gramage Caro**

Servicio: **Farmacia**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 30 de Mayo de 2011




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

ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nº PACIENTE:

FECHA:

**ESTUDIO OBSERVACIONAL DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON
ANTINEOPLÁSTICOS ORALES**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSTICOS ORALES

Investigadores: **Principal.** Teresa Gramage Caro

Colaboradores. Eva Delgado Silveira, Teresa Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Tlfno: 913368057 / 913368203

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de 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 médico-paciente ni 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

El estudio que se va a llevar a cabo tiene el fin de evaluar la adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales. La toma correcta de los medicamentos garantiza el mantenimiento de niveles óptimos de fármaco en sangre, lo que es esencial para su efectividad.

El objetivo final del estudio es evaluar el grado de adherencia de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales. Se va a valorar si influyen en esta adherencia al tratamiento factores propios del paciente como la edad, el nivel cultural, la situación socioeconómica, la presencia de factores psicológicos como situaciones de estrés, ansiedad o de otras enfermedades, factores relacionados con la propia enfermedad, con los fármacos

prescritos (número de fármacos, número de comprimidos, frecuencia de administración, interacción con alimentos o con otros medicamentos, aparición de efectos adversos...) y con el entorno asistencial (relación con sus médicos, farmacéuticos...), viendo si se asocian a un mejor o peor cumplimiento del tratamiento.

Para ello, se va a realizar una recogida de sus datos demográficos, datos clínicos de su enfermedad y registros de recogida de medicación en el servicio de Farmacia. Un farmacéutico le realizará una entrevista para recoger sus datos sociales y culturales, para conocer la medicación de la que dispone, cómo se la toma y los efectos que le produce.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación, le será comunicada.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su HC 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 HC que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará por el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables 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 y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su HC.

En caso de necesitar cualquier información, o por cualquier otro motivo, no dude en contactar con el investigador principal del estudio. El teléfono de contacto es el 913368203 o el 913368057, en horario de 8 a 15 h los días laborables. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos, debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: Adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales

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:

TERESA GRAMAGE CARO

.....
(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

PARTICIPANTE

INVESTIGADOR

DNI

DNI

FIRMA

FIRMA

FECHA

FECHA

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente. Además el investigador se encargará de guardar una copia en la historia general del hospital del paciente.

ANEXO III. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS BASALES

Nº Paciente	Fecha inclusión	SERVICIO

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Sexo	<input type="checkbox"/> Hombre	Convivencia	<input type="checkbox"/> Acompañado	<input type="checkbox"/> Solo < 65
	<input type="checkbox"/> Mujer			<input type="checkbox"/> Solo > 64
Edad		Nivel de estudios	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> FP-Bachiller
			<input type="checkbox"/> Ed. Básica	<input type="checkbox"/> Universitario
Nacionalidad		Situación laboral	<input type="checkbox"/> Estudiante-Trabajo	
			<input type="checkbox"/> No trabaja fuera de casa-Paro-Jubilado	
Profesión	<input type="checkbox"/> Sanitaria	Antecedentes	<input type="checkbox"/> Alcoholismo	
	<input type="checkbox"/> No sanit.		<input type="checkbox"/> Toxicomanías	
			<input type="checkbox"/> Depresión	

ENFERMEDAD

Diagnóstico	Estadio/ Histología	Fecha diagnóstico	Comorbilidades

TRATAMIENTOS PREVIOS

ANEQ previos <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
TRATAMIENTOS PREVIOS	Desde	Hasta	Motivo de suspensión

TRATAMIENTO ACTUAL

Dispensación Hospitalaria desde inicio	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
---	---

Observaciones

El contenido íntegro de este cuestionario tiene carácter absolutamente CONFIDENCIAL

ANEXO V. CUESTIONARIOS DE ADHERENCIA

Nº paciente	Nº visita	Fecha

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA (Test de Morisky-Green)	
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?	SI NO
2. ¿Toma siempre los medicamentos a las horas indicadas?	SI NO
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?	SI NO
4. Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja de tomarla?	SI NO

Para considerar una buena adherencia, la respuesta a todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no). Tomado de Alonso et al. (2006).

RESULTADO ADHERENTE NO ADHERENTE

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA (Test de Haynes-Sackett)	
1. La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?	SI NO ¿Cuál? _____
*Si ha contestado que NO, no es necesario que siga cumplimentando el test	
2. ¿Olvidió tomar la medicación durante el fin de semana?	SI NO
3. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A: ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: Más de 10
4. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días: _____

Tomado de Alonso et al. (2006).

Se considera adherente si 1=No.

Si 1=Sí pero 4 menos de 2 días, se calcula el porcentaje de adherencia

La pregunta 3 se puede usar como semicuantitativa:

A: 95-100% adherencia

B: 85-94%

C: 65-84%

D: 30-64%

E: < 30%

RESULTADO ADHERENTE % NO ADHERENTE

El contenido íntegro de este cuestionario tiene carácter absolutamente CONFIDENCIAL

ANEXO VI. MEDIDA DE LA ADHERENCIA POR RECUENTO Y REGISTRO DE DISPENSACIÓN

Nº paciente	Nº visita	Fecha

Fecha de dispensación anterior	
Días entre dispensaciones	

RECUENTO DE MEDICACIÓN


ANEO (una línea por especialidad)	Unid. consumidas por el paciente FC=FD-FA	Unid. dispensadas visita anterior (FD)	Unid. aportadas por el paciente (FA) <i>Indicar motivo</i>	% ADHERENCIA FC/FD*100
Suma				

REGISTRO DE DISPENSACIÓN

ANEO (una línea por especialidad)	Unid. / día	Unid. prescritas (FPR) (unid/día*días entre disp.)	Unid. disp. visita anterior (FD)	Días disp. visita anterior	Unid. devueltas a SFH (FDE)	% ADH (FD-FDE)/FPR*100
Suma						

El contenido íntegro de este cuestionario tiene carácter absolutamente CONFIDENCIAL

ANEXO VII. BASE DE RECOGIDA DE DATOS. FORMULARIO DE DATOS BASALES



DATOS BASALES

OK Sí

ID Paciente

Fecha inclusión estudio

Servicio

Sexo

Nacionalidad

Fecha Nacimiento

Edad (a)

Convivencia

Situación laboral

Ant. alcohol

Ant. depresión

Nivel Est.

Profesión

Ant. drogas

No

Localiz Anatómica	Tipo paciente. Intención tto	Histología	F. Diagnóstico	Tpo desde diag. (m)	Comorbilidades
<input type="text" value="162 NM Tráquea, bronquios y pulmón"/>	<input type="text" value="Metastásico"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="01/12/2009"/>	<input type="text" value="18"/>	<input type="text" value="4"/>

Ha tomado ANEO previos	Fecha inicio ANEO previos	Fecha fin ANEO previos	Tiempo ANEO previos	Motivo suspensión ANEO previos
<input type="text" value="No"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ANEO previos 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ANEO previos 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ANEO previos 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ANEO previos 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PRIMERA DISPENSACIÓN

Dispensación hospitalaria desde inicio de tratamiento?


Observaciones

Registro: 1 de 340 Sin filtro

ANEXO VIII. BASE DE RECOGIDA DE DATOS. FORMULARIO DE DATOS DE EVOLUCIÓN



DATOS DE EVOLUCIÓN		ID	54	Paciente	8	Fecha visita/dispensación	07/12/2011	OK	
		Fecha última consulta	07/12/2011	Tpo desde consulta (días)	0				
Número visita	5	Nº visitas totales	5	Final antes fin estudio	No	PÉRDIDA			
Entrevista realizada	No	Nº entrevistas totales	1	Meses en estudio	6	No	Nº comp ANEO/día	2	
							Nº comp ANEO/toma	2	
							Nº tomas ANEO/día	1	
							Nº espec ANEO/día	1	
ANEQ 1	TEMOZOLOMIDA	Frec 1	C24	Comida 1	No	Fecha inicio ANEQ 1	30/04/2009	Tpo desde inicio 1 (días)	951
ANEQ 2		Frec 2		Comida 2		Fecha inicio ANEQ 2		Tpo desde inicio 2 (días)	
Tipo de tratamiento 1	Por ciclos	Días ciclo/descanso 1	5/28	Nº de ciclo	14	Dosis red 1	No	Motivo 1	
Tipo de tratamiento 2		Días ciclo/descanso 2		Dosis red 2		Motivo 2			
Línea QT	1	Línea con ANEQ	1	Ttos asociados	No	Tipo QT	Adyuvante	Nº comp totales/día	
INTERACCIONES medic habitual-ANEQ		ANEQ- Fco implicado		Nº comp totales/toma		Nº tomas totales/día		Nº espec totales/día	
Suspensión o cambio tratamiento	Temporal	ECOG	1	PROGRESIÓN ENFERMEDAD	No	Fecha dispensación anterior	22/09/2011	Días entre dispensaciones	76
Motivo susp/cambio	A petición de la paciente	EFFECTIVIDAD TRATAMIENTO	Sí						
Ingreso hospital	No	Interrumpe tto		Motivo unidades sobrantes (recuento)		Motivo problemas medicación HS		OBSERVACIONES	
Acude URGENCIA	No	Interrumpe tto							
Unidades consumidas FC		Unidades dispensadas FD	10	Unidades aportadas FA		Unidades día	2	Unidades prescritas FPR (unid/día*días prescritos)	10
								Unidades devueltas Paciwín	0
RAM ENTREVISTA 1		RAM HC 1	Dolor osteomuscular	GRADO RAM 1		ADHERENCIA REGISTRO DISPENSA	100	ADHERENCIA RECUENTO	
RAM ENTREVISTA 2		RAM HC 2		GRADO RAM 2		ADHERENCIA MORISKY-GREEN		ADHERENCIA HAYNES-SACKETT	
RAM ENTREVISTA 3		RAM HC 3		GRADO RAM 3		ADHERENCIA GLOBAL	ADH		
RAM ENTREVISTA 4		RAM HC 4		GRADO RAM 4					
RAM ENTREVISTA 5		RAM HC 5		GRADO RAM 5					
RAM ENTREVISTA 6		RAM HC 6		GRADO RAM 6					

ANEXO IX. BASE DE RECOGIDA DE DATOS. RESULTADOS DE ADHERENCIA



CUESTIONARIOS DE ADHERENCIA

Id: 1 **Paciente:** 12 **Visita:** 1 **PacVisita:** 12.1

MORISKY-GREEN

Olvido tomar medicación: Sí

Hora indicada: Sí

No toma si se encuentra bien: No

No toma si le sienta mal: Sí

HAYNES-SACKETT

Dificultad medicación: Sí

Olvido fin de semana: No

Olvido dosis en última semana: Ninguna (95-100%)

Olvido días desde última visita: 3

ANEXO X. RAM A ANEO RECOGIDAS EN LAS ENTREVISTAS AL PACIENTE

RAM ENTREVISTA	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Astenia	224	13,57%	201	21	2	0	1	84	138	1
Diarrea	189	11,45%	167	19	3	0	0	147	42	0
Síndrome mano-pie	151	9,15%	127	21	3	0	0	147	4	0
Náuseas	86	5,21%	83	3	0	0	0	53	33	0
Sequedad piel	55	3,33%	54	1	0	0	0	49	6	0
Vómitos	50	3,03%	49	1	0	0	0	41	9	0
Mucositis	43	2,60%	39	4	0	0	0	35	8	0
Anorexia	41	2,48%	40	1	0	0	0	18	23	0
Disestesia	36	2,18%	31	5	0	0	0	0	36	0
Erupción exantemática	35	2,12%	30	4	1	0	0	32	3	0
Dolor abdominal	32	1,94%	30	2	0	0	0	16	16	0
Edema palpebral	28	1,70%	28	0	0	0	0	27	1	0
Parestesias	27	1,64	25	2	0	0	0	5	22	0
Flatulencia	26	1,57	26	0	0	0	0	22	4	0
Onicodistrofia	26	1,57	24	2	0	0	1	18	7	0
Sequedad boca	26	1,57	26	0	0	0	0	23	3	0
Trastorno gusto	26	1,57	26	0	0	0	0	14	12	0
Edema	25	1,51	25	0	0	0	0	15	10	0
Estreñimiento	23	1,39	23	0	0	0	0	21	2	0
Neuropatía	21	1,27	20	1	0	0	0	8	13	0
Prurito	21	1,27	21	0	0	0	0	12	9	0
Anemia	20	1,21	14	4	2	0	0	11	9	0
Alopecia	19	1,15	19	0	0	0	0	17	2	0
Hiperpigmentación cutánea	19	1,15	17	2	0	0	0	17	2	0
Calambres musculares	18	1,09	18	0	0	0	0	13	5	0
Dolor osteomuscular	17	1,03	16	1	0	0	0	6	11	0
Neutropenia	17	1,03	7	4	5	1	0	8	9	0
Cefalea	16	0,97	16	0	0	0	0	7	9	0
Ampollas	15	0,91	13	2	0	0	0	14	1	0
Lagrimo	15	0,91	15	0	0	0	0	12	3	0
Mareo	13	0,79	13	0	0	0	0	10	3	0
Pérdida peso	13	0,79	13	0	0	0	0	4	9	0
Dolor	12	0,73	12	0	0	0	0	0	12	0
Distensión abdominal	11	0,67	11	0	0	0	0	6	5	0
Dolor epigástrico	11	0,67	11	0	0	0	0	3	8	0
Hirsutismo	10	0,61	10	0	0	0	0	5	5	0
Trombopenia	10	0,61	7	2	1	0	0	6	4	0
Síntomas gripales	9	0,55	9	0	0	0	0	0	9	0
Eritema	8	0,48	8	0	0	0	0	8	0	0
Irritación ocular	8	0,48	8	0	0	0	0	7	1	0

RAM ENTREVISTA	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Malestar general	8	0,48	6	2	0	0	0	3	5	0
Reflujo gastroesofágico	8	0,48	8	0	0	0	0	7	1	0
Trastorno pigmentación	8	0,48	8	0	0	0	0	6	2	0
Acné	7	0,42	7	0	0	0	0	6	1	0
Aumento peso	7	0,42	6	1	0	0	0	2	5	0
Dolor garganta	7	0,42	4	3	0	0	0	0	7	0
Hipertensión arterial	7	0,42	4	3	0	0	0	5	2	0
Dispepsia	6	0,36	6	0	0	0	0	5	1	0
Hiperbilirrubinemia	6	0,36	5	1	0	0	0	5	1	0
Dolor extremidades	5	0,30	5	0	0	0	0	2	3	0
Hemorragia	5	0,30	5	0	0	0	0	1	4	0
Paroniquia	5	0,30	5	0	0	0	0	5	0	0
Somnolencia	5	0,30	5	0	0	0	0	0	5	0
Alteraciones equilibrio	4	0,24	4	0	0	0	0	1	3	0
Dermatitis	4	0,24	4	0	0	0	0	3	1	0
Disnea	4	0,24	4	0	0	0	0	1	3	0
Fiebre	4	0,24	3	1	0	0	0	0	4	0
Gastroenteritis	4	0,24	3	0	1	0	0	1	3	0
Infección	4	0,24	3	1	0	0	0	0	4	0
Tos	4	0,24	4	0	0	0	0	0	4	0
Trastorno coagulación	4	0,24	2	2	0	0	0	2	2	0
Ansiedad	3	0,18	3	0	0	0	0	0	3	0
Aumento creatinina sérica	3	0,18	3	0	0	0	0	1	2	0
Edema pulmonar	3	0,18	3	0	0	0	0	3	0	0
Hiperglucemia	3	0,18	2	0	1	0	0	0	3	0
Hipotensión	3	0,18	3	0	0	0	0	1	2	0
Leucopenia	3	0,18	2	0	1	0	0	2	1	0
Pérdida visión	3	0,18	3	0	0	0	0	0	3	0
Aftas orales	2	0,12	1	1	0	0	0	2	0	0
Alteraciones lenguaje	2	0,12	2	0	0	0	0	0	2	0
Aumento transaminasas	2	0,12	2	0	0	0	0	2	0	0
Candidiasis	2	0,12	2	0	0	0	0	2	0	0
Depresión	2	0,12	2	0	0	0	0	0	2	0
Disfagia	2	0,12	2	0	0	0	0	0	2	0
Dolor óseo	2	0,12	2	0	0	0	0	1	1	0
Edema periférico	2	0,12	2	0	0	0	0	1	1	0
Escalofríos	2	0,12	2	0	0	0	0	0	2	0
Gastritis	2	0,12	1	1	0	0	0	1	1	0
Hemorroides	2	0,12	2	0	0	0	0	0	2	0
Infección respiratoria	2	0,12	1	1	0	0	0	0	2	0
Insomnio	2	0,12	2	0	0	0	0	0	2	0
Reducción libido	2	0,12	1	1	0	0	0	0	2	0
Ruborización	2	0,12	2	0	0	0	0	1	1	0

RAM ENTREVISTA	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Sequedad ojos	2	0,12	2	0	0	0	0	2	0	0
Trastorno olfato	2	0,12	2	0	0	0	0	1	1	0
Afonía	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Alteraciones conducta	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Ascitis	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Celulitis	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Cólico nefrítico	1	0,06	0	1	0	0	0	0	1	0
Conjuntivitis	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Debilidad	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Descordinación psicomotriz	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Desorientación	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Disfonía	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Dolor ocular	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Hemorragia rectal	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Hipertensión arterial (crisis)	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Hiperuricemia	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Hipoglucemia	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Incontinencia urinaria	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Infección tracto urinario	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Linfocitopenia	1	0,06	0	1	0	0	0	1	0	0
Onicomycosis	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Palidez	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Palpitaciones	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Petequias	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Queratitis	1	0,06	1	0	0	0	0	1	0	0
Rigidez	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Sofocos	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Trastorno visión	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Trombosis venosa profunda	1	0,06	0	1	0	0	0	0	1	0
Vértigo	1	0,06	1	0	0	0	0	0	1	0
Total (N)	1.651	-	1.507	123	20	1	2	1.025	623	1
Total (%)	-	100	91,28	7,45	1,21	0,06	0,12	62,08	37,74	0,06

ANEXO XI. RAM A ANEO RECOGIDAS DE LA HISTORIA CLÍNICA

RAM HC	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Astenia	232	11,63	191	38	3	0	0	85	147	0
Anemia	171	8,58	144	25	2	0	0	62	109	0
Síndrome mano-pie	150	7,52	110	33	7	0	0	138	12	0
Diarrea	144	7,22	112	27	5	0	0	104	39	1
Trombopenia	99	4,96	86	5	5	3	0	55	44	0
Neuropatía	78	3,91	59	19	0	0	0	4	74	0
Hiperbilirrubinemia	65	3,26	39	22	4	0	0	52	13	0
Neutropenia	62	3,11	26	22	10	4	0	24	38	0
Náuseas	56	2,81	49	7	0	0	0	38	18	0
Anorexia	49	2,46	41	8	0	0	0	24	25	0
Estreñimiento	48	2,41	46	1	1	0	0	27	21	0
Erupción exantemática	43	2,16	37	5	1	0	0	31	12	0
Mucositis	40	2,01	35	4	1	0	0	23	17	0
Vómitos	39	1,96	32	6	1	0	0	23	16	0
Aumento transaminasas	38	1,91	31	6	1	0	0	22	16	0
Dolor abdominal	37	1,86	35	2	0	0	0	15	22	0
Dolor osteomuscular	29	1,45	29	0	0	0	0	9	20	0
Edema	27	1,35	25	2	0	0	0	14	13	0
Aumento creatinina sérica	24	1,20	21	3	0	0	0	13	11	0
Hiperglucemia	24	1,20	19	3	2	0	0	2	22	0
Pérdida peso	23	1,15	20	3	0	0	0	10	13	0
Disnea	21	1,05	13	8	0	0	0	7	14	0
Dolor	20	1,00	20	0	0	0	0	0	20	0
Hipopotasemia	17	0,85	14	0	2	1	0	1	16	0
Parestesias	17	0,85	14	3	0	0	0	2	15	0
Conjuntivitis	15	0,75	15	0	0	0	0	2	13	0
Hemorragia rectal	15	0,75	15	0	0	0	0	1	14	0
Cefalea	13	0,65	13	0	0	0	0	2	11	0
Trastorno gusto	13	0,65	13	0	0	0	0	8	5	0
Edema palpebral	12	0,60	12	0	0	0	0	12	0	0
Disfagia	11	0,55	11	0	0	0	0	9	2	0
Disestesia	10	0,50	10	0	0	0	0	0	10	0
Dolor extremidades	10	0,50	9	1	0	0	0	2	8	0
Mareo	10	0,50	10	0	0	0	0	2	8	0
Síntomas gripales	10	0,50	9	1	0	0	0	0	10	0
Dermatitis	9	0,45	8	0	1	0	0	1	8	0
Fiebre	9	0,45	8	1	0	0	0	0	9	0
Hipertensión arterial	9	0,45	3	5	1	0	0	6	3	0
Linfocitopenia	9	0,45	0	7	2	0	0	9	0	0
Disfasia	8	0,40	8	0	0	0	0	1	7	0

RAM HC	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Prurito	8	0,40	7	1	0	0	0	5	3	0
Tos	8	0,40	8	0	0	0	0	0	8	0
Dolor epigástrico	7	0,35	6	1	0	0	0	1	6	0
Hipocalcemia	7	0,35	7	0	0	0	0	2	5	0
Onicodistrofia	7	0,35	6	1	0	0	0	7	0	0
Sequedad piel	7	0,35	7	0	0	0	0	7	0	0
Trastorno coagulación	7	0,35	2	3	2	0	0	7	0	0
Acné	6	0,30	5	1	0	0	0	5	1	0
Dispepsia	6	0,30	6	0	0	0	0	6	0	0
Epistaxis	6	0,30	6	0	0	0	0	1	5	0
Hemorragia	6	0,30	4	2	0	0	0	4	2	0
Infección	6	0,30	5	1	0	0	0	0	6	0
Reflujo gastroesofágico	6	0,30	6	0	0	0	0	5	1	0
Calambres musculares	5	0,25	5	0	0	0	0	3	2	0
Depresión	5	0,25	5	0	0	0	0	0	5	0
Hipertrigliceridemia	5	0,25	3	0	0	2	0	0	5	0
Infección tracto urinario	5	0,25	5	0	0	0	0	0	5	0
Insomnio	5	0,25	5	0	0	0	0	1	4	0
Alteraciones equilibrio	4	0,20	4	0	0	0	0	1	3	0
Distensión abdominal	4	0,20	4	0	0	0	0	3	1	0
Dolor lumbar	4	0,20	4	0	0	0	0	0	4	0
Dolor óseo	4	0,20	4	0	0	0	0	0	4	0
Flatulencia	4	0,20	4	0	0	0	0	3	1	0
Gastritis	4	0,20	3	1	0	0	0	1	3	0
Hiperpigmentación cutánea	4	0,20	4	0	0	0	0	3	1	0
Hiperuricemia	4	0,20	4	0	0	0	0	1	3	0
Malestar general	4	0,20	4	0	0	0	0	0	4	0
Neuropatía periférica	4	0,20	2	1	1	0	0	1	3	0
Reducción concentración	4	0,20	4	0	0	0	0	0	4	0
Alopecia	3	0,15	2	1	0	0	0	2	1	0
Ascitis	3	0,15	2	1	0	0	0	0	3	0
Aumento peso	3	0,15	3	0	0	0	0	1	2	0
Convulsiones	3	0,15	3	0	0	0	0	0	3	0
Dolor garganta	3	0,15	3	0	0	0	0	1	2	0
Otalgia	3	0,15	3	0	0	0	0	0	3	0
Paroniquia	3	0,15	3	0	0	0	0	3	0	0
Pérdida visión	3	0,15	3	0	0	0	0	0	3	0
Rinorrea	3	0,15	3	0	0	0	0	0	3	0
Temblor	3	0,15	3	0	0	0	0	1	2	0
Trombosis venosa profunda	3	0,15	0	3	0	0	0	1	2	0
Alteraciones cognitivas	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Alteraciones conducta	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Ampollas	2	0,10	1	1	0	0	0	2	0	0

RAM HC	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Ataxia	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Candidiasis	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Confusión	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Derrame pericárdico	2	0,10	2	0	0	0	0	2	0	0
Derrame pleural	2	0,10	2	0	0	0	0	2	0	0
Descordinación psicomotriz	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Desorientación	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Dolor cervical	2	0,10	2	0	0	0	0	1	1	0
Dolor torácico	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Eritema	2	0,10	2	0	0	0	0	2	0	0
Gastroenteritis	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Hemiparesia	2	0,10	1	1	0	0	0	0	2	0
Hemoptisis	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Herpes labial	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Hiponatremia	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Hipotensión	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Hipotiroidismo	2	0,10	2	0	0	0	0	2	0	0
Melena	2	0,10	2	0	0	0	0	1	1	0
Queratitis	2	0,10	2	0	0	0	0	1	1	0
Sofocos	2	0,10	2	0	0	0	0	0	2	0
Afasia	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Aftas orales	1	0,05	0	1	0	0	0	1	0	0
Alteraciones lenguaje	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Arritmia cardíaca	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Artritis	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Celulitis	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Dolor macular	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Dolor muscular	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Edema maleolar	1	0,05	1	0	0	0	0	1	0	0
Edema periférico	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Edema pulmonar	1	0,05	0	0	1	0	0	1	0	0
Espasmo muscular	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Ginecomastia	1	0,05	0	1	0	0	0	1	0	0
Gingivitis	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Hematuria	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Hemorragia subconjuntival	1	0,05	1	0	0	0	0	1	0	0
Hepatomegalia	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Hipercalcemia	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Hipertensión arterial (crisis)	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Hipoglucemia	1	0,05	1	0	0	0	0	1	0	0
Ictus	1	0,05	0	1	0	0	0	1	0	0
Infarto agudo de miocardio	1	0,05	0	1	0	0	0	1	0	0
Infección fúngica	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0

RAM HC	N	%	GRADO				CAUSALIDAD			
			1	2	3	4	Def.	Prob.	Pos.	Cond.
Infeccion por virus herpes	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Insuficiencia cardiaca	1	0,05	0	1	0	0	0	0	1	0
Insuficiencia renal	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Irritacion cutanea	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Irritación ocular	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Leucopenia	1	0,05	0	0	1	0	0	1	0	0
Neumonía	1	0,05	0	1	0	0	0	1	0	0
Ototoxicidad	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Palpitaciones	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Petequias	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Sequedad boca	1	0,05	1	0	0	0	0	1	0	0
Sequedad ojos	1	0,05	1	0	0	0	0	1	0	0
Shock septico	1	0,05	0	1	0	0	0	1	0	0
Síndrome confusional	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Síndrome de cushing	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Trastorno pigmentación	1	0,05	1	0	0	0	0	1	0	0
Tromboembolismo pulmonar	1	0,05	0	0	1	0	0	0	1	0
Tromboembolismo venoso	1	0,05	0	1	0	0	0	0	1	0
Vértigo	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Visión borrosa	1	0,05	1	0	0	0	0	0	1	0
Total (N)	1.994	-	1.635	294	55	10	0	943	1.050	1
Total (%)	-	100	82,00	14,74	2,76	0,50	0	47,29	52,66	0,05

ANEXO XII. HERRAMIENTA DEL MODELO PREDICTIVO PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD DE FALTA DE ADHERENCIA A ANEO

MODELO PREDICTIVO DE ADHERENCIA CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES	
Edad	De 46 a 75 años
Convivencia	Acompañado
Nivel de estudios	Estudios universitarios
Diagóstico. Intención de tratamiento	Tumor hematológico
Ingreso hospitalario desde la visita anterior	No
Periodo entre consultas médicas	Más de 60
Comprimidos totales al día	De 1 a 5
Tomas totales al día	1
Primera dispensación con ANEO actual	No
Tiempo desde inicio de tratamiento con ANEO actual	Más de 2 años
Frecuencia de administración de ANEO	De 0 a 6 meses Entre 6 meses y 1 año De 1 a 2 años Más de 2 años
Tipo de tratamiento	
El ANEO se asocia a comida	Sí
Línea de quimioterapia	2
Línea de ANEO	Siguientes
Presencia de RAM	Sí
Máximo grado de RAM	2
PROBABILIDAD DE FALTA DE ADHERENCIA A ANEO	
26%	

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abetz L, Coombs JH, Keininger DL, Earle CC, Wade C, Bury-Maynard D, et al. Development of the cancer therapy satisfaction questionnaire: item generation and content validity testing. *Value Health*. 2005; 8 Suppl 1: S41-53.

Addeo R, Vincenzi B, Riccardi F, Febbraro A, Maiorino L, Incoronato P, et al. Multicenter observational study on adherence and acceptance of lapatinib treatment in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15 suppl): abstr e11102.

Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, Yu O, Fujii M, Chestnut J, et al. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract*. 2012; 8(6): e149-57.

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

Almeida MH, Pagnano KB, Souza H, Miranda ECM y Souza CD. High adherence to tyrosine kinase inhibitors seems to be related to best cytogenetic response in the Hasford lower risk group in chronic myeloid leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010; 116(21): 4477.

Almenar Cubells D, de Asís Silla F, Esteban Benavides M, Jiménez Torres V y Máñez Máñez A. Seguridad del Paciente Oncológico. Visión Interdisciplinar. Madrid: Fundación José Casares Gil; 2010.

Almenar Cubells D. Etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer. En: Complemento al Diploma para obtener el Máster de Oncología Farmacéutica. ADEIT. Fundación Universidad Empresa. Universidad de Valencia; 2012.

Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, et al. Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. En: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria. Áreas 1, 3,5 y 7, Notas farmacoterapéuticas. Madrid: 2006. p. 31-8.

Allen J y Williamson S. Over compliance with capecitabine oral chemotherapy. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36(2): 271-3.

American Society of Clinical Oncology. Increased use of oral chemotherapy drugs spurs increased attention to patient compliance. *J Oncol Pract*. 2008; 4(4): 175-7.

American Society of Consultant Pharmacists. Adult Meducation: improving medication adherence in older adults. 2006 [fecha de acceso 02/08/2015]; Disponible en: http://www.adultmeducation.com/OverviewofMedicationAdherence_4.html.

American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 1172-93.

Anderson KR, Chambers CR, Lam N, Yau PS, Cusano F, Savoie ML, et al. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2014.

Atkins L y Fallowfield L. Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2006; 42(14): 2271-6.

Balmer CM, Valley MW y Lannucci A. Cancer treatment and Chemotherapy. En: Dipiro JT, RL Talbert, GC Yee, et al., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6 ed.: 2005. p. 2279-328.

Banna GL, Collova E, Gebbia V, Lipari H, Giuffrida P, Cavallaro S, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36(8): 595-605.

Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011; 21(1): 10-9.

Barefoot J, Blecher CS y Emery R. Keeping pace with oral chemotherapy. *Oncology Issues*. 2009; (May/June): 36-9.

Bartel SB. Safe practices and financial considerations in using oral chemotherapeutic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(9 Suppl 5): S8-S14.

Barthelemy P, Asmane-De la Porte I, Meyer N, Duclos B, Serra S, Dourthe LM, et al. Adherence and patients' attitudes to oral anticancer drugs: a prospective series of 201 patients focusing on targeted therapies. *Oncology*. 2015; 88(1): 1-8.

Basch E, Iasonos A, Barz A, Culkin A, Kris MG, Artz D, et al. Long-term toxicity monitoring via electronic patient-reported outcomes in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34): 5374-80.

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

Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003; 98(9): 1802-10.

Beney J, Bero LA y Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3): CD000336.

Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible AN, Carter AR, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17): 2094-101.

Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M y Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012; 18(3): 333-42.

Birim O, Kappetein AP y Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28(5): 759-62.

Birner AM, Bedell MK, Avery JT y Ernstoff MS. Program to support safe administration of oral chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2006; 2(1): 5-6.

Blasdel C y Bubalo J. Adherence to oral therapies: Meeting the challenge of new patient care needs. *Oncologyse.com*. 2006; (Abr): 1-4.

Blay JY y Rutkowski P. Adherence to imatinib therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(2): 242-7.

Blondin JM, Abu-Hasaballah KS, Tennen H y Lalla RV. Electronic versus paper diaries: a pilot study of concordance and adherence in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol*. 2010; 2: 29.

Blower P, de Wit R, Goodin S y Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 55(2): 117-42.

Bonafont i Pujol X y Costa i Pagès J. Adherencia al tratamiento farmacológico. En: Departament de Sanitat y Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, Butlletí d'informació terapèutica. Barcelona: 2004. p. 9-14.

Bordonaro S, Romano F, Lanteri E, Cappuccio F, Indorato R, Butera A, et al. Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8: 917-23.

Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magne N, Merrouche Y, et al. Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey. *Ann Oncol*. 2014; 25(2): 500-4.

- Branford S. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 105-10.
- Branford S, Yeung DT, Prime JA, Choi SY, Bang JH, Park JE, et al. BCR-ABL1 doubling times more reliably assess the dynamics of CML relapse compared with the BCR-ABL1 fold rise: implications for monitoring and management. *Blood*. 2012; 119(18): 4264-71.
- Breccia M, Frustaci AM, Cannella L, Stefanizzi C, Latagliata R, Cartoni C, et al. Comorbidities and FLT3-ITD abnormalities as independent prognostic indicators of survival in elderly acute myeloid leukaemia patients. *Hematol Oncol*. 2009; 27(3): 148-53.
- Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica*. 2011; 96(10): 1457-61.
- Breccia M, Efficace F y Alimena G. Adherence to treatment is a complex and multifaceted issue that can substantially alter the outcome of chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2012; 36(7): 804-5.
- Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nole F, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 92(3): 265-72.
- Cavalli-Bjorkman N. Implications of patients' socioeconomic status - what oncologists should be aware of. *Acta Oncol*. 2014; 53(2): 161-3.
- Claxton AJ, Cramer J y Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8): 1296-310.
- Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol*. 2012; 23(4): 882-90.
- Colomer R, Alba E, Gonzalez-Martin A, Paz-Ares L, Martin M, Llombart A, et al. Treatment of cancer with oral drugs: a position statement by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Ann Oncol*. 2010; 21(2): 195-8.
- Comisión de Salud Pública. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia sanitaria específica: agentes citostáticos. 2003 [fecha de acceso 05/04/2014]; Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>.
- Conde-Estevez D, Salas E y Albanell J. Survey of oral chemotherapy safety and adherence practices of hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(6): 1236-44.
- Connor J, Rafter N y Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2004; 82(12): 935-9.
- Consejería de Salud de La Rioja. Resolución nº 379, de 8 de septiembre de 2010, del Consejero de Salud, por la que se incluyen determinados medicamentos en la dispensación hospitalaria. 2010 [fecha de acceso 02/10/2011]; Disponible en: <http://www.larioja.org/npRioja/default/defaultpage.jsp?idtab=809406&modelo=NA&norma=1359>.
- Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. Programa de atención al mayor polimedocado para la mejora en la utilización de los medicamentos. 2006 [fecha de acceso 08/04/2014]; Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142329235566&language=es&pagename=PMAY%2FPAGE%2FPAY_pintarContenidoFinal.
- Conselleria de Salut i Consum. Guía de recomendaciones para la atención de los pacientes polimedocados (GRAPP). Palma: Govern de les Illes Balears; 2010.

Conthe P y Márquez Contreras E. Documento de consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. 2012 [fecha de acceso 02/04/2014]; Disponible en: http://www.enfermeriacantabria.com/web_enfermeriacantabria/docs/documento_consenso_2.pdf.

Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M y Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009; 23(9): 1537-44.

Cortis JD y Lacey AE. Measuring the quality and quantity of information-giving to in-patients. *J Adv Nurs*. 1996; 24(4): 674-81.

Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11(1): 44-7.

Crippa Marques PA y Geraldo Pierin AM. Factors that affect cancer patient compliance to oral antineoplastic therapy. *Acta Paul Enferm*. 2008; 21(2): 323-9.

Chabrier M, Bezy O, Mouret MA, Bay JO y Jalenques I. Impact de la dépression sur l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux. *Bull Cancer*. 2013; 100(10): 1017-22.

Chan A, Leow YC y Sim MH. Patients' perspectives and safe handling of oral anticancer drugs at an Asian cancer center. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15(3): 161-5.

Chau I, Legge S y Fumoleau P. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs*. 2004; 8 Suppl 1: S41-53.

Chen TC, Chen LC, Huang YB y Chang CS. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36(1): 172-81.

Christiansen N, Taylor KM y Duggan C. Oral chemotherapy in paediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents. *Pharm World Sci*. 2008; 30(5): 550-5.

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

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

Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, Rouvet J, Jardin F, Bubenheim M, et al. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(2): 152-6.

Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(6): 481-96.

de Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, Lorand-Metze I y de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta Haematol*. 2013; 130(1): 16-22.

De Benito E. El coste de saltarse la medicación. *El País*. 17/02/2014 [fecha de acceso 20/02/2014]; Disponible en: http://sociedad.elpais.com/sociedad/2014/02/17/actualidad/1392668520_994434.html.

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

DeMario MD y Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol*. 1998; 16(7): 2557-67.

Diamond F. The cancer pill not taken costs insurers in long run. *Manag Care*. 2012; 21(12): 20-3, 8.

DiMatteo MR, Lepper HS y Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000; 160(14): 2101-7.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Resolución 14/03, de 30 de diciembre, por la que se establecen los procedimientos para el seguimiento y control del Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la red sanitaria de utilización pública de la Comunidad de Madrid. 2003.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Resolución 213/08, de 9 de abril, por la que se incluyen determinados medicamentos en el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid. 2008.

Doggrell SA. Adherence to oral endocrine treatments in women with breast cancer: can it be improved? *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 129(2): 299-308.

Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, Huskamp HA y Keating NL. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014; 32(4): 306-11.

Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia M, et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer.* 2012; 107(6): 904-9.

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

Elwyn G, Edwards A y Britten N. What information do patients need about medicines? "Doing prescribing": how doctors can be more effective. *BMJ.* 2003; 327(7419): 864-7.

Ergolin MJ. Promises and pitfalls of oral cancer chemotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009; 7(2): S8-10.

Escalada P y Griffiths P. Do people with cancer comply with oral chemotherapy treatments? *Br J Community Nurs.* 2006; 11(12): 532-6.

Faithfull S y Deery P. Implementation of capecitabine (Xeloda) into a cancer centre: UK experience. *Eur J Oncol Nurs.* 2004; 8 Suppl 1: S54-62.

Fallowfield L, Atkins L, Catt S, Cox A, Coxon C, Langridge C, et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17(2): 205-10.

Feng W, Henk H, Thomas S, Baladi J, Hatfield A, Goldberg GA, et al. Compliance and persistency with imatinib. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18S): 6038.

Figueiredo Junior AG y Forones NM. Study on adherence to capecitabine among patients with colorectal cancer and metastatic breast cancer. *Arq Gastroenterol.* 2014; 51(3): 186-91.

Findlay M, von Minckwitz G y Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol.* 2008; 19(2): 212-22.

Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer.* 2012; 107(8): 1249-56.

Fontanals Martínez S, Creus Baró N, Martín Conde M, Ribas Salas J y March Pujol M. Adherencia al tratamiento quimioterápico oral. *Aten Farm.* 2011; 13(1): 24-33.

Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2011; 86(6): 471-4.

Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coombs J, Simmons J, Guilhot F, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2012; 36(7): 817-25.

Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B y Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(7): 657-64.

Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferrau F, Tralongo P, et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013; 14(4): 390-8.

Given BA, Spoelstra SL y Grant M. The challenges of oral agents as antineoplastic treatments. *Semin Oncol Nurs.* 2011; 27(2): 93-103.

González Barón M, Lacasta MA y Ordóñez A. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2006.

Gonzalez Rosa V, Gutierrez Nicolas F, Gavira Moreno R, Vina Romero MM, Moreno Carvajal MT y Gazquez Perez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp.* 2013; 37(6): 434-40.

Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract.* 2011; 7(1): 7-12.

Gramage Caro T, Delgado Silveira E, Rodríguez Sagrado MA, Crespillo Romeo F, Sánchez Cuervo M y Bermejo Vicedo T. Adherencia al tratamiento con inhibidores de tirosinquinasa de administración oral. 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012; Bilbao.

Gramage Caro T, Bermejo Vicedo T, Benedí González J y Delgado Silveira E. Adherence to capecitabine chemotherapy. *Eur J Oncol Pharm.* 2014; 8(3): 19-21.

Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2011; 26(10): 1175-82.

Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P y Mittal S. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns.* 2005; 59(1): 97-102.

Guerin A, Chen L, Dea K, Wu EQ y Goldberg SL. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(7): 1345-52.

Guth U, Myrick ME, Kilic N, Eppenberger-Castori S y Schmid SM. Compliance and persistence of endocrine adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131(2): 491-9.

Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC y Miller LA. Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014; 20(6): 603-10.

Halfdanarson TR y Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. *Curr Oncol Rep.* 2010; 12(4): 247-52.

Halpern R, Barghout V y Zarotsky VW, D.E. Cost and utilization associated with imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Outcomes Manage.* 2009; 16: 215-23.

Hartigan K. Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2003; 7(6 Suppl): 21-4.

Hatoum HT, Lin SJ, Sasane M y Trent JC. Effectiveness of adjuvant imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: results of a population-based, matched-cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(5): 805-14.

- Hauber AB, Gonzalez JM, Coombs J, Sirulnik A, Palacios D y Scherzer N. Patient preferences for reducing toxicities of treatments for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 307-14.
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX y Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD000011.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP y Yao X. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. Oxford: 2008.
- Henin E, Tod M, Trillet-Lenoir V, Rioufol C, Tranchand B y Girard P. Pharmacokinetically based estimation of patient compliance with oral anticancer chemotherapies: in silico evaluation. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(6): 359-69.
- Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28(27): 4120-8.
- Hess LM, Raebel MA, Conner DA y Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(7-8): 1280-88.
- Hirji I, Gupta S, Goren A, Chirovsky DR, Moadel AB, Olavarria E, et al. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 167.
- Hohneker J, Shah-Mehta S y Brandt PS. Perspectives on adherence and persistence with oral medications for cancer treatment. *J Oncol Pract*. 2011; 7(1): 65-7.
- Huiart L, Bardou VJ y Giorgi R. [The importance of adherence to oral therapies in the field of oncology: the example of breast cancer]. *Bull Cancer*. 2013; 100(10): 1007-15.
- Ibarra Barrueta O. Aspectos metodológicos de la adherencia terapéutica. IV Jornada de Excelencia en Farmacia Hospitalaria: La adherencia, nuevo paradigma en la relación farmacéutico-paciente.; 2014; Madrid.
- Insa A. Módulo III. Uso racional de la terapia antineoplásica. Unidad 01. Bases de la terapéutica antineoplásica. En: *Diploma en Oncología Farmacéutica*. 9 ed.: ADEIT Fundación Universidad Empresa. Universidad de Valencia; 2009.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos de España. Lista de medicamentos de alto riesgo. 2012 [fecha de actualización Sept 2012; fecha de acceso 10/05/2014]; Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf>.
- Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM y Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2012; 87(7): 687-91.
- Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, Schulmeister L, Esper P, Lefebvre KB, et al. Revisions to the 2009 american society of clinical oncology/oncology nursing society chemotherapy administration safety standards: expanding the scope to include inpatient settings. *J Oncol Pract*. 2012; 8(1): 2-6.
- Jeanneret LA, Schneider MP, Troxler S, Bugnon O y Luthi F. Adhésion thérapeutique aux traitements oncologiques oraux et prise en charge interdisciplinaire. *Rev Med Suisse*. 2011; 7(296): 1154-8, 60.
- Jiménez Torres NV, Romero Crespo I, Ballester Solaz M, Albert Marí A y Jiménez Arenas V. Interacción de los antineoplásicos orales con los alimentos: revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2009; 24(3): 260-72.
- John V, Mashru S y Lichtman S. Pharmacological factors influencing anticancer drug selection in the elderly. *Drugs Aging*. 2003; 20(10): 737-59.
- Jonsson S, Olsson B, Soderberg J y Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia--a single-center observational study. *Ann Hematol*. 2012; 91(5): 679-85.

Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ, Sit L, Barz A, Kris MG, et al. Feasibility of long-term patient self-reporting of toxicities from home via the Internet during routine chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013; 31(20): 2580-5.

Kartashov A, Delea TE y Sharma PP. Retrospective study of predictors and consequences of nonadherence with lapatinib (LAP) in women with metastatic breast cancer (MBC) who were previously treated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 30, 2012 2012; 30(15 suppl): abstr e11067.

Keely JL. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med*. 2002; 136(1): 79-85.

Kelly A y Agius CR. Improving adherence to endocrine therapies: the role of advanced practice nurses. *Oncology (Williston Park)*. 2006; 20(10 Suppl Nurse Ed): 50-4; discussion 5.

Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E y Pegus C. Oral chemotherapy program improves adherence and reduces medication wastage and hospital admissions. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(5): 618-25.

Klein CE, Kastrissios H, Miller AA, Hollis D, Yu D, Rosner GL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and adherence to oral topotecan in myelodysplastic syndromes: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006; 57(2): 199-206.

Kokudo N, Nakajima J, Hatano E y Numata K. Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: practical use of sorafenib (Nexavar(R)). *Clin Drug Investig*. 2012; 32 Suppl 2: 25-35.

Komatsu H, Yagasaki K y Yoshimura K. Current nursing practice for patients on oral chemotherapy: a multicenter survey in Japan. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 259.

Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J y Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1): 100-8.

Krolop L. Enhancing adherence to oral anticancer medication. *Eur J Oncol Pharm*. 2014; 8(4): 24-8.

Krueger KP, Felkey BG y Berger BA. Improving adherence and persistence: a review and assessment of interventions and description of steps toward a national adherence initiative. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2003; 43(6): 668-78; quiz 78-9.

Landis JR y Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33(1): 159-74.

Larsen ME, Farmer A, Weaver A, Young A y Tarassenko L. Mobile health for drug dose optimisation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 2011: 1540-3.

Lichtman SM. Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. *Cancer Control*. 2003; 10(6): 445-53.

Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol*. 2004; 31(2): 160-74.

Liekens S, Hulshagen L, Dethier M, Laekeman G y Foulon V. [Adherence to chronic medication: also a frequent problem in Belgium!]. *J Pharm Belg*. 2013; (4): 18-27.

Liu G, Franssen E, Fitch MI y Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15(1): 110-5.

Lohr LK. An overview of newer non-hormonal oral chemotherapy agents. *Fairview Specialty Pharmacy Insights*. 2011 [fecha de acceso 05/05/2014]; Disponible en: http://www.fairview.org/fv/groups/internet/documents/web_content/s_062267.pdf.

Lonardi S, Bortolami A, Stefani M y Monfardini S. Oral anticancer drugs in the elderly: an overview. *Drugs Aging*. 2007; 24(5): 395-410.

Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V y Siu LL. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007; 16(4): 380-6.

- Madurga M y Soucheiron C. Buenas prácticas de farmacovigilancia: una propuesta. En: IFAS G, Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: 1998. p. 113-30.
- Maloney KW y Kagan SH. Adherence and oral agents with older patients. *Semin Oncol Nurs*. 2011; 27(2): 154-60.
- Mallick R, Cai J y Wogen J. Predictors of non-adherence to systemic oral therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(12): 1701-8.
- Mancini J, Simeoni MC, Parola N, Clement A, Vey N, Sirvent N, et al. Adherence to leukemia maintenance therapy: a comparative study among children, adolescents, and adults. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29(5): 428-39.
- Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2381-8.
- Mathes T, Antoine SL, Pieper D y Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014a; 40(1): 102-8.
- Mathes T, Jaschinski T y Pieper D. Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Health*. 2014b; 72(1): 37.
- Mathes T, Pieper D, Antoine SL y Eikermann M. Adherence influencing factors in patients taking oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Epidemiol*. 2014c; 38(3): 214-26.
- Maurice A, Howell A, Evans DG, O'Neil AC y Scobie S. Predicting compliance in a breast cancer prevention trial. *Breast J*. 2006; 12(5): 446-50.
- Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumer ST, Burstein HJ, et al. Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117(3): 615-23.
- Mazzeo F, Duck L, Joosens E, Dirix L, Focan C, Forget F, et al. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study. *Anticancer Res*. 2011; 31(4): 1407-9.
- McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2008; 99(11): 1763-8.
- McPherson CJ, Higginson IJ y Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med*. 2001; 23(3): 227-34.
- Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gillis CR, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. *BMJ*. 1996; 313(7059): 724-6.
- Mills ME y Sullivan K. Patients with operable oesophageal cancer: their experience of information-giving in a regional thoracic unit. *J Clin Nurs*. 2000; 9(2): 236-46.
- Moon JH, Sohn SK, Kim SN, Park SY, Yoon SS, Kim IH, et al. Patient counseling program to improve the compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia patients. *Med Oncol*. 2012; 29(2): 1179-85.
- Moore S. Nonadherence in patients with breast cancer receiving oral therapies. *Clin J Oncol Nurs*. 2010; 14(1): 41-7.
- Morisky DE, Green LW y Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24(1): 67-74.
- Morrell RM, Tooze JA, Harmon MS, Carter AF, DeTroye AT y Lesser GJ. An automated system for detecting nonadherence in laboratory testing and monitoring for myelosuppression in patients receiving self-administered oral chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2013; 9(5): e268-71.

Moya Gil M, Moya Gil A, Porta Oltra B, Climente Martí M, Hernández Griso M y Guglieri López B. Adherencia al tratamiento antineoplásico y de soporte en pacientes oncohematológicos. Primer Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica; 2013; Toledo.

Moynihan C, Norman AR, Barbachano Y, Burchell L, Huddart R, Dearnaley DP, et al. Prospective study of factors predicting adherence to medical advice in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(13): 2144-50.

Muñoz García M. Criterios STOPP/START versus criterios de BEERS, aplicación en diferentes unidades de hospitalización [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2009 [fecha de acceso 20/02/2012]; Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines Adherence. Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. 2009 [fecha de acceso 20/04/2014]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76>.

Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D y Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130(2): 681-9.

Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(18): 2534-42.

Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 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*. 2013; 9(2 Suppl): 5s-13s.

Nguyen KS, Sanford RA, Huberman MS, Goldstein MA, McDonald DM, Farquhar M, et al. Patterns of care for non-small-cell lung cancer at an academic institution affiliated with a national cancer institute-designated cancer center. *J Oncol Pract*. 2012; 8(1): 57-62.

Nilsson JL, Andersson K, Bergkvist A, Bjorkman I, Brismar A y Moen J. Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006; 15(3): 235-7.

Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22): 5401-11.

Nogués Solán X, sorli Redó ML y Villar García J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna (Madrid)*. 2007; 24(3): 138-41.

Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. London: 2009.

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994-1004.

O'Neill VJ y Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002; 87(9): 933-7.

Oakley C, Lennan E, Roe H, Craven O, Harrold K y Vidall C. Safe practice and nursing care of patients receiving oral anti-cancer medicines: a position statement from UKONS. *Ecancermedalscience*. 2010; 4: 177.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649-55.

Olivera-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Pineiro-Corrales G y Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014; 38(6): 475-81.

Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004.

Orueta Sánchez R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2005; 29(2): 40-8.

Osterberg L y Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5): 487-97.

Palmieri FM y Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2007; 23(4 Suppl 2): S17-22.

Palop Larrea V y Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2004; 28(5): 113-20.

Partridge AH, Avorn J, Wang PS y Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(9): 652-61.

Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, Grenier D, Perez E, et al. 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*. 2010; 28(14): 2418-22.

Patel K, Foster NR, Farrell A, Le-Lindqwister NA, Mathew J, Costello B, et al. 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*. 2013; 28(4): 770-6.

Pérez Feliu A, Marco Garbayo JL, Blasco Segura P, Pérez Castelló I y Peiró Barber E. Adherence to treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Clin Pharm*. 2013; 15(6): 390-6.

Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schonemann K, Sandberg E, et al. 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*. 2006; 42(16): 2738-43.

Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquín JP, Guastalla JP y Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010; 20(4): 520-7.

Rego MN, Metze K y Lorand-Metze I. Low educational level but not low income impairs the achievement of cytogenetic remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70(5): 322-5.

Ribeol-Sánchez A, Escudero-Vilaplana V, González-Haba E, Sánchez-Fresneda MN, Herranz-Alonso A y Sanjurjo-Sáez M. Programa integral de atención farmacéutica al paciente en tratamiento con antineoplásicos orales. *Farmacéutico Hospitales*. 2013; 202: 5-13.

Rigueira García AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España? *Aten Primaria*. 2001; 27(8): 559-68.

Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A y Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008; 40(8): 413-7.

Ruddy K, Mayer E y Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1): 56-66.

Ruddy KJ, Pitcher BN, Archer LE, Cohen HJ, Winer EP, Hudis CA, et al. Persistence, adherence, and toxicity with oral CMF in older women with early-stage breast cancer (Adherence Companion Study 60104 for CALGB 49907). *Ann Oncol*. 2012; 23(12): 3075-81.

Sadahiro S, Makuuchi H, Suzuki T, Tokunaga N, Ishizu K y Tajima T. A novel weekday-on/weekend-off UFT schedule. *Oncology (Williston Park)*. 2000; 14(10 Suppl 9): 87-90.

Salinas P. Fármacos antineoplásicos. En: Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 973-96.

San Jose Ruiz B, Gil Lemus MA y Figuero Echeverria MP. Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2015; 39(1): 13-22.

Sánchez Cuervo M. Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.

Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC y Costantini A. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56813.

Saratsiotou I, Kordoni M, Bakogiannis C, Livadarou E, Skarlos D, Kosmidis PA, et al. Treatment adherence of cancer patients to orally administered chemotherapy: insights from a Greek study using a self-reported questionnaire. *J Oncol Pharm Pract*. 2011; 17(4): 304-11.

Simchowit B, Shiman L, Spencer J, Brouillard D, Gross A, Connor M, et al. Perceptions and experiences of patients receiving oral chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2010; 14(4): 447-53.

Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 2011; 19(7): 1009-18.

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: Información al paciente, conciliación, revisión y adherencia. Madrid: SEFAP; 2012.

Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2014. 2014 [fecha de acceso 05/05/2014]; Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.

Sotoca-Momblona JM y Codina-Jané C. Cómo mejorar la adherencia al tratamiento. *JANO*. 2006; 1605: 39-40.

Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. *Cancer Nurs*. 2013; 36(1): 18-28.

St Charles M, V.K. B, Hornyak E, Coombs J, Blanchette CM y DeAngelo DJ. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114: 5164.

Streeter SB, Schwartzberg L, Husain N y Johnsrud M. Patient and plan characteristics affecting abandonment of oral oncolytic prescriptions. *Am J Manag Care*. 2011; 17 Suppl 5 Developing: SP38-44.

Thivat E, Van Praagh I, Belliere A, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Durando X, et al. Adherence with oral oncologic treatment in cancer patients: interest of an adherence score of all dosing errors. *Oncology*. 2013; 84(2): 67-74.

Timmers L, Boons CC, Kropff F, van de Ven PM, Swart EL, Smit EF, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol*. 2014; 53(2): 259-67.

Timmers L, Boons CC, Moes-Ten Hove J, Smit EF, van de Ven PM, Aerts JG, et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141(8): 1481-91.

Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorro D y Mullins CD. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014; 20(10): 1006-15.

- Tsang J, Rudychev I y Pescatore S. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *J Clin Oncol*. 2006; 24: 6119 [Meeting abstract].
- Tschida SJ, Aslam S, L.S. L, Khan TT, Shrank WH, Bhattarai GR, et al. Outcomes of a specialtypharmacy program for oral oncology medications. *Am J Pharm Benefits*. 2012; 4(4): 165-74.
- Val Jiménez A, Amorós G, Martínez P, Fernández ML y León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria* 1992; 10: 767-70.
- van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R y Bensing J. Furthering patient adherence: a position paper of the international expert forum on patient adherence based on an internet forum discussion. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8: 47.
- Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D y Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(6): 610-21.
- Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C y Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol*. 1993; 11(6): 1189-97.
- Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ*. 2007; 334(7590): 407.
- Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008a; 6 Suppl 3: S1-14.
- Weingart SN, Hamrick HE, Tutkus S, Carbo A, Sands DZ, Tess A, et al. Medication safety messages for patients via the web portal: the MedCheck intervention. *Int J Med Inform*. 2008b; 77(3): 161-8.
- Weingart SN, Toro J, Spencer J, Duncombe D, Gross A, Bartel S, et al. Medication errors involving oral chemotherapy. *Cancer*. 2010; 116(10): 2455-64.
- Weingart SN, Li JW, Zhu J, Morway L, Stuver SO, Shulman LN, et al. US Cancer Center Implementation of ASCO/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. *J Oncol Pract*. 2012; 8(1): 7-12.
- Winn RJ. NCCN guidelines development: Some lessons learned. *Cancer Control*. 2001; 8(6 Suppl 2): 11-4.
- Winterhalder R, Hoesli P, Delmore G, Pederiva S, Bressoud A, Hermann F, et al. Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis. *Oncology*. 2011; 80(1-2): 29-33.
- Wolf MS, Davis TC, Shrank W, Rapp DN, Bass PF, Connor UM, et al. To err is human: patient misinterpretations of prescription drug label instructions. *Patient Educ Couns*. 2007; 67(3): 293-300.
- Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Bollu VK, Guo A y Griffin JD. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2010a; 26(12): 2861-9.
- Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin*. 2010b; 26(1): 61-9.
- Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S y Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15(9): 728-40.
- Yood MU, Oliveria SA, Hirji I, Cziraky M y Davis C. Adherence to treatment in patients with chronic myelogenous leukemia during a 10-year time period: a medical record review. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010; 116(21): 1235.

Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M y Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(2): 213-9.

Zahrina AK, Norsa'adah B, Hassan NB, Norazwany Y, Norhayati I, Roslan MH, et al. Adherence to capecitabine treatment and contributing factors among cancer patients in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(21): 9225-32.

Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(3): 431-6.

