

PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DEL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

1. INTRODUCCIÓN

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico representa un problema importante de salud pública, en especial en las enfermedades crónicas, ya que disminuye los resultados en salud atenuando el beneficio clínico, aumentando los costes sanitarios e impactando de forma negativa en la calidad de vida del paciente. Por tanto, tiene consecuencias clínicas, económicas y sociales importantes. Es un hecho que el incumplimiento afecta a la efectividad de los tratamientos, disminuyendo la probabilidad de éxito terapéutico, lo que puede propiciar un aumento de dosis o cambios a tratamientos más agresivos, de forma que se incrementan los riesgos y los costes.

Según el informe de la OMS, en los países desarrollados, la adherencia a largo plazo en la población general es de alrededor del 50%, varía en función de la patología crónica, y resulta menor en los países en desarrollo. Diversos trabajos han estudiado la adherencia en pacientes ancianos polimedicados y enfermedades crónicas, como la hipertensión, diabetes o VIH entre otras, identificando factores de incumplimiento y desarrollando estrategias para mejorarla.

En los últimos años se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Se dispone de un amplio arsenal terapéutico que ha permitido que los pacientes cada vez vivan más tiempo con una aceptable calidad de vida convirtiéndose, en muchos casos, en una enfermedad crónica. El incremento de la disponibilidad de quimioterapia oral es uno de los factores que ha contribuido a la

mejora de la calidad de vida de estos pacientes (Parsad et al., 2007). En la última década, el 25% de los medicamentos antineoplásicos se administran por vía oral, porcentaje que va en aumento (Weingart et al., 2008). La quimioterapia oral aporta comodidad, evita las complicaciones de la vía intravenosa y responsabiliza al paciente de su propia terapia. No obstante, uno de los principales inconvenientes es que la administración del fármaco por vía oral depende del paciente o cuidador, lo que puede traducirse en una falta de adherencia al tratamiento.

En los pacientes con cáncer no existe mucha bibliografía disponible y existe la creencia o la percepción de que este tipo de pacientes son más adherentes, pero no ha sido demostrada y la literatura resulta controvertida al respecto. Además, existe gran heterogeneidad en los trabajos publicados donde la adherencia con antineoplásicos orales oscila entre tasas menores al 20 y el 100% en función de los fármacos implicados y los métodos de medida utilizados (Partridge et al., 2002; Barillet et al., 2015), con una tasa media de adherencia del 75-79% (Ruddy et al., 2009).

La falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta, en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Además, la falta de adherencia se ha asociado a un aumento de los costes sanitarios en términos de consultas e ingresos hospitalarios, como en otras patologías (Dezzi CM, 2000).

Las patologías que cuentan con el mayor número de trabajos publicados son aquellas en las que bien los agentes quimioterápicos utilizados son fácilmente monitorizables, bien se dispone de un parámetro objetivable con el que relacionar la respuesta al tratamiento.

En oncohematología el fármaco cuya adherencia se ha estudiado más es el imatinib (Marin et al., 2010). También los tratamientos con amplia experiencia de uso,



como la hormonoterapia en el cáncer de mama, cuentan con un gran número de publicaciones que estudian las consecuencias de la falta de adherencia en la enfermedad.



2. CONCEPTO DE ADHERENCIA

La adherencia es un concepto complejo que va más allá del cumplimiento terapéutico en el cual se considera a la persona como paciente y mera ejecutora. En este sentido, Haynes (1979) definió el término cumplimiento terapéutico como la “medida en que el comportamiento de la persona coincide con las instrucciones médicas que se le han proporcionado”. En la adherencia, sin embargo, se asume una concepción biopsicosocial de la salud y la enfermedad, definiéndola como una actitud del paciente que refleja un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico, con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico, de manera que suponga una incorporación del tratamiento en la vida de una manera activa (Metha et al., 1997). No ha habido acuerdo en la literatura sobre el término que debe utilizarse y de hecho en muchas ocasiones se utilizan indistintamente los términos cumplimiento y adherencia. En lo que sí que hay acuerdo es en que se trata de una conducta compleja que se desarrolla en la interacción del paciente y de los agentes de salud (Amigo et al., 1998).

La adherencia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación a la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones del profesional sanitario”

Otro término que también podemos encontrar en la bibliografía es el de “persistencia” que tiene que ver con la duración del tratamiento, desde su inicio hasta la última dosis, previa a la interrupción.

La falta de adherencia puede ser intencionada o no intencionada y según sea el tipo las estrategias planteadas para mejorar la adherencia van a ser diferentes. Se puede hablar de «adherencia cuantitativa» para referirse a la cantidad de fármaco

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

que toma el paciente respecto a la teórica prescrita o «adherencia cualitativa» cuando se valora la calidad de la toma, es decir, la frecuencia de administración adecuada, restricciones alimentarias, etc.

3. MÉTODOS PARA MEDIR LA ADHERENCIA

La valoración de la adherencia, generalmente, consiste en establecer la proporción de pacientes con adherencia predefinida que habitualmente se sitúa en el 80% o 90%.

El método ideal de estimación de la adherencia debería ser sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, capaz de detectar cambios de adherencia en el tiempo y aplicable en diferentes situaciones, además de rápido y económico. Sin embargo, no existe método de medida ni definición consensuada de adherencia, incluso para un mismo método de evaluación, lo que dificulta la interpretación de los datos y representa una gran limitación para la comparación entre los estudios (Barillet et al., 2015).

Tradicionalmente, los métodos para la valoración de la adherencia se han clasificado como directos e indirectos:

MÉTODOS DIRECTOS:

- Determinación de concentraciones de fármacos en fluidos biológicos como sangre u orina.
- Medición de los resultados clínicos obtenidos (si se alcanzan los resultados clínicos esperados se supone que hay buena adherencia, por ejemplo, carga viral del VIH indetectable).

MÉTODOS INDIRECTOS:

- Valoración del profesional sanitario

Se trata de la valoración de la adherencia de forma directa y subjetiva por parte de los profesionales sanitarios. Según diferentes experiencias publicadas este método tiende a sobreestimar notablemente la adherencia de los pacientes cuando ésta se compara con otros métodos. El principal problema derivado de esta sobreestimación es que no se identifica a muchos pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta.

- Sistemas de control electrónico

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases medication event monitoring system (MEMS) o electronic drug monitors (EDM) son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. Esos datos son procesados posteriormente. Se trata del método más objetivo y fiable, teniendo una alta correlación con la efectividad del tratamiento. Han servido como referencia en algunas publicaciones para establecer la validez de otros métodos. Son métodos de alto coste económico y su utilidad ha sido cuestionada porque estos dispositivos sólo son aplicables a determinados envases, exigen una disposición favorable del paciente, pueden ser manipulados, y, en un sentido estricto, la apertura del envase no implica necesariamente la toma de la medicación, ni puede excluirse la toma a pesar de no quedar registrada en el dispositivo. En cualquier caso, el hecho mismo de aceptar el dispositivo y la presencia continua de un sistema de registro, deben ser considerados como un posible sesgo a la hora de valorar la adherencia. Una de las ventajas de los dispositivos electrónicos es la posibilidad de conocer el patrón de adherencia individual y aspectos concretos de la toma de la

medicación, como es la adherencia al horario, dato imposible de calcular con otros métodos.

- **Registros de dispensación**

Es un método que parte de la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. En pacientes con tratamiento antirretroviral para el VIH se ha visto una buena correlación con los resultados virológicos y aceptable especificidad y sensibilidad. Exige que la dispensación se realice de forma centralizada. Su principal limitación es asumir que la medicación que retira el paciente se la toma correctamente. Este método sobreestima la adherencia puesto que hay una tendencia a acumular medicación, aunque no se precise.

Puede calcularse la adherencia en función de los días de retraso, o del número de unidades galénicas dispensadas, y hacerlo de modo global, o por cada medicamento, existiendo diferencias entre unas aproximaciones y otras.

Para simplificar, con los registros de dispensación se calcula el porcentaje de adherencia o “tasa de posesión de la medicación” o “porcentaje de adherencia, utilizando las fechas de dispensación. Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación tal y como se indica en la fórmula siguiente: porcentaje (%) de tasa de posesión de la medicación = número de unidades totales dispensadas/número de unidades totales teóricas prescritas en ese intervalo de tiempo × 100.

Se recomienda estudiar, como mínimo, períodos de tres meses en fases iniciales del tratamiento y de seis meses en fases más avanzadas.

- Recuento de medicación sobrante

Supone contar la medicación sobrante que trae el paciente. Se trata de un método poco costoso, permite una medida cuantitativa, es objetivo y relativamente poco sofisticado. Requiere de la colaboración del paciente y aportar la medicación es molesto y aparatoso para el paciente, y recontarla resulta complejo para los profesionales sanitarios, por requerir tiempo y personal. Además, esta medida es fácilmente manipulable y más cuando se solicita a los pacientes que colaboren aportando la medicación sobrante para proceder a su recuento o se realizan recuentos por sorpresa.

Aunque el recuento de medicación produce una sobreestimación de la adherencia cuando se ha comparado con el sistema MEMS o incluso combinándolo con los registros del Servicio de Farmacia, es un método que por sus características se ha usado frecuentemente como patrón.

- Cuestionarios» o la adherencia autorreferida por el paciente

El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de adherencia. Es un sistema que requiere pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro. Los cuestionarios pueden contener preguntas referentes al número de tomas olvidadas y otras relacionadas con la calidad de la toma. Las principales limitaciones son la subjetividad, el sesgo de memoria (por ello solo mide la adherencia en un período de tiempo corto, no más de 30 días) y el sesgo de respuesta (pues el paciente tiende a responder lo que se espera de él), así como la falta de habilidades de comunicación de los entrevistadores o un bajo nivel de alfabetización del paciente. Otra de sus limitaciones es que no detecta la adherencia no intencionada, es decir, los olvidos no conscientes.

A pesar de todo ello, es uno de los métodos más utilizados, pero existe una amplia variedad de cuestionarios que presentan una gran heterogeneidad. Por ello, interesa que el cuestionario seleccionado esté validado en la población y la patología que se va a estudiar.

Los cuestionarios se clasifican como:

- tipo Morisky-Green: La adherencia es una variable dicotómica y el paciente se considera adherente o no.
- tipo dosis omitidas: Intentan conocer el número de dosis no tomadas.
- mixtos: Intentan recoger los dos tipos de información de los cuestionarios anteriores.

Algún ejemplo de cuestionarios generales serían el test de Morisky-Green, test de Haynes-Sackett. Para patologías concretas está por ejemplo el Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) para VIH, Brief Medication Questionnaire (BMQ) para diabetes e hipertensión. Sin embargo, no existe ningún método validado para uso específico en oncología.

- **Terapia directamente observada**

La terapia directamente observada se debe considerar más una intervención o ayuda para mejorar la adherencia que un método de medida.

COMBINACIONES DE MÉTODOS

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de farmacia, proporcionan valores sobrestimados de adherencia. Probablemente los sistemas tipo MEMS proporcionan valores infraestimados de adherencia. Dado que no existe un método ideal para valorar la

adherencia continúa vigente la recomendación de combinar varios métodos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible.

Cuando queremos medir la adherencia en oncohematología el principal problema con el que nos encontramos es que no se dispone de un método validado para pacientes oncohematológicos y que existe una gran variabilidad de enfermedades dentro de la oncohematología, con determinantes propios que hace muy probable que los cuestionarios de adherencia se tengan que validar por patología e indicación.

El tratamiento directamente observado resulta impracticable para el uso rutinario y no hay ejemplos aplicados a tratamientos orales oncológicos. El método farmacocinético cuenta con la gran ventaja de su objetividad, pero no siempre está disponible para la mayoría de los antineoplásicos. Actualmente, se pueden solicitar niveles de imatinib en muchos hospitales ante la no obtención de respuesta o pérdida de esta. En algunos casos se piden niveles de dasatinib para poder reducir dosis y evitar uno de los efectos adversos más característicos, el derrame pleural. El recuento de medicación y el empleo de cuestionarios son los más utilizados por su sencillez y aplicabilidad, aunque hay que tener en cuenta que son poco objetivos y pueden sobreestimar la adherencia.

La entrevista personalizada mediante cuestionarios como el Morinsky-Green junto con el recuento de comprimidos es una combinación recomendada ya que permite una buena aproximación al resultado, además de ser utilizado en diversos trabajos con antineoplásicos orales.

4. ¿CUÁL ES EL GRADO DE ADHERENCIA ÓPTIMO?

Un aspecto importante es definir donde está el umbral de adherencia óptimo por encima del cual se alcanzan terapéuticos adecuados. No hay un consenso claro al respecto y dependerá de la evidencia disponible en cada patología. En muchos tratamientos crónicos, y fundamentalmente al carecer de datos, se considera aceptable una adherencia superior al 80 %.

Por ejemplo, el nivel de adherencia necesario con los primeros antirretrovirales para el VIH se situaba en el 95% para alcanzar la supresión virológica (Paterson et al., 2000). Posteriormente, cuando se comercializaron los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y se empezó a usar los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir el nivel de adherencia requerido bajo al 90 % (Maggiolo et al., 2005).

Además, el nivel de adherencia exigido puede variar dentro de una misma patología en función del escenario clínico, por ejemplo, inicio de un tratamiento, embarazo, situaciones donde las opciones terapéuticas estén reducidas, etc.

En oncohematología el fármaco cuya adherencia se ha estudiado más es el imatinib, y hay un estudio de referencia que relaciona adherencia con resultado terapéutico realizado en pacientes con diagnóstico de LMC. El objetivo del estudio fue determinar si la adherencia al imatinib se correlaciona con el grado de respuesta molecular. Se consideraron también otras variables: expresión de hOCT1, polimorfismos en MDR1 o ABCB1, mutaciones en el dominio cinasa de BCR-ABL1 y niveles plasmáticos de imatinib. Los resultados obtenidos muestran que en este grupo de pacientes una adherencia ≥ 90 % guarda una fuerte correlación con la respuesta molecular mayor y también con una respuesta molecular completa. El análisis multivariante realizado identificó la adherencia y la expresión de hOCT1 como

los únicos predictores independientes para una respuesta molecular mayor y la adherencia, sola, para alcanzar respuesta molecular completa. Ningún paciente con adherencia $\leq 80\%$ alcanzó respuesta molecular. (Marín et al., 2010). Posteriormente, se han publicado varios estudios con imatinib en pacientes con LMC con resultados similares (Santorelli et al., 2016).

También se han realizado trabajos con tiopurinas en niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. En uno de ellos se midió la adherencia mediante MEMS y también se determinaron los niveles eritrocitarios de tioguanina. Los pacientes con baja adherencia al tratamiento menor al 95 % tuvieron un riesgo 2,7 veces mayor de recaída que los que tuvieron una adherencia igual o mayor al 95 %. También se relacionaron las altas variaciones intraindividuales en niveles de tioguanina con un mayor riesgo de recaída (Bathia et al., 2015)

En los estudios realizados con tamoxifeno y letrozol la tasa de adherencia que más frecuentemente se ha usado para considerar a un paciente adherente ha sido del 80 %. En un análisis de 2080 pacientes en tratamiento con tamoxifeno en el que se determinó la relación de la adherencia con cualquier causa de muerte. La adherencia $< 80\%$ se asoció con peor supervivencia (McCowan et al., 2008). Otro estudio con 8.769 pacientes en tratamiento con tamoxifeno la falta de adherencia inferior al 80 % y la discontinuación temprana del tamoxifeno resultaron predictores independientes de mortalidad (Hershman et al., 2011).

5. ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGIA

La falta de adherencia en oncohematología es un problema relativamente reciente puesto que la administración parenteral de los tratamientos en los hospitales de día garantizaba la adherencia al tratamiento, pero la aparición de los tratamientos orales y la duración más prolongada de estos tratamientos ha hecho, que cada vez más, los procesos oncohematológicos se asemejen a otras enfermedades crónicas. En un principio, la gravedad asociada a la enfermedad hacía suponer la adherencia sería buena sin embargo existe mucha variabilidad y las tasas de adherencia oscilan entre el 14 y el 100 % (Ruddy et al., 2009).

Existen trabajos que relacionan la baja adherencia a los tratamientos con pobres resultados en salud y aumento de los costes sanitarios (Gebbia et al., 2012). El mayor número de trabajos publicados corresponde a la población con cáncer de mama en tratamiento con terapias hormonales donde las tasas de adherencia varían del 41 al 72% según el estudio y la metodología aplicada para el cálculo de la adherencia (Murphy et al., 2012). También se pueden encontrar otros estudios de pacientes con cáncer de mama en los que se reportan niveles de adherencia más altos (Mayer et al., 2009; Kartashov et al., 2012; Ruddy et al., 2012).

En el cáncer de mama se han asociado peores resultados en salud cuando la adherencia es baja. En un estudio con 8769 mujeres y tratamiento hormonal adyuvante el 31 % de las pacientes discontinuó el tratamiento y, de las que continuaron, el 28 % fue no adherente, tanto la discontinuación temprana como la no adherencia de las que continuaron el tratamiento fueron predictores independientes de mortalidad (Hershman et al., 2010). Un análisis de 2.080 pacientes en tratamiento con tamoxifeno en el que se determinó la relación de la adherencia con cualquier causa de muerte. La adherencia menor al 80 % se asoció con peor supervivencia

(McCowan et al., 2008). Otro estudio, con 8.769 pacientes en tratamiento con tamoxifeno también arrojó resultados similares siendo la adherencia inferior al 80 % y la discontinuación temprana de tratamiento predictores independientes de mortalidad (Hershman et al., 2011).

Hay varios trabajos realizados con los inhibidores de la tirosin-kinasa en Leucemia Mieloide Crónica que sitúan la adherencia del imatinib entre el 53% y 97% (Noens et al., 2009; Jonsson et al., 2012; Jabbour et al., 2012). El incumplimiento con inhibidores de la tirosin-kinasa también se ha relacionado con peores respuestas al tratamiento (Noens et al., 2009), lo que se confirma con otro estudio en el que se evidenció que en pacientes adherentes al tratamiento se alcanzaba con mayor probabilidad la respuesta citogenética completa (Ganesan et al., 2011). Además, los pacientes con baja adherencia tuvieron más ingresos hospitalarios lo que impacta en los costes sanitarios (Wu et al., 2010).

Con capecitabina los datos de adherencia son limitados y contrapuestos en muchos casos dado que existen diferencias metodológicas en los distintos estudios siendo diferentes los métodos de medida. Según un estudio en pacientes con cáncer de mama metastásico en la que adherencia se midió con MEMS el 25 % de las pacientes tenía una tasa de adherencia inferior al 80 % (Partridge et al., 2010). En cáncer renal, hay un trabajo en el que encuentran que más del 50% de los pacientes no son adherentes (Margolis et al., 2015). Sin embargo, hay varios trabajos en las que las tasas de adherencia son altas. Por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, colon o recto, en el que se midió la adherencia mediante cuestionarios la tasa de adherencia media fue del 91 % (Winterhalder et al., 2011). Otros trabajos en los que encuentran adherencias altas con capecitabina son los realizados en pacientes con tumor renal (Wolter et al., 2012); cáncer de pulmón

(Gebbia et al., 2013), carcinoma hepático (Mallick et al., 2013) o con tumores del estroma gastrointestinal (Mazzeo et al., 2011).

Otros trabajos incluyen diferentes antineoplásicos orales evaluando la adherencia y factores asociados (Timmers et al., 2014; Barthélémy et al., 2015).

En el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico tratado con erlotinib, se evaluó la adherencia retrospectivamente en 1.452 pacientes mediante los registros de dispensación y se encontró que el 12 % de los pacientes tuvo una tasa de adherencia menor al 80 % (Hess et al., 2017). Otro estudio con erlotinib en el que se utilizaron los MEMS como método de medida halló que un tercio de los pacientes tenía una adherencia inferior al 95 % (Timmers et al., 2015).

También se ha evaluado la adherencia de los pacientes con carcinoma renal en tratamiento con pazopanib o sunitinib utilizando registros de dispensación encontrándose tasas de posesión de la medicación inferiores al 80% en un 18,6% y 6,8% de los pacientes respectivamente (Byfield et al., 2015).

En resumen, los datos en este campo son limitados, los trabajos no son comparables por diferencias metodológicas y por falta de uniformidad en la definición del paciente no adherente. Actualmente, carecemos de estudios bien diseñados y con tamaño muestral suficiente para correlacionar la baja adherencia con fracaso terapéutico.

6. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

La falta de adherencia al tratamiento es un problema en el que intervienen numerosas variables y no sólo el hecho de no consumir los fármacos prescritos. Tradicionalmente, los estudios que se han dirigido a explorar la adhesión en distintas enfermedades han remarcado la influencia de los siguientes tipos de factores: factores relacionados con la enfermedad, el tratamiento, la relación o interacción entre el paciente y el profesional de salud, y del paciente (Meichenbaum y Turk, 1991). De todos ellos se han identificado algunos predictores claves de baja adherencia como falta de información sobre la enfermedad y su tratamiento, complejidad en el esquema terapéutico, enfermedad crónica y asintomática, mala relación con el médico, inadecuada monitorización del tratamiento, efectos adversos y coste del tratamiento.

Conocer y analizar las causas de no adherencia es un ejercicio necesario para poder actuar y establecer acciones destinados a la mejora de la misma.

6.1. VARIABLES RELACIONADAS CON EL INDIVIDUO:

6.1.1. Factores sociales, demográficos y económicos

En general, las características sociodemográficas no son buenas predictores del nivel de adherencia de un individuo. Sin embargo, algunos estudios han relacionado la adherencia con la edad, el sexo, la raza, el nivel cultural y la situación económica. Otras características como disponer de domicilio fijo y soporte social o familiar y una buena calidad de vida relacionada con la salud, han mostrado una relación más sólida con una mejor adherencia.

En general en las patologías crónicas se ha visto que los pacientes con edades entre 65 y 75 años y con buena capacidad cognitiva son mejores cumplidores que otros adultos jóvenes. En el campo de la oncohematología también se objetiva este hecho y varios estudios observacionales han señalado la edad inferior a 35 años como un factor predictor de falta de adherencia. Las pacientes jóvenes presentan tasas más bajas de adherencia con terapia hormonal, lo que hace pensar en la toxicidad (principalmente sexual) como principal motivo de no adherencia en este grupo; asimismo, se demuestra que es peor tolerada por pacientes menores de 35 años (Hershman et al., 2010; Partridge et al., 2003; Huiart et al., 2013). En los ensayos clínicos Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT) y Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT), realizados en 5.707 mujeres en total con tratamiento hormonal adyuvante, se compararon dos grupos de pacientes (menores y mayores de 35 años) y se observó que la cohorte de pacientes menores de 35 años presentó mayores tasas de no adherencia. En ambos grupos, las tasas de adherencia disminuyeron con los años de tratamiento (Saha P et al., 2017).

6.1.2. Factores psicológicos/psiquiátricos

Los factores de carácter psicológico juegan un papel clave en el cumplimiento. La ansiedad, la depresión y el estrés dificultan la consecución de una adherencia adecuada.

En una revisión sistemática sobre el cáncer de mama, adherencia y, al menos, un aspecto psicosocial de adherencia, se analizaron 1.752 trabajos. Los factores más frecuentemente comunicados como facilitadores fueron una buena relación paciente-profesional y, en general, una visión emocional positiva del tratamiento en su conjunto. Asimismo, se evidenció el impacto de problemas emocionales, con alta prevalencia en estas patologías, como la depresión, la tristeza, la preocupación y el nerviosismo (Lin C et al., 2017).

6.1.3. Adicción activa a drogas o alcohol

La adicción activa a drogas y/o alcohol constituye una barrera importante en la consecución de una adherencia óptima.

6.1.4. Actitudes y creencias

Las variables que pueden influir en mayor grado en el incumplimiento son las actitudes y creencias del paciente respecto a la enfermedad padecida y al tratamiento prescrito. Si el paciente realmente cree que el tratamiento le mejorará la salud y que le sentará bien, será más adherente al tratamiento. La capacidad del paciente para entender la relación entre adherencia y los resultados clínicos, también ha mostrado predecir una mejor adherencia. Para que los pacientes realicen el tratamiento de forma adecuada es

necesario que estén correctamente informados acerca de su enfermedad y tratamiento, entiendan la relación riesgo-beneficio y se sientan motivados.

6.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

Con respecto a las variables relacionadas con la enfermedad, los síntomas desempeñan un papel importante. Cuando la enfermedad tiene síntomas agudos, que son molestos y que se alivian con el tratamiento, la probabilidad de adhesión es mayor que cuando la enfermedad no provoca síntomas. Asimismo, la percepción subjetiva de gravedad de la enfermedad y de las ventajas asociadas de tomar bien el tratamiento, se ha relacionado con la adherencia a corto plazo (Amigo et al., 2008).

6.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Existe una relación directa entre la complejidad de los tratamientos y la adherencia al tratamiento. A mayor número de fármacos, más tomas diarias, duraciones más prolongadas de tratamiento, interferencia con los hábitos de vida o los requerimientos dietéticos del tratamiento, menor es la adherencia.

La aparición de efectos adversos al tratamiento afecta también negativamente a la adherencia y aunque los motivos para una falta de adherencia en oncohematología puedan ser variados la toxicidad es la causa más habitual para que los pacientes no tomen la medicación.

En un estudio llevado a cabo en Japón que incluyó a 117 pacientes con patología oncológica gastrointestinal, y en el que midieron la adherencia autorreferida mediante cuestionarios, tan solo el 56,4 % de los pacientes se

declaró 100 % adherente. Los determinantes de mala adherencia identificados fueron el empeoramiento de síntomas, la diarrea, experimentar dolor, la reducción de la sensación de la medicación como algo prioritario y la toma del fármaco cada ocho horas. En concreto, el empeoramiento de síntomas y la frecuencia de la toma fueron los determinantes más influyentes (Lin C et al., 2017).

6.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL EQUIPO ASISTENCIAL Y SISTEMA SANITARIO:

La satisfacción del paciente con la relación terapéutica se ha identificado como predictor de la adherencia. Los principales determinantes de la satisfacción del paciente son la buena comunicación y la calidad de la relación. Esta calidad de la relación puede contribuir a la mejora del grado de comprensión y colaboración de paciente. Este aspecto es importante puesto que es probable que los pacientes comprendan insuficiente o erróneamente la información que reciben (Amigo et al., 1998). Además de la comunicación, es importante la satisfacción de paciente y esto se relaciona con la calidad con que éste sienta la atención que recibe.

En un estudio sobre adherencia y satisfacción con el tratamiento que incluyó a 90 pacientes de 4 patologías oncológicas, se intentó correlacionar la adherencia con diversos factores. El aumento en la satisfacción del tratamiento y la comunicación con los clínicos y la reducción de la carga al entorno percibida por el paciente fueron los predictores más relevantes de adherencia (Jacobs et al., 2017).

7. ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

La dispensación de los antineoplásicos orales en las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria sitúa al farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria en un lugar privilegiado para la promoción de la adherencia en el paciente oncohematológico. Existen algunas experiencias en las que programas de Atención Farmacéutica mejoran la adherencia al tratamiento y con ello los resultados en salud (Leveque et al., 2014; Simons et al., 2011; Bernárdez et al., 2015).

Plantear estrategias para mejorar la adherencia implica primero identificar cuáles son las barreras que impiden una buena adherencia tratamiento. La falta de adherencia puede ser intencionada y no intencionada, y las intervenciones que se pueden realizar para mejorarla son muy variadas. Por tanto, las acciones que emprendamos destinadas a la mejora de la adherencia, generalmente, serán individualizadas para cada paciente.

Para la falta de adherencia no intencionada o los olvidos, son muy interesantes las intervenciones basadas en recordatorios de la toma de la medicación mediante tecnología. Actualmente, existen dispositivos sofisticados como los monitores electrónicos de control de medicación, que son sistemas de monitorización en los que, cada vez que se abre el envase de los comprimidos se registra los datos de fecha y hora, por lo que permiten cuantificar el incumplimiento y su patrón horario. Estos dispositivos son caros y es más eficaz y barato el uso de alarmas horarias mediante otros dispositivos electrónicos que habitualmente tienen los pacientes como son los teléfonos móviles. Actualmente, existen varias aplicaciones para smartphone o tablet que permiten que el paciente pueda controlar su adherencia.

Los olvidos de mediación son sólo una pequeña parte del problema de la adherencia y para mejorarla habrá que realizar otras intervenciones, incluso combinar varias de ellas. Las intervenciones encaminadas a mejorar la adherencia son muy heterogéneas y existen varias clasificaciones, podemos agrupar estas estrategias centrándonos en las siguientes dianas: régimen terapéutico, equipo asistencial y pacientes.

ESTRATEGIAS CENTRADAS EN EL RÉGIMEN TERAPÉUTICO

Simplificar el régimen terapéutico (combinaciones a dosis fijas, dosis únicas diarias, disminución del número de comprimidos), revisar el tratamiento de los pacientes polimedcados y suspender la medicación no necesaria.

ESTRATEGIAS CENTRADAS EN LOS EQUIPOS ASISTENCIALES

Mejorar las habilidades de comunicación de los profesionales, mejorar la accesibilidad y la continuidad asistencial, facilitar visitas no programadas, facilitar el acceso a la medicación por ejemplo ampliando los horarios del servicio de farmacia o con dispensación domiciliaria, etc.

ESTRATEGIAS CENTRADAS EN EL PACIENTE

Estas estrategias irán dirigidas a la educación del paciente y el apoyo en aspectos prácticos. También la entrevista motivacional ha resultado efectiva en la mejora de la adherencia a los tratamientos en algunas patologías crónicas. La entrevista motivacional consiste en un estilo de asistencia directa, centrada en el paciente, que pretende provocar un cambio en el comportamiento de la persona

asistida (Miller y Rollnick, 2013), podría definirse como un estilo comunicacional donde el profesional de la salud acompaña al paciente, conjugando dotes de buena escucha y consejo experto, centrado en fortalecer la motivación interna del paciente hacia el cambio. Por tratarse de una técnica bastante compleja no se va a abordar en el presente capítulo.

A continuación, se van a describir algunos de los elementos en que se basan estas intervenciones, pero cabe destacar, que forma parte de todas estas estrategias la necesidad de mantener una atención personalizada, continua y accesible y que las habilidades de comunicación y de counselling del profesional son un elemento fundamental.

-Proporcionar información sobre la enfermedad y sobre el tratamiento

Las creencias y las expectativas del paciente son muy importantes en la adherencia a los tratamientos. Estas son variables motivacionales importantes y por tanto es fundamental que el paciente disponga de información correcta, suficiente y operativa para que pueda corregir errores, resolver dudas y generar expectativas adecuadas.

Esta información deberá incluir aspectos generales del tratamiento como por qué se debe iniciar el tratamiento, su modo de actuación, las implicaciones que tiene en la vida diaria, la importancia de seguir la posología, la duración del tratamiento prescrito, los riesgos que tiene una adherencia inadecuada, etc. Además, es importante dar información de los aspectos particulares del tratamiento, como son el nombre de los fármacos, el número de dosis, los intervalos de dosificación, las interacciones con otros fármacos o alimentos o los efectos adversos.

Es importante informar al paciente de los principales efectos adversos del tratamiento para que pueda reconocerlos y sepa cómo actuar para manejarlos y minimizarlos. Cuando informemos sobre efectos adversos nos centraremos en los que se dan con más frecuencia ofreciendo alguna recomendación para paliarlos. También habrá que informar de las reacciones adversas graves en las que es necesario realizar una intervención urgente pero siempre evitando el alarmismo.

La información que proporcionemos al paciente se deberá individualizar adaptándola a su nivel sociocultural, a sus preferencias y a sus necesidades. Por tanto, previo al suministro de información deberemos realizar una fase exploratoria de la entrevista para conocer todos estos aspectos y finalizar comprobando que el paciente ha comprendido y asimilado la información suministrada.

Es recomendable proporcionar información oral y escrita y un teléfono de contacto para que el paciente tenga la opción de consultar las dudas que pueden surgir posteriormente.

A continuación, se exponen algunos procedimientos para incrementar la cantidad de información retenida:

1. Anunciar previamente los que se va a decir facilita el recuerdo de la información
2. Proporcionar la información importante al principio de la entrevista.
3. Utilizar palabras usuales y frases cortas para mejorar el recuerdo
4. Repetición: la repetición de la información que se da al paciente aumenta su recuerdo de la información. Asimismo, es conveniente que el paciente repita las instrucciones y las ideas clave tras la entrevista. Además de ayudar con el recuerdo, esto sirve para comprobar los conocimientos adquiridos, la información errónea y proporcionar refuerzo.

5. El uso de ilustraciones y materiales escritos ayudan a facilitar la comprensión y mejorar el recuerdo.

-Fomentar la expectativa de resultados

Dando información sobre los efectos positivos del tratamiento en el control de la enfermedad y también revisando los resultados particulares que el paciente va obteniendo gracias a un adecuado cumplimiento de su prescripción terapéutica y de sus cuidados de salud.

-Entrenar en habilidades conductuales y en los autocuidados necesarios para una buena adherencia.

La adherencia va a depender también de que el paciente tenga las competencias necesarias para seguir el tratamiento, por ejemplo, que sepa qué hacer si se le olvida alguna dosis, si se queda sin medicación, cómo actuar ante los efectos secundarios para minimizarlos, tomar decisiones sobre los requerimientos dietéticos si los hubiere, como organizarse la medicación diaria (ej. pastilleros, recordatorios), cómo proporcionarse autorrefuerzos, etc.

-Planear una cierta programación ambiental

Las personas en tratamiento, sea como sea de complejo el mismo y sus requerimientos de salud, van a tener que incorporar la toma de medicación y sus cuidados a su vida diaria. Por tanto, es importante conocer el contexto del paciente (situación laboral, las actividades diarias, la situación familiar, sus actividades de ocio, sus costumbres...) para poder ayudarle a planear una cierta programación ambiental a la hora de incorporar el tratamiento a su vida cotidiana minimizando al máximo las interferencias con la misma.

-Identificar los factores de riesgo

Un aspecto importante será explorar qué factores podrían obstaculizar la adherencia al tratamiento. Estos factores pueden ser referidos al propio paciente, por ejemplo, falta de motivación, efectos adversos, comorbilidades psiquiátricas, pobres expectativas, información errónea, experiencia previa de incumplimiento,... También pueden tener que ver también con el entorno, por ejemplo, demandas sociales o laborales que compitan con el tratamiento, escasez de recursos, etc. Otros factores de riesgo serían aquellos relacionados con la pauta de tratamiento que tenga la persona, como por ejemplo la complejidad, o también con la relación con el profesional sanitario, como por ejemplo, la falta de comunicación o una empatía pobre. Muchos de estos factores requerirán de apoyo especializado y por tanto habrá que hacer las derivaciones oportunas (psicólogos, psiquiatras, médicos, trabajadores sociales, etc.).

-Reforzar el sistema de soporte social del paciente

Otras estrategias importantes pasan por tratar de reforzar su sistema de soporte social, implicando a familiares u otras personas de referencia. Asimismo, será de utilidad derivar a otros recursos que puedan proveer del apoyo psicosocial que requieran las circunstancias particulares de cada persona (ej. ofrecer grupos de autoayuda, derivar a ONG, etc.).

-Potenciar el mantenimiento de la adherencia

Finalmente, cuando se alcance la adherencia adecuada será necesario aplicar estrategias que potencien su mantenimiento. Uno de los reforzadores más importantes son los efectos en la salud. Por lo tanto, reforzar los logros que la persona vaya alcanzando en su salud y en su calidad de vida podrá ser de gran ayuda.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

También son importantes reforzadores la calidad de la atención que se da a la persona y la actitud empática.

8. DIRECTRICES GENERALES PARA UNA ENTREVISTA DIRIGIDA A FACILITAR LA ADHERENCIA

A continuación, se presenta un modelo de entrevista con el propósito de ofrecer un esquema de actuación que permita recoger información relevante y proporcionar información útil que sirva para mejorar la adherencia. No se trata de una entrevista cerrada y las peculiaridades de la misma vendrán dadas por cada situación específica.

1. Establecer una relación cordial.
 - a. Presentación del farmacéutico y de los objetivos de la entrevista.
 - b. Asegurar la confidencialidad.
2. Explorar la información, el contexto y las creencias del paciente.
 - a. Evaluación de la información que tiene sobre su tratamiento y enfermedad de forma general “¿Qué sabes del tratamiento?”, ¿Qué te ha contado el médico sobre el tratamiento?”. Dar información y corregir información errónea en caso que la hubiese.
 - b. Identificar qué es lo que la persona espera del tratamiento.
 - c. Evaluar las repercusiones cotidianas que tiene el problema de salud y el tratamiento.
 - d. Evaluar las prácticas en el autocuidado.
 - e. Identificar apoyos o posibles problemas en su entorno
3. Describir la medicación. Es conveniente dar información suficiente y adaptada a la comprensión del paciente sobre los siguientes aspectos:
 - a. Cómo funciona

- b. Los problemas de falta de adherencia y en qué consiste esta (saltarse dosis, tomarlas a deshora, no respetar requisitos nutricionales, qué hacer en caso de olvido, etc.).
 - c. el problema de las interacciones con otros fármacos
 - d. qué se puede esperar de beneficioso con ella
4. Ayudar a planificar las dosis. Algunas indicaciones útiles para este apartado de la entrevista serían:
 - a. Preguntar al paciente por sus rutinas diarias (a qué hora se acuesta y se levanta, horarios de comida, horarios laborales, actividades de ocio, etc.).
 - b. Acordar horarios. Una vez acordados será de utilidad comprobar su ajuste con alguna pregunta como *“¿Crees que podrás respetar este horario sin problemas?”*
 - c. Escribir los horarios en una plantilla.
5. Anticipar el olvido.
 - a. Explorar situaciones en dónde pueden producirse olvidos (*“Es normal que a veces nos olvidemos de la medicación, ¿te ocurre a ti en alguna ocasión?, ¿En qué situaciones te suele ocurrir?”*).
 - b. Acordar algún procedimiento de recuerdo (ej. donde guardar la medicación, llevar pastillas siempre encima, llenar el pastillero por la mañana con todas las pastillas del día, tener medicación en el trabajo, alarmas, etc.)
 - c. Explorar cualquier posible obstáculo que interfiera con la adherencia y sugerir estrategias o trucos para evitarlos. Para ello será de utilidad formular alguna pregunta general del tipo *“¿Hay alguna otra cosa que creas que te dificulte tomar la medicación?”*
6. Discusión sobre los efectos adversos.

- a. Informar, de forma no amenazante, sobre posibles efectos adversos de la medicación.
 - b. Dar información sobre manera de prevenirlos o paliarlos.
 - c. Reforzar la necesidad de ser adherentes al tratamiento y los beneficios que ello conlleva.
7. Evaluar los conocimientos y creencias sobre costos, riesgos y beneficios del tratamiento. Algunas preguntas que pueden orientar la recogida de información podrían ser: *"¿Cómo crees que te va a ayudar el tratamiento?"*; *"¿Crees que el tratamiento es difícil de seguir?"*; *"¿Te consideras capaz de seguir el tratamiento?"*; *"¿Piensas que puede haber algún problema debido al tratamiento en relación con tu vida cotidiana y tu relación con los demás?"*; *"Anteriormente, ¿tuviste dificultades para seguir otros tratamientos?"*, *"¿Qué tratamientos y qué problemas?"*, *"¿En qué medida te preocupan los efectos adversos?"*.
8. Comprobar la comprensión. Para ello será de utilidad:
- a. Repetir la información más importante que permita aclarar cualquier cuestión incompleta o errónea.
 - b. Repasar el horario y la información dada. Se comprobará si sabe el horario, el nombre de la medicación, la posología, etc.
 - c. Explorar la actitud del paciente y las dudas que puedan quedar: *"¿Tienes alguna duda o algo que te gustaría preguntar?"*.
 - d. Identificar si hay algún tipo de información complementaria que la persona pueda necesitar
9. Explicitar nuestra disponibilidad por si necesita algo antes de la próxima visita.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

10. Reforzar los logros, dar retroalimentación positiva sobre los resultados que va obteniendo.

11. Concertar una próxima visita.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Amigo, I., Fernández, C., y Pérez, M. (1998). Manual de psicología de la salud. *Madrid: Pirámide.*
2. Barillet M, et al. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence?. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(6): 1289-302.
3. Barthélémy P, et al. Adherence and Patients' Attitudes to Oral Anticancer Drugs: A Prospective Series of 201 Patients Focusing on Targeted Therapies. *Oncology.* 2015; 88: 1-8.
4. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Constantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care* 2014;23:22-35.
5. Bathia S, Landier W, Hageman L, Chen Y, Kim H, Sun C-L, et al. Systemic exposure to thiopurines and risk of relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *JAMA Oncol* 2015;1:287-95.
6. Bernárdez B, Giráldez JM, Durán G, Esteban H, Vidal Y, Candamio S, et al. Adherence to capecitabine in patients with colorectal or gastric cancer using microelectronic monitoring systems. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):e14671.
7. Byfield SA, McPheeters JT, Burton TM, Nagar SP, Hackshaw MD. Persistence and compliance among U.S. patients receiving pazopanib or sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:515-22.
8. Claxton AJ, Crammer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
9. D'Errico G, Galassi J, Schanberg R, wave WB. Development and validation of the Cancer Worries Inventory. *J Psychosoc Oncol* 2008;17:119-37.

10. Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care* 2000;9(Suppl):S7-12.
11. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marín D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res* 2011;35:626-30.
12. Fernández-Ribeiro F, Olivera-Fernández R, Crespo-Diz C. Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. *Farm Hosp* 2017;41:204-21.
13. Fishbein JN, Nisotel LE, MacDonald JJ, AmoyalPensak N, Jacobs JM, Flanagan C, et al. Mobile application to promote adherence to oral chemotherapy and symptom management: a protocol for design and development. *JMIR Res Protoc* 2017;6:62.
14. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg* 2011;66:85-96.
15. Fuster Ruiz de Apodaca MJ. La adherencia al tratamiento antirretroviral. En MJ Fuster Ruiz de Apodaca, A Laguía y F. Molero. *Formación de mediadores y mediadoras en el apoyo a personas con VIH*. Editorial UNED. ISBN: 978-84-362-7187-4. Madrid 2017.
16. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferrà F, Tralongo P, et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2013;14:390-8.
17. GESIDA/SEFH/PNS (2008). Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización Junio 2008). Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf>.
18. Haynes R.B. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens. En: Sackett D.L., Haynes R.B., editors. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979: 24-40.

19. 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;28:4120-8.
20. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherenceto adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529-37.
21. Hess LM, Louder A, Winfree K, Zhu YE, Oton AB, Nair R. Factors associated with adherence to and treatment duration of erlotinib among patients with non-small cell lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:643-52.
22. Holle LM, Boehnke Michaud L. Oncologypharmacists in health care delivery: vital members of the cancer care team. *J Oncol Pract* 2014;10:e142-5.
23. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A metaregression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:325-8.
24. Ibarra Barrueta O y Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia. Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH. 2017 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
25. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del Día de la Adherencia del 2013. *Farm Hosp* 2015;39:109-13.
26. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7:35-44.

27. Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, Safren SA, et al. Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2017;13:474-85.
28. Leveque D, et al. New Anticancer Agents: Role of Clinical Pharmacy Services. *Anticancer Research*. 2014; 34: 1573-8.
29. Lin C, Clark R, Tu P, Bosworth HB, Zullig LL. Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:247-60.
30. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40:158-63.
31. Mallick R, et al. Predictors of non-adherence to systemic oral therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(12): 1701-8.
32. Margolis J, et al. [abstract 4546]. *J Clin Oncol*. 2015; 33.
33. Marín 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 a complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-8.
34. Mazzeo F, et al. Nonadherence to Imatinib Treatment in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: The ADAGIO Study. *Anticancer Res*. 2011; 31: 1407 -9.
35. 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;99:1763-8.
36. Meichenbaum, D., y Turk, D. (1991). *Como facilitar el seguimiento de los tratamientos terapéuticos*. Bilbao: Descleè de Brouwer.

37. Metha, S., Moore, R.D. y Graham, N.M.H. (1997). Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 11, 1665-1670.
38. Morisky DE, et al. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care*. 1986; 24(1): 67-74.
39. Murphy CC, et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134: 459 - 78.
40. Parsad SD, et al. Prescribing oral chemotherapy. *BMJ*. 2007; 334:376.
41. Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, Grenier D, Pérez 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;28:2418-22.
42. Partridge AH, et al. Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(9): 652 -61.
43. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:602-6.
44. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
45. Peipert JD, Beaumont JL, Bode R, Cella D, García SF, Hahn EA. Development and validation of the functional assessment of chronic illness therapy treatment satisfaction (FACIT TS) measures. *Qual Life Res* 2014;23:815-24.
46. Ribed A. Programa de Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
47. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59:56-66.

48. Sabaté E editor. Adherence to long term therapies: Evidence for action Geneva: World Health Organization; 2003. Disponible en:
http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
49. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribí K, et al.; SOFT; TEXT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol* 2017. [Epub ahead of print.].
50. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A, et al. Medication adherence to tyrosine kinase inhibitors: 2-year analysis of medication adherence to imatinib treatment for chronic myeloid leukemia and correlation with the depth of molecular response. *Acta Haematol* 2016;136:45-51.
51. Simons S, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 1009 -18.
52. 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;19:1009-18.
53. 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;141:1481-91.
54. Timmers L, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents *Acta Oncol*. 2014; 53: 259 -67.
55. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79.

56. Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN task force report: Oral chemotherapy. J NCCN. 2008;6:S1–S15.
57. Weingart SN, et al. NCCN task force report: Oral chemotherapy. J Natl Compr Canc Netw. 2008; 6(Suppl): S1 -14.
58. Winterhalder R, et al. Self-Reported Compliance with Capecitabine: Findings from a Prospective Cohort Analysis Oncology. 2011; 80: 29-33.
59. Winterhalder R, Hoesli P, Delmore G, Pederiva S, Bressoud A, Hermann F, et al.; SAEDA Investigators Group (Swiss prospective cohort group). Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis. Oncology 2011;80:29-33.
60. Wolter P, et al. [abstract 4622]. J Clin Oncol. 2012; 30.
61. World Health Organization (2004). Adherencia a tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18722&Itemid=
62. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003.
63. Wu EQ, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. Curr Med Res Opin. 2010; 26: 61-9.