



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Diseño y validación de la escala EXPAD-ANEO para la evaluación de la adherencia de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales



Amparo Talens Bolós

Directora de la tesis

Dra. Dña. Blanca Lumbreras Lacarra

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. Elsa López Pintor

Universidad Miguel Hernández de Elche

2023

La presente Tesis Doctoral, titulada “**Diseño y validación de una escala para la evaluación de la adherencia de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales**”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- **Talens, A.**; Guilabert, M.; Lumbreras, B.; Aznar, M.T.; López-Pintor, E. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients’ and Health Professionals’ Perspectives. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4266
 - DOI: 10.3390/ijerph18084266.
 - IJERPH/ EISSN: 1660-4601
 - **JCR 2020: IF=4,614 (17/88 Q1)**

- **Talens, A.**; López-Pintor, E.; Bejerano, M.; Guilabert, M.; Aznar, M.T.; Aznar-Lou, I.; Lumbreras, B. Influence of the COVID-19 Pandemic on Adherence to Orally Administered Antineoplastics. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2436.
 - DOI:10.3390/jcm11092436.
 - JCLINMED/ EISSN: 2077-0383
 - **JCR 2021: IF=4,964 (55/172 Q2)**

- **Amparo Talens-Bolos**, Elsa López-Pintor, Mercedes Guilabert-Mora, Teresa Aznar-Saliente, Domingo Orozco-Beltrán, Blanca Lumbreras-Lacarra. Diseño y validación de un cuestionario de adherencia a antineoplásicos orales. *Farmacia Hospitalaria* 2022.
 - DOI: 10.1016/j.farma.2022.12.009
 - FARM HOSP/ EISSN: 2171-8695
 - **JCI 2021 IF=0,36 (284/361 Q4)**



- **Talens, A.**; López-Pintor, E.; Guilabert, M.; Cantó-Sancho N.; Aznar, M.T.; Lumbreras, B. Validation of a scale to assess adherence to oral chemotherapy based on the experiences of patients and healthcare professionals (EXPAD-ANEQ). **Aceptado, con fecha 24 de febrero de 2023, para publicar en Frontiers in Pharmacology.**
 - Front. Pharmacol./ EISSN: 1663-9812
 - **JCR 2021: IF=5,988 (50/279 Q1)**





La Dra. Dña. Blanca Lumbreras Lacarra, directora, y Dra. Dña. Elsa López Pintor, codirectora de la Tesis Doctoral titulada **“Diseño y validación de una escala para la evaluación de la adherencia de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”**

INFORMAN:

Que Dña. María Amparo Talens Bolós ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Diseño y validación de una escala para la evaluación de la adherencia de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a 10 de febrero de 2023

Director/a de la tesis

Codirector/a de la tesis

Dra. Dña. Blanca Lumbreras Lacarra

Dra. Dña. Elsa López Pintor



El Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y quirúrgicas

INFORMA:

Que Dña. María Amparo Talens Bolós ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Diseño y validación de una escala para la evaluación de la adherencia de los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 10 de febrero de 2023

Prof. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral ha sido un gran reto personal y profesional en mi vida, resultado de mucho esfuerzo, dedicación y constancia, propio de la realización de un proyecto de este tipo y teniendo en cuenta las circunstancias acontecidas durante este periodo de tiempo. El cambio de centro de trabajo y asumir el desafío de dirigir el Servicio de Farmacia del Hospital General y Universitario de Elda provocó modificaciones en el protocolo, aunque la situación de alarma sanitaria por el COVID-19 fue la principal razón del retraso y variación del proyecto inicial.

En este contexto, me gustaría dar las gracias a todas las personas que me han ayudado a nivel personal y profesional, han participado y han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, agradecer a las Dras. Elsa López y Blanca Lumbreras, por aceptar ser las directoras de mi tesis doctoral, sin quienes no hubiera sido posible realizar este trabajo, ni conseguir tantos éxitos y reconocimientos, y a las que estoy muy agradecida por dirigirme y tutorizarme estos años.

Mención especial a la Dra. Teresa Aznar, a quien siempre estaré agradecida por sus sabios consejos y por ayudarme a crecer personal y profesionalmente.

Además, agradezco que se cruzara el Dr. Domingo Orozco en el camino hacia la tesis y me contagiara el interés por la adherencia terapéutica.

Gracias, a la Dra. Mercedes Guilabert, por su ayuda, sus consejos y trabajar conmigo codo con codo en la realización y desarrollo de este protocolo de investigación e inculcarme el interés por la investigación cualitativa.

Agradecer encontrarme en el camino con Natalia Cantó y hacer fácil lo que parecía imposible.

En general, me gustaría dar las gracias a todos los profesionales y pacientes que han participado en todas las fases de la tesis. Mención especial a todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital General y Universitario de Elda y del Hospital Universitario de San Juan.

Gracias, Dr. Antonio López, por guiarme en el complejo mundo de la Oncología.

En especial agradecer a M^a Jesús por cuidarme todos estos años, a Marta y a Nuria por ayudarme, animarme y estar siempre a mi lado, y a Mari por escucharme y comprenderme.

Además, quiero agradecer a Ana, Ascen y Pilar por su amistad incondicional, y en general, a todos mis amigos y a las personas que me quieren, por estar a mi lado y por haber sabido entender mis ausencias.

Gracias a mi madre y a mi padre, responsables de ser lo que soy y enseñarme el camino correcto, a mi hermana y mi sobrino por su cariño y al resto de la familia, con mención especial para los que no están que me cuidan desde el cielo.

A mi marido y compañero de vida, Kike, por cuidarme, quererme, apoyarme, y por su paciencia durante todo este tiempo.

A la verdadera razón de todo, mis hijos, María y Kike, porque me dan la fuerza para superarme día a día y con ellos la vida es más feliz.

A todos ellos, muchas gracias.

Resumen.....	10
Abstract	14
1. Introducción.....	18
1.1. Antineoplásicos por vía oral	22
1.2. Adherencia a antineoplásicos orales (ANEQ).....	26
1.2.1. Definición de adherencia	26
1.2.2. Clasificación de la adherencia.....	28
1.2.3. Tasas e importancia de la adherencia a ANEQ	28
1.2.4. Métodos para medir la adherencia	31
1.2.5. Factores que influyen en la adherencia.....	35
1.2.6. Estrategias para la mejora de la adherencia.....	38
1.3. Validación de cuestionarios para medir adherencia a ANEQ.....	42
2. Justificación e hipótesis	45
3. Objetivos	48
4. Metodología	50
4.1. OBJETIVO GENERAL 1: Diseño y Validación de la escala EXPAD-ANEQ	51
4.1.1. Etapa 1. Generación de ítems para una escala de adherencia a ANEQ.....	53
4.1.1.1. Revisión bibliográfica	53
4.1.1.2. Estudio cualitativo: grupos de discusión.....	53
4.1.1.3. Identificación de dimensiones e ítems.....	56
4.1.2. Etapa 2. Desarrollo de la escala para detectar no adherencia a ANEQ	57
4.1.2.1. Validez facial y de contenido.....	57
4.1.2.2. Estudio piloto	58
4.1.3. Etapa 3. Estudio de validación	59
4.1.3.1. Estudio prospectivo.....	59
4.1.3.2. Validez y fiabilidad.....	61

4.2.	OBJETIVO GENERAL 2: Pandemia por COVID-19 y adherencia a ANEO	63
4.3.	Consideraciones éticas	66
5.	Resultados.....	67
5.1.	OBJETIVO GENERAL 1: Diseño y Validación de la escala EXPAD-ANEO	69
5.1.1.	Etapa 1: Generación de ítems para una escala de adherencia a ANEO.....	69
5.1.2.	Etapas 2 y 3. Desarrollo de la escala y Estudio de validación	71
5.1.2.1.	Etapa 2. Desarrollo de la escala.....	72
5.1.2.2.	Etapa 3. Estudio de validación.....	73
5.2.	OBJETIVO GENERAL 2: Pandemia por COVID-19 y adherencia a ANEO.....	78
6.	Discusión	79
6.1.	Barreras y dificultades para adherirse al tratamiento con ANEO	80
6.2.	Desarrollo y validación de la escala de adherencia al tratamiento con ANEO	86
6.3.	Pandemia por COVID-19 y adherencia al tratamiento con ANEO.....	89
6.4.	Implicaciones para la práctica clínica	92
6.5.	Principales fortalezas	93
6.6.	Limitaciones del estudio.....	94
6.7.	Investigación futura.....	96
7.	Conclusiones	97
8.	Referencias	100
9.	Anexos.....	128
9.1.	Anexo 1: Talens A. et al. Int J Environ Res Public Health 2021;18(8); 4266	
9.2.	Anexo 2: Talens A. et al. J Clin Med 2022; 11(9): 2436	
9.3.	Anexo 3: Talens A. et al. Farm Hosp. 2022. Open Access	
9.4.	Anexo 4: Talens A. et al. Front. Pharmacol. Aceptado 24/02/2023	

Resumen

Antecedentes: La falta de adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas constituye un problema sanitario grave, con importantes repercusiones clínicas y económicas. Los pacientes oncológicos por sus características particulares y por la gran toxicidad de sus tratamientos son un grupo especialmente sensible. Existe gran heterogeneidad en los trabajos publicados referentes a la adherencia en los pacientes con cáncer, en función de los fármacos implicados y los métodos de medida utilizados. Además, son escasos los trabajos en nuestro medio que identifiquen la situación actual de la adherencia en este tipo de pacientes. Es imprescindible conocer las causas de no cumplimiento, evaluar la adherencia y detectar pacientes potencialmente no cumplidores para desarrollar estrategias que la mejoren. La identificación de pacientes no cumplidores y la intervención de forma individualizada son primordiales para la mejora de la adherencia.

Así, en España, aunque ciertos antineoplásicos orales (ANEOS) pueden conseguirse a través de las oficinas de farmacia, la mayoría de estos fármacos son dispensados en los servicios de farmacia de los hospitales donde, en los programas de Atención Farmacéutica, el seguimiento de la adherencia de estos pacientes puede contribuir a mejorar los resultados en salud y disminuir los costes sanitarios. Existen diferentes métodos para medir la adherencia, pero surge un importante obstáculo a la hora de medirla en este tipo de pacientes ya que no se dispone de un consenso en el valor exigible para considerar un paciente adherente ni de método de medida de referencia. La estrategia óptima para evaluar la adherencia es la combinación de varios métodos objetivos y subjetivos. Los cuestionarios son el método más utilizado, junto con el recuento de comprimidos y el registro de dispensaciones, ya que son sencillos de aplicar y requieren pocos recursos materiales y humanos. Sin embargo, es importante disponer de un instrumento validado para población española y en concreto, para pacientes oncológicos. Existen diferentes cuestionarios validados en distintas enfermedades crónicas, aunque no se dispone de la herramienta validada para pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO.

Objetivos: El objetivo de este estudio es desarrollar y validar, por primera vez, un instrumento, válido y fiable, para evaluar adherencia al tratamiento con ANEO, teniendo en cuenta la experiencia con el tratamiento y vivencias informadas por los pacientes y el enfoque de los profesionales sanitarios involucrados en el manejo de estos pacientes. Además, la aparición de la pandemia por COVID-19 en el periodo de estudio, supuso una oportunidad para definir un segundo objetivo, enfocado a determinar qué características de los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO se asociaban a un mayor temor sobre la asistencia sanitaria recibida durante el periodo de pandemia y su impacto en la adherencia al tratamiento.

Material y métodos: El estudio se ha llevado a cabo en varias etapas combinando técnicas de investigación cualitativa y cuantitativa.

En la primera etapa se identificaron las dimensiones de la escala y se desarrollaron sus ítems, para medir adherencia a ANEO en pacientes con cáncer a partir de su experiencia farmacoterapéutica con el tratamiento y la perspectiva de los profesionales sanitarios implicados en el manejo de esta población del estudio. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva y un estudio cualitativo realizado con cinco grupos de discusión, tres con pacientes y dos con profesionales sanitarios. Posteriormente, un grupo promotor, mediante conferencia de consenso, desarrolló los ítems que integraron la escala inicial de adherencia al tratamiento con ANEO.

En la segunda etapa se definió la escala que sería sometida a la posterior validación tras la doble evaluación de panel de 8 expertos y estudio piloto en pacientes que le confirieron validez y coherencia.

En la tercera etapa, se llevó a cabo la recogida de datos de forma prospectiva en 268 pacientes ambulatorios oncológicos en tratamiento con ANEO reclutados entre los meses de marzo y octubre de 2021 en cuatro hospitales de la provincia de Alicante. Para ello, se realizó un análisis factorial exploratorio y confirmatorio y la fiabilidad se midió con el coeficiente alfa de Cronbach y el coeficiente omega de McDonald. Para evaluar la validez de criterio, se utilizó el recuento de comprimidos como criterio de referencia, ya que es uno de los más utilizados en la práctica diaria y no existe un patrón de oro para

medir la adherencia. Se consideraron adherentes al tratamiento aquellos con un recuento de comprimidos ≥ 90 . Se determinó el punto de corte con mayor especificidad para clasificar a los participantes en adherentes y no adherentes. La validez convergente se valoró con test de Morisky-Green y la divergente con preguntas sobre alfabetización en salud de HLS-EU-Q16. Además, mediante un cuestionario estructurado, se estimó la prevalencia de la adherencia y la existencia del miedo por COVID-19 así como la preferencia por la telefarmacia.

Resultados: En el estudio mediante técnicas de investigación cualitativa de grupos de discusión se identificaron 8 categorías (experiencia con el tratamiento; polimedición; creencias relacionadas con la medicación; necesidad de tratamiento y expectativas de efectividad; información y fuentes en relación al tratamiento; errores, fallos, olvidos con la medicación y su prevención; efectos adversos y consecuencias del tratamiento; y apoyo social, familiar y profesional), punto de partida para el diseño de nuestra herramienta. Basado en el anterior estudio, el grupo promotor, generó la primera versión de la escala, formado por 4 grandes dimensiones (Experiencia con el ANEO, Creencias y expectativas, Información y apoyo y Efectos secundarios) con 5 ítems en cada una de ellas. Posteriormente en la validez facial y de contenido se reformularon 4 ítems y tras el estudio piloto se modificó la redacción de otras 8 preguntas, por lo que el resultado para la validación fue una escala de 20 ítems.

En el análisis factorial exploratorio se obtuvo un total de 7 ítems que conformaron la escala final, que denominamos EXPAD-ANEO, agrupados en dos factores. Teniendo en cuenta que se trata de un instrumento bidimensional, se calcularon los coeficientes alfa y omega para cada factor por separado y para cada ítem si se eliminara. El valor obtenido del alfa de Cronbach fue de 0,4 para el factor 1 y de 0,6 para el factor 2. Debido a la estructura de la escala, se calculó el omega, más correcto en este caso y se obtuvo una fiabilidad de 0,7 para el factor 1 y una fiabilidad de 0,6 para el factor 2, valores que representan una aceptable fiabilidad. En cuanto a la validez de criterio, se encontró que un punto de corte de 1 punto optimizaría la especificidad del cuestionario, que alcanzó un valor del 80%. Para evaluar la validez convergente mediante la prueba de Morisky-Green, se obtuvo un valor p de la prueba de chi-

cuadrado $< 0,001$, por lo que existe una asociación significativa entre las variables. En cuanto a la validez divergente se evidencia que no hay correlación entre el cuestionario EXPAD-ANEQ y las preguntas de alfabetización.

En cuanto a los resultados de la influencia de la pandemia en esta población. se observó que más del 15% de los pacientes experimentaron miedo y el 5% había vivido alguna situación de peligro al acudir al hospital, el 17% sentía haber recibido menos atención y el 30% prefería la telefarmacia. La adherencia medida por recuento de pastillas fue del 69,3 % y del 95,5 % según los registros de recogida de medicación. Además, según nuestros resultados el miedo experimentado por algunos pacientes al acudir al hospital durante la pandemia de COVID-19 ha afectado a la adherencia a los ANEQ.

Conclusiones: La aplicación de técnicas de investigación cualitativa permite comprender las experiencias vitales de los pacientes en tratamiento con ANEQ y explorar la compleja interrelación de factores personales, sociales y estructurales que la componen, determinando la adherencia al tratamiento.

La escala EXPAD-ANEQ es un instrumento novedoso con una validez y fiabilidad aceptables para evaluar adherencia al tratamiento con ANEQ de forma sistemática y puede ser un punto de partida para futuros estudios. Con él se permite explorar, más allá de la evaluación de la adherencia, las experiencias y vivencias de los pacientes gracias a estructura resultante de la validación. Además, por su sencillez y aplicabilidad se podría integrar en la rutina asistencial del profesional sanitario como una herramienta valiosa en la entrevista clínica que permita explorar creencias y evaluar el comportamiento del paciente respecto a la medicación, muchas veces sesgado por su subjetividad.

Por otro lado, el miedo experimentado por algunos pacientes al acudir al hospital durante la pandemia de COVID-19 ha afectado a la adherencia al tratamiento antineoplásico oral. El entorno social de los pacientes (vivir solo o con la familia) influye en que sientan miedo o experimenten situaciones de peligro al acudir al hospital durante la pandemia, o en que prefieran la telefarmacia.

Abstract

Background: Non-adherence to treatment in chronic diseases constitutes a serious health problem, with important clinical and economic repercussions. Specific characteristics of people with cancer, and the high toxicity of their treatments, make them particularly vulnerable to this issue. Reported rates of adherence in cancer patients vary considerably between studies, depending on the drugs involved and the measurement methods used. Furthermore, there are few recent estimates of adherence in this population. To develop strategies aimed at improving adherence, it is crucial to understand why some people do not use their treatment as prescribed.

In Spain, although certain oral antineoplastic agents (OAAs) can be obtained through community pharmacies, most of these drugs are dispensed in hospital pharmacies. Through pharmaceutical care programs implemented in this hospital setting, pharmacists can monitor patient adherence with the aim of improving health outcomes and reducing healthcare costs. Different methods are available for measuring adherence in people with chronic diseases, but there is no gold standard and no consensus on the value required to consider a person adherent. The optimal strategy for assessing adherence is to combine objective and subjective methods. The most common methods are questionnaires, tablet counting and dispensing records, as they are simple to apply and require few material and human resources. However, there is a need for a validated instrument specific to cancer patients who receive OAAs in Spain.

Objectives: The aim of this study was to develop and validate a novel instrument for assessing adherence to OAAs, based on cancer patients' experiences with their treatment and the opinions of the healthcare professionals who care for them. An additional aim, which we established in response to the COVID-19 pandemic during the study period, was to determine which characteristics of people receiving OAAs were associated with fear of receiving healthcare at that time, and how this fear influenced adherence to treatment.

Material and methods: We conducted this study in three stages, combining qualitative and quantitative research techniques.

The first stage was based on a previous qualitative study, which comprised an exhaustive literature review and five focus group sessions (three with patients and two with health professionals). A steering committee used the results of the previous study to identify the dimensions and develop the items for our initial scale by means of a consensus conference.

In the second stage, a panel of four patients and four healthcare professionals evaluated the validity of the dimension and items of the initial scale, and we performed a pilot study in patients to identify any comprehension issues.

In the third stage, pharmacists in four hospitals in the Spanish province of Alicante recruited 268 oncology outpatients between March and October 2021 for prospective data collection and validation of the scale. For this purpose, we performed an exploratory and confirmatory factor analysis and measured reliability with Cronbach's alpha coefficient and McDonald's omega coefficient. To assess criterion validity in the absence of a gold standard for measuring adherence, we used pill count as a surrogate, as it is one of the most commonly used methods in daily practice. People with a pill count of 90% or greater were considered adherent to treatment. We determined the cutoff point on our scale with the highest specificity for classifying participants as adherent or nonadherent. We assessed convergent validity with the Morisky-Green test and divergent validity with the health literacy questions in the 16-Item European Health Literacy Survey (HLS-EU-Q16).

In addition, we used a structured questionnaire to estimate the prevalence of adherence and the existence of fear of COVID-19, as well as the preference for telepharmacy.

Results: The previous qualitative study had identified eight categories related to adherence (experience with treatment; polypharmacy; beliefs related to medication; need for treatment and expectations of effectiveness; information on treatment and

sources of information; medication errors, failures, forgetfulness and their prevention; adverse effects and consequences of treatment; and social, family and professional support). The steering committee used these categories as a starting point for the first version of our scale, which consisted of four major dimensions (experience with OAs, beliefs and expectations, information and support, and side effects), each with five items. After face and content validity evaluation, the committee reformulated four items, and after the pilot study, the committee modified the wording of another eight questions.

The exploratory factor analysis yielded a total of seven items grouped into two factors (dimensions) for the final scale, which we called EXPAD-ANEO. We calculated the alpha and omega coefficients for each dimension separately, after eliminating each item in turn. Cronbach's alpha was 0.4 for factor 1 and 0.6 for factor 2, while McDonald's omega was 0.7 for factor 1 and 0.6 for factor 2. Of the two coefficients, McDonald's omega is better suited to the structure of our scale, and the calculated values represent acceptable reliability. The criterion validity assessment showed that a cut-off of 1 point would optimize the specificity of the questionnaire, which reached a value of 80%.

When we measured convergent validity using the Morisky-Green test, the χ^2 P value showed a significant association ($P < 0.001$). Divergent validity assessment indicated no correlation between the EXPAD-ANEO questionnaire and the HLS-EU-Q16 health literacy questions.

Regarding the influence of the pandemic on this population, we found that more than 15% of participants experienced fear and 5% had experienced what they perceived as a dangerous situation when going to hospital, 17% felt they received less care and 30% preferred telepharmacy. Adherence was 69.3% according to pill count and 95.5% according to dispensing records. Furthermore, according to our results, the fear experienced by some people when attending hospital during the COVID-19 pandemic affected adherence to OAs.

Conclusions: By applying qualitative research techniques, we were able to explore the complex interrelationship of personal, social and structural factors that determine adherence to OAAs in people with cancer.

The EXPAD-ANEO scale is a novel instrument for systematically assessing adherence to OAAs. It has acceptable validity and reliability and can serve as a starting point for future studies. In addition, researchers can use this scale to explore how adherence patterns relate to patients' experiences. Healthcare professionals can easily integrate this simple and applicable tool into their care routine during clinical interviews. It can help them to explore, in an unbiased way, the beliefs and behaviors of people with cancer in relation to their medical treatment.

On the other hand, the fear experienced by some patients when attending hospital during the COVID-19 pandemic has affected adherence to orally administered antineoplastics. Patients' social environment (living alone versus with family) affects whether they experienced fear when attending hospital during the pandemic, or whether they preferred telepharmacy.



1. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. Las cifras de incidencia, prevalencia y mortalidad resultan alarmantes. Según GLOBOCAN 2020, se estima que hubo 18 millones de casos nuevos de cáncer y 9.9 millones de casos de muerte en el año 2020, cifras que van aumentando con el paso de años. Sin embargo, la cara amable de los datos es la supervivencia, que se ha duplicado en los últimos 40 años en España, relacionada con el diagnóstico precoz y el desarrollo de nuevas terapias¹.

Se dispone de un amplio arsenal terapéutico que ha permitido que los pacientes vivan cada vez más tiempo con una aceptable calidad de vida convirtiendo el cáncer, en muchos casos, en una enfermedad crónica². En este contexto, el desarrollo y la utilización de antineoplásicos por vía oral (ANEO) en pacientes con cáncer ha ido adquiriendo cada vez más importancia por las ventajas que supone frente a la vía intravenosa^{3,4}. Sin embargo, el principal inconveniente es que la administración no se produce en el centro hospitalario y recae en el paciente o cuidador, pudiendo producirse una falta de adherencia al tratamiento farmacológico con importantes consecuencias clínicas, sociales y económicas⁵⁻⁸.

La mala adherencia compromete el éxito terapéutico en los pacientes con cáncer⁸, disminuyendo los resultados en salud, y repercutiendo de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes, a la vez que aumenta los costes sanitarios asociados⁸⁻¹⁰. Por ello, constituye un problema relevante y prevalente en la práctica clínica, donde su mejora supone un reto importante para las organizaciones sanitarias, en especial, en las enfermedades crónicas. Esto justifica la preocupación que existe, en la comunidad científica internacional en realizar evaluación de la adherencia, explorar barreras y dificultades que hacen que los pacientes no tomen la medicación tal y como les indica el profesional sanitario, así como en desarrollar estrategias que la mejoren. Entre ellas se ha demostrado que la educación y la adecuada información al paciente, así como el apoyo de los profesionales sanitarios aumenta la adherencia y con ello se mejoran los resultados en salud¹¹.

En este sentido los farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria son profesionales sanitarios implicados en la adherencia terapéutica¹². La dispensación de medicamentos en las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) de los Servicios de Farmacia Hospitalaria los sitúa en un lugar privilegiado para la promoción de la adherencia¹³. Así, son capaces de detectar dificultades y barreras para cumplir correctamente con el tratamiento farmacológico, medir la adherencia terapéutica, así como comunicar y coordinarse con el resto del equipo asistencial para mejorarla¹⁴. En este sentido, se incluye dentro de las líneas estratégicas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), el objetivo de que el 100% de los hospitales proporcionen información escrita y oral dirigida a pacientes externos con un seguimiento de la adherencia y problemas relacionados con los medicamentos¹⁵

Por otro lado, en un sistema sanitario saturado donde no se puede llegar a todos los pacientes, es importante el cribado y la detección e identificación de pacientes que requieran un seguimiento más estrecho e individualizado para mejorar su adherencia al tratamiento y así anticiparnos a posibles fracasos en los tratamientos. Disponer de un método, o combinación de ellos, estándar, de referencia y que se pueda integrar en la práctica diaria asistencial constituye el punto de partida para desarrollar estrategias que mejoren la adherencia terapéutica, proceso clave en la práctica clínica que condiciona el pronóstico y los resultados en salud¹⁶.

La elección del método depende, fundamentalmente, de la patología y de los fármacos implicados, aunque, en la mayoría de los casos, la estrategia óptima es la combinación de varios métodos, objetivos y subjetivos¹¹. En la práctica asistencial, los cuestionarios o escalas son el método más utilizado por su sencillez, aplicabilidad y eficiencia, a pesar de ser poco objetivos y sobreestimar la medida. Estos suelen combinarse con el recuento de comprimidos y/o el registro de dispensaciones¹⁷⁻¹⁹.

En el caso de los ANEO surgen importantes limitaciones a la hora de estimarla, ya que no se existe un consenso en el valor exigible para considerar un paciente adherente ni en el método de medida de referencia^{20,21}. Además, no se dispone de una prueba validada, específica y estándar para evaluar adherencia, en esta población, que

pueda utilizarse en la práctica diaria asistencial, como ocurre en otras patologías crónicas enmarcadas dentro de la Atención Farmacéutica realizada desde las UFPE²².

Para el diseño de un instrumento que permita estimar la adherencia en pacientes con cáncer, es importante tener en cuenta sus características sociales y culturales que pueden repercutir de forma diferente en las barreras y los facilitadores de la adherencia a los ANEO²³. Del mismo modo, es fundamental explorar en sus creencias y comportamientos, así como conocer su experiencia farmacoterapéutica, es decir, como los medicamentos influyen en su vida diaria²⁴. Incluir esta experiencia en la toma de decisiones clínicas permite mejorar la adherencia y optimizar los resultados terapéuticos²⁵.

Comprender y tener en cuenta las experiencias de los pacientes con cáncer respecto su medicación, así como el punto de vista del profesional es fundamental para guiar la educación y el asesoramiento de estos pacientes y para el diseño de herramientas que permitan optimizar la terapia de manera más efectiva²⁶.

En este contexto, se considera necesario desarrollar y validar un cuestionario o escala para medir la adherencia a ANEO basado en la experiencia farmacoterapéutica de pacientes con cáncer y teniendo en cuenta el enfoque de los profesionales sanitarios involucrados en el manejo de estos pacientes, para integrarla en la práctica asistencial. La integración de esta medida en la rutina diaria garantiza la calidad en la atención al paciente y condiciona el pronóstico y los resultados en salud^{27,28}.

A continuación, se exponen los principales ANEO utilizados en terapéutica que se dispensan desde las UFPE de los hospitales españoles, en la actualidad, y los principales aspectos relacionados con la adherencia a estos fármacos, con especial hincapié en la validación de cuestionarios o escalas para determinar adherencia en esta población.

1.1. Antineoplásicos por vía oral

Los antineoplásicos orales (ANEO) son fármacos que impiden el desarrollo, crecimiento y/o proliferación de células tumorales malignas y que se administran por vía oral²⁹. En las últimas décadas ha aumentado considerablemente su comercialización y utilización, representando en la actualidad, más del 25% de los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer, porcentaje que va en aumento³⁰. Los ANEO aportan comodidad, evitan las complicaciones de la vía intravenosa y responsabilizan al paciente de su propia terapia³¹. Sin embargo, es importante realizar un adecuado seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes en tratamiento con ANEO, ya que estos fármacos presentan un perfil de efectos secundarios diferente a los fármacos administrados vía intravenosa, existe una mayor probabilidad de presentar interacciones, tanto con otros medicamentos como con alimentos y puede existir una falta de adherencia al tratamiento al realizarse la administración en el domicilio del paciente, sin supervisión de profesionales sanitarios³².

En este sentido, los ANEO son fármacos considerados de alto riesgo, con estrecho margen terapéutico y con alta probabilidad de producir Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)^{33,34}. Weingart et al.³⁵ describen como la mayoría de los errores de medicación (EM) relacionados con ANEO dieron como resultado daño significativo expresando la necesidad de medidas de seguridad que garanticen su prevención.

Distintos organismos internacionales y sociedades científicas^{36,37} han emitido guías y recomendaciones sobre el uso de estos fármacos, aunque son menos rigurosas que las emitidas para la vía intravenosa³⁸.

En 2009, el grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica (GEDEFO)³⁹ de la SEFH emitió un documento de consenso sobre antineoplásicos donde expresó la necesidad de que un farmacéutico miembro del equipo multidisciplinar oncológico proporcione atención farmacéutica individualizada a cada paciente corresponsabilizándose del cumplimiento del protocolo establecido, del seguimiento y control de la adherencia al tratamiento, y colaborando con el facultativo médico

prescriptor en la valoración del riesgo-beneficio. Posteriormente, Conde Estévez et al.⁴⁰, en consenso con el GEDEFO, realizó un estudio multicéntrico en nuestro país para conocer el nivel de implementación de prácticas de seguridad y adherencia con ANEO en los hospitales españoles, y a pesar de que la mayoría de ellos tienen prácticas implantadas, hay oportunidades importantes de mejora, principalmente en la determinación de la adherencia al tratamiento.

En 2018, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica⁴¹ definieron un conjunto de recomendaciones multidisciplinares de seguridad en el manejo de medicamentos antineoplásicos, incluyendo los ANEO, para ayudar a prevenir errores de medicación y mejorar la seguridad de los pacientes oncológicos en España.

Según la ley 29/2006, del 26 de junio, de Garantías de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁴², en su artículo 82, debe realizarse la adquisición a través de la farmacia de hospital de aquellos medicamentos para uso extrahospitalario que exijan una particular vigilancia, supervisión y control por parte del equipo multidisciplinar de atención de la salud. En este sentido se regula para los ANEO, la dispensación a través de la Unidad Farmacéutica de Pacientes Externos en la Comunidad Valenciana, mediante la Resolución de la Agencia Valenciana de Salud del 12 de noviembre de 2009¹³ por la que se incluyen determinados medicamentos en la dispensación hospitalaria.

Los antineoplásicos administrados por vía oral son un grupo muy heterogéneo y existen diversas formas de clasificarlos. Según sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC)⁴³ los ANEO están enmarcados dentro del grupo L, Antineoplásicos e inmunomoduladores y se agrupan en función de su punto de acción o diana. Entre los ANEO se incluyen fármacos con actividad citotóxica tradicional como capecitabina o temozolamida, terapias hormonales como abiraterona, tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares como imatinib o gefitinib y ciertos inmunomoduladores como la lenalidomida⁴⁴.

En la tabla 1 se presenta los ANEO dispensados en las UFPE de los hospitales españoles clasificados según el sistema ATC⁴³:

L. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES		
L01. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS		
L01A- AGENTES ALQUILANTES		
L01AA. Análogos de la mostaza nitrogenada	L01AA02	Clorambucilo
	L01AA03	Melfalan
L01AD. Nitrosoureas	L01AD02	Lomustina
L01AX. Otros	L01AX03	Temozolamida
L01B- ANTIMETABOLITOS		
L01BC. Análogos de las pirimidinas	L01BC06	Capecitabina
	L01BC59	Trifluridina-tipiracilo
L01E- INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA		
L01EA. Inhibidores de la tirosinquinasa BCR-ABL	L01EA01	Imatinib
	L01EA02	Dasatinib
	L01EA03	Nilotinib
	L01EA04	Bosutinib
	L01EA05	Ponatinib
L01EB. Inhibidores de la tirosinquinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	L01EB01	Gefitinib
	L01EB02	Erlotinib
	L01EB03	Afatinib
	L01EB04	Osimertinib
L01EC. Inhibidores de la serina-treonina quinasa B-RAF (BRAF)	L01EC01	Vemurafenib
	L01EC02	Dabrafenib
	L01EC03	Encorafenib
L01ED. Inhibidores de la quinasa de linfoma anaplastico (ALK)	L01ED01	Crizotinib
	L01ED02	Ceritinib
	L01ED03	Alectinib
	L01ED04	Brigatinib
	L01ED05	Lorlatinib
L01EE. Inhibidores de la quinasa mitógeno-activada (MEK)	L01EE01	Trametinib
	L01EE02	Cobimetinib
	L01EE03	Binimetinib
L01EF. Inhibidores de la quinasa ciclina-dependiente (CDK)	L01EF01	Palbociclib
	L01EF02	Ribociclib
	L01EF03	Abemaciclib

L01EG. Inhibidores de la quinasa rapamicina de mamíferos (MTOR)	L01EG02	Everolimus
L01EH. Inhibidores de la tirosinquinasa del receptor HER 2	L01EH01	Lapatinib
L01EJ. Inhibidores de la quinasa janus-asociada (JAK)	L01EJ01	Ruxolitinib
L01EK. Inhibidores de la tirosinquinasa del receptor VEGFR	L01EK01	Axitinib
	L01EK02	Tivozanib
L01EL. Inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton (BTK)	L01EL01	Ibrutinib
	L01EL02	Acalabrutinib
L01EM. Inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)	L01EM01	Idelalisib
	L01EM03	Alpelisib
L01EX. Otros inhibidores de la proteínquinasa	L01EX01	Sunitinib
	L01EX02	Sorafenib
	L01EX03	Pazopanib
	L01EX04	Vandetanib
	L01EX05	Regorafenib
	L01EX07	Cabozantinib
	L01EX08	Lenvatinib
L01EX09	Nintedanib	
L01X-OTROS AGENTES ANTINEOPLASICOS		
L01XB. Metilhidrazinas	L01XB01	Procabazina
L01XJ. Inhibidores de la ruta hedgehog	L01XJ01	Vismodegib
L01XK. Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)	L01XK01	Olaparib
	L01XK02	Niraparib
	L01XK03	Rucaparib
L01XX. Otros agentes antineoplásicos	L01XX35	Anagrelida
	L01XX52	Venetoclax
L02. TERAPIA ENDOCRINA		
L02BB. Antiandrógenos	L02BB04	Enzalutamida
	L02BB05	Apalutamida
	L02BB06	Darolutamida
L02BB. Antagonistas de hormonas	L02BX03	Abiraterona
L04. INMUNOSUPRESORES		
L04AX. Otros inmunosupresores	L04AX02	Talidomida
	L04AX04	Lenalidomida
	L04AX06	Pomalidomida

Tabla 1. ANEO dispensados en los hospitales españoles

1.2. Adherencia a antineoplásicos orales

1.2.1. Definición de adherencia

La adherencia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones del profesional sanitario, y la considera la característica más fácilmente modificable para garantizar el éxito de los tratamientos en enfermedades crónicas²⁷. En la literatura se encuentran diferentes términos para referirse a las desviaciones en la toma del tratamiento farmacológico, considerándolos sinónimos de adherencia, como en el caso de cumplimiento²⁷. Haynes y Sackett⁴⁵ definen el término cumplimiento terapéutico como la medida en que el comportamiento de la persona coincide con las instrucciones médicas que se le han proporcionado. Este concepto es más simple, centrado en la propuesta del profesional de la salud y la obligación pasiva del paciente frente a la aceptación de las recomendaciones recibidas y la interacción y colaboración del paciente con los profesionales sanitarios que exige el término adherencia. Por ello, en la actualidad se recomienda el término adherencia, que establece una alianza y consenso entre los agentes implicados y donde existe implicación del paciente en su proceso terapéutico¹¹.

En 2008 la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR) se refirió al cumplimiento terapéutico como sinónimo de adherencia, como al acto de ajustarse a las recomendaciones del profesional sanitario con respecto al momento, la dosis y la frecuencia de la toma de medicación. Además, teniendo en cuenta que los resultados en salud dependen también del tiempo durante el cual el paciente toma correctamente sus medicamentos definió un concepto importante, la persistencia, como el tiempo desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento⁴⁶.

El trabajo de Vrijens⁴⁷ pone de manifiesto la complejidad del concepto y falta de uniformidad en la terminología utilizada, y propone un consenso en la taxonomía utilizada basada en la ciencia conductual y farmacológica. Entre las definiciones propuestas se encuentran:

- La adherencia a los medicamentos, como el proceso mediante el cual los pacientes toman su medicación según lo prescrito, dividido en tres fases cuantificables: iniciación, implementación y discontinuación.
- Gestión de la adherencia, como el proceso de seguimiento y apoyo a la adherencia de los pacientes a los medicamentos por parte de los sistemas de atención de la salud, los proveedores, los pacientes y sus redes sociales.
- Ciencias relacionadas con la adherencia, que incluye las disciplinas que buscan la comprensión de las causas o consecuencias de las diferencias entre las exposiciones prescritas y reales a los medicamentos.

En la bibliografía no existe consenso en el nivel de adherencia que hay que alcanzar para obtener óptimos resultados en salud y parece que depende de la evidencia disponible en cada patología. El hecho de que no exista método de medida ni definición consensuada de adherencia, incluso para un mismo método de evaluación, dificulta la interpretación de los datos, lo que representa una gran limitación para la comparación entre los estudios⁴⁸. En tratamientos crónicos, y fundamentalmente al carecer de datos, se considera aceptable una adherencia superior al 80%. Además, el nivel de adherencia exigido puede variar, incluso, dentro de una misma patología⁴⁹.

En los pacientes con cáncer diversos estudios consideran el 80%, aunque es habitual ser más exigente en el umbral establecido siendo el 90 o 95%^{50,51}. A pesar de ser más habitual la mala adherencia por defecto, diferentes autores reportan una toma excesiva de medicamentos respecto a los prescrito, donde puede verse afectada la seguridad^{52,53}.

Timmers et al.⁵⁴ definen adherencia óptima el rango $\geq 95\%$ hasta $\leq 105\%$ al considerar que proporciona una mejor perspectiva de los posibles factores de riesgo que pueden conducir a una adherencia subóptima.

1.2.2. Clasificación de la adherencia

Existen diferentes tipos y formas de clasificar la adherencia, que será importante diferenciar, ya que las estrategias planteadas para mejorar la adherencia pueden ser diferentes⁴⁹.

La adherencia cuantitativa hace referencia a la cantidad fármaco que toma el paciente respecto al teórico que debería de tomar y la adherencia cuantitativa a la calidad de la toma de dicho tratamiento. Dentro de esta última se considera la frecuencia de administración adecuada, las restricciones alimentarias y el tipo de olvido, si es puntual, relacionado con los fines de semana o incluso si son interrupciones de tratamiento ⁵⁵.

La mala adherencia puede ser primaria cuando se prescribe un nuevo medicamento que el paciente no lo recoge ni obtiene una alternativa adecuada en un tiempo aceptable desde su prescripción, mientras que es secundaria cuando se ha recogido la medicación, pero se producen desviaciones de las recomendaciones realizadas por el profesional sanitario⁵⁶.

Por otro lado, la falta de adherencia puede ser intencionada o no intencionada, según el paciente se desvía de las recomendaciones prescritas por voluntad propia o como un comportamiento inconsciente, como un olvido o descuido⁵⁷.

1.2.3. Tasas e importancia de la adherencia a ANEO

En los países desarrollados, la adherencia a largo plazo en la población general es de alrededor del 50% y varía en función de la cronicidad de la patología, resultando menor en los países en desarrollo²⁷. Diversos trabajos han estudiado la adherencia en pacientes ancianos polimedificados^{58,59} y enfermedades crónicas, como la hipertensión⁶⁰, diabetes⁶¹ o VIH^{62,63} entre otras, identificando factores de falta adherencia y sus consecuencias, así como desarrollando estrategias para mejorarla.

En los pacientes con cáncer existe la creencia o la percepción de que son más adherentes que otros pacientes no oncológicos, pero no ha sido debidamente

demostrado y la literatura resulta controvertida al respecto^{11,30,44,64}. En este sentido, Liekens et al.⁶⁵ llevaron a cabo un estudio donde demostraron que los pacientes con cáncer fueron más adherentes a la hora de tomar sus medicamentos comparando con el resto de las patologías estudiadas.

Además, existe gran heterogeneidad y variabilidad en los trabajos publicados de adherencia con ANEO, donde las tasas oscilan entre el 16% al 100%^{4,66}. En la revisión sistemática de Greer et al.⁴⁴, más reciente, explicaron la variación del 46% al 100% en las tasas de adherencia en función de los fármacos implicados y los métodos de medida utilizados. Las escasas referencias en población española sitúan la adherencia en una tasa media aproximada del 72%^{67,68}.

Existen trabajos que relacionan la baja adherencia con pobres resultados en salud y aumento de los costes sanitarios⁶⁹. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática⁸, donde se evidencia la correlación entre la adherencia a terapias orales en pacientes con cáncer y buenos resultados en salud.

La población más estudiada corresponde a pacientes con cáncer de mama en tratamiento con terapias hormonales donde las tasas de adherencia varían del 41 al 72% de unos estudios a otros por la diferente metodología aplicada⁷⁰ y existen estudios que asocian adherencia y resultados en salud demostrándose peores resultados cuando la adherencia es baja⁷¹⁻⁷³.

Entre las terapias dirigidas, los inhibidores de la tirosinquinasa (ITK) han revolucionado el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica y multitud de trabajos sitúan la adherencia a Imatinib entre el 53% y 97%^{10,74,75}. El incumplimiento con ITK también se ha relacionado con peores respuestas⁷⁵, lo que corroboraron Ganesan y cols⁷⁶ demostrando que la respuesta citogenética completa se alcanzaba con más probabilidad en los pacientes adherentes. Además, los pacientes con baja adherencia tuvieron más ingresos hospitalarios lo que impactó en los costes sanitarios⁷⁷.

Existen buenos datos de adherencia a antineoplásicos con acción citotóxica tradicional, como la capecitabina⁷⁸⁻⁸¹, a pesar del complejo régimen de dosificación y los efectos secundarios. En una reciente revisión sistemática⁸², las tasas de adherencia

a este fármaco variaron de 51,2% al 100% dependiendo del diseño del estudio, del umbral de adherencia y método de evaluación, así como del periodo de seguimiento.

En otras publicaciones con poblaciones como pacientes con tumor renal⁸³, cáncer de pulmón⁶⁹, carcinoma hepático⁸⁴ o con tumores del estroma gastrointestinal⁸⁵ se observaron altas adherencias. Sin embargo, el estudio de Margolis y cols⁸⁶ en pacientes con cáncer renal apuntó que más del 50% de los pacientes no son adherentes.

En cuanto a los fármacos inmunomoduladores como Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida, demostraron una alta adherencia en un estudio prospectivo en pacientes con mieloma múltiple en vida real⁸⁷. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática⁸⁸ han observado que la adherencia y persistencia con estos fármacos son subóptimas y justifican el desarrollo de estrategias para mejorarla. En este sentido, Santoleri et al.⁸⁹ revelaron una preocupante falta de adherencia un año después del inicio de la terapia.

Otros trabajos incluyen diferentes antineoplásicos orales evaluando la adherencia y los factores asociados^{54,90}. En el estudio de Matti et al.⁹¹ mostraron una adherencia media alta, superior al 80%, siendo menor en citotóxicos tradicionales, seguido de fármacos dirigidos y una mayor adherencia para las terapias hormonales, diferencias probablemente relacionadas con la toxicidad de estos tipos de terapias contra el cáncer, su tolerancia y sus efectos adversos.

Las limitadas experiencias publicadas en España sitúan la adherencia con ANEO en tasas inferiores al mínimo establecido por Timmers⁵⁴. En un estudio realizado con ITK obtienen una adherencia del 71%⁹² similar a la de otro estudio donde los pacientes incluidos podían llevar cualquier antineoplásico dispensado en la UFPE y donde la adherencia fue de 72%⁶⁷ con la limitación de un reducido tamaño muestral. La adherencia a capecitabina en el estudio de Fernandez-Ribeiro⁶⁸ es ligeramente superior, 78%, porcentaje que disminuye en los subgrupos de continuación. Sin embargo, en un estudio observacional prospectivo la adherencia media a capecitabina medido por MEMS fue de 98,9 % (rango 89,9% a 100%)⁹³ que los autores atribuyen al papel del farmacéutico clínico oncológico integrado en un equipo sanitario multidisciplinar.

En el estudio de Garcia Queiruga et al.⁹⁴, la tasa de altos adherentes terapéuticos a Imatinib en LMC observada en el estudio es baja, donde no se ha visto correlación entre el grado de adherencia y respuesta al tratamiento, probablemente por el pequeño tamaño muestral.

Por otro lado, una tesis doctoral⁹⁵ demostró que la Atención Farmacéutica podría aumentar la adherencia en un 20% de los pacientes con cáncer, pero también con limitaciones por el diseño del estudio en dos etapas donde la primera se realizó de forma retrospectiva y la segunda prospectiva.

1.2.4. Métodos para medir la adherencia

En la práctica asistencial es de gran importancia conocer el grado de adherencia terapéutica del paciente para evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento farmacológico prescrito. Para ello, es imprescindible contar con adecuadas herramientas que nos permitan la medida de la adherencia al tratamiento, de la forma más real posible¹². El método perfecto debe ser válido y fiable, además de sencillo, rápido, reproducible, permitir una medida cuantitativa y continua, capaz de detectar cambios de adherencia en el tiempo, aplicable en diferentes situaciones, y económico⁹⁶.

Sin embargo, en muchos casos, resulta difícil y compleja la estimación real de la adherencia y 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 estudios⁴⁸. Además, hay que destacar, que se trata de un concepto dinámico, que puede variar con el tiempo, por lo que es importante medirla y establecer un seguimiento de la misma⁹⁷.

Los métodos para estimar la adherencia se pueden clasificar en métodos directos e indirectos^{11,97,98}. En la revisión sistemática de Greer et al.⁴⁴. se muestra una variedad de métodos, objetivos y subjetivos, para evaluar adherencia a ANEO.

Entre los métodos directos se encuentran la determinación de la concentración del fármaco o sus metabolitos en fluidos biológicos como sangre u orina, la medición plasmática de un marcador biológico y la terapia directamente observada. En general, son objetivos, caros y poco aplicables en muchas ocasiones, en pacientes con cáncer. El más utilizado es la determinación plasmática del fármaco, con la ventaja de la objetividad, además de poder medir la eficacia y valorar la toxicidad. Sin embargo, no se utilizan de forma rutinaria en la práctica asistencial y su uso se restringe al ámbito de estudios de investigación, como es el caso de imatinib⁹⁹, nilotinib o dasatinib¹⁰⁰.

Los métodos indirectos como la evaluación de la respuesta clínica, el registro de dispensaciones en la farmacia, el recuento de la medicación sobrante, el control de las dispensaciones, métodos electrónicos, uso de cuestionarios, son más utilizados que los directos por su sencillez y aplicabilidad. Sin embargo, son menos objetivos y suelen sobreestimar la adherencia⁵⁶.

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases tipo medication event monitoring system (MEMS) o electronic drug monitors (EDM), se consideran patrón de oro de los métodos indirectos por ser los más objetivos, aunque no puede descartarse su manipulación por parte del paciente o que una vez abierto no tome la medicación. Contienen un dispositivo en la tapa del frasco del medicamento que registra cuando se abre el frasco y los datos pueden ser analizados. Su alto coste y difícil accesibilidad impide su uso rutinario y se emplea en el contexto de ensayos clínicos. Ibrahim et al.¹⁰¹ utilizaron este método para demostrar la recaída citogenética y fracaso a Imatinib por falta de adherencia al tratamiento.

La valoración por el profesional sanitario sobre la adherencia del paciente es una medida muy subjetiva utilizada en la práctica asistencial cuando no se dispone de otro método, aunque no se recomienda porque tiende a estar sobreestimada y no identifica pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta¹⁰².

Los registros de dispensación en farmacia se basan en el control y revisión de los registros realizados cuando se le dispensa la medicación al paciente, método

ampliamente utilizado en la práctica diaria asistencial en Farmacia Hospitalaria y que exige que la dispensación se realice de forma centralizada por un único dispensador o poder conocer todas las dispensaciones. 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. En un estudio español⁹⁴ se utiliza este método junto con el cuestionario de Morisky-Green para estimar la adherencia a Imatinib.

El recuento de medicación sobrante consiste en contar la medicación sobrante que le queda al paciente en el envase, teniendo en cuenta el número prescrito y el tiempo transcurrido entre la prescripción y el recuento. Se calcula según la siguiente fórmula:
$$\left[\frac{\text{Número de unidades dispensadas} - \text{Número de unidades sobrantes}}{\text{Número de unidades que debían haber sido consumidas según días transcurridos entre el inicio de tratamiento y el recuento}} \right] \times 100$$
. En general, se establece una buena adherencia cuando este porcentaje se sitúa entre el 80 y el 110%¹². Junto con los registros de medicación son métodos objetivos, económicos, sencillos, aplicables y permiten una medida cuantitativa, pero requieren recursos humanos y colaboración del paciente. No obstante, esta medida puede estar falseada y más cuando se solicita a los pacientes que colaboren aportando la medicación sobrante para proceder a su recuento. A pesar de sobreestimar la adherencia, es un método que por sus características se usa frecuentemente como referencia y también combinado con otros métodos como la utilización de cuestionarios o escalas. En el trabajo de Krikorian et al.¹⁷ concluyen que combinación del recuento de comprimidos y el cumplimiento autoinformado por el paciente es una forma de mejorar el cumplimiento de los antineoplásicos orales.

Los cuestionarios o la adherencia autorreferida por el paciente suponen un sencillo método que consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para que, en función de sus respuestas, se pueda valorar el grado de adherencia. Los cuestionarios pueden contener preguntas referentes al número de tomas olvidadas y otras relacionadas con la calidad de la toma. Constituye el método más utilizado por su sencillez, bajo coste, precisar pocos recursos, ser fácil de

implementar y poder adaptarse a las características de cada centro. Además, permite averiguar motivos de no adherencia para poder actuar sobre ella¹⁰³. Sin embargo, sus principales inconvenientes son la subjetividad, los sesgos de memoria y respuesta, ser poco aplicable cuando existe bajo nivel de alfabetización de los pacientes, así como que requerir formación y habilidad de comunicación de los entrevistadores. Otra de sus limitaciones es que no detecta la adherencia no intencionada, por ejemplo, los olvidos¹².

Existen numerosos cuestionarios descritos en la bibliografía y muchos de ellos son validados, en la patología y la población a estudio, frente a otras medidas como los sistemas electrónicos o el recuento de comprimidos¹². Uno de los más utilizados en la práctica asistencial y en investigación es el test Morisky-Green¹⁰⁴ cuestionario cualitativo validado para diferentes enfermedades crónicas, entre ellas, la hipertensión. La primera versión consta de 4 preguntas, que deben realizarse entremezcladas en una conversación, donde la adherencia es una variable dicotómica y el paciente se considera adherente o no. Las preguntas son:

- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?
- El paciente es adherente si las respuestas son no/si/no/no.

En 2008 se amplió a 4 preguntas más para obtener más información y se ha validado en población española hipertensa. Ambas versiones tienen un uso muy extendido en diferentes patologías¹⁰⁵ y se recomiendan en la práctica diaria ya que ha obtenido alta concordancia con otros métodos como MEMS¹⁰⁶ o recuento de comprimidos¹⁰⁷.

Otros test utilizados son el de Haynes-Sackett, Brief Medication Questionnaire (BMQ), Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) o Drug Attitude Inventory (DAI) validados en distintas patologías¹².

En ausencia de patrón de referencia, para estimar la adherencia en pacientes con cáncer, se recomienda la combinación de varias técnicas¹⁰⁸. La entrevista personalizada mediante cuestionarios como el Morisky-Green, junto con el recuento de comprimidos permite una buena aproximación al resultado¹⁰⁹, además de ser utilizado en diversos trabajos con antineoplásicos orales^{17,44}. Sin embargo, no se dispone de ningún cuestionario validado para medir la adherencia en esta población lo que supone un importante obstáculo a la hora de evaluarla. Existen escasas iniciativas en la bibliografía en la validación de cuestionarios en pacientes con ANEO^{110,111} y en la actualidad no existen referencias en población española. Por ello, se considera imprescindible disponer de un método sencillo, fiable y validado para medir la adherencia de forma sistemática en la práctica asistencial para detectar causas de no cumplimiento y establecer medidas y poder realizar intervenciones farmacéuticas que la mejoren.

1.2.5. Factores que influyen en la adherencia

La adherencia al tratamiento farmacológico es multidimensional y los factores que pueden influir en la adherencia a los tratamientos orales crónicos están ampliamente descritos¹¹². La OMS²⁷ los agrupa en cinco dimensiones interactuantes que influyen sobre la adherencia terapéutica y son:

- Factores relacionados con el paciente, incluyendo los socioeconómicos

La edad, sexo, lugar de residencia, o la raza presentan escasa evidencia en su relación con la adherencia. Sin embargo, otros como la pobreza, bajo nivel cultural, desempleo, estilo de vida desorganizado, abuso de sustancias y ciertas creencias sobre la medicación y la enfermedad contribuirían a una mala adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer^{11,23,54}.

Johnson et al.²³ señalaron las expectativas sobre el tratamiento como un predictor de la falta de adherencia, y sugieren que tener expectativas negativas sobre la efectividad de la medicación es un factor asociado a la falta de adherencia en pacientes con cáncer, diferenciador respecto a otras enfermedades crónicas.

El sentirse acompañado y comprendido por el entorno familiar y social ha sido identificado como elemento facilitador de la adherencia¹¹³.

- Factores relacionados con la enfermedad

En esta dimensión los síntomas de la enfermedad representan un factor importante en la adecuada toma de la medicación. En las enfermedades silentes existen más problemas de adherencia mientras que la presencia de síntomas molestos que se alivian con el tratamiento aumenta la probabilidad de adhesión al tratamiento. En este sentido, en las patologías crónicas el paciente es menos adherente que en las agudas, en las que suelen percibirse más los síntomas²⁷. Dentro de las enfermedades crónicas, el estar asintomático sin reconocer el beneficio del tratamiento también influye negativamente en la adherencia¹⁰, Asimismo, la percepción subjetiva de gravedad de la enfermedad y de las ventajas asociadas de tomar bien el tratamiento, se ha relacionado con buena adhesión al tratamiento^{30,114,115}. Otro aspecto importante son las comorbilidades que generan más dificultad en la correcta adherencia¹¹⁶.

- Factores relacionados con el tratamiento.

La aparición de efectos adversos al tratamiento es la causa más habitual para que el paciente no tome correctamente los medicamentos al generar malestar y afectar a la calidad de vida¹¹⁷. Sin embargo, en pacientes con cáncer el umbral de tolerancia a los efectos adversos es mayor que en otras patologías crónicas y supera a la opción de abandonar el tratamiento¹¹⁸. Otro aspecto que influye negativamente es la complejidad del tratamiento que incluye alto número de fármacos, varias tomas diarias, y duraciones prolongadas de tratamiento además de la interferencia con los hábitos de vida o los requerimientos dietéticos del tratamiento^{30,84}. Geisler et al.¹¹⁹ encontraron una mayor adherencia cuando la posología del tratamiento ANEO era una vez al día, frente a otros esquemas con mayor número de tomas diarias.

El coste de los tratamientos es otro aspecto importante que impide que ciertos pacientes no tomen el ANEO^{23,118,120}. Sin embargo, en España los ANEO de mayor

coste están incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y se dispensan desde las UFPE, por lo que no supone una barrera.

- Factores relacionados con el equipo asistencial y sistema sanitario

La confianza del paciente en el equipo asistencial y la calidad del sistema sanitario se han identificado como predictores de la correcta adherencia. La buena relación entre pacientes y profesionales sanitarios es uno de los factores motivadores más frecuentemente informados en la bibliografía, según apuntan revisiones sistemáticas en pacientes oncológicos^{121,122}. Además, la 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 reciben¹¹³.

En pacientes con cáncer, las características sociales y culturales de la enfermedad pueden impactar de manera diferente en las barreras y facilitadores de la adherencia a la ANEO. En la revisión de Irvin et al.²³ se evaluaron los factores que condicionaban la adherencia a los tratamientos administrados por vía oral en diferentes patologías y en el cáncer, encontrando variables comunes a todas las enfermedades crónicas, así como factores que afectaban específicamente a los pacientes en tratamiento con ANEO. Los efectos secundarios, el olvido, la dificultad para incorporar la medicación al estilo de vida y el coste de los tratamientos son las principales barreras comunes a todas las enfermedades crónicas mientras que la depresión y las expectativas negativas sobre la eficacia del medicamento surgieron como factores asociados a la falta de adherencia en pacientes con cáncer. Otros factores controvertidos en este tipo de pacientes son la complejidad del tratamiento y la cantidad de medicamentos, aunque si influyeron negativamente en pacientes que no tenían cáncer.

La revisión sistemática de Skrabal et al.¹²³ clasifica los factores clave de no adherencia identificados en pacientes con cáncer en modificables y no modificables, clave para establecer intervenciones adecuadas sobre aquellos donde se puede actuar. La edad, sexo, enfermedad o tiempo desde el diagnóstico no se pueden cambiar

mientras que el manejo de los efectos secundarios, olvidos o el proporcionar información adecuada son aspectos que pueden ser modificados.

Además, existen factores relacionados con la experiencia con la medicación (ME), es decir, cómo los medicamentos influyen en la vida diaria de las personas, más allá de alcanzar un resultado clínico positivo o negativo²⁴. El ME nos permite comprender cómo la medicación impacta en las creencias, comportamientos, salud y bienestar de los pacientes. Incluir esta experiencia en la toma de decisiones clínicas permite a pacientes y profesionales mejorar sus decisiones y optimizar la adherencia y los resultados terapéuticos²⁵.

1.2.6. Estrategias para la mejora de la adherencia

Detectar la falta de adherencia y conocer los factores y las barreras por las que un paciente no cumple con su tratamiento, son imprescindibles para establecer estrategias que la mejoren. Es decir, es necesario analizar las causas de no adherencia para poder actuar sobre ellas y establecer acciones individualizadas destinadas a la mejorarla.

La OMS considera la adherencia como el factor modificable más importante que compromete el éxito de los tratamientos y establece una guía de intervenciones para mejorarla, clasificadas del mismo modo que los factores que influyen en la adherencia, lo que deja patente su influencia en el desarrollo de estrategias²⁷.

En España, Orueta¹²⁴ recoge en un documento un conjunto de recomendaciones encaminadas a mejorar la adherencia y emite una serie de consideraciones para tener en cuenta a la hora de realizar cualquier intervención:

- Se debe entender y apoyar al paciente, aunque exista evidencia de no adherencia sin juzgarlo ni culpabilizarlo.

- Las intervenciones deben individualizarse en función de las características individuales del paciente.
- La adecuada relación entre el profesional y el paciente es importante para establecer estrategias terapéuticas que favorezcan la adherencia.
- Las intervenciones para mejorar la adherencia deben poder integrarse fácilmente en la práctica diaria para que pueda llegar al máximo número de pacientes.
- La participación de distintos profesionales y el manejo multidisciplinar es fundamental en la prevención, la detección y el abordaje del incumplimiento terapéutico.
- Es importante mantener las intervenciones en el tiempo ya que la adherencia es dinámica, va cambiando y está demostrado que disminuye con el tiempo.

Por otro lado, existen numerosas referencias bibliográficas^{27,124-127} acerca de cuáles son las estrategias e intervenciones destinadas a mejorar la adherencia y resulta complejo agruparlas debido a su heterogeneidad. Además, no existen evidencias de que una sea mejor que otra. Dado el carácter multifactorial, lo ideal es combinarlas, además de identificar pacientes potencialmente no cumplidores e intervenir de forma individual. Se combinan intervenciones de educación junto con otras técnicas, así como conductuales con estrategias de apoyo social y familiar.

En pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO, Waseem et al.¹²⁸ han publicado recientemente una revisión sistemática de intervenciones para mejorar la adherencia, donde concluyen que su evaluación y seguimiento proactivo, intervenciones tecnológicas, entrevistas motivacionales y programas estructurados pueden mejorarla.

La simplificación del tratamiento, la utilización de recordatorios como uso de pastilleros y los sistemas personalizados de dosificación son intervenciones técnicas

ampliamente utilizadas. Cabe destacar, que las notificaciones de recordatorio enviadas a través de mensajes de texto y aplicaciones de teléfonos inteligentes están ganando popularidad y son eficaces en pacientes con cáncer, tal y como, describe Cazeau et al. en una revisión sistemática¹²⁹. En este sentido, Fishbein et al.¹³⁰ han desarrollado una aplicación móvil para promover la adherencia a la quimioterapia oral y manejo de síntomas pendiente de determinar su eficacia según los resultados de un ensayo clínico que está en marcha.

Entre las intervenciones educativas, la información que proporcionan los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería o psicólogos), de forma individual o grupal, tiene un papel importante en el cumplimiento¹³¹. En este sentido, todas las acciones destinadas a mejorar los conocimientos sobre la enfermedad y sobre el tratamiento tiene como objetivo aumentar la adherencia. Además, es importante individualizarla en función de las características del paciente, de forma oral y escrita, proporcionando un teléfono de contacto al paciente para que tenga la opción de consultar las dudas que pueden surgir posteriormente⁵. En 2022, Lafata et al.¹³² revisaron sistemáticamente la literatura sobre las intervenciones basadas en comunicación interpersonal, el asesoramiento y la educación sobre adherencia en pacientes con ANEO.

En España, 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 con cáncer. En general, proporcionar información es una de las estrategias donde el farmacéutico de hospital tiene un papel muy activo. En el trabajo de Paoella et al.¹³³ concretan que los farmacéuticos especialistas en oncología tienen un papel cada vez mayor en la atención interdisciplinaria del paciente, la gestión de la atención del paciente, la intervención educativa y el asesoramiento para los pacientes, y la provisión de información a otros profesionales de la salud.

Existen diferentes trabajos publicados en la literatura donde se demuestra como experiencias de programas de Atención Farmacéutica mejoran la adherencia al

tratamiento y con ello los resultados en salud^{79,93,95,134}. En este sentido, los hallazgos de la revisión sistemática de Colombo et al.¹⁴ evidencian que las intervenciones farmacéuticas pueden jugar un papel importante en el éxito de los tratamientos en pacientes ambulatorios con cáncer. Del mismo modo, otra revisión de 2022¹³⁵ concluye que las intervenciones realizadas por farmacéuticos pueden tener un efecto beneficioso en la adherencia, creencia sobre el tratamiento y tolerabilidad de los efectos adversos en pacientes con cáncer en tratamiento con capecitabina

Las intervenciones conductuales se basan en reforzar o modificar la conducta y empoderar al paciente para hacerle partícipe de su proceso terapéutico. Una de las herramientas más útiles para los profesionales sanitarios para promover un cambio conductual del paciente, es la entrevista clínica de tipo motivacional. Esta técnica ayuda al profesional a mejorar la relación terapéutica y pretende provocar un cambio en el comportamiento del paciente acompañándolo y fortaleciendo motivación interna hacia el cambio. La entrevista clínica motivacional incrementa la motivación del paciente, mejora la relación profesional sanitario-paciente y construye una alianza terapéutica con el paciente. Existen evidencias de la eficacia de estas intervenciones para abordar conductas relacionadas con el estilo de vida y las necesidades psicosociales de pacientes con cáncer¹³⁶.

1.3. Validación de cuestionarios para medir adherencia a ANEO

Los cuestionarios suponen el método más utilizado para medir adherencia por su sencillez, bajo coste y aplicabilidad, a pesar de sus inconvenientes como la subjetividad, el sesgo de memoria y la sobreestimación de la medida. En la práctica diaria asistencial, se suelen escoger los validados para la población a estimar y se combinan con otros métodos más objetivos¹⁷.

Existen diferentes directrices y recomendaciones para la elaboración y validación de escalas de medida¹³⁷⁻¹³⁹. En general, el proceso de validación de un cuestionario o escala es complejo y permite seleccionar los ítems más adecuados para evaluar un constructo mediante la medición de sus propiedades psicométricas, fiabilidad y validez^{140,141}.

La validez¹⁴² se refiere a la capacidad del instrumento para medir aquello para lo que está diseñado y tiene varias dimensiones: aparente, de contenido, de constructo y de criterio.

- La evaluación de la validez facial y de contenido, importante para garantizar que los ítems son pertinentes y representan el constructo que pretenden medir, suele implicar opiniones de expertos o estudios piloto en la misma población.
- La validez de constructo, capacidad del instrumento en medir el constructo, se evalúa mediante análisis factorial. En primer lugar, un análisis factorial exploratorio permite agrupar las preguntas en factores y determina si hay que eliminar alguna de ellas. Posteriormente, análisis factorial confirmatorio confirma la estructura teórica subyacente, estimando índices de ajuste para comprobar qué modelo representa mejor el conjunto de datos.
- La validez de criterio establece el grado de acuerdo entre la escala a validar y otra medida que se considere de referencia. En el caso de la adherencia, ante ausencia de patrón de oro, suele utilizarse el contaje de comprimidos por ser uno de los métodos más utilizados en la práctica diaria.

La fiabilidad¹⁴² o grado con el que un instrumento mide con precisión se valora mediante la consistencia interna. Para ello se suele utilizar el estadístico alfa de Cronbach que determina la coherencia interna de los ítems y como estos se relacionan entre ellos. Sin embargo, en la actualidad el coeficiente Omega de McDonald pretende sustituirlo si el instrumento presenta una estructura multidimensional determinada^{143,144}

En la literatura existe una gran variedad de escalas bien validadas en diferentes patologías crónicas, donde se ha demostrado su concordancia con otras medidas objetivas de la adherencia^{105,145,146}. Sin embargo, en este sentido existen limitadas iniciativas en la literatura en pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO¹¹⁰, donde el test de Morisky-Green es uno de los más utilizado, a pesar de no estar validado en esta población, y además la solicitud de derechos de autor dificulta su uso en investigación¹⁹.

En la revisión sistemática de Huang et al.¹⁹ se pone de manifiesto la necesidad de disponer de un instrumento validado en esta población que se considera adherente y donde observaron tasas que variaban desde el 23% a casi el 100%. La mayoría de las escalas revisadas miden el comportamiento en la toma de medicamentos, sin tener en cuenta que las barreras y las creencias de los pacientes afectan de forma significativa a la adherencia. Además, no se observó concordancia de la medida de estas escalas con otros métodos objetivos.

Existen en la literatura iniciativas de validación de escalas o cuestionarios de adherencia en ANEO dirigidas a tipos específicos de cáncer^{147,148} o realizadas en pacientes que utilizan fármacos específicos como imatinib⁹. Otros estudios han incluido muestras de pacientes muy pequeñas¹¹¹, y los resultados de otros han mostrado propiedades psicométricas limitadas¹⁴⁹. Además, actualmente no existen referencias en población española, aunque la investigación ha demostrado que las características sociales y culturales pueden influir directamente en las barreras y facilitadores de la adherencia a ANEO²³. Entender y tener en cuenta cómo afecta la medicación a la vida diaria de las personas es, por tanto, crucial a la hora de diseñar herramientas específicas para las personas usuarias de estos fármacos.

Claros et al.¹¹⁰ identificaron escalas para evaluar la adherencia oral en pacientes con cáncer con una alta heterogeneidad entre los estudios analizados, identificando importantes deficiencias teóricas o metodológicas y concluyendo que sólo dos de las escalas eran válida y fiables. En realidad, la escala de Amorim et al.¹⁵⁰ resulta ser una traducción y adaptación de la versión brasileña del Cuestionario de Determinantes de la Adherencia para pacientes con cáncer de mama y cuello uterino. Por otro lado, Bagcivan et al.¹⁴⁷ desarrollaron y probaron la validez y fiabilidad de una escala generando los ítems a partir de una revisión bibliográfica y no incluyeron a pacientes hematológicos.

Otros estudios más recientes^{111,149} demuestran la relevancia y el interés del tema a nivel internacional. Peng et al desarrollaron un método válido y fiable para la capacidad de autogestión en pacientes en tratamiento con quimioterapia citotóxica oral, donde incluyen adherencia, sin tener en cuenta otros abordajes anticancerosos como la terapia hormonal o dirigida. Su diseño y las limitaciones, así como las características de la población, hacen que no sea aplicable a nuestro entorno. El intento de Silveira et al. de validar una escala de adherencia utilizada en otras enfermedades crónicas en pacientes con Mieloma Múltiple no presentó la validez y fiabilidad satisfactoria¹⁴⁹. Una publicación reciente describe el desarrollo del cuestionario A-BET¹⁴⁸, que implicó un estudio cualitativo en personas con cáncer de mama que recibían terapia hormonal, y una etapa de validación posterior; sin embargo, el tamaño de la muestra fue muy pequeño.

En este contexto, son necesarios nuevos estudios de diseño y validación de escalas o cuestionarios para evaluar adherencia a ANEO en pacientes con cáncer y obtener una herramienta sencilla, válida y fiable, que el profesional sanitario pueda utilizar en la práctica asistencial. La evaluación integrada de la adherencia en la práctica asistencial asegura la calidad de la atención al paciente y el éxito de los tratamientos.



2. Justificación e hipótesis

Existe abundante evidencia en la literatura de la importancia de una correcta adherencia al tratamiento^{5,7,11}. Sin embargo, representa un reto en enfermedades crónicas donde existen bajas tasas de adherencia²⁷. Los pacientes con cáncer, por sus características y la toxicidad de sus tratamientos, son una población especialmente sensible⁴⁴. Conocer la realidad de la adherencia en esta población y poder medirla supone el punto de partida para poder establecer medidas individuales y estrategias colectivas para mejorar la adherencia, clave para el éxito terapéutico y el ahorro de los costes sanitarios.

En ausencia de patrón de oro, el conteo de comprimidos junto con un test validado puede ser una buena combinación para evaluar adherencia en pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO¹⁰⁹. Sin embargo, no se dispone de ningún instrumento validado para medir la adherencia en esta población, lo que supone un importante obstáculo a la hora de evaluarla. Existen escasas iniciativas en la bibliografía en la validación de escalas o cuestionarios en pacientes con ANEO¹¹⁰ y en la actualidad no existen referencias en población española.

Por otro lado, las características sociales y culturales del cáncer pueden repercutir de forma diferente en las barreras y los facilitadores de la adherencia a los ANEO²³. Comprender y tener en cuenta la experiencia y la manera que los medicamentos influyen en la vida diaria de las personas es fundamental para diseñar una herramienta específica para detectar falta de adherencia en pacientes en tratamiento con ANEO.

En este contexto, se considera necesario desarrollar una escala para evaluar adherencia en pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO, teniendo en cuenta las experiencias y vivencias de los pacientes, así como la opinión de los profesionales. Además, para poder integrarla en la práctica asistencial debe estar validada para esta población, además de ser sencilla y fácil de aplicar. Precisamente, este será nuestra intención para superar las deficiencias teóricas y metodológicas identificadas en otras herramientas utilizadas para medir la adherencia en estos pacientes.

La hipótesis de esta investigación es que disponer de una escala validada para evaluar adherencia en los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO permite, junto con otros métodos objetivos, detectar pacientes no adherentes a su tratamiento. Según la literatura revisada, este hecho puede condicionar el pronóstico y resultado en salud. Asimismo, integrar la medida de la adherencia en la rutina asistencial contribuye a la calidad asistencial y al ahorro de los costes sanitarios.





3. Objetivos

Objetivo general 1:

- ✓ Construir y validar un cuestionario para medir la adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO teniendo en cuenta la experiencia con el tratamiento y vivencias informadas por los pacientes, y el enfoque de los profesionales sanitarios involucrados en el manejo de estos pacientes.

Objetivo general 2, definido en el contexto de la pandemia por COVID-19 durante el trabajo de campo de esta Tesis Doctoral:

- ✓ Determinar qué características de los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO se asocian a un mayor temor sobre la asistencia sanitaria recibida durante el periodo de pandemia y su impacto en la adherencia al tratamiento.

Objetivos específicos:

1. Explorar la experiencia con la medicación de los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO, describir las barreras y los facilitadores relacionados con la enfermedad y su tratamiento y compararlos con las perspectivas de los profesionales sanitarios
2. Construir una escala de evaluación de la adherencia basada en la experiencia del paciente con el tratamiento, y a las barreras y facilitadores identificados en el objetivo específico 1.
3. Estudiar la fiabilidad y validez de la escala en una muestra de pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO, usuarios del servicio de farmacia de cuatro hospitales de la provincia de Alicante.
4. Evaluar las características de los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO asociadas a un mayor temor sobre la asistencia sanitaria recibida durante la pandemia por COVID-19, y su influencia en la adherencia al tratamiento.



4. Metodología

4.1. OBJETIVO GENERAL 1: Diseño y Validación de la escala EXPAD-ANEO

Para dar respuesta al primer objetivo general planteado, construir y validar un cuestionario para medir la adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO, el trabajo se ha llevado a cabo en tres grandes etapas, como se muestra en la figura 1, combinando técnicas de investigación cualitativa y cuantitativa. La primera etapa ha consistido en la generación de los ítems que iban a formar parte del cuestionario; la segunda etapa consistió en el diseño y desarrollo de la escala, y la tercera etapa se centró en aplicar el cuestionario y realizar el estudio de validación.

El objetivo era diseñar una escala teniendo en cuenta la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes y sus barreras a la adherencia al tratamiento con ANEO. La escala final se ha denominado “EXPAD-ANEO”, acrónimo formado por las siglas “EXP”, de Experiencia, “AD”, de adherencia, y “ANEO”, de antineoplásicos orales, con idea de integrar en el nombre todos sus elementos diferenciadores.

En los siguientes epígrafes se muestran las diferentes etapas del proceso de diseño y validación de la escala EXPAD-ANEO.

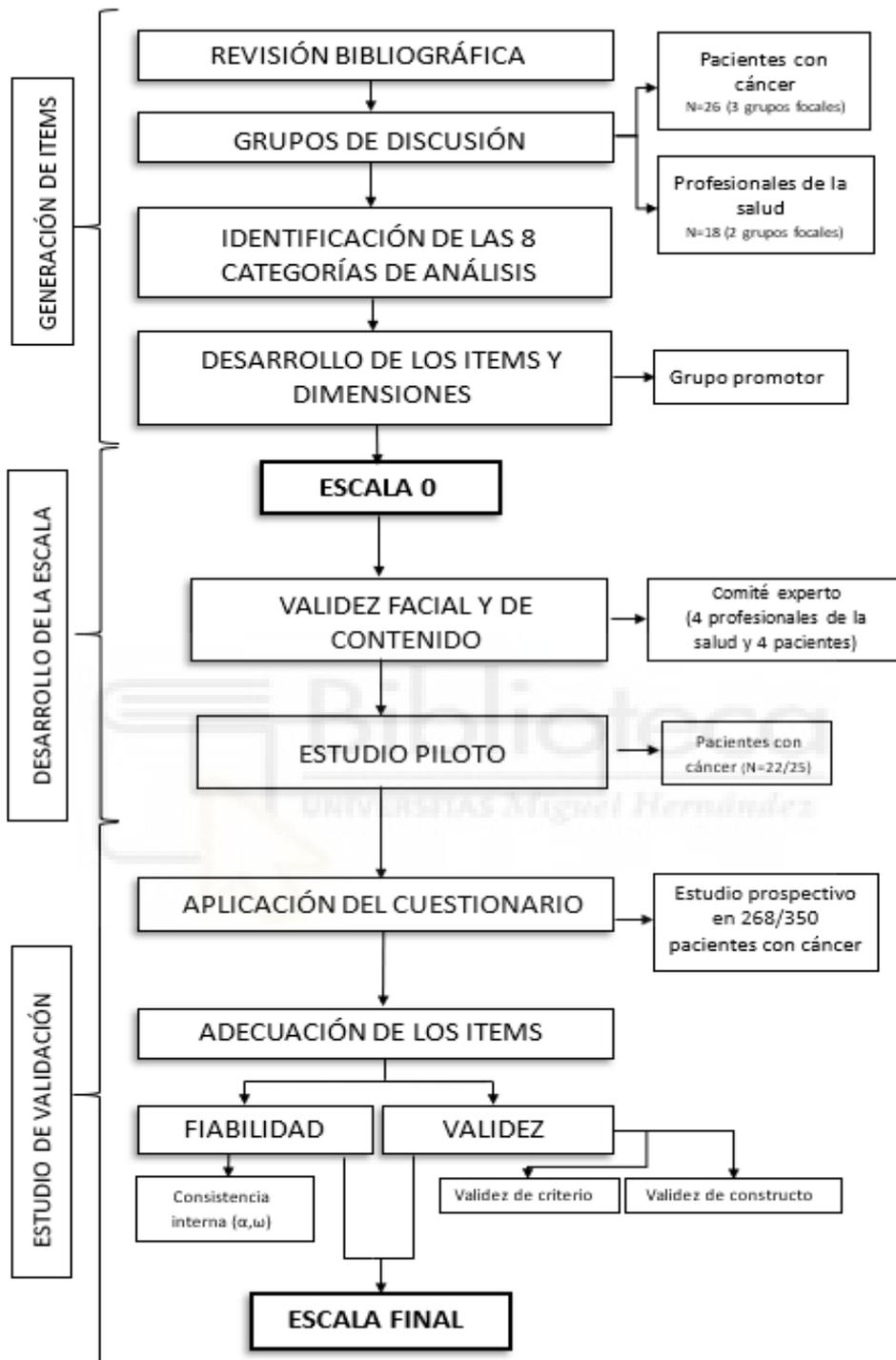


Figura 1. Etapas del proceso de diseño y validación de la escala EXPAD-ANEO.

4.1.1. Etapa 1. Generación de ítems para una escala de adherencia a ANEO

La primera etapa del estudio consistió en identificar las dimensiones de una escala y desarrollar sus ítems, para medir adherencia a ANEO en pacientes con cáncer a partir de su experiencia farmacoterapéutica con el tratamiento y la perspectiva de los profesionales sanitarios implicados en el manejo de esta población del estudio. Para ello se siguieron las siguientes tres subetapas que se desarrollan a continuación: 1) Revisión bibliográfica; 2) Estudio cualitativo y 3) Identificación de dimensiones e ítems.

4.1.1.1. Revisión bibliográfica

Objetivo: Investigar y analizar las barreras y dificultades que encuentran los pacientes para adherirse al tratamiento en enfermedades crónicas principalmente en pacientes con cáncer y detectar preguntas clave para explorar en los grupos de discusión.

Procedimiento: Revisión bibliográfica de la literatura en bases de datos Medline (a través de Pubmed), Cochrane y EMBASE para sintetizar la literatura disponible sobre adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas en general y en pacientes con cáncer en particular, y las barreras y facilitadores que la condicionaban. Esta revisión sirvió de punto de partida para el diseño del trabajo de campo del estudio cualitativo que se describe a continuación.

4.1.1.2. Estudio cualitativo: grupos de discusión

Objetivo: Explorar la experiencia con la medicación de los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO, describir las barreras y los facilitadores relacionados con la enfermedad y su tratamiento y compararlos con las perspectivas de los profesionales sanitarios implicados en el manejo de estos pacientes.

Ámbito de estudio: Hospital Universitario de San Juan de Alicante

Participantes: Pacientes con cáncer mayores de edad, en tratamiento con ANEO de los grupos L01 y L02 de la clasificación de la ATC, incluyendo la Lenalidomina del grupo L04, al menos durante 3 meses, y que recogían la medicación en el Hospital Clínico y Universitario de San Juan. Se excluyeron los que presentaban dificultad para comunicarse y/o los que no aceptaron participar en el estudio. Para explorar las perspectivas de los profesionales sanitarios, se incluyó una muestra de profesionales sanitarios involucrados en el manejo de estos pacientes: oncólogos, enfermería y farmacéuticos que contaban con más de un año de experiencia en este campo. Todos los participantes, pacientes y profesionales, aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

Período de estudio: Enero a septiembre 2019.

Procedimiento: Se llevaron a cabo 5 grupos de discusión, 3 con pacientes en tratamiento con ANEO y 2 con profesionales sanitarios implicados en el manejo de estos pacientes. La técnica utilizada con los pacientes de la muestra fue el grupo focal, elegida por ser una técnica que no discrimina a las personas que no saben leer y escribir y, sobre todo, por ser una técnica inclusiva que favorece la exploración de temas para que todos los participantes puedan aportar sus experiencias. En el caso de los profesionales, se utilizó la técnica del Metaplan, que combina las ventajas de los grupos focales y nominales y que, junto con un sistema de votación interactivo, permite estructurar jerárquicamente las ideas expuestas por los participantes.

Cada sesión con pacientes tuvo una duración aproximada de una hora y media; en el caso de los profesionales sanitarios debido a la carga asistencial, se ajustó el tiempo de sesión a una hora de duración. Las sesiones fueron moderadas por una psicóloga.

Las sesiones con los pacientes comenzaban con una presentación por parte de la investigadora principal y una descripción del estudio y de los objetivos que se pretendían conseguir en dicha reunión. Tras ello, se pedía el consentimiento de los participantes para la grabación en audio de sus respuestas con el objetivo de facilitar a posteriori el análisis de los resultados. Una vez aceptaron y firmaron el consentimiento informado, se realizaba una ronda de presentación de los pacientes y posteriormente comenzaba

el debate grupal siguiendo un guion estructurado e integrado por un conjunto de preguntas clave y racimo sobre la temática de estudio previamente elaborado. El guion se basó en una revisión previa por el equipo investigador de los factores que influyen la falta de adherencia en los pacientes en tratamiento con ANEO.

En las sesiones grupales con profesionales se explicaban en primer lugar los objetivos y metodología de trabajo, y se les pedía el consentimiento informado para la grabación en audio de la sesión. Para aplicar la técnica se prepararon, mediante consenso del equipo investigador, una serie de preguntas estímulo para incitar respuestas en los participantes. Las preguntas se fueron presentando secuencialmente al grupo promoviendo la reflexión individual y el debate en el grupo, contrastando sus experiencias personales, o de su centro, y sus puntos de vista, hasta agotar cada temática.

Análisis de datos: Las ideas aportadas fueron ordenadas y clasificadas en unidades de análisis, mediante categorías mutuamente excluyentes por los investigadores, seleccionando aquellos verbatim descriptivos del sentido de cada una de las unidades de análisis en función de su relevancia, que fuera compartida ampliamente, o por el acuerdo que suscitado entre los participantes. En base a estas categorías se reconstruyó la sesión grupal, reordenando el conjunto de ideas. Por último, se trianguló la información (validez cruzada) obtenida con las aportaciones y ejemplos de pacientes y profesionales para analizar de forma cualitativa el grado de concordancia de las ideas aportadas. Se transcribieron manualmente las grabaciones de los grupos focales. La información se clasificó en las categorías, teniendo en cuenta tanto las cuestiones exploradas mediante las preguntas incluidas en el guion previamente establecido como aquellas que surgieron de forma espontánea en el transcurso de los grupos. La información obtenida en cada categoría se clasificó en función de la espontaneidad (esp) de los comentarios (número de veces que se repetía esa misma idea de forma independiente) y de la consistencia, es decir, si una misma idea se repetía entre los distintos grupos para dar respuesta a los objetivos planteados.

4.1.1.3. Identificación de dimensiones e ítems

Objetivo: Desarrollar ítems para la construcción de la escala de adherencia

Procedimiento: Se estableció un grupo promotor formado por 6 profesionales sanitarios (cuatro farmacéuticos, un médico y un psicólogo), cuya función era construir la escala inicial que sería sometida al proceso de validación para definir una versión final fiable y válida. La metodología de trabajo elegida para aprobar las distintas versiones de la escala fue la conferencia de consenso¹⁵¹, para que el equipo pudiera elaborar y reformular los ítems tras las distintas rondas de análisis y discusión.

En una fase inicial basada en métodos de investigación cualitativa y revisión de la literatura científica, el grupo promotor analizó el discurso categorizado sobre las experiencias y perspectivas de las personas con cáncer y los profesionales sanitarios para identificar las principales dimensiones exploradas en el estudio cualitativo previo. Con esta información, el grupo promotor estableció una propuesta de dimensiones y de ítems, para la escala inicial, a través de un proceso iterativo que incluía métodos deductivos basados en la revisión de la literatura y métodos inductivos basados en las conversaciones con pacientes y profesionales.

Por otro lado, el grupo promotor diseñó una escala Likert de cinco puntos (1= nunca, 2 = casi nunca, 3 = a veces, 4 = casi siempre, 5 = siempre), para las respuestas a los ítems, con el fin de garantizar la eficacia en la validación posterior. Además, decidió variar la dirección de las respuestas para que los encuestados no detectaran un patrón (es decir, responder "nunca" podría representar una adherencia alta o baja, dependiendo de la pregunta).

4.1.2. Etapa 2. Desarrollo de la escala para detectar no adherencia a ANEO

La segunda etapa se centró en el desarrollo de la escala de detección de falta de adherencia a ANEO y en la evaluación de la validez facial y de contenido. Esta etapa finalizó con un estudio piloto para identificar posibles dificultades de comprensión y evaluar el funcionamiento de la escala desarrollada. Se siguieron los siguientes pasos:

4.1.2.1. Validez facial y de contenido

Objetivo: Evaluar la validez facial y de contenido de la escala desarrollada.

Participantes: 8 participantes incluidos por contacto personal, cuatro de ellos eran profesionales sanitarios con al menos 5 años de experiencia en el manejo de la enfermedad y en investigación y conocimientos sobre la patología y el tratamiento, y cuatro pacientes, seleccionados por su experiencia con la enfermedad y en tratamiento con ANEO de más de 3 meses.

Ámbito de aplicación: Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Procedimiento: Se creó un panel de expertos para evaluar la validez de contenido de las dimensiones y de los ítems de la escala inicial (asegurándonos de que no hubiera preguntas redundantes, ausencias, cuestiones que faltaban por preguntar) y la validez facial (si se entendían las preguntas, si se trataba de un cuestionario fácil de responder, si era adecuado, si se entienda su estructura y la escala de respuesta). Para este panel, reclutamos a ocho personas mediante un muestreo intencional¹⁵²: cuatro eran profesionales sanitarios (dos oncólogos médicos y dos farmacéuticos) con al menos cinco años de experiencia en la gestión, el tratamiento y la investigación del cáncer; y cuatro eran personas con cáncer que habían tomado ANEO durante más de tres meses. Los resultados de esta evaluación cualitativa impulsaron cambios en los ítems reactivos de la escala.

4.1.2.2. Estudio piloto

Objetivo: Identificar las dificultades en la comprensión de las preguntas y las respuestas y ver el funcionamiento de nuestro cuestionario.

Participantes: Pacientes con los mismos criterios de inclusión/exclusión que la muestra del estudio reclutados consecutivamente.

Ámbito de aplicación: Hospital General y Universitario de Elda.

Procedimiento: Se realizó un estudio piloto en un grupo de pacientes con cáncer para identificar posibles dificultades de comprensión y evaluar el funcionamiento de nuestra escala. Se incluyeron consecutivamente adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de cáncer cuando acudían o contactaban con la farmacia. Los tratamientos elegibles pertenecían a los subgrupos L01 (Agentes antineoplásicos) y L02 (Terapia endocrina), incluyendo Lenalidomida y Pomalidomida de los subgrupos L04 (Agentes inmunosupresores) del grupo de Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L) del Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC). Se incluyeron las personas que llevaban más de un mes en tratamiento. Se excluyeron las personas con dificultades de comunicación o que se negaron a participar en el estudio. Se midió el tiempo empleado en completar las preguntas y se analizó si los ítems abordaban la experiencia completa de los participantes. Tras completar la escala, se preguntó a los participantes si habían tenido dificultades para comprender alguna de las preguntas y si consideraban que la escala de respuesta era adecuada.

Además, se les preguntó a los participantes si tuvieron algún problema en la comprensión de las preguntas y consideraban que la escala de respuesta era adecuada.

4.1.3. Etapa 3. Estudio de validación

Objetivo: Evaluar la validez y fiabilidad de la escala diseñada para medir adherencia a ANEO en pacientes ambulatorios con cáncer, a partir de los resultados de las etapas anteriores.

El estudio de validación de la escala se desarrolló en dos fases. En primer lugar, se diseñó un estudio prospectivo en una muestra de pacientes ambulatorios en tratamiento con ANEO procedentes de cuatro centros hospitalarios de la provincia de Alicante, coordinados por el Hospital General Universitario de Elda. Se recogieron las variables sociodemográficas y clínicas de interés, así como las variables relacionadas con la evaluación de la adherencia. La segunda subetapa consistió en la evaluación de la adecuación de los ítems del cuestionario, mediante el estudio de su fiabilidad y validez.

4.1.3.1. Estudio prospectivo

Ámbito de estudio: El centro coordinador fue el Hospital General Universitario de Elda, que cuenta con 548 camas y atiende a una población geográficamente dispersa de 189.629 habitantes. El Hospital General Universitario de Alicante es el centro de atención terciaria de la provincia y el mayor de los cuatro centros participantes, con 841 camas y una población de captación de 280.535 habitantes. El Hospital General Universitario de San Juan y el Hospital General Universitario de Elche tienen 407 y 448 camas, respectivamente, y una población de 225.153 y 169.599 habitantes, respectivamente¹⁵³.

Participantes: Pacientes ambulatorios mayores de edad diagnosticados de cáncer y en tratamiento, al menos 1 mes, con ANEO de los subgrupos L01 y L02 según la clasificación de fármacos ATC, incluyendo Lenalidomida y Pomalidomida del grupo L04. Se excluyeron aquellos pacientes con menos de un mes de tratamiento, que tengan dificultades de comunicación y/o de comprensión de las preguntas y/o que no aceptaron participar en el estudio.

Cálculo del tamaño de la muestra: Se calculó un tamaño muestral de 268 pacientes de una población infinita, asumiendo una adherencia del 78% en la población española⁶⁸, y aplicando un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%. El tamaño muestral necesario para validar un instrumento varía en función del número de ítems (10 encuestados por ítem¹³⁷ o dimensiones, pero el número mínimo recomendado para garantizar resultados estables y generalizables es de 175 a 200 participantes¹⁵⁴.

Procedimiento: El equipo de farmacéuticos de cada hospital participante reclutó consecutivamente a las personas elegibles hasta alcanzar el tamaño de muestra predefinido. Cuando un paciente en tratamiento con ANEO se ponía en contacto con la farmacia del hospital para recoger su medicación, el farmacéutico comprobaba si cumplía los criterios de elegibilidad y, en caso afirmativo, le invitaba a participar en el estudio. Antes de la inclusión, el participante potencial recibía información sobre los objetivos del estudio y un formulario de consentimiento informado. Si aceptaban las condiciones y daban su consentimiento informado, se programaba una entrevista telefónica. La implantación de la tele farmacia en los hospitales españoles desde la pandemia de COVID-19 facilitó este proceso. Los farmacéuticos fueron los encargados de realizar la entrevista y evaluar la adherencia terapéutica.

Variables: Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas de los participantes, como la edad, el sexo, el nivel educativo (sin estudios/educación primaria/educación secundaria/educación terciaria), la puntuación ECOG (de 0 a 4), la situación vital (solo/con familia/en una institución), el diagnóstico, los objetivos del tratamiento (adyuvante/paliativo), la duración del tratamiento, la línea de tratamiento, los efectos adversos y la alfabetización sanitaria. Medimos la alfabetización sanitaria en una pequeña escala de seis preguntas seleccionadas por el grupo promotor de la Encuesta Europea de Alfabetización Sanitaria de 16 ítems (HLS-EU-Q16)¹⁵⁵ para medir la asociación con la adherencia.

Evaluamos la variable dependiente, la adherencia a los ANEO, utilizando la nueva escala EXPAD-ANEO, los registros de dispensación de la farmacia hospitalaria, la prueba de Morisky-Green y el método de recuento de pastillas, que utilizamos como referencia.

Todas las variables se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas hospitalarias de la Comunidad Valenciana (Clínica Orión y Abucasis) y de las entrevistas telefónicas.

4.1.3.2. Validez y fiabilidad

Se evaluaron las siguientes propiedades psicométricas:

- Reducción de ítems y análisis de dimensionalidad: para comprobar la relación entre los ítems, se aplicó la prueba de Bartlett. Realizamos un análisis factorial exploratorio utilizando el método de extracción de máxima verosimilitud, y un análisis de componentes principales con un método de rotación oblicua. También realizamos una aplicación óptima del análisis paralelo para determinar el ajuste de los ítems al modelo y si alguno de ellos debía eliminarse en función del índice de medida de la adecuación muestral (MSA). Los valores de MSA inferiores a 0,50 sugieren que el ítem no mide el mismo dominio que el resto de los ítems y, por lo tanto, debe eliminarse¹⁵⁶. No tuvimos en cuenta las cargas factoriales inferiores a 0,3. Posteriormente, realizamos un análisis factorial confirmatorio para evaluar el ajuste del modelo obtenido en el análisis factorial exploratorio. Para evaluar el ajuste del modelo, incluimos los siguientes estadísticos robustos de bondad de ajuste: 1) Error cuadrático medio de aproximación (RMSEA), considerando como ajuste admisible valores iguales o inferiores a 0,06; 2) Índice de ajuste comparativo (CFI), donde valores superiores a 0,95 serían adecuados; 3) Índice de Tucker Lexis (TLI), donde valores superiores a 0,97 indican un buen ajuste del modelo; y 4) Residual cuadrático medio estandarizado (SRMR), donde valores inferiores a 0,10 serían adecuados¹⁵⁷. Además, se calculó el porcentaje total de varianza explicada, y si el conjunto de ítems que componen el instrumento tenía una determinada estructura unidimensional o multidimensional.
- Fiabilidad: utilizamos el coeficiente alfa de Cronbach para determinar la coherencia interna de los ítems y como se relacionan entre sí y el coeficiente omega de McDonald, tanto para la escala global como para el ítem único. El coeficiente omega

de McDonald pretende sustituir al alfa de Cronbach si el instrumento tiene una cierta estructura multidimensional. El instrumento tiene una buena fiabilidad cuando el coeficiente omega es superior a 0,6^{143,158} y el alfa es superior a 0,7¹⁵⁹.

- Validez de criterio: para evaluar la validez de criterio del cuestionario en ausencia de un patrón de referencia para medir la adherencia, se utilizó el recuento de comprimidos como sustituto, ya que es uno de los métodos más utilizados en la práctica diaria. Los participantes con un recuento de comprimidos igual o superior al 90% se consideraron adherentes al tratamiento⁹. Se determinó el punto de corte con la mayor especificidad para clasificar a los participantes como adherentes o no adherentes.
- Validez de constructo basada en grupos conocidos: para evaluar la validez de constructo del cuestionario, se siguió la estrategia de comparar dos grupos establecidos según el test de Morisky-Green, por ser el más utilizado en personas con cáncer (validez convergente)¹⁰⁴. Para este estudio, utilizamos la versión de cuatro preguntas que clasifica a los encuestados como adherentes o no adherentes; está validada para diferentes patologías crónicas y es ampliamente utilizada en investigación. Para comprobar la validez divergente, se compararon las puntuaciones de EXPAD-ANEQ con las de alfabetización sanitaria. Se calculó el estadístico chi-cuadrado (χ^2) y el coeficiente de correlación para evaluar la heterogeneidad potencial entre los grupos.

Para los análisis estadísticos se utilizó SPSS versión 28 y Jamovi 1.6.23.

4.2. OBJETIVO GENERAL 2: Pandemia por COVID-19 y adherencia a ANEO

El plan inicial del proyecto se vio afectado fundamentalmente por la alarma sanitaria debida a la pandemia por COVID-19, ya que tuvimos que retrasar la recogida de datos de forma prospectiva de la etapa de validación.

Como es sabido, la pandemia COVID-19 ha dominado casi completamente las prioridades del sistema sanitario, limitando la atención sanitaria en pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer. Los diagnósticos y tratamientos de los pacientes se redujeron a los casos urgentes, primando la comunicación de los pacientes con los profesionales sanitarios por vía telemática (teléfono, e-consulta, videoconferencia) y desaconsejándose las consultas presenciales. Esta situación, unida al miedo y/o ansiedad de los pacientes por contagiarse, obstaculizaron la atención sanitaria rutinaria, provocaron retrasos en las consultas médicas y en la administración de tratamientos.

Nos preguntamos si esta circunstancia podría influir en aspectos relevantes de la medicación como la adherencia al tratamiento, algo particularmente importante en los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia por vía oral donde la medicación se dispensa por la Unidad de Pacientes Externos y el paciente debe acudir al centro hospitalario a recoger la medicación. Los estudios previos disponibles realizados sobre la influencia del COVID-19 en la adherencia al tratamiento mostraban resultados contradictorios que dependían principalmente de la enfermedad que padecían los pacientes. No había evidencia en relación con qué estaba ocurriendo con la adherencia en los pacientes con cáncer en el contexto de la pandemia.

Para explorar este aspecto, cuando la carga asistencial disminuyó tuvimos la oportunidad de revisar el plan e incluir variables relacionadas con la COVID-19 en la entrevista con el paciente, con el objetivo de determinar qué características de los pacientes con cáncer se asociaban con un mayor miedo a la atención sanitaria durante la pandemia de COVID-19, y en qué medida este miedo influyó en su adherencia al tratamiento.

Objetivo: Evaluar qué características de los pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales que acudían a recoger su medicación al Servicio de Farmacia

se asociaban con una mayor percepción de miedo y/o ansiedad en relación con la atención sanitaria recibida durante la pandemia COVID-19, así como su influencia en la adherencia al tratamiento.

Ámbito de aplicación y participantes: Igual que en el estudio de validación.

Cálculo del tamaño de la muestra: Un estudio previo analizó la relación entre el impacto de la pandemia de COVID y la adherencia a las estrategias de tratamiento y seguimiento diagnóstico en pacientes tratados por cáncer y demostró que entre el 73% y el 81% de los pacientes acudían a sus programadas¹⁶⁰. Tomando el valor medio de este intervalo, con un nivel de confianza del 95% y un 5% de precisión, calculamos que tendríamos que incluir a 267 pacientes.

Procedimiento: Se siguió el mismo procedimiento descrito en la validación del cuestionario.

Variables: La variable primaria fue la adherencia al tratamiento, que para el estudio de la influencia de la pandemia se utilizaron dos de los instrumentos del estudio: (a) registros de reposición de recetas, cuando los pacientes recogían su medicación o llamaban para que se la enviaran a casa; (b) recuento de comprimidos. Teniendo en cuenta la elevada adherencia a los antineoplásicos comunicada en estudios anteriores⁴⁴, definimos una adherencia adecuada como un recuento de píldoras superior al 90%, nivel utilizado por otros autores⁹, más estricto que el comúnmente utilizado de 80% a 90%⁶⁶.

Como variable secundaria se introdujo la existencia de miedo durante la pandemia, evaluada mediante un cuestionario estructurado que incluía las siguientes preguntas: a) ¿Ha sentido miedo al acudir al hospital?; b) ¿Ha experimentado alguna situación de peligro al acudir al hospital?; c) ¿Ha sentido que los pacientes no COVID han recibido menos atención?; y d) ¿Prefiere la atención farmacéutica a distancia (es decir, que le envíen la medicación en lugar de recogerla en el hospital)? Estas preguntas se incluyeron en una encuesta diseñada específicamente para este estudio por un grupo de expertos. Los pacientes respondieron a las preguntas de la encuesta utilizando una escala tipo Likert de 5 puntos, con respuestas que iban desde "nunca" hasta "siempre".

Las respuestas se dividieron en dos grupos para el análisis estadístico: nunca, casi nunca y a veces frente a casi siempre y siempre.

Las variables independientes recogidas incluían características sociodemográficas: sexo, edad, situación vital (vivir con la familia; menores de 65 años y vivir solos; 65 años o más y vivir 65 años o más y viviendo solo), nivel de estudios (sin estudios; estudios primarios; estudios universitarios), situación laboral (desempleado; con trabajo; jubilado); características clínicas: diagnóstico, departamento al que acudía el paciente (oncología o hematología), tiempo transcurrido desde el diagnóstico, estadio de la enfermedad, ECOG Performance Status; y características del tratamiento: tipo de tratamiento (continuo o en ciclos), tiempo con el tratamiento actual, tiempo de tratamiento, antineoplásicos administrados por vía oral, tiempo total de tratamiento, objetivo del tratamiento (paliativo o adyuvante), presencia de efectos adversos, número de dosis diarias, tipo de quimioterapia inicial (oral o intravenosa).

Análisis estadístico: Se estimó la prevalencia de la adherencia al tratamiento (resultado primario) y la existencia de miedo, medida a través del cuestionario estructurado (resultados secundarios), así como la prevalencia según las variables relevantes. Para comparar cada categoría con las características de los pacientes seleccionados, se utilizó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Por último, se estimó la relación (OR e IC del 95%) entre los resultados primarios y secundarios y las variables incluidas en el estudio mediante una regresión logística incondicional. Tras analizar las posibles interacciones entre las variables y realizar todas las pruebas bidireccionales posibles, el modelo multivariable final consideró todas las variables que resultaron significativas en los análisis univariantes ($p < 0,05$) y utilizó la selección por pasos hacia delante.

Todos los análisis se realizaron con el software estadístico IBM SPSS v. 21.

4.3. Consideraciones éticas

En la etapa inicial del plan de investigación se presentó este estudio como parte de un protocolo más complejo “Modelo predictivo de adherencia terapéutica en pacientes Onco-hematológicos Cod. 18/327”. Sin embargo, en todas las investigaciones surgen imprevistos y el plan sufrió ligeras modificaciones derivadas del nombramiento como Jefa de Servicio de la doctoranda y el cambio de centro de trabajo por lo que fue adaptado a la recogida de datos en dos centros, el Hospital General y Universitario de Elda (HGUE) y el HUSJ. El estudio se presentó en el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos (CEIM) del HGUE, “Diseño y validación de un cuestionario para evaluar adherencia terapéutica en pacientes con antineoplásicos orales” (PI2020/12), obteniendo el dictamen favorable el 14 de abril de 2020. Posteriormente durante el estado de alarma sanitaria por COVID-19, se revisó el protocolo y se presentaron enmiendas en diciembre de 2020 y en marzo de 2021 que fueron aprobadas por el CEIM del HGUE y que incluían la participación de cuatro centros en total, la recogida de datos vía telefónica y añadían preguntas relacionadas con alfabetización y con la experiencia y vivencias durante la pandemia por SARS-CoV-2.



5. Resultados

Los resultados de la tesis consisten en cuatro manuscritos publicados que responden a los objetivos planteados. Como puede observarse en la tabla 2, tres de las cuatro publicaciones incluidas en el compendio de esta tesis doctoral se han realizado en revistas de alto Índice de Impacto, del primer cuartil y segundo cuartil. Destaca además la publicación del protocolo de esta investigación en la revista *Farmacia Hospitalaria*, referencia en España para los profesionales farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria.

- **Talens, A.;** Guilabert, M.; Lumbreras, B.; Aznar, M.T.; López-Pintor, E. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients' and Health Professionals' Perspectives. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4266.
 - DOI: 10.3390/ijerph18084266.
 - IJERPH/ EISSN: 1660-4601
 - **JCR 2020: IF=4,614 (17/88 Q1)**

- **Talens, A.;** López-Pintor, E.; Bejerano, M.; Guilabert, M.; Aznar, M.T.; Aznar-Lou, I.; Lumbreras, B. Influence of the COVID-19 Pandemic on Adherence to Orally Administered Antineoplastics. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2436.
 - DOI:10.3390/jcm11092436.
 - JCLINMED/ EISSN: 2077-0383
 - **JCR 2021: IF=4,964 (55/172 Q2)**

- **Talens-Bolós A.;** López-Pintor E.; Guilabert-Mora M.; Aznar-Saliente M.T.; Orozco-Beltrán D.L.; Lumbreras B. [Translated article] Design and validation of a scale to measure adherence to oral antineoplastic drugs. *Farm Hosp.* 2023:S1130-6343(22)00018-6.
 - DOI: 10.1016/j.farma.2022.12.009
 - FARM HOSP/ EISSN: 2171-8695
 - **JCI 2021 IF=0,36 (284/361 Q4)**

- **Talens, A.;** López-Pintor, E.; Guilabert, M.; Cantó-Sancho, N. ; Aznar, M.T.; Lumbreras, B. Validation of a scale to assess adherence to oral chemotherapy based on the experiences of patients and healthcare professionals (EXPAD-ANEQ). Aceptado 24/02/2023 en *Frontiers in Pharmacology*.
 - *Front. Pharmacol.*/ EISSN: 1663-9812
 - **JCR 2021: IF=5,988 (50/279 Q1)**

Tabla 2. Artículos incluidos en el compendio de la tesis doctoral

A continuación, se describen los principales resultados recogidos en cada uno de los artículos. Se presentan divididos en función de los objetivos de la tesis y por etapas, de forma similar a la descripción de los métodos.

5.1. OBJETIVO GENERAL 1: Diseño y Validación de la escala EXPAD-ANEO

5.1.1. Etapa 1: Generación de ítems para una escala de adherencia a ANEO

ARTÍCULO 1. Estudio cualitativo publicado en International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH) (ISSN 1660-4601), con factor de impacto (2021) 4.614 (Q1 en JCR): **Talens, A.; Guilabert, M.; Lumbreras, B.; Aznar, M.T.; López-Pintor, E. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients' and Health Professionals' Perspectives. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 4266 DOI: 10.3390/ijerph18084266 (Anexo 1).**

Características de los participantes, pacientes y profesionales: Se reclutaron finalmente un total de 26 pacientes y 18 profesionales sanitarios. La edad media de los pacientes osciló entre los 32 y los 81 años, siendo la media de edad de 62.3 años (desviación estándar, DS=13.3), de los cuáles un 69.6% fueron mujeres. Como diagnósticos más representados en los grupos de pacientes fue el cáncer de mama y leucemia mieloide crónica. La media de años desde el diagnóstico fue de 3.8 ± 2.5 . En el caso de los profesionales sanitarios, estuvieron representados diferentes jerarquías: jefes de servicio, facultativos especialistas de departamento, personal de enfermería y farmacéuticos internos residentes, de los servicios de: oncología (n=27.8%) farmacia (n=55.6%), y hematología (n=;16.7%).

Principales características obtenidas: A partir del discurso de los asistentes se definieron 8 categorías excluyentes: 1) experiencia con el tratamiento; 2) polimedicación; 3) creencias con la medicación; 4) necesidad de tratamiento y expectativas de efectividad; 5) información y fuentes en relación con el tratamiento; 6) errores, fallos, olvidos con la medicación y su prevención; 7) efectos adversos y consecuencias del tratamiento; y 8) apoyo social, familiar y profesional. A continuación, se describen para cada una de las categorías definidas, los puntos de vista de ambos,

pacientes y profesionales. Se presentan, para cada categoría, algunos de los comentarios más relevantes de los pacientes, es decir, aquellos donde ha existido mayor espontaneidad y consistencia entre grupos.

Validez cruzada: Como principales facilitadores en la adherencia a los ANEO, destacaron desde ambos puntos de vista, la información y explicaciones sobre el tratamiento (Consistencia=5), seguido de diferentes fuentes de apoyo social ya sea la familia (Consistencia=5), el hecho de sentirse en buenas manos a nivel profesional (Consistencia=5) y recibir una buena atención por parte del servicio de farmacia hospitalaria (Consistencia=5). Elementos tecnológicos como alarmas o simplemente estímulos se consideraron ayudas para recordar la toma de la medicación en el horario pautado (Consistencia=5). Que la administración de la medicación fuese de forma oral, frente al tratamiento intravenoso era una razón importante para mantenerse con el tratamiento (Consistencia=4), junto con la importancia que representa este tipo de medicación en la supervivencia de las personas (Consistencia=4). Las limitaciones, barreras que obstaculizaron la falta de adherencia también se describieron de una forma coincidente entre ambos grupos (Consistencia=5). Si existió unanimidad en una categoría de análisis fue en los efectos secundarios de la medicación, describiéndose de forma muy concreta por parte de los pacientes, a nivel físico destacaron los calambres o dificultades al caminar (Consistencia=3), a nivel emocional toda la repercusión que a nivel emocional supone la ingesta de la medicación (Consistencia=3) y cómo afecta en las actividades de ocio y tiempo libre dónde la vida se empieza a ver limitada por la ingesta de la medicación (Consistencia=3) junto con la parada en la actividad laboral para aquellas personas que en el momento del tratamiento oral se encontraban en activo (Consistencia=3). La polimedición se categorizó como una barrera más (Consistencia=5) que impedía el manejo adecuado de la medicación. Los olvidos fueron de forma unánime una de las razones por las cuáles puede producirse falta de adherencia (Consistencia=5), aunque se trata de un hecho que cuesta reconocer por parte de los pacientes. Si existió concordancia en un aspecto de fuente informativa, éste fue Internet, y es que en ambos casos se consideró una fuente perjudicial más que una fuente de información confiable (Consistencia=5).

En este estudio queda patente que la adherencia al tratamiento en pacientes con ANEO es multidimensional donde los factores están interrelacionados.

5.1.2. Etapas 2 y 3. Desarrollo de la escala y Estudio de validación

Los resultados de las etapas 2 y 3: se recogen en los artículos 2 y 4. El artículo 2 presenta el Protocolo de investigación para el diseño y validación de la escala. El artículo 4 es el manuscrito con los resultados principales del diseño y validación de la escala EXPAD-ANEO para medir adherencia a ANEO, el cual ha sido aceptado el 24 de febrero de 2023 para su publicación en la revista *Frontiers of Pharmacology* con factor de impacto (2021) 5.988 (Q1 en JCR).

ARTÍCULO 2. Protocolo de investigación: **Talens-Bolós A, López-Pintor E, Guilabert-Mora M, Aznar-Saliente T, Orozco-Beltrán DL, Lumbreras B.** [Translated article] Design and validation of a scale to measure adherence to oral antineoplastic drugs. *Farm Hosp.* 2023:S1130-6343(22)00018-6. (Anexo 3)

ARTÍCULO 4. El manuscrito con los resultados principales del diseño y validación de la escala EXPAD-ANEO para medir adherencia a ANEO ha sido aceptado, con fecha 24 de febrero de 2023, para publicar en la revista *Frontiers in Pharmacology* con factor de impacto (2021) 5.988 (Q1 en JCR): **Talens, A.; López-Pintor, E.; Guilabert, M.; Cantó-Sancho, N. ; Aznar, M.T.; Lumbreras, B.** Validation of a scale to assess adherence to oral chemotherapy based on the experiences of patients and healthcare professionals (EXPAD-ANEO). Aceptado, con fecha 24 de febrero de 2023, para publicar en *Frontiers in Pharmacology*. (Anexo 4)

A continuación, se describen los resultados de cada una de estas etapas.

5.1.2.1. Etapa 2. Desarrollo de la escala

Diseño escala inicial: El grupo promotor, en base a las 8 categorías del estudio cualitativo previo y tras revisar las dimensiones de otros instrumentos, creó las cinco dimensiones exploratorias siguientes: Experiencia con el tratamiento, Creencias y expectativas, Fuentes de información y apoyo, Errores, Olvido y polifarmacia, y Efectos secundarios. Posteriormente, el comité directivo generó varios ítems para cada dimensión (30 en total), basándose en la literatura científica y en las medidas de productividad de ideas aportadas, espontaneidad y coherencia en las discusiones de grupo con pacientes y profesionales. En diferentes reuniones, tras el análisis del grupo promotor, mediante conferencia de consenso, se eliminaron seis ítems por ser redundantes y cuatro ítems con respuestas no adaptables a la escala de Likert (aunque recogimos estas cuatro variables en las entrevistas a los pacientes porque aportaban información sobre las características sociodemográficas y la alfabetización sanitaria de los participantes). De este modo, generamos la primera versión del instrumento, que tenía cuatro dimensiones principales: Experiencia con los ANEO, Creencias y expectativas, Información y apoyo, y Problemas relacionados con los ANEO (incluyendo preguntas relacionadas con errores de medicación, polimedicación y efectos adversos); con varios ítems en cada una (20 en total).

Validez facial y de contenido: Ocho participantes (cuatro pacientes ambulatorios y cuatro profesionales) evaluaron la validez facial y de contenido del instrumento. La edad media de los pacientes ambulatorios era de 59,2 (desviación estándar [DE] 7,5) años, y la mitad eran mujeres. Dos profesionales eran oncólogos y dos farmacéuticos. La edad media de los profesionales era de 46 (DE 9) años, y uno era mujer. La mitad de los encuestados opinó que la escala era comprensible, mientras que el resto sugirió eliminar las abreviaturas y cambiar la redacción de los ítems 2, 5, 7 y 17. Todos los encuestados coincidieron en que los ítems eran pertinentes y todos entendieron la escala de respuesta, aunque dos encuestados dijeron que preferirían una escala más sencilla, con dos opciones de respuesta. En cuanto a la longitud del cuestionario, tres encuestados lo consideraron demasiado largo, dos demasiado corto y los tres restantes adecuado. A partir de los comentarios de los encuestados, reformulamos cuatro ítems, deletreamos las abreviaturas y cambiamos el orden de las preguntas. Aunque dos

participantes preferían preguntas dicotómicas, mantuvimos la escala Likert de cinco puntos tras consultar con expertos, que coincidieron en la eficacia de las escalas de valoración.

Estudio piloto: El estudio piloto incluyó a 22 de los 25 pacientes ambulatorios a los que habíamos invitado a participar. La edad media del grupo era de 68,7 (DE 7,6) años, y el 41% eran mujeres. La mayoría de los participantes (86%) vivía con su familia, el 50% no tenía estudios y el 73% estaba jubilado. Trece participantes (59%) fueron tratados en el servicio de oncología. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 35 meses (rango intercuartílico [RIQ] 87 meses), y los diagnósticos más frecuentes fueron cáncer de próstata (18%) y mieloma múltiple (18%). Casi dos tercios de los participantes (64%) utilizaban múltiples medicamentos, y los anticancerosos más comunes eran ibrutinib (18%), capecitabina (18%) y abiraterona (14%). Tras el estudio piloto, reformulamos ocho preguntas basándonos en las recomendaciones de los participantes.

5.1.2.2. Etapa 3. Estudio de validación

Pacientes incluidos: Los farmacéuticos de los cuatro hospitales invitaron a participar a un total de 350 personas, de las cuales 24 (8%) se aceptaron, 35 (11%) no pudieron responder a las preguntas o tenían dificultades de comunicación, y 23 (9%) no cumplían los requisitos por llevar menos de un mes con el tratamiento.

Se incluyeron 268 pacientes (77%). Cada uno de ellos tuvo una entrevista telefónica con un farmacéutico, que duró aproximadamente 15 minutos. El objetivo de este contacto inicial era generar confianza entre los participantes y los investigadores. Para garantizar la exactitud de las respuestas, se limitó el periodo de recuerdo a un mes. La edad media de los participantes era de 64,1 (DE 12,4) años (rango de 25 a 91 años), y el 47% eran mujeres. La mayoría de los participantes (88%) vivía con su familia, el 18% no tenía estudios y el 57% estaba jubilado. El 61% de los participantes eran tratados en departamentos de oncología y el 39% en departamentos de hematología. La duración media del tratamiento con OAA fue de 12 meses (rango de 5 a 29 meses).

Los diagnósticos más frecuentes fueron mieloma múltiple (16%), cáncer de mama (14%), leucemia linfocítica crónica (10%) y cáncer de próstata (10%). En el 83% de los participantes, el objetivo del tratamiento era paliativo. Los OAA constituyeron el primer tratamiento para el 68%. La mayoría de los participantes (59%) recibían más de cinco fármacos, y los agentes anticancerosos más comunes eran lenalidomida (15%), ibrutinib (11%), capecitabina (9%) y abiraterona (7%).

Validación de la escala: Recogimos datos prospectivamente utilizando la escala de 20 ítems que habíamos creado mediante el proceso descrito anteriormente.

- Reducción de ítems y análisis de dimensionalidad: tras un análisis descriptivo de todas las variables, observamos que la P14 (¿Ha dejado de tomar su medicación en algún momento por recomendación de alguien en una situación similar?) era una constante, por lo que la eliminamos de la escala. En todas las demás preguntas, excepto en la P3, identificamos un importante efecto suelo/techo (los encuestados tendían a seleccionar "nunca" o "siempre"); por lo tanto, decidimos dicotomizar las respuestas (Sí/No). Todos los ítems tenían valores en ambas categorías. El valor P de la prueba de Bartlett fue inferior a 0,001, lo que indica una relación entre los ítems. Tras realizar el análisis factorial exploratorio y el análisis de componentes principales, descubrimos que 12 preguntas tenían un índice MSA inferior a 0,5, por lo que las eliminamos de la escala. De este modo, quedaron siete ítems en la escala final (Q4, Q5, Q15, Q16, Q17, Q18 y Q19). El análisis factorial extrajo dos factores que representaban el 52% de la varianza común explicada. Los valores de carga factorial oscilaron entre 0,34 (Q5) y 0,88 (Q4), como se muestra en la Tabla 1. Se verificó la adecuación mediante los estadísticos robustos de bondad de ajuste, obteniéndose los siguientes resultados: RMSEA=0,02, CFI=0,99, TLI=0,99 y SRMR=0,03.

- **Fiabilidad:** Al tratarse de un instrumento bidimensional (2 factores), calculamos los coeficientes alfa y omega para cada factor por separado y para cada ítem si se eliminaba. La tabla 2 presenta el resultado de este análisis. El valor obtenido del alfa de Cronbach fue de 0,4 para el factor 1 y de 0,6 para el factor 2. El coeficiente omega de McDonald mostró una fiabilidad de 0,7 para el factor 1 y de 0,6 para el factor 2. Considerando únicamente el coeficiente omega, el rango de correlaciones de cada ítem con la puntuación total fue de 0,4 (Q4 y Q17) a 0,8 (Q5).
- **Validez de criterio:** En cuanto a la validez de criterio, encontramos que un punto de corte de 1 punto optimizaría la especificidad del cuestionario en un 80%. Esto significa que una persona con una puntuación de 1 punto o más en el cuestionario se consideraba no adherente al tratamiento.
- **Validez de constructo basada en grupos conocidos:** por último, cuando evaluamos la validez convergente con la prueba de Morisky-Green, la prueba χ^2 mostró una asociación significativa ($P < 0,001$). En cuanto a la validez divergente, en primer lugar, verificamos la normalidad de las dos variables (puntuación en el cuestionario que estamos validando y puntuación en el cuestionario de alfabetización); como las variables no se distribuían normalmente, utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman en lugar del coeficiente de correlación de Pearson. Encontramos un coeficiente de correlación de 0,087 ($P = 0,153$), lo que indica que no hay correlación entre los dos cuestionarios.

Interpretación de la nueva escala de adherencia: En la tabla 3 se presentan los resultados de la validación: la escala EXPAD-ANEO de dos dimensiones y siete ítems. La dimensión relacionada con las creencias y expectativas incluye tres ítems (Q4, Q5 y Q19), mientras que la dimensión relacionada con el comportamiento incluye cuatro ítems (Q15, Q16, Q17 y Q18). Debido a las respuestas extremas (en ambos extremos de la escala) obtenidas en la validación, el grupo promotor decidió reducir la escala de respuestas a dos opciones.

<i>Q4. ¿Ha dejado de tomar el antineoplásico porque cree que no sirve para nada?</i>
<i>Q5. ¿Ha pensado que otro fármaco intravenoso/trasplante produciría mejores resultados que el actual fármaco oral?</i>
<i>Q19. Si se siente bien, ¿ha dejado de tomar el antineoplásico por miedo a sentirse mal?</i>
<i>Q15. Si se ha sentido mal, ¿ha dejado de tomar alguna dosis de antineoplásico?</i>
<i>Q16. ¿Deja de tomar el antineoplásico porque le quita energía y se siente cansado sin consultar a su profesional de la salud?</i>
<i>Q17. Teme reacciones como vómitos, calambres, diarrea, problemas de piel, etc. ¿Le ha hecho no tomar alguna dosis?</i>
<i>Q18. ¿Ha dejado de tomar el antineoplásico porque puede afectar a su vida laboral o social?</i>

Tabla 3. Escala EXPAD-ANEO

El rango de puntuaciones del cuestionario va de 0 a 7 puntos, siendo cada respuesta afirmativa 1 punto. Dado que el instrumento es muy específico, se considera no adherente al encuestado que solo da una respuesta afirmativa. Según los resultados de la escala EXPAD-ANEO, el 20% de las personas entrevistadas eran no adherentes a su tratamiento antineoplásico oral. La media de la escala para el conjunto de la población fue de 0,28 (DE 0,66), y las puntuaciones oscilaron entre 0 y 4. Entre los participantes no adherentes, la puntuación media fue de 1,41 (DE 0,77), y las puntuaciones oscilaron entre 1 y 4.

En la figura 2 se observa la escala EXPAD-ANEO lista para ser utilizada en la entrevista clínica por el profesional sanitario.

	SI	NO
1. ¿Ha dejado de tomar la medicación porque piensa que no sirve para nada?		
2. ¿Ha pensado que otro medicamento intravenoso/trasplante produciría mejores resultados que MEDICACIÓN actual oral?		
3. Si se encuentra bien ¿puede dejar de tomar los medicamentos por miedo a encontrarse mal?		
4. Si alguna vez se ha sentido mal y no ha localizado al profesional sanitario para consultarle, ¿ha omitido alguna dosis del medicamento?		
5. ¿Deja de tomar el medicamento porque le quita energía o le hace sentir muy cansado sin consultarlo al profesional sanitario?		
6. El miedo a alguna reacción tipo vómitos, picores, calambres, diarrea, problemas en la piel, ¿ha hecho que deje de tomar alguna toma del MEDICAMENTO oral?		
7. ¿Ha dejado de tomar el medicamento porque puede afectarle a su vida laboral o social?		
Puntuación:		

Figura 2. Escala EXPAD-ANEO.

5.2. OBJETIVO GENERAL 2: Pandemia por COVID-19 y adherencia a ANEO

ARTÍCULO 3. Los resultados de este trabajo fueron publicados en la revista Journal of Clinical Medicine, con factor de impacto (2021) 4.964 (Q2 (T1) en JCR): **Talens, A.; López-Pintor, E.; Bejerano, M.; Guilabert, M.; Aznar, M.T.; Aznar-Lou, I.; Lumbreras, B. Influence of the COVID-19 Pandemic on Adherence to Orally Administered Antineoplastics. J. Clin. Med. 2022, 11, 2436 DOI:10.3390/jcm11092436 (Anexo 3).**

Los pacientes incluidos y las variables sociodemográficas y clínicas han sido iguales a las ya descritos en el estudio de validación. En relación con la pandemia por COVID-19, el 16% de los pacientes experimentaron miedo y el 4.1% había vivido alguna situación de peligro al acudir al hospital, el 16.8% sentía haber recibido menos atención y el 30.2% prefería la telefarmacia. Los pacientes que dijeron haber sentido miedo al acudir al hospital tenían más probabilidades de vivir solos (9/43, 20,9% frente a 22/225, 9,8%, $p = 0,04$), así como los que dijeron haber vivido una situación de peligro en el hospital (4/11, 36,4% frente a 27/257 10,5%, $p = 0,009$).

La adherencia medida por recuento de comprimidos fue del 69,3 % y del 95,5 % según los registros de recogida de medicación. El análisis multivariante confirmó una mayor adherencia entre las mujeres que entre los hombres (ORa 2,11, IC 95% 1,20-3,73, $p = 0,01$). Los pacientes que dijeron haber sentido miedo al acudir al hospital tenían menos probabilidades de adherirse al tratamiento (ORa 0,47, IC 95% 0,23-0,96, $p = 0,04$).

Por tanto, a la vista de nuestros resultados el miedo experimentado por algunos pacientes al acudir al hospital durante la pandemia de COVID-19 ha afectado a la adherencia a los antineoplásicos administrados por vía oral.



El principal resultado de nuestro trabajo ha sido innovador al conseguir desarrollar la escala EXPAD-ANEO y validarla para evaluar la adherencia a ANEO, en población española, a partir de la vivencia y experiencia de los pacientes con este tratamiento y teniendo en cuenta la opinión de los profesionales. En primer lugar, se ha conseguido profundizar en las experiencias de los pacientes y de los profesionales sanitarios con la medicación de ANEO, clave para el manejo eficiente de los pacientes con cáncer. Posteriormente, el proceso de validación nos ha permitido seleccionar los ítems más adecuados para la evaluación de la experiencia y adherencia mediante el estudio de sus propiedades psicométricas. En todo el proceso de diseño y validación de la escala EXPAD-ANEO se ha tenido en cuenta los estándares y las recomendaciones actuales y el consenso de expertos¹³⁷⁻¹³⁹.

Los principales aspectos tratados en este trabajo son:

6.1. Barreras y dificultades para adherirse al tratamiento con ANEO

Los resultados del estudio cualitativo han contribuido a profundizar en la experiencia del paciente y el profesional sanitario con la medicación ANEO, lo que es fundamental para el manejo eficiente del paciente oncológico.

Entre las categorías establecidas, la presencia de efectos adversos, la información sobre el tratamiento, las creencias, necesidades y expectativas sobre la medicación, el apoyo social y familiar, la relación de confianza con el equipo asistencial y el establecimiento de rutinas en la toma de la medicación son los aspectos con mayor impacto en la experiencia de los pacientes con ANEO. Estas categorías coinciden con los factores conocidos asociados a la falta de adherencia a ANEO¹²³. En esta revisión sistemática¹²³, los autores encuentran relación positiva entre profesionales sanitarios y adherencia, principalmente de médicos y personal de enfermería. Sin embargo, en nuestro estudio, los pacientes remarcan la importancia y la confianza que tienen en el farmacéutico de hospital, quien juega un papel importante en la mejora de la adherencia en pacientes con ANEO.

Nuestros resultados muestran concordancia entre las opiniones de los pacientes y las barreras y facilitadores percibidas por los profesionales, si bien el enfoque entre ambos perfiles es distinto. En general, los profesionales ofrecen una visión más técnica, centrada en dar información precisa para conseguir el cumplimiento de la medicación y la prevención de efectos adversos, mientras que en los pacientes prima la carga emocional y la motivación en la toma de decisiones. Esta diferente perspectiva entre pacientes y profesionales respecto al tratamiento antineoplásico ha sido notificada previamente por otros autores^{77,113}.

Los efectos adversos fueron la categoría de información que generó mayor discusión por parte de los pacientes y los profesionales. Los profesionales se refirieron a ellos como la principal barrera para el cumplimiento, sin entrar en detalles. Por su parte, los pacientes detallaron ampliamente sus propias experiencias y expresaron su preocupación por el impacto de los efectos adversos en su vida laboral y en su tiempo de ocio y cómo afectaban a su calidad de vida. Además, el hecho de estar informados de forma temprana sobre la enfermedad, el tratamiento y sus efectos adversos, ha sido identificado como elemento facilitador de la adherencia por los profesionales, y un discurso recurrente en la experiencia descrita por los pacientes. Verbrugghe et al.¹¹⁷ en un estudio cualitativo realizado en Bélgica con 30 pacientes de cinco hospitales y distintos tipos de cáncer, señalaron como factor asociado a la adherencia el que los pacientes fueran informados con antelación sobre los posibles efectos adversos, para poder reconocerlos en el transcurso del tratamiento. Regnier-Denois et al.¹¹³ en un estudio cualitativo sobre adherencia a capecitabina por vía oral, compararon las percepciones de 42 pacientes con los hábitos de prescripción de diez oncólogos, sugiriendo que los médicos insisten demasiado en el cumplimiento al inicio del tratamiento más que en comunicar información práctica que conduzca a una gestión integral de la adherencia. A la luz de estos resultados, parece necesario fomentar el desarrollo de estrategias estructuradas para proporcionar a los pacientes una educación temprana sobre los posibles efectos secundarios de los ANEO y cómo gestionarlos en el día a día, de forma práctica y adaptada a las experiencias reales de los pacientes. No obstante, los pacientes de este estudio afirmaron estar dispuestos a afrontar los efectos adversos, priorizando el tratamiento con ANEO sobre cualquier otro

tratamiento o daño colateral. Este hecho contrasta con otras evidencias que sugieren que los pacientes crónicos utilizan diversas estrategias de evasión para evitar los efectos adversos, con el consiguiente impacto en la adherencia, como los cambios voluntarios de dosis no declarados, el uso inadecuado de otros fármacos o incluso el abandono del tratamiento^{19,73,118,120,161}.

La explicación a estas diferencias puede estar relacionada con una mayor concienciación sobre la necesidad de la medicación en los pacientes con cáncer y en la importancia de mantener unas expectativas positivas sobre la efectividad del tratamiento, argumentos muy presentes también en la experiencia de nuestros pacientes y en opinión de los profesionales. Parece claro que las características de la enfermedad, su gravedad y la mayor información y concienciación sobre la necesidad del tratamiento hacen que el umbral de tolerancia a los efectos adversos sea mayor en el caso de los pacientes oncológicos respecto a otras patologías crónicas y supere a la opción de abandonar la medicación, hecho descrito también por otros autores^{73,118,161}.

Johnson et al.²³ señalaron las expectativas sobre el tratamiento como un predictor de la falta de adherencia, y sugieren que tener expectativas negativas sobre la efectividad de la medicación es un factor asociado a la falta de adherencia en pacientes con cáncer, diferenciador respecto a otras enfermedades crónicas.

Otro de los aspectos más valorados por los pacientes fue la fuente de la cuál obtenían la información, destacando al profesional sanitario frente otras que consideraban menos fiables, como internet, que reconocían haber consultado en alguna ocasión, pero les generaba aún más incertidumbre y preocupación. La buena relación entre pacientes y profesionales sanitarios es uno de los factores motivadores más frecuentemente informados en la bibliografía, según apuntan tanto revisiones sistemáticas en pacientes oncológicos¹²⁰⁻¹²², como la de Johnson y cols⁹ donde incluyen pacientes con o sin cáncer. Nuestros pacientes tenían al oncólogo como persona de referencia, pero afirmaban que cuando aparecía un efecto adverso o para dudas respecto a la medicación solían acudir al farmacéutico, en muchos casos por indicación del propio médico. No obstante, la evidencia indica que los pacientes oncológicos reconocen que durante la consulta se centran más en asumir la información que se les

está dando y no tanto en ponerse en situación de eventos futuros, por lo que muchos se sienten poco informados sobre su tratamiento¹¹³. Esto justificaría que otros profesionales sanitarios que participan del manejo del paciente oncológico se deban involucrar también en su educación y seguimiento.

De forma específica, nuestros pacientes hablaron del apoyo que supone la farmacia hospitalaria. Timmers et al.¹³¹ señalaron el enfoque multidisciplinar como herramienta para mejorar la calidad de la asistencia al paciente en tratamiento con ANEO, instando a los farmacéuticos a ampliar su rol en la mejora de la adherencia. Son numerosas las publicaciones que se refieren al impacto positivo del farmacéutico en la mejora del cuidado del paciente oncológico, mostrando la utilidad de los farmacéuticos para identificar problemas de tratamiento y uso indebido de medicamentos y reducir los costes sanitarios asociados. Además, los servicios farmacéuticos se asociaron con la mejoría en los síntomas informados por los pacientes oncológicos^{14,162}. Parece, por tanto, que el desarrollo de Servicios complementarios, más allá de la dispensación, orientados al paciente oncológico y a la gestión integral del tratamiento ANEO, podría tener un impacto importante en la mejora de la adherencia, y en el éxito del tratamiento. No obstante, algunos pacientes señalaron como barrera de acceso a la medicación, el horario del Servicio de Farmacia del Hospital, que a veces interfería con su horario laboral u otras rutinas, provocando retrasos en la retirada de la medicación, hecho que tiene impacto en la persistencia. Otros autores también han asociado el olvido en la retirada de la medicación de la farmacia como causa de omisión de algunas dosis⁸¹.

Los pacientes de nuestro estudio resaltaron que el médico de atención primaria no tenía en cuenta el proceso oncológico en el manejo del resto de tratamientos y enfermedades crónicas. La colaboración interdisciplinar debe ir de la mano de una continuidad entre niveles asistenciales. Lambert et al.¹¹⁴ señalaron la relación positiva entre la continuidad de la atención sanitaria y la adherencia en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con terapia endocrina. En este sentido, el papel del médico de atención primaria es clave, como lo especifica la American Cancer Society, para la supervivencia de los pacientes oncológicos¹⁶³.

La polimedicación, entendida de forma distinta por pacientes y profesionales, ha sido otra idea recurrente durante las sesiones. Todos los pacientes referían tomar varios medicamentos, además del ANEO, describiendo como algo incómodo el número de comprimidos diarios. Los profesionales por su parte se centraron en aspectos más técnicos, señalando como barreras la complejidad de los esquemas y la posología de los tratamientos o las características de la forma farmacéutica, por encima de la cantidad de medicamentos. Existen numerosas referencias en la literatura que ratifican el hecho de que, en enfermedades crónicas, el número de comprimidos y la complejidad del esquema terapéutico influye de forma negativa en la adherencia. Johnson et al.²³ encontraron resultados contradictorios en cuanto a la influencia de estos factores en pacientes en tratamiento con ANEO. Por su parte, Geissler et al.¹¹⁹, en un estudio observacional multicéntrico realizado con 2546 pacientes de 63 países con Leucemia Mieloide Crónica, encontraron una mayor adherencia cuando la posología del tratamiento ANEO era una vez al día, frente a otros esquemas con mayor número de tomas diarias.

Los participantes de los grupos focales afirmaron ser muy adherentes, algo habitual en estudios de este tipo^{77,113}, probablemente debido a la presión grupal. No manifestaron omisiones de dosis de forma deliberada, pero muchos de ellos reconocían con naturalidad olvidos puntuales, que constituyen una razón frecuente de falta de adherencia no deliberada. Muluneh et al.¹¹⁸ en un estudio observacional realizado con 93 pacientes en tratamiento con ANEO mostraron que el 30% de los pacientes reconocían olvidarse a veces de tomar su medicación ANEO.

Los profesionales también coincidieron en señalar los olvidos como una de las principales barreras a la adherencia, y todos los grupos destacaron el establecimiento de rutinas como un elemento facilitador; aunque nuevamente con enfoques distintos entre profesionales y pacientes. Los profesionales apuntaron a agendas, apps y otros dispositivos electrónicos sofisticados como métodos para evitar olvidos, mientras que los pacientes utilizaban recursos más sencillos como la alarma del móvil, haciendo hincapié, algunos pacientes, en el uso de pastilleros tradicionales. Las intervenciones basadas en recordatorios son muy eficaces cuando el olvido es una de las causas de falta

de adherencia¹⁶⁴. En los últimos años han proliferado las tecnologías de salud móvil (mHealth) basadas en el empleo de dispositivos móviles como herramienta para el recordatorio de las tomas diarias de la medicación y la promoción de la adherencia, permitiendo desde simples mensajes de texto a otras intervenciones más evolucionadas que permiten a los profesionales mayor comunicación con los pacientes¹⁶⁵. Por su parte, los pacientes también dieron importancia al hecho de contar con familiares y amigos para el recordatorio de las tomas. En esta línea, el apoyo de familia y amigos y el hecho de compartir experiencias con otros pacientes ha sido destacado como un pilar importante por los pacientes, que incluso se mostraron agradecidos con la experiencia vivida en los grupos focales de este estudio. El sentirse acompañado y comprendido por el entorno familiar y social ha sido identificado como elemento facilitador de la adherencia a capecitabina¹¹³.

La experiencia en el tiempo de tratamiento es otro factor importante para los pacientes, que sin embargo no ha sido referenciado por los profesionales. El tiempo de tratamiento influye positivamente en la adherencia en algunas patologías¹⁶⁶, sin embargo, en pacientes oncológicos la duración del tratamiento ha sido identificada como una barrera, como se demuestra en otros estudios^{117,167}.

Dado que, en España, los tratamientos antineoplásicos se encuentran incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, ninguno de los pacientes incluidos se refirió el coste del tratamiento en algún momento del discurso, a pesar de ser éste una de las principales barreras descritas a la adherencia^{23,118,120,168,169} en otros países debido al alto coste de esta medicación.

6.2. Desarrollo y validación de la escala de adherencia al tratamiento con ANEO

El enfoque metodológico del estudio, que incluía técnicas de investigación cualitativa, nos ha permitido diseñar una herramienta mediante una discusión ordenada, en la que las personas con cáncer estuvieron en el centro del proceso desde el principio y participaron en las fases de desarrollo, diseño y validación. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que incorpora las experiencias y opiniones de personas con cáncer y profesionales en el desarrollo de una escala que mide la adherencia a los ANEO. La mayoría de los estudios de este tipo se basan únicamente en revisiones bibliográficas y opiniones de expertos¹¹⁰. Peng et al.¹¹¹ realizaron un estudio con métodos similares en una población china, aunque su escala no mide la adherencia específicamente, sino la autogestión de la quimioterapia oral, sin tener en cuenta otros abordajes anticancerosos como la terapia hormonal o dirigida. Una publicación reciente¹⁴⁸ describe el desarrollo del cuestionario A-BET, que implicó un estudio cualitativo en personas con cáncer de mama que recibían terapia hormonal, y una etapa de validación posterior; sin embargo, el tamaño de la muestra fue muy pequeño. Un aspecto que diferencia nuestro estudio es la amplia gama de tratamientos incluidos (todos los antineoplásicos orales dispensados en hospitales públicos españoles).

Además, el proceso de validación nos permitió seleccionar los ítems más adecuados para evaluar la adherencia mediante la medición de sus propiedades psicométricas. La evaluación de la validez facial y de contenido es importante para garantizar que los ítems son relevantes y representan el constructo que pretenden medir. En la literatura encontramos que en este tipo de cuestionarios es habitual la opinión de expertos^{150,170} y en otros casos la realización de una prueba piloto inicial con pacientes que presenten las mismas características¹⁷¹. En nuestro caso la doble evaluación por el grupo de expertos y en un estudio piloto con pacientes de las mismas características, confirió validez y coherencia a nuestro instrumento. Bagcivan et al.¹⁴⁷ utilizaron un modelo más sofisticado para determinar el índice de validez de contenido cuantitativo.

En comparación con otras escalas, EXPAD-ANEO mostró una fiabilidad aceptable, que evaluamos con el coeficiente omega de McDonald porque actualmente se considera

una medida más sensible que la comúnmente utilizada alfa de Cronbach, y más apropiado para estimar la fiabilidad, en particular de instrumentos multidimensionales que incluyen diferentes escalas de ítems y cargas factoriales^{143,144}. Sin embargo, también calculamos el alfa de Cronbach para comparar nuestros resultados con los de otras escalas; el valor resultante de 0,5 es adecuado para un instrumento como el nuestro, con pocos ítems y respuestas dicotómicas¹⁷².

Una revisión sistemática realizada por Claros et al.¹¹⁰ incluyó seis estudios de validación, considerando aceptable un valor alfa de Cronbach de 0,7. Solo dos de los estudios incluidos mostraron una validez y fiabilidad aceptables para medir la adherencia en personas con cáncer: el Cuestionario de Determinantes de la Adherencia (ADQ)¹⁵⁰ y la Escala de Adherencia a la Quimioterapia Oral (OCAS)¹⁴⁷.

En un estudio más reciente¹⁴⁹, la validación de la Medida de Adherencia al Tratamiento (TAM) en pacientes ambulatorios con mieloma múltiple fue insatisfactoria. Ese estudio informó de una adherencia muy alta al tratamiento y una tendencia a respuestas extremas, como en nuestro estudio. La evaluación de otras herramientas de medición de la adherencia ha mostrado un efecto techo: más del 15% de las respuestas a cada pregunta representan la mayor adherencia en la escala¹⁷².

El análisis factorial extrajo que 7 ítems que conforman la escala final, Q4, Q5, Q19 agrupados en un factor que hace referencia a creencias y expectativas del tratamiento, y Q15, Q16, Q17, Q18 formando un factor que se refiere más a comportamiento o conductas respecto a la toma de tratamiento, aspecto que es el que suele explorarse en los cuestionarios del tipo de Morisky-Green. Esto supone un elemento diferenciador respecto a otros instrumentos utilizados para medir adherencia como es la posibilidad de explorar los pensamientos, creencias y las expectativas que tiene el paciente y de forma consecuente explicar las razones de tener una conducta más o menos adherente. Por otro lado, el efecto de suelo-techo, de desviar las respuestas a los extremos, a pesar de la pericia del entrevistador, hace que las respuestas se conviertan en dicotómicas (si/no), como ocurre en otros estudios de la literatura^{149,172}

La validez de criterio es importante porque compara nuestros resultados con el patrón oro. A falta de una medida objetiva validada para la adherencia a los ANEO, utilizamos el recuento de comprimidos (el método más utilizado en la práctica diaria), considerando que un valor superior al 90% es representativo de la adherencia^{9,54}. La especificidad del 80% nos permitió detectar la falta de adherencia en una población que, en general, se considera muy adherente, con una sola respuesta afirmativa.

Se confirmó la validez convergente con la prueba de Morisky-Green y la validez divergente con las preguntas de alfabetización sanitaria seleccionadas por el comité directivo, con significación estadística en ambos casos.

Las puntuaciones posibles en la escala EXPAD-ANEO van de 0 a 7; el 80% de nuestros participantes obtuvieron 0 puntos y fueron considerados adherentes. Los encuestados que obtuvieron solo un punto en esta escala tan específica (15% de nuestra población) fueron considerados no adherentes. La agrupación de las puntuaciones hacia los dos extremos de la escala indica una falta de capacidad discriminatoria en una población que se considera altamente adherente. Sin embargo, cualquier resultado distinto del 100% muestra margen de mejora y la oportunidad de detectar casos aislados de no adherencia y evitar el fracaso terapéutico.

6.3. **Pandemia por COVID-19 y adherencia al tratamiento con ANEO**

Este estudio proporciona la primera evaluación en la práctica clínica de la adherencia al tratamiento antineoplásico oral y los factores asociados durante la pandemia de COVID-19. Más del 15% de los pacientes incluidos dijo haber sentido miedo al acudir al hospital, el 5% había experimentado una situación de peligro al acudir al hospital, casi el 17% consideró que había recibido menos atención debido a la pandemia de COVID-19, y el 30% prefirió la telefarmacia. Los factores asociados a la sensación de miedo y a la preferencia por la telefarmacia fueron la situación de vida (con la familia o solo) y las características del hospital. La adherencia según el recuento de comprimidos, aunque elevada en general (casi el 70% de los pacientes se consideraron adherentes) fue menor en los pacientes que dijeron haber sentido miedo al acudir al hospital.

Aunque la mayoría de los pacientes de nuestra muestra dijeron que siempre o casi siempre preferían la atención farmacéutica presencial, estudios previos han mostrado una mayor satisfacción de los pacientes con los servicios de telemedicina, que incluyen tanto la atención médica como la farmacéutica, y también altos niveles de ansiedad entre los pacientes respecto a las visitas hospitalarias presenciales^{173,174}. Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo durante la primera oleada de la pandemia, mientras que el nuestro se realizó un año después del inicio de la pandemia, cuando el conocimiento y las medidas preventivas contra la infección por el SARS-CoV-2 habían aumentado.

Vivir solo frente a vivir con la familia se asoció con un mayor miedo a la hora de acudir al hospital, con haberse sentido en peligro al acudir al hospital y con preferir la teleasistencia a la atención en persona. Estudios anteriores identificaron altos niveles de estrés en pacientes con cáncer durante la pandemia, principalmente debido a la soledad causada por las restricciones de precaución establecidas^{175,176}. Por este motivo, es necesario realizar intervenciones de promoción de la salud para ayudar a los pacientes vulnerables, como los enfermos de cáncer, que pueden sentirse solos en situaciones similares.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la relación entre el miedo durante las visitas al hospital, como el que experimentaron muchos pacientes durante la pandemia de COVID-19, y la adherencia a los agentes antineoplásicos orales (medida por el recuento de pastillas y por los registros de reposición). Un estudio reciente¹⁶⁰ evaluó cómo las medidas de seguridad adoptadas durante el primer brote de COVID-19 afectaron a los niveles de ansiedad de los pacientes y al cumplimiento de las visitas clínicas y los planes de tratamiento. Los autores descubrieron que el 81% de los pacientes asistieron a los análisis de sangre programados y el 73% acudieron a las pruebas de imagen programadas como parte de su seguimiento clínico.

En nuestro estudio, la adherencia al tratamiento antineoplásico fue alta, como en estudios anteriores⁴⁴, pero los pacientes que habían sentido miedo al acudir al hospital mostraron una adherencia menor. Un estudio anterior en el que se evaluó la adherencia a la quimioterapia intravenosa durante la pandemia de COVID-19 mostró que la sensación de miedo era la tercera razón más común para posponer el tratamiento¹⁷³. Otros autores, también, han descrito la relación entre el miedo y la adherencia a la quimioterapia en pacientes con cáncer^{177,178} pero centrándose en la quimioterapia intravenosa.

En nuestro estudio, las mujeres fueron más adherentes al tratamiento, a diferencia de estudios previos sobre enfermedades crónicas, que informaron de una mayor adherencia en los hombres^{179,180}. En estudios recientes^{181,182}, las mujeres mostraron mayores niveles de estrés y ansiedad que los hombres durante la pandemia de COVID-19, pero en nuestro estudio, los sentimientos de miedo o peligro en relación con la pandemia de COVID-19 fueron experimentados por ambos sexos casi en igual medida.

La pandemia ha puesto de manifiesto la creciente necesidad de contar con planes de autogestión de enfermedades crónicas destinados a mantener la enfermedad bajo control, minimizar su impacto en la salud física y el funcionamiento, y hacer frente a las secuelas psicológicas¹⁸³. La telemedicina supone un importante beneficio para los pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos de cáncer, ya que ayuda a reducir el riesgo de infección por el SARS-CoV-2¹⁸⁴. Además, en vista de la situación de la pandemia

de COVID-19 está en curso, y según las predicciones de los expertos en enfermedades infecciosas sobre futuras pandemias más frecuentes y mortales¹⁸⁵, es necesario establecer un plan que abarque diferentes aspectos de la gestión de las enfermedades crónicas, incluidos el seguimiento y la adherencia a la medicación. El estado de salud de los pacientes podría beneficiarse de servicios de telemedicina que incluyan el seguimiento individualizado de la adherencia al tratamiento, entre otros aspectos. La atención sanitaria individualizada también debe tener en cuenta el entorno social de cada paciente, ya que los pacientes que viven solos suelen tener más dificultades para acudir a las citas hospitalarias. Incluir a los profesionales sanitarios locales y a los farmacéuticos en el equipo hospitalario facilitaría el manejo integral de los pacientes sin apoyo social. Además, dadas las diferencias entre los hospitales participantes, debería establecerse un protocolo compartido para su uso en diferentes entornos.



6.4. **Implicaciones para la práctica clínica**

Una población de personas con cáncer en un contexto social, cultural y económico específico, con acceso a la atención sanitaria universal, mostró altos niveles de adherencia (80%), comparables con datos de otros estudios en la literatura⁴⁴, pero todavía hay margen de mejora. El uso sistemático de un instrumento sencillo, válido, fiable y altamente específico para detectar la falta de adherencia en esta población podría ayudar a los profesionales sanitarios a establecer medidas individualizadas o estrategias colectivas para mejorar la adherencia y los resultados en salud. Al ayudar a médicos y farmacéuticos a comprender mejor los aspectos personales que influyen en el uso de la medicación por parte de los pacientes, una herramienta como esta podría contribuir a mejorar la calidad asistencial^{67,162,186-188}.

Además, el éxito de los tratamientos y estrategias aumenta cuando se sitúa a los pacientes en el centro del sistema y se les anima a participar en la toma de decisiones con los profesionales sanitarios²⁸. Hoy en día, es crucial tener en cuenta las perspectivas de los pacientes a la hora de evaluar y mejorar los servicios sanitarios¹³⁷. Este enfoque reorienta los sistemas sanitarios hacia una atención centrada en la persona²⁸. En general, la mejora de la calidad y seguridad de la atención al paciente pasa por evaluar medidas de experiencia reportadas por el paciente y medidas de resultados reportados por el paciente¹⁸⁹, como hemos hecho en este estudio, junto con otros indicadores más objetivos, con el fin de orientar el sistema hacia una atención cada vez más integrada y humanizada, en la que los pacientes puedan tomar decisiones sobre su propia salud¹⁹⁰.

6.5. Principales fortalezas

La construcción y validación de la escala EXPAD-ANEQ basado en la exploración de las creencias y poder valorar la conducta de los pacientes, constituye la principal fortaleza que podría ayudar a mejorar los resultados en salud en relación con la adherencia, y sus ítems podrían corresponder con los de herramientas de tipo PROM (Patient-Reported Outcome Measure) y PREM (Patient-Reported Experience Measure)¹⁸⁹.

Hasta donde sabemos, es la primera vez que se desarrolla y valida una escala para evaluar adherencia al tratamiento con ANEQ, en población española, a partir de la experiencia farmacoterapéutica de pacientes con cáncer y teniendo en cuenta la opinión de los profesionales sanitarios. En primer lugar, el diseño de EXPAD-ANEQ está basado en un estudio cualitativo colocando al paciente con cáncer en el centro del estudio como protagonista y teniendo en cuenta la perspectiva del equipo multidisciplinar que los atiende. Por otro lado, para su validación se realiza un estudio prospectivo multicéntrico, con un amplio tamaño muestral y una muestra heterogénea donde están representados alto número de antineoplásicos orales que se utilizan en la actualidad, diferente a lo que encontramos en la literatura con estudios que incluyen pocos pacientes y con número limitado de medicamentos^{19,110}

La limitación que supuso la situación provocada por el SARS-CoV-2 en el mundo, se supo convertir en la oportunidad de evaluar experiencias y preferencias de pacientes oncológicos, así como su adherencia a ANEQ durante una situación de pandemia mundial. En este sentido este proyecto es pionero a nivel mundial y nuestros resultados son un valor importante a tener en cuenta para futuras estrategias preventivas y de intervención. El conocimiento del perfil del paciente que se ve más afectado por la situación de la pandemia es relevante para el establecimiento de acciones de mejora futuras que no comprometan el éxito terapéutico del tratamiento farmacológico en estos pacientes.

EXPAD-ANEQ ha resultado ser un instrumento sencillo, válido, fiable y con alta especificidad para detectar la magnitud de la falta de adherencia en esta población, que

se considera muy adherente, en nuestro contexto social, cultural y económico, con un acceso a la atención médica diferente a otros países tiene mucha relevancia, ya que los resultados proporcionan datos muy valiosos para establecer medidas individuales y/o estrategias colectivas para mejorar la adherencia y los resultados en salud.

Por su sencillez y aplicabilidad, la escala EXPAD-ANEO se podría integrar en la rutina asistencial del profesional sanitario como una herramienta valiosa en la entrevista clínica que permita explorar creencias y evaluar el comportamiento del paciente respecto a la medicación, muchas veces sesgado por su subjetividad. En la práctica clínica asistencial resulta esencial que los profesionales entiendan la experiencia y el día a día de los individuos con la medicación para influir positivamente en su comportamiento y proveer de planes individualizados de cuidados, ajustados a la vida real del paciente.

6.6. Limitaciones del estudio

El estudio presenta algunas limitaciones en las diferentes etapas del estudio. En la parte cualitativa podría haber ocurrido un sesgo de selección, y los pacientes que aceptaron participar en este estudio fueron probablemente más adherentes que otros que no fueron incluidos. Sin embargo, el objetivo de esta fase del estudio no fue evaluar la adherencia como tal, sino conocer la experiencia de los pacientes respecto a la medicación y valorar su actitud y la ponderación dada a cada dimensión de su tratamiento. Por otra parte, se realizó en un único centro, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a todos los pacientes en tratamiento con ANEO. A pesar de ello, la información obtenida fue muy valiosa para mejorar el escaso conocimiento que se tiene sobre las experiencias reales de los pacientes tratados con ANEO. Además, el hecho de trabajar en grupo puede hacer que las respuestas de los participantes estén sesgadas debido a la presión del grupo. El moderador trató de minimizar este sesgo fomentando la participación y la libre expresión de ideas en cada sesión.

En la fase de validación, una de las principales limitaciones es no disponer de un método objetivo validado como patrón de oro para evaluarla. Sin embargo, se

recomienda la combinación de una entrevista personalizada mediante cuestionarios junto con el recuento de comprimidos, ya que permite una buena aproximación al resultado. Otra limitación podría ser la variabilidad en la recogida de datos al tratarse de un estudio multicéntrico con recogida de datos por diferentes farmacéuticos especializados en farmacia hospitalaria que se intentó paliar con una adecuada formación del equipo investigador. Además, existe riesgo de sobreestimación de la adherencia como en todos los cuestionarios minimizado por la habilidad del entrevistador y por la comparación con otros métodos como el contaje de comprimidos.

Otro aspecto para destacar es la demora que sufrió la recogida de datos del estudio debido a la pandemia por SARS-CoV-2, y finalmente, no pudo realizarse mediante entrevista personal, como estaba previsto en el acto de la recogida de medicación, en ambiente favorable con el farmacéutico, ya que la mayoría de los pacientes recibían su medicación en el domicilio. Debido al auge de la telefarmacia, atención farmacéutica no presencial, en el sistema sanitario español, se decidió realizar la entrevista vía telefónica lo que ha podido distorsionar los datos llevando a los pacientes a acudir a los extremos en sus respuestas del cuestionario

Por último, y en general en todo el estudio, no se tuvieron en cuenta las diferencias en la situación de enfermedad de los participantes. Este es un aspecto que podríamos tener en cuenta en posteriores estudios agrupando a los pacientes según su patología y el estadio de la enfermedad ya que los ANEO se utilizan actualmente tanto en los estadios iniciales como en los más avanzados de la enfermedad, así como en patologías con diferente pronóstico.

6.7. **Investigación futura**

EXPAD-ANEO constituye un punto de partida para desarrollar este tipo de instrumentos prácticos y sensibles que ayuden a los profesionales a predecir la adherencia basándose en las experiencias de personas con diferentes patologías crónicas, incluido el cáncer, o incluso cánceres específicos o estadios del cáncer.

Estos instrumentos deberían integrarse en la práctica clínica como parte de la entrevista clínica rutinaria para que los profesionales sanitarios puedan proponer intervenciones específicas sin demora cuando detecten una posible falta de adherencia.

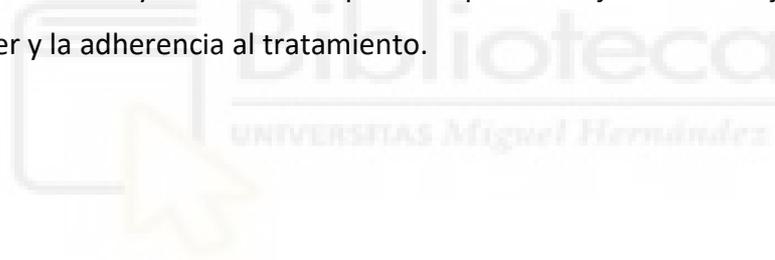
Sistematizar e integrar la medida de este tipo de escalas junto con otros datos objetivos podría permitir orientar el sistema hacia una atención cada vez más integrada y humanizada, en la que los pacientes puedan participar en las decisiones sobre su salud. Al mismo tiempo, implantar y desarrollar programas individualizados y/o colectivos, que vayan más allá de la dispensación, dirigidos a los pacientes oncológicos y a la gestión integral del tratamiento con ANEO aporta valor y calidad al sistema sanitario contribuyendo a la triple meta de mejorar la experiencia del paciente en relación con los servicios sanitarios y sociales, mejorar la salud poblacional y disminuir los costes sanitarios, pudiendo revertir en un sistema sanitario más sostenible.



7. Conclusiones

1. La aplicación de técnicas de investigación cualitativa nos ha permitido comprender las experiencias vitales de los pacientes en tratamiento con ANEO y explorar la compleja interrelación de factores personales, sociales y estructurales que la componen, determinando la adherencia al tratamiento.
2. La inclusión en el estudio cualitativo de las percepciones y perspectiva de los profesionales sanitarios contribuyó a identificar las diferencias y similitudes respecto al interés de cada dimensión del tratamiento por profesionales y pacientes, lo que supone un elemento diferenciador en el diseño de la escala.
3. Los efectos secundarios fue la categoría que generó más discusión en todos los grupos como principal barrera para la correcta adherencia al tratamiento con ANEO, mientras que la información sobre la enfermedad y el manejo de efectos secundarios, y el apoyo social, de familiares y del equipo de profesionales sanitarios fueron los principales facilitadores.
4. La escala inicial de 20 ítems diseñada, y sometida al proceso de validación, integra la experiencia y las necesidades de los pacientes con cáncer en tratamiento con ANEO y tiene en cuenta las perspectivas y la opinión de los profesionales sanitarios, resultado del estudio cualitativo. Es esencial que los profesionales comprendan la experiencia de los individuos con la medicación para poder influir positivamente en su comportamiento y proporcionar planes de atención individualizados, adaptados a la vida de los pacientes.
5. El resultado del proceso de validación es la escala EXPAD-ANEO sencilla, corta, aplicable y con alta especificidad, formada por 7 ítems agrupados en dos dimensiones, uno relacionado con las creencias y expectativas del tratamiento y el otro referido a las conductas y comportamiento respecto a los medicamentos.

6. La escala EXPAD-ANEO es un instrumento novedoso con una validez y fiabilidad aceptables para evaluar adherencia al tratamiento con ANEO de forma sistemática y puede ser un punto de partida para futuros estudios. EXPAD-ANEO permite explorar, más allá de la evaluación de la adherencia, las experiencias y vivencias de los pacientes gracias a estructura resultante de la validación.
7. El miedo experimentado por algunos pacientes al acudir al hospital durante la pandemia de COVID-19 ha afectado a la adherencia al tratamiento antineoplásico oral. El entorno social de los pacientes (vivir solo o con la familia) influye en que sientan miedo o experimenten situaciones de peligro al acudir al hospital durante la pandemia, o en que prefieran la telefarmacia.
8. El desarrollo de un plan de atención multidisciplinar que tenga en cuenta la situación individual y social de cada paciente podría mejorar el manejo del paciente con cáncer y la adherencia al tratamiento.





8. Referencias

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>.
3. Parsad SD, Ratain MJ. Prescribing oral chemotherapy. *BMJ*. 2007; 334(7590):376. doi: 10.1136/bmj.39128.449317.BE. PMID: 17322214; PMCID: PMC1804145.
4. Gebbia V, Bellavia G, Ferra F, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11 (Suppl 1):S49-59. doi: 10.1517/14740338.2011.645803.
5. McCue DA, Lohr LK, Pick AM. Improving adherence to oral cancer therapy in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(5):481–94. doi: 10.1002/phar.1399.
6. Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J*. 1996; 17 Suppl A:8–15. doi: 10.1093/eurheartj/17.suppl_a.8. PMID: 8737195.
7. Conthe P. et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Rev Clin Esp*. 2014; 214(6):336–44. doi: 10.1016/j.rce.2014.03.008.
8. Lasala R, Santoleri F. Association between adherence to oral therapies in cancer patients and clinical outcome: A systematic review of the literature. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(5):1999–2018. doi: 10.1111/bcp.15147.
9. 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. doi: 10.1002/phar.1174. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23359430.

10. Noens L, van Lierde MA, de Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22):5401–11. doi: 10.1182/blood-2008-12-196543. PMID: 19349618.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMr050100. PMID: 16079372.
12. Ibarra O, Morillo R, Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
13. Resolución del Director-Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se incluyen determinados medicamentos en la dispensación hospitalaria. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 12 de noviembre de 2009.
14. Colombo Bsc LRP, Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. The effects of pharmacist interventions on adult outpatients with cancer: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42:414–24. doi: 10.1111/jcpt.12562.
15. López-Noguera Q et al. Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2022; 46(1):3-9. doi: 10.7399/fh.11680.
16. Amir M, Feroz Z, Ejaz Beg A. A new health care professional-based model for medication adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12:2085-91. doi: 10.2147/PPA.S171989.
17. Krikorian S, Pories S, Tataronis G, Caughey T, Chervinsky K, Lotz M, et al. Adherence to oral chemotherapy: Challenges and opportunities. *J Oncol Pharm Pract*. 2019; 25(7):1590–8. doi: 10.1177/1078155218800384.

18. García-Queiruga M, Martínez-López LM, Martín-Herranz MI, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chuclá T. Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response. *Farm Hosp.* 2016; 40(3):141–9. doi: 10.7399/fh.2016.40.3.8905.
19. Huang WC, Chen CY, Lin SJ, Chang CS. Medication adherence to oral anticancer drugs: systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016; 16(4):423–32. doi: 10.1586/14737140.2016.1159515.
20. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(10):484–90.
21. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, 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. doi: 10.1200/JCO.1993.11.6.1189.
22. Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Tébenes Cortés M, Casado Gómez MA. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España: estudio ARPAS. *Farm Hosp.* 2014; 38(4):291–9. doi: 10.7399/fh.2014.38.4.7404.
23. Johnson LA. Factors Influencing Oral Adherence: Qualitative Metasummary and Triangulation with Quantitative Evidence. *Clin J Oncol Nurs.* 2015; 19:6–30. doi: 10.1188/15.S1.CJON.6-30.
24. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide.* 2nd ed. McGraw-Hill; New York, NY, USA: 2004.
25. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *BMJ Open.* 2016; 6(2):e010035. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010035.

26. Maffoni M., Giardini A. Qualitative studies on medication adherence: What do they add to knowledge gained by quantitative Methods. In: Costa E., Giardini A., Monaco A., editors. *Adherence to Medical Plans for Active and Healthy Ageing*. Nova Science Publishers; New York, NY, USA: 2017. pp. 75–102.
27. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva, Switzerland: Ed: Eduardo Sabaté. World Health Organization. 2003 [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>
28. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018; 42(3):128–34. doi: 10.7399/fh.10961.
29. Jiménez NV, Albert A, Almenar D, Vandenbroucke J. La Seguridad del Paciente Oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. [Internet]. Madrid: Fundación José Casares Gil; 2009 [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/230318653.pdf>
30. Weingart S.N., Brown E., Bach P.B., Eng K., Johnson S.A., Kuzel T.M., Langbaum T.S., Leedy R.D., Muller R.J., Newcomer L.N., et al. NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2008; 6:S1–S14. doi: 10.6004/jnccn.2008.2003.
31. Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist*. 2001; 6 Suppl 4:12-6. doi: 10.1634/theoncologist.6-suppl_4-12
32. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: Oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(9 Suppl 5):S4–7. doi: 10.2146/ajhp070035.

33. Otero MJ, de La Cruz P, Martín R, Domínguez-Gil A, Castaño B. El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). *El Farmacéutico Hospitales*. 2007; 188:18-25.
34. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP's list of high-alert medications. [Internet]. ISMP. 2018 [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
35. 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. doi: 10.1002/cncr.25027.
36. 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. doi: 10.1200/JOP.2013.000874.
37. Goodin BS, 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. doi: 10.1200/jop.2010.000068.
38. 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. doi: 10.1136/bmj.39069.489757.55.
39. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica. Documento de consenso sobre el uso de Antineoplásicos orales [Internet] 2009. [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/gedefo/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf

40. Conde-Estévez D, Salas E, Albanell J. Survey of oral chemotherapy safety and adherence practices of hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(6):1236-44. doi: 10.1007/s11096-013-9858-9.
41. Otero MJ, Vera R, González-Pérez C, Ayala de la Peña F, Peñuelas A, Quer N, et al. Recomendaciones de la SEFH, la SEEO y la SEOM para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer. *Farmacia Hospitalaria*. 2018; 42(6):261-8. doi: 10.7399/fh.11132
42. Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, número 178. (27 de julio de 2006).
43. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Grupo L: Antineoplásicos e inmunomoduladores. En: BOT PLUS web 2022. [Internet]. [Citado 27 Jun 2022]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FBGTATCMUH>.
44. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, Lennes I, Temel JS, Safren SA, Pirl WF, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist*. 2016; 21:354–376. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0405.
45. Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett DL, Haynes RD, ed. *Compliance with therapeutic regimens*. Johns Hopkins University Press; Baltimore: 1979. pp. 24–40.
46. 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. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
47. Vrijens B, de Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5):691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.

48. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(6):1289–302. doi: 10.1111/bcp.12734.
49. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano [Internet]. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004*; 28(5) [Citado 27 junio 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_5adherenciaTtoPacienteAnciano.pdf.
50. 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. doi:10.1200/JCO.2009.26.3087.
51. Chen TC, Chen LC, Huang YB, Chang CS. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36:172–81. doi:10.1007/s11096-013-9876-7.
52. Nilsson JLG, Andersson K, Bergkvist A, Björkman I, Brismar A, Moen J. Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006; 15(3): 235-237. doi:10.1111/j.1365-2354.2006.00645.x.
53. 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. doi:10.1007/s10549-009-0366-5.
54. Timmers L, Boons CCLM, 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):259-267. doi:10.3109/0284186X.2013.844353.

55. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006; 38(6):325-332. doi:10.1157/13093369.
56. Adams AJ, Stolpe SF. Defining and Measuring Primary Medication Nonadherence: Development of a Quality Measure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22(5):516-523. doi:10.18553/jmcp.2016.22.5.516
57. Gadkari AS, Mchorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really? *BMC health services research*. 2012; 12(1): 98. doi: 10.1186/1472-6963-12-98
58. Fernández Lisón LC, Barón Franco B, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro JJ, Pujol De La Llave E. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados *Farm Hosp*. 2006; 30(5):280–3. doi:10.1016/s1130-6343(06)73991-5.
59. Crespillo-García E, Rivas-Ruiz F, Contreras Fernández E, Castellano Muñoz P, Suárez Alemán G, Pérez-Trueba E. Conocimientos, percepciones y actitudes que intervienen en la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos polimedicados desde una perspectiva cualitativa. *Revista de Calidad Asistencial*. 2013; 28(1):56-62. doi: 10.1016/j.cali.2012.09.009.
60. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011; 123(15):1611-1621. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874.
61. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-194. doi:10.1007/s13300-013-0034-y.

62. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodriguez E et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011;15(7):1381-1396. doi:10.1007/s10461-011-9942-x.
63. Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM, et al. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirretroviral: estudio ARPAS (II). *Farm Hosp.* 2007; 31(6):340-352. doi:10.1016/s1130-6343(07)75406-5.
64. Fontanals Martínez S, Creus Baró N, Martín Conde M, Ribas Salas J, March Pujol M. Adherencia al tratamiento quimioterápico oral. *Aten Farm.* 2011; 13: 24-33.
65. Liekens S, Hulshagen L, Dethier M, Laekeman G, Foulon V. Adherence to chronic medication: also, a frequent problem in Belgium! *J Pharm Belg.* 2013; (4):18-27.
66. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jan 1;59(1):56-66. doi: 10.3322/caac.20004.
67. Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñeiro-Corrales G, Crespo-Diz C. Adherence to oral antineoplastic therapy. *Farm Hosp.* 2014 Nov 3; 38(6):475-81. doi: 10.7399/fh.2014.38.6.8061.
68. Fernández-Ribeiro F, Olivera-Fernández R, Crespo-Diz C. Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. *Farm Hosp.* 2017 Mar 1;41(2):204-221. doi: 10.7399/fh.2017.41.2.10596.
69. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferraù 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. doi: 10.1016/j.clcc.2012.11.007.

70. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul; 134(2):459-78. doi: 10.1007/s10549-012-2114-5.
71. 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. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9655.
72. 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. doi: 10.1038/sj.bjc.6604758.
73. Clancy C, Lynch J, OConnor P, Dowling M. Breast cancer patients' experiences of adherence and persistence to oral endocrine therapy: A qualitative evidence synthesis. *Eur J Oncol Nurs.* 2020 Feb;44:101706. doi: 10.1016/j.ejon.2019.101706.
74. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia--a single-center observational study. *Ann Hematol.* 2012 May;91(5):679-685. doi: 10.1007/s00277-011-1359-0.
75. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Megan Cornelison A, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2012 Jul;87(7):687-91. doi: 10.1002/ajh.23180.
76. 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 Jun;86(6):471-4. doi: 10.1002/ajh.22019.

77. Wu S, Chee D, Ugalde A, Butow P, Seymour J, Schofield P. Lack of congruence between patients' and health professionals' perspectives of adherence to imatinib therapy in treatment of chronic myeloid leukemia: A qualitative study. *Palliat Support Care*. 2015;13(2):255–63. doi: 10.1017/S1478951513001260.
78. 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. doi: 10.1159/000328317.
79. 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. doi: 10.1007/s00520-010-0927-5.
80. Gramage Caro T. Adherence to capecitabine chemotherapy. *EJOP [Internet]*. 2014 [Citado 27 Jun 2022]; 8(3):19-22. Disponible en: https://esop.li/wp-content/uploads/2019/12/ejop_2014_3.pdf
81. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: Exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Sep;18(3):333-42. doi: 10.1177/1078155211436022.
82. Puspitasari, A. W., Kristina, S. A. R. I., & Prabandari, Y. S. Overview of Adherence and Influencing Factors to Capecitabine In Cancer Patients : Systematic Review. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021; 13(1):3106–3118. doi:10.31838/ijpr/2021.13.01.476
83. Wolter P, Hendrickx T, Renard V, Mebis J, Debruyne PR, Wynendaele W, et al. Adherence to oral anticancer drugs (OAD) in patients (pts) with metastatic renal cancer (mRCC): First results of the prospective observational multicenter IPSOC study (Investigating Patient Satisfaction with Oral Anti-cancer Treatment). *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2012 [Citado 14 Nov 2022]; 30:4622–4622. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4622 doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4622

84. Mallick R, Cai J, Wogen J. Predictors of non-adherence to systemic oral therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2013 Dec;29(12):1701-8. doi: 10.1185/03007995.2013.842161
85. 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 Apr;31(4):1407-9. PMID: 21508393.
86. Margolis J, Prinicic N, Doan J, Lenhart G, Motzer R. Analysis of real-world treatment compliance in a cohort of 2,395 patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* [Internet]. 2015 [Citado 14 Nov 2022]; 33, no. 15_suppl (May 20, 2015) 4546-4546. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4546. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4546
87. Cransac A, Aho S, Chretien ML, Giroud M, Caillot D, Boulin M. Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLoS One.* 2019;14(3): e0214446. doi: 10.1371/journal.pone.0214446.
88. Naser AY, Ofori-Asenso R, Awawdeh S al, Qadus S, Alwafi H, Liew D. Real World Adherence to and Persistence with Oral Oncolytics in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2022 [citado 23 ene 2023]; 22(10):760–73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2152265022001689?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.clml.2022.05.003.
89. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, Rocchi M, Pulini S, Morelli AM, et al. Adherence to and effectiveness of lenalidomide after 1 year of treatment in a real world setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2022; 28(1):24-30. doi: 10.1177/1078155220980807.

90. Barthelemy P, Dourthe LM, Serra S, Porte IAD la, Prim N, Ame S, et al. Adherence and patients' attitude toward oral anticancer drugs: A prospective series of 226 patients focusing onto targeted therapies. *Oncology*. 2015;88(1):1-8. doi: 10.1159/000366226.
91. Matti N, Delon C, Rybarczyk-Vigouret MC, Khan GM, Beck M, Michel B. Adherence to oral anticancer chemotherapies and estimation of the economic burden associated with unused medicines. *Int J Clin Pharm*. 2020 Oct;42(5):1311-1318. doi: 10.1007/s11096-020-01083-4.
92. González Rosa V, Gutiérrez Nicolás F, Gavira Moreno R, Romero MV, Moreno Carvajal T, Gázquez Pérez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2013;37(6):434-40. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.775>.
93. Bernardez B, Giraldez MJ, Duran 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 [Internet]*. 2015 [Citado 23 ene 2023]; 33:e14671. Disponible en https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e14671. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e14671
94. García-Queiruga M, María Martínez-López L, Isabel Martín-Herranz M, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chuclá T. Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica. *Farm Hosp*. 2016;40(3):141-9. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.2016.40.3.8905>
95. Ribed A. Programa de Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/33042/1/T36335.pdf>

96. Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(10): 481-3.
97. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* [Internet]. 2018 [citado 27 jun 2023]; 59(3):163-72. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/7387>
98. López Romero LA, Romero Guevara SL, Parra DI, Rojas Sánchez LZ. Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. *Hacia promoc. salud*. 2016; 21(1):117-137. doi: 10.17151/hpsal.2016.21.1.10
99. Lucas CJ, Martin JH. Pharmacokinetic-Guided Dosing of New Oral Cancer Agents. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57 Suppl 10:S78-S98. doi: 10.1002/jcph.937.
100. Miura M. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(5):645-54. doi: 10.1248/bpb.b15-00103.
101. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy *Blood*. 2011 Apr 7;117(14):3733-6. doi: 10.1182/blood-2010-10-309807.
102. Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, et al. How Well Do Clinicians Estimate Patients' Adherence to Combination Antiretroviral Therapy? *J Gen Intern Med*. 2002 Jan;17(1):1-11. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.09004.x.
103. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-418. doi:10.1157/13125407.

104. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
105. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
106. Monnette A, Zhang Y, Shao H, Shi L. Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices: An Updated Review. *Pharmacoeconomics*. 2018 Jan;36(1):17-27. doi: 10.1007/s40273-017-0570-9.
107. Breve O, Valencia-Monsalvez F, Mendoza-Parra S, Luengo-Machuca L. Rev Peru Med Exp Salud Publica Evaluación de la escala Morisky de adherencia a la medicación (MMAS-8) en adultos mayores de un centro de atención primaria en Chile. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):245-54. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2206>.
108. 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 [Internet]*. 2013 [citado 27 jun 2022]; 28(4):770-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13187-013-0511-z#citeas>. <https://doi.org/10.1007/s13187-013-0511-z>
109. Nogués Solán X., Sorli Redó M. L., Villar García J.. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An. Med. Interna (Madrid) [Internet]*. 2007 Mar [citado 27 jun 2022]; 24(3):138-141. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000300009&lng=es

110. Claros MP, Messa CVM, García-Perdomo HA. Adherence to oral pharmacological treatment in cancer patients: Systematic review. *Oncol Rev*. 2019 Apr 16;13(1):402. doi: 10.4081/oncol.2019.402.
111. Peng Q, Wu W. Development and validation of oral chemotherapy self-management scale. *BMC Cancer*. 2020 Sep 16;20(1):890. doi: 10.1186/s12885-020-07404-0.
112. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors - an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev* 2019; 8, 112. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>.
113. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin JP, Guastalla JP, 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)*. 2011 Jul;20(4):520-7. doi: 10.1111/j.1365-2354.2010.01212.x.
114. Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Gotay CC. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):615-633. doi: 10.1007/s10549-017-4561-5.
115. Divakaruni A, Saylor E, Duffy AP. Assessing the need for improved strategies and medication-related education to increase adherence for oral anticancer medications in the young adult oncology population. *Oncol Pharm Pract*. 2018 Jul;24(5):337-342. doi: 10.1177/1078155217703790.
116. Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC, Miller LAN. 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 Jun;20(6):603-10. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.6.603.

117. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013 Oct;39(6):610-21. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.12.014.
118. Muluneh B, Deal A, Alexander MD, Keisler MD, Markey JM, Neal JM, et al. Patient perspectives on the barriers associated with medication adherence to oral chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2018 Mar;24(2):98-109. doi: 10.1177/1078155216679026.
119. Geissler J, Sharf G, Bombaci F, Daban M, de Jong J, Gavin T, et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Jul;143(7):1167-1176. doi: 10.1007/s00432-017-2372-z.
120. 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 Sep;165(2):247-260. doi: 10.1007/s10549-017-4317-2.
121. Geynisman DM, Wickersham KE. Adherence to Targeted Oral Anticancer Medications. *Discov Med.* 2013 Apr;15(83):231-41. PMID: 23636140.
122. 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 Jan;23(1):22-35. doi: 10.1111/ecc.12124.
123. Skrabal Ross X, Gunn KM, Suppiah V, Patterson P, Olver I. A review of factors influencing non-adherence to oral antineoplastic drugs. *Support Care Cancer.* 2020 Sep;28(9):4043-4050. doi: 10.1007/s00520-020-05469-y.

124. Orueta Sánchez R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2005 [Citado 27 jun 2022];29(2):40–8. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29_2EstrategiasMejora.pdf
125. Rodríguez Chamorro M, Pérez Merino E, García Jiménez E, Rodríguez Chamorro A, Martínez F, Faus Dader MJ. Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico. Pharm Care Esp [Internet]. 2014 [citado 27 jun 2022]; 16(3):110-2. Disponible en: <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/176>
126. González C, Mendoza L. Adherencia al tratamiento en la diabetes. Factores que influyen y estrategias para mejorar. Medicine (Spain). 2016; 12(18):1054-6 doi: 10.1016/j.med.2016.09.017
127. Reyes-Flores E, Trejo-Alvarez R, Arguijo-Abrego S, Jiménez-Gómez A, Castillo-Castro A, Hernández-Silva A, Mazzoni-Chávez L. Adherencia terapéutica: conceptos, determinantes y nuevas estrategias. Rev Med Hondur [Internet]. 2016 [citado 27 jun 2023]; 84(3-4):125-32. Disponible en: <https://www.camjol.info/index.php/RMH/article/view/12384>
128. Waseem H, Ginex PK, Sivakumaran K, DeGennaro GM, Lagler-Clark S, LeFebvre KB, et al. Interventions to Support Interventions to Support Adherence to Oral Anticancer Medications: Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Nurs Forum. 2022; 49(4):E4-E16. doi: 10.1188/22.ONF.E4-E16.
129. Cazeau N. Mobile Health Interventions: Examining Medication Adherence Outcomes Among Patients with Cancer. Clin J Oncol Nurs. 2021;25(4):431-438. doi: 10.1188/21.CJON.431-438.

130. Fishbein JN, Nisotel LE, MacDonald JJ, Pensak NA, 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.*;6(4):e62. doi: 10.2196/resprot.6198.
131. Timmers L, Boons CCLM, Verbrugghe M, van den Bemt BJJ, van Hecke A, Hugtenburg JG. Supporting adherence to oral anticancer agents: Clinical practice and clues to improve care provided by physicians, nurse practitioners, nurses and pharmacists. *BMC Cancer.* 2017;17(1):122. doi: 10.1186/s12885-017-3110-2.
132. Elston Lafata J, Nguyen B, Staresinic C, Johnson M, Gratie D, Muluneh B. Interpersonal communication-, education- and counselling-based interventions to support adherence to oral anticancer therapy: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2022 :10781552211073576. doi: 10.1177/10781552211073576.
133. Paoella GA, Boyd AD, Wirth SM, Cuellar S, Venepalli NK, Crawford SY. Adherence to Oral Anticancer Medications: Evolving Interprofessional Roles and Pharmacist Workforce Considerations. *Pharmacy (Basel).* 2018;6(1):23. doi: 10.3390/pharmacy6010023.
134. Leveque D, Delpuech A, Gourieux B. New Anticancer Agents: Role of Clinical Pharmacy Services *Anticancer Res.* 2014 Apr;34(4):1573-8. PMID: 24692684.
135. Puspitasari AW, Kristina SA, Satibi, Prabandari YS. Effect of Pharmacist Interventions on Medication Adherence to Capecitabine in Cancer Patients: A Systematic Review. *Indonesian Journal of Pharmacy.* 2022; 33(1):22–33. doi: <https://doi.org/10.22146/ijp.2284>
136. Spencer JC, Wheeler SB. A systematic review of Motivational Interviewing interventions in cancer patients and survivors. *atient Educ Couns.* 2016; 99(7):1099-1105. doi: 10.1016/j.pec.2016.02.003.

137. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quiñonez HR, Young SL. Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Front Public Health*. 2018; 6:149. doi: 10.3389/fpubh.2018.00149.
138. Chan EKH. Standards and guidelines for validation practices: Development and evaluation of measurement instruments. In Zumbo B. D., Chan E. K. H. (Eds.), *Validity and validation in social, behavioral, and health sciences*. 2014 (pp. 9–24). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-07794-9_2.
139. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010 May;19(4):539-49. doi: 10.1007/s11136-010-9606-8.
140. Argimon JM, Jiménez J. Validación de cuestionarios. En: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4 ed. Madrid: Elsevier; 2013: p. 200-11.
141. Martín Arribas MC. Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas Profesión*. [Internet]. 2004; [Citado 27 jun 2022]; 5(17). Disponible en: <https://www.federacion-matronas.org/wp-content/uploads/2018/01/vol5n17pag23-29.pdf>
142. García de Yébenes Prous MJ, Rodríguez Salvanés F, Carmona Ortells L. Validación de cuestionarios. *Reumatol Clin*. 2009; 5(4):171–7. doi: 10.1016/j.reuma.2008.09.007.
143. Dunn TJ, Baguley T, Brunsden V. From alpha to omega: A practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *Br J Psychol*. 2014 Aug;105(3):399-412. doi: 10.1111/bjop.12046.

144. da Silveira DX, Jorge MR. Reliability and factor structure of the Brazilian version of the center for epidemiologic studies-depression. *Psychol Rep.* 2002 Dec;91(3 Pt 1):865-74. doi: 10.2466/pr0.2002.91.3.865.
145. de las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol.* 2015 May-Aug;15(2):121-129. doi: 10.1016/j.ijchp.2014.11.003.
146. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc.* 2011; 51(1):90-4. doi: 10.1331/JAPhA.2011.09154.
147. Bagcivan G, Akbayrak N. Development and Psychometric Testing of the Turkish-Version Oral Chemotherapy Adherence Scale. *J Nurs Res.* 2015; 23(4):243-51. doi: 10.1097/JNR.000000000000101.
148. Gambalunga F, Iacorossi L, Terrenato I, Carlini P, Fabi A, Latina R, et al. Adherence to endocrine therapy in women with breast cancer: development and preliminary validation of the A-BET question-naire. *Clin Ter.* 2022; 173(4):324-33. doi: 10.7417/CT.2022.2441.
149. Silveira LP, Menezes de Pádua CA, Drummond PL de M, Malta JS, Marques dos Santos RM, Costa NL, et al. Validation of an Instrument for Measuring Adherence to Treatment With Immunomodulators in Patients With Multiple Myeloma. *Front Pharmacol* 2021; 12:651523. doi: 10.3389/fphar.2021.651523.
150. Lessa PRA, Ribeiro SG, Aquino P de S, de Almeida PC, Pinheiro AKB. Validation of the Adherence Determinants Questionnaire scale among women with breast and cervical cancer. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2015; 23(5):971-8. doi: 10.1590/0104-1169.0222.2638.

151. Martín-Delgado MC, Fernández-Maillo M, Bañeres-Amella J, Campillo-Artero C, Cabré-Pericas L, Inglés-Coll R, et al. Conferencia de consenso sobre información de eventos adversos a pacientes y familiares. *Revista de Calidad Asistencial*. 2013; 28(6):381–9. doi:10.1016/j.cali.2013.07.004.
152. Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2017 [citado 27 jun 2022]; 35(1):227-232. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022017000100037&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100037>.
153. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Memoria de Gestión 2020 [Internet]. 2020 [citado 27 jun 2022]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/157385/9472035/Memoria_CSUIISP_2020_ES.pdf.
154. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. *Multivariate Data Analysis*[Internet]. [citado 27 junio 2022]. 7th Edition Pearson. Disponible en: <https://www.pdfdrive.com/multivariate-data-analysis-7th-edition-d156708931.html>
155. Nolasco A, Barona C, Tamayo-Fonseca N, Ángeles Irles M, Más R, Tuells J, et al. Alfabetización en salud: propiedades psicométricas del cuestionario HLS-EU-Q16. *Gac Sanit* 2020;34(4):399–402. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.08.006>.
156. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. MSA: The Forgotten Index for Identifying Inappropriate Items Before Computing Exploratory Item Factor Analysis. *Methodology*. 2021; 17(4):296–306. <https://doi.org/10.5964/meth.7185>.
157. Cangur S, Ercan I. Comparison of Model Fit Indices Used in Structural Equation Modeling Under Multivariate Normality. *Journal of Modern Applied Statistical Methods* [Internet]. 2015 [citado 27 jun 2022]; 14(1):14. Disponible en: <https://digitalcommons.wayne.edu/jmasm/vol14/iss1/14>.

158. Nájera Catalán HE. Reliability, Population Classification and Weighting in Multidimensional Poverty Measurement: A Monte Carlo Study. *Soc Indic Res* [Internet]. 2019 [citado 27 jun 2022]; 142(3):887–910. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11205-018-1950-z>.
159. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007 Jan; 60(1):34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012.
160. Sarid N, Mann S, Herishanu Y, Perry C, Cohen YC, Passage I, et al. Lower Patient Anxiety and Unchanged Levels of Adherence to Hemato-Oncologic Treatment in Response to New Measures to Reduce Hospital Exposure Risk to COVID-19. *Patient Prefer Adherence*. 2021; 15:945-952. doi: 10.2147/PPA.S307561.
161. Roop JC, Wu HS. Current practice patterns for oral chemotherapy: Results of a national survey. *Oncol Nurs Forum*. 2014; 41(2):185-94. doi: 10.1188/14.ONF.41-02AP
162. Gatwood J, Gatwood K, Gabre E, Alexander M. Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. *Am J Health Syst Pharm* 2017 Oct 1;74(19):1549-1557. doi: 10.2146/ajhp160475.
163. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan;66(1):43–73. doi: 10.3322/caac.21319.
164. Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, Green BB, Ginsburg AS. Impact of mHealth Chronic Disease Management on Treatment Adherence and Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2015; 7(2):e52. doi: 10.2196/jmir.3951.

165. Skrabal Ross X, Gunn KM, Patterson P, Olver I. Mobile-Based Oral Chemotherapy Adherence-Enhancing Interventions: Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018; 6(12):e11724. doi: 10.2196/11724.
166. Vanelli M, Pedan A, Liu N, Hoar J, Messier D, Kiarsis K. The role of patient inexperience in medication discontinuation: A retrospective analysis of medication nonpersistence in seven chronic illnesses. *Clin Ther*. 2009; 31(11):2628-52. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.028.
167. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(6):611–35. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809.
168. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs*. 2012; 16(4):432-8. doi: 10.1016/j.ejon.2011.10.002.
169. 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(6):643-652. doi: 10.18553/jmcp.2017.16389.
170. Baudot A, Oriol M, Tinquaut F, Moine V, Moriceau G, Muron T, et al. Validation of a questionnaire assessing patients' adherence and skill level of management for oral capecitabine treatment. *Bull Cancer*. 2016; 103(3):241-51. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.01.010.
171. Urzua A, Marmolejo CA, Barr DC. Validation of a scale to assess factors related to therapeutic adherence in cancer patients. *Univ Psychol*. 2012; 11(2):587-98. <http://hdl.handle.net/10554/32321>

172. da Silva Carvalho AR, Dantas RAS, Pelegrino FM, Corbi ISA. Adaptation and validation of an oral anticoagulation measurement of treatment adherence instrument. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010; 18(3):301–8. doi: 10.1590/s0104-11692010000300002
173. Karacin C, Bilgetekin I, B Basal F, Oksuzoglu OB. How does COVID-19 fear and anxiety affect chemotherapy adherence in patients with cancer. *Future Oncol*. 2020; 16(29):2283–93. doi: 10.2217/fo-2020-0592.
174. Baabdullah M, Zeeneldin A, Alabdulwahab A, Elemam O, Elsamany S, Alfayez M, et al. Optimizing the communication with cancer patients during the COVID-19 pandemic: Patient perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2020; 14:205-1212. doi: 10.2147/PPA.S263022.
175. Gallagher S, Bennett KM, Roper L. Loneliness and depression in patients with cancer during COVID-19. *J Psychosoc Oncol*. 2021; 39(3): 445-451. doi: 10.1080/07347332.2020.1853653.
176. Miaskowski C, Paul SM, Snowberg K, Abbott M, Borno HT, Chang SM, et al. Loneliness and symptom burden in oncology patients during the COVID-19 pandemic. *Cancer*. 2021; 127(17):3246-3253. doi: 10.1002/cncr.33603.
177. Zhu L, Tong YX, Xu XS, Xiao AT, Zhang YJ, Zhang S. High level of unmet needs and anxiety are associated with delayed initiation of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2020; 28(11): 5299-5306. doi: 10.1007/s00520-020-05333-z.
178. Greer JA, Pirl WF, Park ER, Lynch TJ, Temel JS. Behavioral and Psychological Predictors of Chemotherapy Adherence in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Psychosom Res*. 2008; 65(6):549 -52. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.03.005.

179. Biffi A, Rea F, Iannaccone T, Filippelli A, Mancia G, Corrao G. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2020; 10(7):e036418. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036418.
180. Granger BB, Ekman I, Granger CB, Ostergren J, Olofsson B, Michelson E, et al. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(11):1092–8. doi: 10.1093/eurjhf/hfp142.
181. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020; 66(5):504-511. doi: 10.1177/0020764020927051.
182. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020; 88:901-907. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026.
183. Clark NM, Becker MH, Janz NK, Anderson L, Lorig K, Rakowski W. Self-Management of Chronic Disease by Older Adults: A Review and Questions for Research *Journal of Aging and Health*. 1991; 3(1):3–27. <https://doi.org/10.1177/089826439100300101>
184. Elkaddoum R, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. Telemedicine for cancer patients during COVID-19 pandemic: Between threats and opportunities. *Future Oncology*. 2020; 6(18):1225-1227. doi: 10.2217/fon-2020-0324.
185. IPBES Guest Article: COVID-19 Stimulus Measures Must Save Lives, Protect Livelihoods, and Safeguard Nature to Reduce the Risk of Future Pandemics. IPBES secretariat [Internet]. 2020 [citado 27 junio 2022]. Disponible en: <https://ipbes.net/covid19stimulus>

186. Middendorff G, Elsey R, Lounsbery B, Chadwell R. Impact of a specialty pharmacy case management service on adherence in patients receiving oral antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract.* 2018; 24(5):371-378. doi: 10.1177/1078155217708022.
187. Passey DG, Healy R, Qualls J, Halwani A, Sauer BC. Pharmacist-led collaborative medication management programs for oral antineoplastic therapies: A systematic literature review. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2021; 61(3):e7-e18. doi: 10.1016/j.japh.2020.12.005.
188. Birand N, Boşnak AS, Diker Ö, Abdikarim A, Başgut B. The role of the pharmacist in improving medication beliefs and adherence in cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2019; 25(8):1916-1926. doi: 10.1177/1078155219831377.
189. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: A model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res.* 2008; 17(9):1125-35. doi: 10.1007/s11136-008-9396-4.
190. Martin-Delgado J, Guilabert M, Mira-Solves J. Patient-Reported Experience and Outcome Measures in People Living with Diabetes: A Scoping Review of Instruments. *Patient.* 2021; 14(6):759-773. doi: 10.1007/s40271-021-00526-y.



9. Anexos

- 9.1. Anexo 1: Talens A. et al. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(8); 4266
- 9.2. Anexo 2: Talens A. et al. *J Clin Med* 2022; 11(9): 2436
- 9.3. Anexo 3: Talens A. et al. *Farm Hosp.* 2022. Open Access
- 9.4. Anexo 4: Talens A. et al. *Front. Pharmacol.* Aceptado 24/02/2023

