



ORIGINALES

Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales

R. Olivera-Fernandez¹, F. Fernandez-Ribeiro¹, G. Piñeiro-Corrales² y C. Crespo-Diz¹

¹Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. ²Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Galicia. España.

Resumen

Introducción: Los tratamientos antineoplásicos orales presentan ventajas en cuanto a coste, comodidad y mejora potencial en la calidad de vida respecto al tratamiento endovenoso, pero es más difícil controlar la adherencia y monitorizar los efectos adversos. El objetivo de este estudio fue conocer la adherencia real en pacientes con antineoplásicos orales en nuestro centro, analizar la influencia de las características del paciente y del tratamiento, identificar motivos de no adherencia, oportunidades de mejora en la atención farmacéutica y evaluar la posible relación adherencia y respuesta al tratamiento.

Método: estudio prospectivo observacional de cuatro meses de duración, en los pacientes con tratamiento antineoplásico oral dispensado desde la consulta de farmacia oncológica. Para la recogida de datos se utilizaron: orden médica, historia clínica y visita con entrevistas al paciente.

Resultados: Se evaluaron un total de 141 pacientes. Un 72% se consideró totalmente adherente, mientras que en un 28% se detectó algún tipo de no adherencia. El tiempo desde el diagnóstico y la presencia de efectos adversos fueron las variables que afectaron a la adherencia. No se pudo demostrar relación entre adherencia y respuesta al tratamiento.

Conclusiones: La adherencia al tratamiento antineoplásico oral en nuestro centro fue del 72%, identificando oportunidades de mejora en la atención farmacéutica dirigidas a prevenir los efectos adversos y a potenciar la adherencia de nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Antineoplásicos orales; Capecitabina; Inhibidores tirosin quinasa; Atención farmacéutica.

Farm Hosp. 2014;38(6):475-481

Adherence to oral antineoplastic therapy

Abstract

Background: Oral chemotherapy agents offer advantages including cost, patient comfort and potential improvement in quality of life versus intravenous drugs. However ensuring adherence and monitoring adverse effects is more difficult. The aim of this study was to examine the real adherence in patients with oral chemotherapy agents in our hospital, to assess the influence of patient and treatment characteristics, to identify reasons for non adherence, to identify opportunities for improvement pharmaceutical care and to assess the potential relation between adherence and treatment outcomes.

Method: observational, prospective study for a period of four month, in the patients who were dispensing oral chemotherapy agents in outpatient setting. The medical prescriptions, medical history and patient interviews were used to collect data.

Results: 141 patients were assessing. 72% were considered as fully adherent, while 28% reported some kind of non adherence. Adherence was influenced by time from diagnosis and adverse effects. No relationship between adherence and treatment outcomes was found.

Conclusions: Adherence to oral chemotherapy was 72%, identifying opportunities for improvement pharmaceutical care to prevent adverse effects and to improve our patient adherence.

KEYWORDS

Adherence; Oral chemotherapy; Capecitabine; Tyrosin kinase inhibitor; Pharmaceutical care.

Farm Hosp. 2014;38(6):475-481

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosario.olivera.fernandez@sergas.es (Rosario Olivera Fernández).

Introducción

Los tratamientos antineoplásicos orales incluyen tratamientos de elevado coste en los que a diferencia de los tratamientos intravenosos administrados en el hospital, la responsabilidad del cumplimiento recae sobre el paciente. El incumplimiento es la principal fuente de fracaso terapéutico en muchas enfermedades, incluidas las oncológicas. El incremento del uso de antineoplásicos orales ha aumentado la preocupación por el potencial problema de no adherencia^{1,2}.

La Organización Mundial de la Salud define la adherencia como la "extensión en la que el comportamiento de una persona, tomando medicación, siguiendo una dieta y/o realizando cambios en el estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones del profesional de la salud"³.

La adherencia es un fenómeno complejo y multidimensional, que está influenciado por varios factores (Fig. 1), siendo la no adherencia el resultado de una combinación de varios de ellos^{3,4-11}. Se ha demostrado la influencia de la incidencia y severidad de los efectos adversos^{8,9}, y una relación inversamente proporcional entre frecuencia de dosis y adherencia⁵.

En los pacientes con cáncer, la adherencia al tratamiento antineoplásico oral oscila entre 16 y 100%, dependiendo del tratamiento y del método empleado en la medida¹². En enfermedades oncológicas la adherencia se ha estudiado principalmente en pacientes con cáncer de mama y terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno (con tasas de adherencia de entre 50-98%), y en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) a tratamiento

con imatinib, en los que la falta de adherencia se asocia a falta de respuesta^{12,13}. En estudios sobre adherencia a erlotinib y a sunitinib, se observó una correlación significativa entre efectos adversos y adherencia, concluyendo que una adecuada educación y entrenamiento pueden incrementar la adherencia y probablemente mejorar la eficacia de estos tratamientos^{14,15}.

Con capecitabina también se han observado importantes tasas de no adherencia (de hasta el 25% de los pacientes) y una fuerte relación entre efectos adversos y adherencia, por lo que se cree que estrategias para reducir los efectos adversos probablemente incrementarán la adherencia¹⁶⁻¹⁹. En este sentido, varios estudios confirman la importancia de la atención farmacéutica^{20,21}. En un estudio para investigar el efecto de un programa intensivo de atención farmacéutica multidisciplinar (con información oral y escrita) en pacientes con cáncer (24 colorrectal y 24 mama) tratados con capecitabina, la media de la adherencia diaria fue significativamente más alta en el grupo de intervención que en el control (96,8% vs 87,2 %, $p=0,029$), así como la probabilidad de estar siendo tratado con capecitabina al final del periodo de estudio (83% en el de intervención y 48% en el grupo control ($p=0,019$))²².

Objetivos

El objetivo general de este estudio fue evaluar la tasa de adherencia real en los pacientes a tratamiento antineoplásico oral en un hospital general.

Los objetivos específicos fueron:

- Analizar la influencia de las características del paciente y del tratamiento en la adherencia.
- Identificar motivos de no adherencia en estos pacientes.
- Evaluar la posible relación adherencia y respuesta al tratamiento.
- Identificar oportunidades de mejora en la atención farmacéutica para mejorar la adherencia al tratamiento.

Método

Se realizó un estudio prospectivo observacional de cuatro meses de duración (enero-abril 2012) en el que se incluyeron todos los pacientes en tratamiento antineoplásico oral dispensado desde la consulta de farmacia oncológica del hospital. Se excluyeron los pacientes con un solo ciclo de tratamiento por no ser posible realizar el seguimiento para valorar la adherencia.

Los pacientes se consideraron completamente adherentes si durante el periodo de estudio no se producía ningún tipo de error en la dosis, pauta o duración del tratamiento. La tasa de adherencia se definió como el número de pacientes adherentes dividido por el número total de pacientes.

Relacionados con el paciente
Edad
Comorbilidades
Relacionados con los profesionales de la salud
Falta de información sobre efectos adversos
Inadecuado seguimiento
Relacionados con la educación
No entender la importancia del tratamiento ni las consecuencias de la falta de adherencia
No creer en la efectividad del tratamiento
Factores socioeconómicos y familiares
Falta de apoyo familiar
Conflicto de responsabilidades
Relacionados con el tratamiento
Efectos adversos
Interacciones
Complejidad del régimen
Polifarmacia
Duración prolongada del tratamiento
Alta frecuencia de dosis

Figura 1. Factores que influyen en la adherencia.

A todos los pacientes se les proporcionó en cada visita la medicación exacta para un ciclo (si la pauta incluía periodos de descanso) o un mes de tratamiento (en el caso de pautas sin descanso). Además en la visita inicial se le proporcionó información oral sobre el tratamiento, posibles efectos adversos, forma de administración y adecuación de intervalos posológicos considerando resto de medicación concomitante y valorando la existencia de interacciones farmacológicas relevantes. En las visitas de seguimiento la información fue de refuerzo y resolución de dudas.

La recogida de datos se realizó a través de la orden médica y la revisión de la historia clínica, una entrevista realizada al paciente en la visita inicial y en las de seguimiento, siguiendo las recomendaciones de Multinational Association of Supportive Care in Cancer denominada MOATT®, en la cual se hace un seguimiento de aspectos con impacto en la adherencia del tratamiento con agentes anticancerígenos orales²³ (Fig. 2) y el test de Morisky-Green²⁴ para conocer el porcentaje de cumplimiento.

Las variables de estudio fueron:

- Características del paciente: edad, sexo, diagnóstico, performance estatus (PS), estadio de la enfermedad.
- Características del tratamiento antineoplásico oral: medicación, complejidad (dosis y pauta), duración, efectos adversos, número de comprimidos sobrantes, motivo de incumplimiento, modificaciones del tratamiento inicial, otros tratamientos concomitantes.
- Para valorar la respuesta al tratamiento se utilizó la progresión de la enfermedad y el tiempo hasta progresión de la enfermedad.

Para evaluar el PS del paciente se utilizó la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)²⁵.

La entrevista inicial constó de ocho preguntas:	
1.-	¿Qué sabe acerca del tratamiento oral que le acaban de prescribir?
2.-	¿Qué otros medicamentos toma por vía oral?, ¿cuántas veces al día?, ¿durante cuánto tiempo? ¿Toma algún producto de herbolario?
3.-	¿Tiene algún problema que le impida tragar las pastillas?
4.-	¿Es capaz de leer la etiqueta e información del fármaco?
5.-	¿Tiene problemas para abrir los envases de los medicamentos que toma habitualmente?
6.-	¿Ha tomado otras pastillas para el cáncer alguna vez?
7.-	¿Habitualmente tiene náuseas o vómitos?
8.-	¿Conoce los efectos adversos que se pueden presentar?
Entrevista en las visitas de seguimiento:	
1.-	¿Cómo ha tomado la medicación?
2.-	¿Le sobraron pastillas?
3.-	¿Ha tenido algún efecto adverso? ¿Durante cuánto tiempo? ¿Necesitó ir al médico?
4.-	¿Tiene alguna duda con respecto a la medicación?

Figura 2. Entrevista inicial y de seguimiento realizadas a los pacientes.

Dado que la distribución por medicamento fue variable, se realizó un análisis por subgrupo de medicación, seleccionando aquella con suficientes pacientes para obtener resultados ($n > 20$). Así, la valoración realizada para los antineoplásicos en general se realizó también para el tratamiento de la LMC con imatinib, nilotinib o dasatinib; y para capecitabina.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de U Mann-Witney para las variables numéricas y el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (si frecuencia inferior a 5). Las curvas de supervivencia se construyeron mediante método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test log-rank.

Resultados

Durante el periodo de estudio se dispensó tratamiento antineoplásico oral a 153 pacientes. Se excluyeron 12 pacientes del análisis de datos debido a que sólo recogieron un ciclo de tratamiento.

La mediana de edad de la muestra ($n=141$) fue de 66 años (rango 15-90), siendo el 51% hombres.

Respecto al diagnóstico, el 68% de los pacientes ($n=96$) tenían un tumor sólido, para el cual el tratamiento tenía intención adyuvante en 30 pacientes (31%), paliativa en 63 pacientes (66%) o neoadyuvante en 3 pacientes (3%). El estadio de la enfermedad de la mayoría de los pacientes (64%) era estadio 4 ($n=61$), 31 pacientes (32%) estadio 3 y 4 pacientes (4%) estadio 2. La distribución de frecuencias de diagnósticos se muestra en la tabla 1, siendo el cáncer colorrectal el diagnóstico más frecuente (31%). El 86% de los pacientes presentaban un PS grado 0 ó 1 por lo que podían desempeñar

Tabla 1. Distribución de frecuencias de diagnósticos y adherencias

Tipo de tumor	n	%	Adherencia
Colorrectal	44	31	75%
LMC	29	20	62%
Mama	20	14	45%
MM	12	9	100%
Glioblastoma	10	7	90%
GIST	6	4	83%
Pulmón	5	4	60%
LH	4	3	100%
Gástrico	4	3	100%
Renal	2	1	100%
Ovario	2	1	100%
Otros	3	2	33%

LMC: Leucemia mieloide crónica; MM: mieloma múltiple; GIST: tumor estroma gastrointestinal; LH: linfoma Hodking.

Tabla 2. Distribución de frecuencias de la calidad de vida de los pacientes según la escala ECOG

Performance status ECOG	n	%
0	45	32
1	76	54
2	15	11
3	5	3

normalmente sus actividades cotidianas (Tabla 2). En ningún caso se observó una puntuación de ECOG ≥ 4 . La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de 6 meses (rango 0-292 meses).

De los 141 pacientes, el 62% (n=88) tenían alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes: hipertensión arterial (26%), dislipemia (13%), diabetes mellitus (14%) y depresión (13%). El 93% de los pacientes (n=131) estaban con tratamiento concomitante, siendo la distribución: antiulcerosos (74% de los pacientes), analgésicos (43%), antidepressivos (34%), antihipertensivos (31%), hipolipemiantes (17%), diuréticos (14%), anticonvulsivantes (10%), hipoglucemiantes (9%).

La mediana de diferentes medicamentos prescritos al día para cada paciente fue de 4 (rango 0-12) y la mediana de unidades/día administradas fue de 6 (rango 0-19). El tratamiento antineoplásico oral dispensado se muestra en la tabla 3, siendo la capecitabina el medicamento más dispensado (42%). El 74% de los tratamientos se administraron en monoterapia y 26% en combinación.

Tabla 3. Distribución de medicamentos dispensados y adherencia

Medicamento	n	%	Adherencia
Capecitabina	60	42	72%
Imatinib	28	20	61%
Temozolomida	10	7	90%
Lenalidomida	8	6	88%
Lapatinib	8	5	38%
Nilotinib	5	4	80%
Talidomida	4	3	100%
Procarbina	4	3	100%
Gefitinib	3	2	66%
Sorafenib	2	1	50%
Dasatinib	2	1	100%
Erlotinib	2	1	50%
Sunitinib	1	1	100%
Pazopanib	1	1	100%
Abiraterona	1	1	0%
Ciclofosfamida	1	1	100%
Altretamina	1	1	0%

De las entrevistas realizadas a los pacientes se obtuvieron los siguientes datos: 90% de los pacientes conocían la finalidad del tratamiento, ninguno tenía problemas de deglución ni problemas para abrir los envases, el 95% era capaz de leer la información escrita, el 21% había tomado anteriormente pastillas para el tratamiento del cáncer, el 2% tenía náuseas y el 90% desconocía la incidencia y manejo de efectos adversos.

El tratamiento antineoplásico fue prescrito como tratamiento de primera línea de tratamiento de la enfermedad en 76 pacientes (54%). La mediana de la duración de tratamiento fue de 6 meses (rango 2-143), y la mediana de ciclos recibidos fue de 10 (rango 2-29). En el 80% de los pacientes (n=113) la dosis del antineoplásico no fue modificada a lo largo del tratamiento.

En relación a los efectos adversos, 87 pacientes experimentaron 137 efectos adversos, de los cuales el 74% fueron grado 1.

Los tipos de respuesta obtenida al final del seguimiento fueron: respuesta completa 26%, respuesta parcial 20%, estabilización de la enfermedad 31% y progresión 23%. El 35% de los pacientes habían progresado tras 6 meses de tratamiento.

De los 29 pacientes con diagnóstico de LMC, 22 (76%) estaban tratados con imatinib, 2 pacientes (7%) con dasatinib y 5 (17%) con nilotinib, los dos últimos tras fracaso a imatinib. Todos los pacientes de imatinib estaban diagnosticados de enfermedad primaria y fase crónica.

Resultados de adherencia

El 72% (n=101) de los pacientes se identificaron como adherentes a su tratamiento al no registrarse ninguna incidencia respecto a la medicación a través de los resultados de las entrevistas y el test de Morisky-Green. En relación al 28% de los pacientes no adherentes (n=40), los motivos de falta de adherencia identificados fueron: incidencia en alguna dosis (n=28), efectos adversos (n=8), olvido de instrucciones (n=4). Los pacientes diagnosticados con LMC, cáncer de pulmón y mama fueron los pacientes con menor adherencia (62%, 60% y 45% respectivamente) (Tabla 1). La distribución en función del medicamento se presenta en la tabla 3.

Considerando todos los citostáticos orales del estudio, se observa que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento influye en la adherencia de los pacientes, a mayor tiempo desde el diagnóstico menor adherencia (p=0,008, U Mann Whitney). En cambio, la edad y el sexo no son factores que influyan en la adherencia (p=0,917 y p=0,405 respectivamente).

A pesar de no ser estadísticamente significativo, se observó una mayor adherencia en los tratamientos con finalidad adyuvante respecto al paliativo (80% vs 63%, p=0,098). La presencia de comorbilidades (69% vs 74%, p=0,532) y el número de las mismas (p=0,711)

no influyeron en la adherencia. La adherencia entre los pacientes que no tuvieron efectos adversos fue de 80%, mientras que los pacientes con algún efecto adverso, la tasa de adherencia disminuyó al 65 % ($p= 0.066$). Es decir, en el grupo sin efectos adversos la adherencia fue mayor, aunque no estadísticamente significativa.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de respuesta en función de la adherencia ($p=0,912$) (Tabla 4) ni en la progresión de la enfermedad a 6 meses (71% de los pacientes que no progresaron eran adherentes, frente al 69% de los que progresaron, $p=0,808$). Figura 3.

El 74% de los pacientes con PS 0 fueron adherentes, el 69% en los de PS 1 y 75% en los de PS 2.

Para el subgrupo de pacientes con LMC, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, manifiesta la misma tendencia que con la muestra general y también sin significación estadística ($p=0,158$). Lo mismo ocurre con la edad y sexo y la presencia de comorbilidades. Aunque no es significativo, en el grupo de pacientes sin efectos adversos la adherencia fue mayor (73% vs 57%, $p=0,465$).

Para el subgrupo de pacientes a tratamiento con capecitabina, los pacientes que no experimentaron efectos adversos tuvieron una adherencia del 86% frente al 57% del grupo con efectos adversos ($p=0,039$). No se observa influencia de la adherencia sobre la respuesta al tratamiento ($p=0,850$). De los pacientes que no progresaron a los 6 meses el 70% era adherente, y de los que progresaron el 64,7% ($p=0,649$).

Discusion

La gravedad del diagnóstico de los pacientes con cáncer presupone una mayor adherencia a los tratamientos, pero esta afirmación no ha sido demostrada con estudios metodológicamente relevantes.

Tabla 4. Descripción de tasa de adherencia según tipo de respuesta

	No adherente	Adherente
Respuesta completa	25%	75%
Respuesta parcial	32%	68%
Estabilización de la enfermedad	31%	69%
Progresión	31%	69%

Se ha demostrado que la falta de adherencia en el tratamiento antineoplásico oral puede suponer un importante problema con repercusión en la eficacia del tratamiento¹², como se ha confirmado con imatinib, para el que se ha asociado no adherencia y falta de respuesta.

Hay diferentes métodos para medir la adherencia y todos ellos tienen sus limitaciones, por lo que se recomienda utilizar más de uno. Nosotros hemos utilizado el recuento de pastillas sobrantes, el seguimiento de las visitas a Farmacia y la entrevista al paciente como métodos de medida. Aún así no se evita el posible encubrimiento de errores por parte del paciente ni se garantiza el cumplimiento exacto respecto a las pautas y recomendaciones. En nuestro estudio el 72% de los pacientes se consideraron completamente adherentes, tasa que se encuentra dentro de los rangos recogidos en la bibliografía, pero inferior a la reportada en otras series de casos¹⁸. Esto puede deberse a que nosotros sólo consideramos a un paciente completamente adherente si no se identificaba ningún error relacionado con la administración. Se desconoce la repercusión clínica de saltar una dosis aislada¹⁷.

El hecho de que a mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico disminuya la adherencia, es un hecho ampliamente constatado en los tratamientos hormonales de larga duración^{26,27}. La cronicidad de la enfermedad y

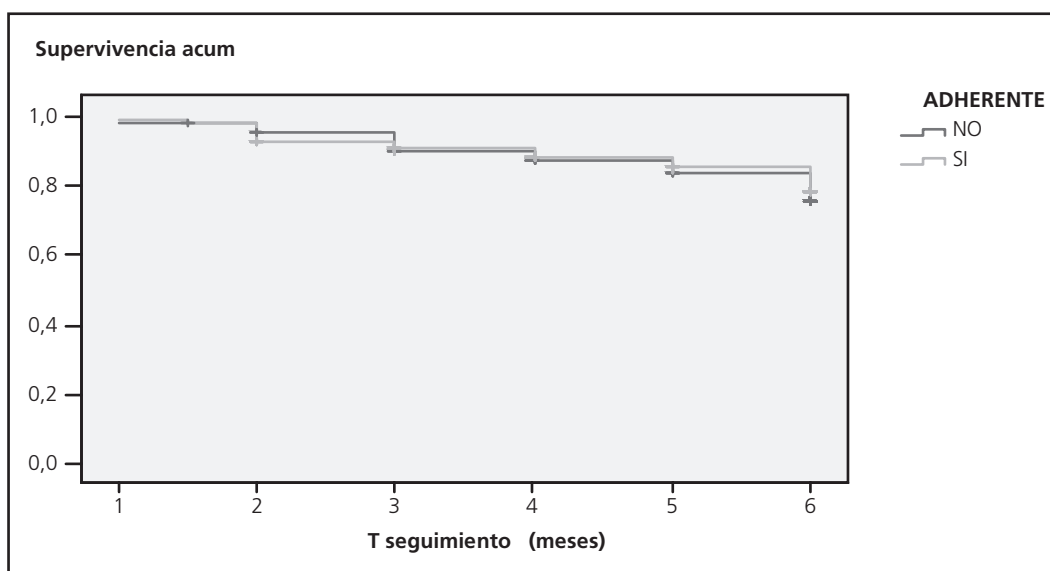


Figura 3. Análisis Kaplan Meier, test log-rank, $p=0,819$.

la prolongada duración de tratamiento pueden llevar a algunos pacientes a relajar su comportamiento respecto a la medicación. Otra característica que está presente en nuestros pacientes es el elevado porcentaje de pacientes con comorbilidades y medicaciones concomitantes. Se ha demostrado que la adherencia puede disminuir a medida que aumenta la frecuencia y número de medicaciones. Nuestros pacientes tomaban una mediana de 4 pastillas diferentes al día.

Al contrario que en algunos estudios, no hemos podido establecer la relación adherencia y respuesta terapéutica, posiblemente por el pequeño número de pacientes a tratamiento con cada uno de los medicamentos estudiados y la variabilidad en la duración de los tratamientos, principales limitaciones de este estudio.

Al igual que en el estudio de Partridge A et al⁴, la adherencia tampoco se relacionó con la edad ni estadio de la enfermedad. Sin embargo, se observó una tendencia no significativa de influencia del tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento sobre la adherencia.

La mayoría de los estudios proporcionan poca información respecto a las posibles motivos de no adherencia. En nuestro estudio la adherencia parece ser independiente de la edad, sexo y performance status, lo que coincide con lo reflejado en otros estudios publicados¹⁸. De igual forma, nuestra muestra refleja que la no adherencia se correlaciona con un incremento en el número de efectos adversos, aunque la mayoría (74%) eran grado 1. Considerando esta relación, cualquier estrategia dirigida a conocer y saber manejar los efectos adversos probablemente llevará emparejada un aumento de la tasa de adherencia^{14,15}. Nosotros proporcionamos sólo información oral; los pacientes que experimentaron no adherencia por error de dosis o por olvido de las instrucciones podrían beneficiarse de disponer de información escrita sobre el tratamiento. Además, dado que la presencia de efectos adversos influye negativamente en la adherencia, y que según los resultados de las entrevistas, un importante porcentaje de pacientes desconoce la incidencia y manejo de efectos adversos relacionados con este tipo de medicación, la información escrita proporcionada debería recoger los efectos adversos más frecuentes así como el modo de manejarlos y/o evitarlos, información que en aquel momento no era proporcionada ni por Farmacia ni por Oncología. Las patologías con mayor tasa de no adherentes fueron LMC, cáncer de pulmón y de mama, y por tanto nuestros esfuerzos deben centrarse en mejorar la adherencia en estos pacientes.

La atención farmacéutica ha demostrado en diversos estudios mejorar la adherencia, siendo las estrategias educacionales las de mayor impacto^{20,22}.

En conclusión, la falta de adherencia al tratamiento antineoplásico oral está identificada como un problema relacionado con la medicación que compromete el resultado clínico adecuado y la seguridad en el paciente, siendo del 28% en nuestros pacientes. En este sentido se

deben adoptar medidas que mejoren la calidad de la farmacoterapia, relacionadas con la atención farmacéutica y dirigidas a prevenir los efectos adversos y a potenciar la adherencia de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Ruddy K, Mayer E and Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:56-66.
2. Goodin S et al. Current issues associated with oral chemotherapy: a roundtable discussion. *A J Health-Syst Pharm* 2007; 64(Suppl 5):S33-35.
3. Gebbia V et al. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf* 2011. Doi: 10.1517/14740338,2011,645803.
4. Partridge A et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94.
5. Osterberg L and Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97. 652-61.
6. Spoelstra SL and Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27 (2):116-132.
7. Palmieri FM and Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(Suppl 2):S17-S22.
8. Cornelison M et al. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol* 2012; 10: 14-24.
9. Moore S. Nonadherence in patients with breast cancer receiving oral therapies. *Clin J Oncol Nurs* 2009; 14 (1):41-7.
10. Viele C. Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *A J Health-Syst Pharm* 2007; 64 (Suppl 5):S25-32.
11. Christiansen N and Taylor K. Oral chemotherapy in paediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents. *Pharm World Sci* 2008; 30: 550-5.
12. Marin D 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.
13. Noens L et al. Prevalence, determinants and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-11.
14. Gebbia V et al. Implementation of adherence to erlotinib by a treatment-monitoring program. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):7611.
15. Ravaud A. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Annals Oncology* 2009; (S1): i7-i12.
16. Bhattacharya D et al. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract* 2012. doi: 10.1177/1078155211436022.
17. Mayer EL et al. Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117: 615-23.
18. Winterhalder R et al. Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis. *Oncology* 2011; 80:29-33.
19. Partridge A et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: Adherence companion study 60104. *J Clin Oncol* 2010; 28(14):2418-22.
20. Ryan R et al. Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD007768.

21. Denois VR et al. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care* 2011; 20: 520-7.
22. Simons S et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011; 19:1009-18.
23. Mascc Teaching Tool For Patients Receiving Oral Agents for Cancer (MOATT). Multinational Association of Supportive care in cancer. [Internet]. <http://www.mascc.org/mc/page.do?sitePageld=89760>. Acceso marzo 2012.
24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986;24(1):67-74.
25. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
26. Halfdanarson T, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 247-252.
27. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 1-7. Doi: 10.1016/j.ejon.2011.10.00