

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Influencia de la atención farmacéutica en la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con eritropoyetina: estudio aleatorizado, controlado y abierto

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Santiago Pérez

Directores

Alberto Barrientos Guzmán
José Antonio Herrero Calvo
José Antonio Martín Conde

Madrid, 2014

Índice

Abreviaturas	6
Tablas y figuras	8
Resumen	13
Summary	19
Introducción	24
1. Enfermedad Renal Crónica	24
a. Fisiopatología	27
b. Etiología	30
c. Alteraciones óseo minerales	31
d. Anemia	33
2. Atención Farmacéutica	35
3. Tratamiento farmacológico	36
a. Hipertensión	37
b. Dislipemia	44
c. Hiperparatiroidismo secundario	46
i. Quelantes de fósforo	46
ii. Vitamina D y análogos	49
iii. Calcimiméticos	50
d. Tratamiento de la anemia	51
i. Objetivos del tratamiento	52
1. Monitorización	52
2. Objetivos de Hemoglobina	53

ii. Terapia con Hierro	55
iii. Tratamiento con Factores Estimulantes de la Eritropoyesis	56
1. Dosis	56
2. Resistencia	57
iv. Tratamientos coadyuvantes	59
4. Adherencia	60
a. Adherencia terapéutica	60
b. Cómo detectar la adherencia	62
c. Factores relacionados con la adherencia	64
i. Relacionados con el paciente	65
ii. Relacionados con la patología	66
iii. Relacionados con el tratamiento	66
iv. Relacionados con el equipo asistencial	67
d. Intervenciones para mejorar la adherencia	67
i. Reducción de la complejidad del tratamiento	70
ii. Información/Educación sanitaria	70
iii. Mejora de la comunicación médico-paciente	71
iv. Apoyo familiar/social	72
v. Combinación de intervenciones	72
vi. Intervenciones en pacientes ancianos	73
e. Problemas de adherencia:	74
i. Patología cardiovascular	74
ii. Hipertensión arterial	74

iii. Diabetes	75
iv. Dislipemia	75
v. Quelantes de fósforo	75
5. Calidad de vida relacionada con la salud	76
a. Concepto y dimensiones de la calidad de vida	77
b. Medida de la calidad de vida	80
c. Importancia de la medición de la calidad de vida en la enfermedad renal crónica	83
i. Instrumentos de medida de la calidad de vida en pacientes con enfermedad renal crónica	84
Justificación del estudio	88
1. Hipótesis de trabajo	88
2. Objetivo primario	89
3. Objetivos secundarios	89
Materiales y método	90
1. Diseño del estudio	90
2. Ámbito del estudio	90
3. Sujetos	90
4. Intervención	90
5. Variable resultado	91
6. Criterios de inclusión	91
7. Tamaño muestral	92
8. Criterios de retirada	92

9. Hoja de recogida de datos	92
10. Variables analizadas	95
11. Análisis estadístico	101
12. Aspectos éticos	104
Resultados	105
Discusión	147
1. Reclutamiento	147
2. Adherencia	148
a. Factores que influyen en el cumplimiento terapéutico	148
i. Variables sociodemográficas	150
ii. Variables clínicas	151
iii. Variables psicosociales	152
b. Medición de la adherencia	153
c. Intervención para mejorar la adherencia	156
d. Mejora de la adherencia	158
e. Resultados finales de salud	159
f. Factores relacionados con la mejora de la adherencia	161
3. Calidad de Vida relacionada con la salud	162
4. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral	165
a. Relación con las dosis de eritropoyetina	165
b. Relación con los valores de hemoglobina	167
Conclusiones	171

Bibliografía	172
Anexos	193
I. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica	193
II. Hoja de información al paciente	194
III. Consentimiento informado	197
IV. Información protocolizada	198
V. Medición de la adherencia y la calidad de vida	204
VI. Kidney Disease Quality of Life Short Form 1.2	205

Abreviaturas

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada

FG: Filtrado Glomerular

PTH: Hormona Paratiroidea

IRT: Insuficiencia Renal Terminal

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

1,25(OH)2D: 1,25-dihidroxivitamina D

FGF-23: Factor de Crecimiento de Fibroblastos 23

HC: Hormona de Crecimiento

MOM: Metabolismo Óseo y Mineral

EPO: Eritropoyetina

CFU-Es: Unidades Formadoras de Colonias Eritroides

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

Hb: Hemoglobina

IST: Índice de Saturación de Trásferrina

GFR: Tasa de Filtrado Glomerular

AF: Atención Farmacéutica

HTA: Hipertensión Arterial

PA: Presión Arterial

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Angiotensinógeno

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

ARA II: Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

Estatina: Hidroximetilglutaril - Coenzima A - Reductasa

HPTS: Hiperparatiroidismo Secundario

CaxP: producto Calcio-Fósforo

CASR: Receptores Sensibles a Calcio

DE: Desviaciones Estándar

AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis

FEE: Factores Estimulantes de la Eritropoyesis

IV: Intravenoso

MG: Morisky-Green

HS: Haynes-Sackett

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

CV: Calidad de Vida

HD: Hemodiálisis

KDQoL: Kidney Disease Quality of Life

SF-36: Short Form-36

PCR: Proteína C Reactiva

OR: Odds Ratio

IC: Intervalo de Confianza

Tablas

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Tabla 2. Prevalencia de enfermedad renal crónica

Tabla 3. Riesgo de progresión en ERC

Tabla 4. Complicaciones de la IRC

Tabla 5. Indicaciones de fármacos antihipertensivos en pacientes con ERC según riesgo cardiovascular

Tabla 6. Causas de hiporrespuesta a los AEE

Tabla 7. Características generales de los métodos indirectos para evaluar la adherencia

Tabla 8. Modalidades de entrevista personalizada

Tabla 9. Porcentajes de pérdida por grupos

Tabla 10. Datos basales de la población de estudio. Variables cuantitativas

Tabla 11. Datos basales de la población de estudio y distribución por grupos. Variables cualitativas

Tabla 11. Datos basales de la población de estudio y distribución por grupos. Variables cualitativas

Tabla 12. Distribución de variables cuantitativas por grupos

Tabla 13. Promedios de parámetros recogidos en la población según estadio de la ERC.

Tabla 14. Parámetros de cumplimiento terapéutico. Variables cuantitativas.

Tabla 15. Parámetros de cumplimiento terapéutico y distribución por grupos. Variables cualitativas

Tabla 16. Distribución de parámetros de cumplimiento por grupos. Variables cuantitativas.

Tabla 17. Datos basales de cumplimiento terapéutico por método

Tabla 18. Distribución de resultados de adherencia terapéutica por grupos de estudio

Tabla 19. Datos demográficos y parámetros de cumplimiento terapéutico por adherencia. Variables cuantitativas.

Tabla 20. Datos demográficos y parámetros de cumplimiento terapéutico por adherencia. Variables cualitativas.

Tabla 21. Calidad de vida y adherencia según resultados basales de Morisky-Green.

Tabla 22. Resultados finales de salud medidos en la población de estudio.

Tabla 23. Resultados de calidad de vida medidos en la población.

Tabla 24. Distribución por grupos de los resultados de calidad de vida medidos en la población.

Tabla 25. Datos de adherencia al tratamiento a la finalización del estudio.

Tabla 26. Resultados finales de adherencia al tratamiento por grupo y tipo de medición.

Tabla 27. Resultados de aumento de calidad de vida por grupos.

Tabla 28. Resultados relación lineal por Regresión múltiple, método de mínimos cuadrados.

Tabla 29. Características demográficas y parámetros de adherencia según adherencia al final del estudio. Variables cualitativas.

Tabla 30. Características demográficas y parámetros de adherencia según adherencia al final del estudio. Variables cuantitativas.

Tabla 31. Calidad de vida en pacientes adherentes y no adherentes según Morisky-Green al finalizar el estudio.

Tabla 32. Variables finales de salud en Pacientes adherentes según Morisky-Green. Variables Cualitativas.

Tabla 33. Variables finales de salud en Pacientes adherentes según Morisky-Green. Variables Cuantitativas.

Tabla 34. Pacientes con mejora de adherencia según Morisky-Green y grupo.

Tabla 35. Evolución de la adherencia de los pacientes según el cuestionario de Haynes-Sackett.

Tabla 36. Evolución de la adherencia de los pacientes según la valoración del entrevistador.

Tabla 37. Características demográficas y parámetros de adherencia en pacientes con mejora del cumplimiento. Variables Cualitativas.

Tabla 38. Características demográficas y parámetros de adherencia en pacientes con mejora del cumplimiento. Variables cuantitativas.

Tabla 39. Resultados finales de salud en pacientes con mejora o no de la adherencia. Variables cualitativas.

Tabla 40. Resultados finales de salud en pacientes con mejora o no de la adherencia. Variables cuantitativas.

Tabla 41. Evolución de la calidad de vida en pacientes con mejora y no de la adherencia según Morisky-Green.

Tabla 42. Puntuaciones basales de Calidad de Vida.

Tabla 43. Distribución de parámetros crudos medidos de calidad de vida al inicio del estudio.

Tabla 44. Asociación de valores de Calidad de Vida con parámetros de Hemoglobina sérica

Tabla 45. Asociación calidad de vida inicial con resultados finales de salud.

Tabla 46. Calidad de vida según el estadio de ERC (ANOVA)

Tabla 47. Valores de Hb y parámetros del MOM. Variables cualitativas.

Tabla 48. Valores de Hb y parámetros del MOM. Variables cualitativas.

Tabla 49. Valores de Hb y parámetros de MOM. Variables cuantitativas.

Tabla 50. Valores de Hb y parámetros de MOM. Variables cuantitativas.

Figuras

Figura 1. Abordaje de la falta de adherencia (de Alonso y col. 2006)

Figura 2. Evolución de la adherencia al tratamiento.

Figura 3. Evolución de la adherencia según Morisky-Green.

Figura 4. Evolución de la adherencia según Haynes-Sackett.

Figura 5. . Evolución de la adherencia según la valoración del entrevistador.

Figura 6. Puntuaciones de Calidad de Vida según Grado de ERC.

Figura 7. Diagrama de dispersión de Hb y PTHi al inicio del estudio.

Figura 8. Diagrama de dispersión de Hb y PTHi al finalizar el estudio.

Figura 9. Diagrama de dispersión de los datos combinados de Hb y PTH de los pacientes al inicio y al finalizar el estudio.

Figura 10. Relación de parámetros con variables finales en ERC. De KDIGO 2009

Resumen

Introducción:

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema que afecta al 5-10% de la población mundial. Se define como una caída de la tasa de filtración glomerular por debajo de $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ por más de tres meses, cuando existe daño renal. Según disminuye la función renal sucede un progresivo deterioro de la homeostasis mineral con variaciones en las concentraciones normales de calcio y fósforo, y cambios en los niveles de hormonas circulantes, como un aumento de la hormona paratiroidea (PTH). La terapéutica farmacológica en este sentido se encamina a corregir los niveles de minerales y hormonas para disminuir las consecuencias que estos producen.

La anemia de origen renal es una complicación de las más relevantes en pacientes con ERC. La producción de Eritropoyetina (EPO) se encuentra disminuida, lo que provoca una deficiencia de la misma y un colapso temprano de la eritropoyesis. La hiperactividad paratiroidea que se produce en los pacientes con ERC es *per se* una causa de anemia y de resistencia a la EPO y es un factor que incrementan la dosis de EPO exógena requerida para mantener una respuesta adecuada.

Los pacientes con ERC constituyen en grupo de crónicos en los que se ha detectado una pobre adherencia, y son por tanto, susceptibles de intervenciones para su mejora, con el fin de obtener mejores resultados en salud. La Calidad de Vida Relacionada con

la Salud (CVRS) ha sido reconocida como una importante medida del bienestar en pacientes con patologías tanto agudas como crónicas y la ERC tiene mucho impacto sobre la CV. La mayoría de los estudios sobre CVRS en ERC se centran en pacientes con en Hemodiálisis (Porter 2010), aunque recientemente hay un interés creciente en estudiar la CVRS en pacientes con ERC en prediálisis.

La Atención Farmacéutica se define como la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Engloba aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente.

Objetivos:

Primario: Evaluar la adherencia al tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con Enfermedad Renal Crónica tratados con eritropoyetina tras una intervención de Atención Farmacéutica comparado con la atención habitual.

Secundarios: Evaluar la calidad de vida a los 6 meses de ambos grupos de estudio. Establecer las correlaciones entre los parámetros del metabolismo óseo mineral con los niveles de Hemoglobina y las dosis de Eritropoyetina.

Metodología:

Diseño del estudio: Estudio aleatorizado, controlado, abierto, de un solo centro. Realizado en el Servicio de Farmacia de un hospital terciario.

Sujetos: Se aleatorizaron 70 pacientes con enfermedad renal crónica en grado 4-5 a un grupo control de dispensación con intervención estándar del farmacéutico, o a un grupo experimental de dispensación con intervención del farmacéutico basada en una Atención Farmacéutica protocolizada para pacientes con ERC durante 6 meses.

Variables: Se midió la adherencia según los cuestionarios de Morisky-Green y de Haynes-Sackett al comienzo del estudio y a los 6 meses. La calidad de vida relacionada con la salud en la inclusión del paciente y a los 6 meses mediante el cuestionario autoadministrado KDQoL-SF 1.2 en lengua castellana. Se recogieron parámetros analíticos del metabolismo óseo-mineral y de la anemia, así como el tratamiento. También se tuvieron en cuenta variables finales de salud para valorar la influencia de la adherencia y de la calidad de vida en ellas.

Resultados:

Se reclutaron 119 pacientes de los 140 previstos. Se aleatorizaron 56 pacientes al grupo control y 55 al grupo control. Hubo un 37,5% de pérdidas en el grupo de intervención y un 38,18% en el grupo control. No se encontraron diferencias en los grupos de partida para las variables estudiadas.

Se incluyeron 24 pacientes en ERC estadio 3, 44 pacientes en estadio 4 y 2 pacientes en estadio 5. La edad media fue de 72,34 años. Para el estadio 3 de ERC el GFG medio fue de 36,92 mL/min; de 20,83 para el estadio 4 y de 6,35 para el estadio 5. En cuanto a la PTHi los valores promedio fueron de 211,48 pg/dL para el estadio 3; de 314,92 para el estadio 4 y de 192 para el estadio 5. Las medias de valores de Hb sérica fueron de 11,75 mg/dL para los pacientes en estadio 3 de ERC; de 11,76 para los pacientes en estadio 4 y de 11,8 para los pacientes en estadio 5. Los valores de fósforo sérico encontrados fueron de media 3,73 mg/dL para los pacientes en estadio 3; de 4,05 para los pacientes en estadio 4 y de 5,25 para los pacientes en estadio 5. Las dosis de EPO empleadas en los sujetos del estudio fueron de media 18,85 µg/semana de Darbepoetina para los pacientes en estadio 3; de 20,34 para los pacientes en estadio 4 y de 45 para los pacientes en estadio 5.

La adherencia basal fue del 50% según el cuestionario de Morisky-Green del 87,1 según el de Haynes-Sackett. Un 36,1% de pacientes mejoraron su adherencia en el grupo de intervención respecto a un 5,9% del control ($p=0,0082$; IC=1,74-41,36) según Morisky-Green y un 13,9% respecto a un 0% según Haynes-Sackett ($p=0,021$). No se encontraron factores relacionados con la mejora de la adherencia. La calidad de vida en los pacientes adherentes al tratamiento fue mayor al final del estudio (39,13) respecto al inicio (36,2) en su puntuación resumen de rol físico ($p=0,048$; IC=6,41-0,30). La calidad de vida observada fue menor a mayor grado de ERC y se relacionó

una menor calidad de vida con valores de Hemoglobina por debajo del rango establecido; y mayor con valores por encima del rango.

Se encontró relación de la adherencia medida según el cuestionario de Morisky-Green con las variables finales de salud: Incapacidad ($p=0,008$) y fracturas clínicamente relevantes ($p=0,028$) al finalizar el estudio.

También hubo relación entre la calidad de vida medida como su puntuación resumen SF-12 rol físico para las variables finales de salud: Muerte ($p=0,016$) e incapacidad ($p=0,018$).

Las dosis de EPO se relacionaron de manera inversa con los de valores de Hemoglobina y se encontró que los pacientes con valores más elevados de PTHi tenían mayores niveles de Hemoglobina.

Conclusiones:

La intervención protocolizada de un farmacéutico especialista mejora la adherencia respecto a la atención de la farmacia hospitalaria estándar, medida según los cuestionarios de Morisky-Green y Haynes-Sackett y la calidad de vida, medida como puntuación resumen SF-12 Rol físico. Existió una relación entre los niveles de Hemoglobina y la calidad de vida.

En los pacientes del estudio, las dosis de agentes eritropoyéticos requeridas por los pacientes no se vieron afectadas por los niveles de PTHi. Los pacientes con niveles altos de PTHi tenían a su vez cifras más elevadas de Hb sérica.

Summary

Introduction:

Chronic Kidney Disease (CKD) is a major problem that affects the 5-10% of the worldwide population. It's defined as a fall of the glomerular filtration rate below 60 ml/min/1,73m² for more than three months, do to renal damage. Regards the renal function decay a progressive deterioration of the mineral homeostasis happens with variations in the normal concentrations of calcium and phosphorus, and there are also some changes in the circulating hormone levels, as the increase of the Parathyroid Hormone (PTH). The therapeutic approaches in this sense are focused to correct the levels of minerals and hormones in order to diminish the consequences that are could derive from this situation.

The anaemia of renal origin is a common complication of most patients with CKD. Less production of Erythropoietin (EPO) causes a deficiency and an early collapse of the erythropoiesis. The parathyroid hyperactivity that takes place in the patients with CKD is a cause of anemia and resistance to the EPO and this is a factor that increases the exogenous required dose of EPO to maintain adequate levels of hemoglobin.

CKD patients constitute a group of chronic patients in which a poor adherence to medications has been detected, and they are therefore, susceptible of interventions for their adherence improvement, with the purpose of obtaining better results in health.

Health Related Quality of Life (HRQoL) has been recognized like an important measurement of the well-being in patients with acute diseases as much as the chronic ones, and the CKD has much impact on the QoL. Most of the studies on HRQoL in CKD are centered in patients in dialysis (Porter 2010), although recently there is an increasing interest in studying the HRQoL in patients with CKD in pre-dialysis.

Pharmaceutical Care is defined as the responsible provision of drug therapy in order to achieve concrete results that improve the quality of life of patients. Encompasses those activities patient-oriented.

Objectives:

Primary: To evaluate the adherence to the treatment of the alterations of the mineral-bone metabolism in patients with CKD after a intervention of Pharmaceutical Care compared with the habitual attention.

Secondary: To evaluate the quality of life after 6 months of both groups. To establish correlations between the parameters of the mineral-bone metabolism and the levels of Hemoglobin and the doses of EPO.

Methodology:

Design of the study: Randomized, controlled, opened trial, single center. Rolled on a Pharmacy Service of a tertiary hospital.

Subjects: 70 patients with chronic renal disease in degree 3-5 were randomized to a control group of with standard intervention of the pharmacist, or to an experimental group with the intervention of the pharmacist based on a Pharmaceutical Care for patients with CKD during 6 months.

Variables: The adherence was assessed according to questionnaires of Morisky-Green and Haynes-Sackett at the beginning and at the end of the study. HRQoL was measured at the inclusion of the patient and after 6 months time, by the questionnaire KDQoL-SF 1.2 in Spanish written language. Analytical parameters of the bone-mineral metabolism and the anemia were recorded, as well as the treatment given to each subject. There were also took into account final health variables to assess the influence of adherence and quality of life on them.

Results:

119 of 140 planned patients were enrolled. 56 patients were randomized to the intervention group and 55 were randomized to the control group. There was a 37.5% loss in the intervention group and 38.18% in the control group. No differences in starting groups for the studied variables were found.

24 patients in CKD stage 3, 44 stage 4 patients and 2 patients with stage 5 were included. The average age was 72.34 years. For stage 3 CKD GFR average was 36.92 mL/min; from 20.83 to stage 4 and 6.35 for the 5 stage. The average values for iPTH were 211.48 pg/dL for stage 3; of 314.92 for stage 4 and stage 5, 192. The Mean serum Hb values were 11.75 mg/dL for patients with stage 3 CKD; 11.76 for stage 4 patients and 11.8 for patients with stage 5. Serum phosphorus levels were found of average 3.73 mg/dL for patients in stage 3; 4.05 for stage 4 patients and 5.25 for patients with stage 5. The doses of EPO used in the study subjects were on average 18.85 µg/week of darbepoetin for patients in stage 3; 20.34 for stage 4 patients and 45 for patients in stage 5.

There were not differences between the control and experimental groups with respect to the analyzed parameters. The basal adherence was of 50% according to the questionnaire of Morisky-Green and 87.1 according to the Haynes-Sackett one. A 36.1% of patients improved their adherence in experimental group with respect to a 5.9% of the control ($p=0,0082$; $IC=1,74-41,36$) according to Morisky-Green and a 13.9% with respect to a 0% according to Haynes-Sackett ($p=0,021$). There were not factors related to the improvement of the adherence.

The quality of life in the adherent patients to the treatment was greater at the end of the treatment (39,13) with respect to the beginning (36,2) in its summarize score of physical roll ($p=0,048$; $IC=6,41-0,30$). The quality of observed life was smaller to

greater degree of CKD and a smaller quality of life was related to values of Hemoglobin below the established rank; and greater with values over the rank.

Ratio of the measured adherence was found according to the Morisky-Green tool with the final health variables: disability ($p = 0.008$) and clinically relevant fractures ($p = 0.028$) at study end. There was also relation between quality of life as measured by their score SF-12 summary physical role for the final health variables: death ($p = 0.016$) and disability ($p = 0.018$). The doses of EPO were inverse related to the levels of Hemoglobin and the patients with elevated values of PTHi had greater levels of Hemoglobin.

Conclusions:

The intervention of a pharmacist improves the adherence with respect to the attention of the standard hospital pharmacy, measured according to questionnaires of Morisky-Green and Haynes-Sackett and the quality of life, measured as the summarize score SF-12 physical Roll. There was a relation between the Hemoglobin level and de QoL.

Patients enrolled in the study did not shown influence in its EPO doses respect to the PTHi levels, and so far, patients with higher levels of PTHi had higher levels of Hemoglobin.

Introducción

1. Enfermedad renal crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa, al igual que otras enfermedades crónicas, un importante problema de salud pública, tanto por su elevada incidencia y prevalencia, como por su importante morbimortalidad y coste socioeconómico (Martínez Castelao 2014, Otero 2010). En el año 2007 alrededor de 40.000 personas en España estaban en tratamiento renal sustitutivo (Era-Edta 2010). Sin embargo, la ERC es mucho más prevalente en estadios más precoces, en los que sigue presentando un mal pronóstico, tanto por el riesgo aumentado de fallecimiento precoz de causa cardiovascular, como por el riesgo de progresión a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (Levey 2009). En España el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de ERC se estima en más de 800 millones de euros. La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un Filtrado Glomerular (FG) menor de 60 ml/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos tres meses. Por tanto, incluye:

- Daño renal diagnosticado por método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen.

- Alteración del filtrado glomerular (FG mayor de 60 ml/min/ 1,73 m²).

De acuerdo al filtrado glomerular calculado o estimado con distintas fórmulas, se clasifica en los estadios que se recogen en la tabla 1 (KDIGO 2012). Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como Insuficiencia Renal. La Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) incluye los estadios 4 y 5. Se define por tanto como la enfermedad renal crónica que cursa con descenso grave del Filtrado Glomerular (FG) a menos de 30 ml/min. Los objetivos terapéuticos están dirigidos a disminuir y tratar las complicaciones asociadas a la insuficiencia renal, y preparar de forma adecuada y con suficiente antelación el tratamiento sustitutivo de la función renal.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Estadio*	FG (ml/min/1,73 m²)	Descripción
1	≥90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis

*Estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses.

Diversos estudios de población han demostrado una elevada prevalencia de ERC en la población general en sus diferentes estadios y que se estima en torno al 10% de la

población adulta (tabla 2) (Otero 2010, Levey 2007, Stringer 2013, Black 2010). La mayoría de estos pacientes corresponden al Estadio 3 (Fg 30-60 ml/min). Con ERCA (FG menor de 30 ml/min) la prevalencia es de 0,2-0,6% de la población adulta. Esta prevalencia aumenta con la edad, siendo, en el estudio español EPIRCE del 1,6% en los mayores de 64 años (Otero 2010). Por otro lado la ERCA es muy prevalente en otras enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y enfermedades oncológicas), y multiplica el riesgo inherente a estas patologías.

Tabla 2. Prevalencia de enfermedad renal crónica

	España (EPIRCE)	EE.UU. (NHANES III)	Reino Unido (NEOERICA)	Noruega* (HUNT II)
Estadio 1	0,41%	3,3%	0,7%	2,7%
Estadio 2	1,18%	3,0%	2,3%	3,2%
Estadio 3	6,19%	4,3%	4,7%	4,2%
Estadio 4	0,36%	0,2%	0,2%	0,16%
Estadio 5	0,22%	0,2%	0,04%	
Total	8,36%	11,0%	7,94%	10,26%

Total ERCA (4-5)	0,58%	0,4%	0,24%	0,16%
-------------------------	--------------	-------------	--------------	--------------

* No aporta datos sobre ERC E-5.

A su vez en poblaciones con ERC, se pueden agrupar categorías de Tasa de Filtrado Glomerular (GFR) y albuminuria para establecer una estimación del pronóstico de la ERC como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Riesgo de progresión en ERC. De KDIGO 2012

Riesgo de progresión a ERC en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante)			GRADO DE ALBUMINURIA (CAC en mg/g)		
			A1	A2	A3
			< 30	30-299	> 300
CLASIFICACION POR FILTRADO GLOMERULAR (FG ml/min/1,73m ²)	G1	>90	REFERENCIA	BAJO	MEDIO
	G2	60-89	REFERENCIA	BAJO	MEDIO
	G3a	45-59	BAJO	MEDIO	ALTO
	G3b	30-44	MEDIO	ALTO	ALTO
	G4	15-29	ALTO	ALTO	ALTO
	G5	<15	ALTO	ALTO	ALTO

1. a. Fisiopatología de la ERC

La fisiopatología de la ERC implica unos mecanismos iniciadores específicos de la causa, así como una serie de mecanismos progresivos que son una consecuencia común de la reducción de la masa renal, independiente de la etiología. Esta reducción de la masa renal causa hipertrofia estructural y funcional de las nefronas supervivientes. Esta hipertrofia compensadora está mediada por moléculas vasoactivas, citoquinas y factores de crecimiento, y se debe inicialmente a una hiperfiltración adaptativa, a su vez mediada por un aumento de la presión y del flujo capilar glomerular. Finalmente, estas adaptaciones a corto plazo acaban siendo contraproducentes, en la medida en que predisponen a la esclerosis de la población residual de nefronas viables (Longo 2013).

La fase más temprana común a todas las formas de ERC es una pérdida de reserva renal. Cuando la función del riñón es totalmente normal, el FG puede aumentarse un 20 a 30% en respuesta al estímulo de una sobrecarga proteica. Durante la fase inicial de disminución de la reserva renal, el FG puede ser normal, aunque el aumento esperado en respuesta a una sobrecarga de proteína está atenuado. Esta fase precoz está especialmente bien documentada en la nefropatía diabética. En dicha fase el único indicio pueden ser las mediciones de laboratorio que determinan el FG; los parámetros más empleados son las concentraciones de urea y creatinina séricas. Cuando la urea y la creatinina están incluso ligeramente elevadas, ya se ha producido una lesión crónica importante de nefronas (KDIGO 2012).

Cuando el FG disminuye a niveles tan bajos como el 30% del normal, los pacientes pueden permanecer asintomáticos, solamente con datos bioquímicos de la disminución del FG, es decir, con el ascenso de la concentración sérica de urea y creatinina. Sin embargo, un análisis cuidadoso suele revelar manifestaciones clínicas y analíticas adicionales de la ERC. Puede haber nicturia, ligera anemia y pérdida de energía, inapetencia y alteraciones precoces de la nutrición, así como anomalías en el metabolismo del calcio y el fósforo (insuficiencia renal moderada). Cuando el FG disminuye por debajo del 30% del normal, sobrevienen manifestaciones clínicas y bioquímicas de la uremia en número e intensidad crecientes (insuficiencia renal grave). En las fases de insuficiencia renal leve y moderada, las situaciones clínicas intercurrentes de estrés pueden afectar todavía más a la función renal, con aparición de signos y síntomas de uremia manifiesta. Algunos procesos a los que los pacientes con ERC pueden ser especialmente sensibles son las infecciones (urinarias, respiratorias o digestivas), la hipertensión mal controlada, la hipervolemia o hipovolemia y la nefrotoxicidad por contrastes radiológicos. Cuando el FG desciende por debajo del 5-10% del normal, resulta imposible la supervivencia sin tratamiento renal sustitutivo (KDIGO 2012). La Tabla 4 relaciona los distintos estadios de la IRC con sus posibles complicaciones (Garside 2007).

Tabla 4. Complicaciones de la IRC

Estadio	Complicaciones comunes
1	Hipertensión
2	Hipertensión, Elevación moderada de Hormona

	Paratiroidea (PTH)
3	Hipertensión, Reducción de la absorción del Calcio, Reducción de la excreción del Fósforo (P), Elevación de la PTH, Metabolismo de lipoproteína alterado, Reducción espontánea del consumo de proteína, Anemia renal, Hipertrofia ventricular izquierda.
4	Los mismos síntomas anteriores más pronunciados y: Acidosis metabólica, Hipercalemia, Disminución del libido
5	Los mismos síntomas anteriores más severos, y: Retención de agua y sal (fallo cardiaco), Anorexia, Vomito, Pruritos

1. b. Etiología de la ERC

Se ha producido un aumento espectacular de la incidencia de Insuficiencia Renal Terminal (IRT), así como un desplazamiento relativo de incidencia de las causas de Insuficiencia Renal Crónica en el transcurso de los dos últimos decenios. Aunque la glomerulonefritis era la primera causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en el pasado, en la actualidad son causas mucho más frecuentes, la nefropatía diabética y la vascular, mayoritariamente hipertensiva. Esto puede ser una consecuencia de la prevención y el tratamiento más eficaces de la glomerulonefritis y la disminución de la mortalidad por otras causas en diabéticos e hipertensos. La mayor longevidad global y la disminución de la mortalidad cardiovascular prematura también han aumentado el promedio de edad de los pacientes que presentan IRT. Una causa especialmente frecuente de ERC en los ancianos es la hipertensión; en ellos la isquemia renal crónica por enfermedad vasculorrenal puede ser un factor adicional no identificado que

contribuya al proceso fisiopatológico descrito. Muchos pacientes presentan una fase avanzada de la ERC, que impide determinar de forma concluyente su causa (Longo 2013).

Entre los principales factores de riesgo de ERC están la edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericanas y bajo nivel educativo o social (Di Piro 2011).

1.c. Alteraciones óseo-minerales

Según disminuye la función renal sucede un progresivo deterioro de la homeostasis mineral con variaciones en las concentraciones normales de calcio y fósforo, y cambios en los niveles de hormonas circulantes. Estos cambios afectan a la PTH, la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), otros metabolitos de la vitamina D, el Factor de Crecimiento de Fibroblastos 23 (FGF-23) (Wahl 2012), Klotho (Jüppner 2012) y la Hormona de Crecimiento (HC) (Wolf 2012).

En la ERC estadio 2-3 el riñón ve disminuida su capacidad para excretar la sobrecarga de fosfato. Esto conduce a una hiperfosfatemia, niveles elevados de PTH y disminuidos

de 1,25(OH)₂D y elevaciones de FGF-23 (Ky 2013). La conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D es menor, con lo que se reduce la absorción intestinal de calcio, lo que también aumenta los niveles de PTH. El riñón no es capaz de responder a los incrementos de PTH, que en condiciones normales produciría fosfaturia y reabsorción de calcio, ni de FGF-23, que aumentaría la excreción de fosfato. La terapéutica farmacológica en este sentido se encamina a corregir los niveles de minerales y hormonas para disminuir las consecuencias que estos producen (McCann 2010).

Las funciones de homeostasis mineral y endocrina, alteradas en la ERC, son cruciales para la regulación tanto de la formación inicial del hueso durante el crecimiento (modelación ósea), como de la estructura y función en la edad adulta (remodelación ósea). Como resultado, las anomalías óseas se encuentran en casi la totalidad de los pacientes con ERC estadio 5 en diálisis y en la mayoría de los pacientes con ERC en estadios 3-5. Recientemente se ha prestado más atención a la calcificación extraesquelética que se produce como resultado de estas alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral (MOM) en pacientes con ERC, y de los tratamientos farmacológicos que se utilizan para paliarlas (Torregrosa 2011, Gorriz 2013).

Hoy en día se conoce la asociación entre los desórdenes en el metabolismo mineral y las fracturas, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Así pues la mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con ERC tiene una gran relación con las alteraciones del MOM, aunque existen otros factores como la inflamación y el estado oxidativo. Estos tres procesos (metabolismo mineral anormal, metabolismo óseo anormal y

calcificación extraósea) están íntimamente interrelacionados y juntos contribuyen de forma mayoritaria a la mortalidad en pacientes con ERC (KDIGO MOM 2009, Tuñón 2014).

1. d. Anemia

La anemia de origen renal es una de las complicaciones más relevantes en pacientes con ERC. La masa de eritrocitos funcionales circulantes es controlada por células intersticiales especializadas de la corteza del riñón, que son especialmente sensibles a pequeños cambios en la oxigenación tisular. Si la oxigenación tisular disminuye debido a la anemia o a otras causas, estas células perciben la hipoxia y producen Eritropoyetina (EPO). En las islas eritroides, las unidades autónomas de la eritropoyesis en la médula, existen receptores de superficie en células progenitoras de la línea roja, las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-Es), a los que se une la EPO. Esta unión de EPO a su receptor en las CFU-Es provoca una inhibición en la apoptosis de estas líneas celulares, lo que permite la supervivencia celular, división y eritropoyesis. Esto estimula la producción de reticulocitos, y en condiciones normales, restaura la masa de células rojas circulantes y repara la hipoxia tisular (Tonelli 2010).

En los pacientes con anemia fallan uno o más pasos de los descritos. En la ERC la producción de EPO se encuentra disminuida, lo que provoca una deficiencia de la misma y un colapso temprano de la eritropoyesis. Cuando falta ácido fólico o vitamina

B12 se produce una disminución en la formación de Ácido Desoxirribonucleico (ADN), lo que desencadena una proliferación y división anormal de las células progenitoras y produce una anemia macrocítica. Ante una falta de hierro la síntesis de Hemoglobina (Hb) que se produce tras una rápida división celular no se produce de manera normal. El número de reticulocitos que emergen de la médula es menor, de menor tamaño y con menor cantidad de Hb, lo que produce una anemia microcítica hipocrómica (Di Piro 2011).

La inflamación, común entre los pacientes con ERC, también está relacionada con una pobre eritropoyesis, afectando a las fases tempranas dependientes de EPO y a las posteriores dependientes de hierro. Las citoquinas inflamatorias inhiben la producción de eritropoyetina, retrasan directamente el crecimiento de los eritroblastos tempranos y, especialmente en ausencia de EPO, promueven la destrucción de los eritroblastos inmaduros mediante unión a receptores específicos. Además, las citoquinas inflamatorias estimulan la liberación hepática de hepcidina, que bloquea la absorción intestinal de hierro y a la vez, la liberación de éste por parte de los macrófagos, lo que disminuye el Índice de Saturación de Trasferrina (IST) y disminuye el hierro para la eritropoyesis. Por ello la anemia en el contexto inflamatorio es hipoproliferativa y frecuentemente incluye características propias de la anemia de deficiencia de hierro (Thomas 2008).

La hiperactividad paratiroidea que se produce en los pacientes con ERC es *per se* una causa de anemia y de resistencia a la EPO. Los mecanismos que la producen se ejercen

a través de un efecto directo de la PTH sobre la producción endógena de EPO, sobre los progenitores eritroides en la médula ósea y a través de la disminución de la supervivencia de las células de la serie roja. También existe un efecto indirecto a través de la inducción de fibrosis de la médula ósea. El grado de hiperparatiroidismo secundario y la extensión de la fibrosis en la médula ósea son factores que incrementan la dosis de EPO exógena requerida para mantener una respuesta adecuada (Schiffrin 2007).

Existen valores de referencia en el GFR a partir de los cuales la incidencia de anemia aumenta de forma abrupta (de 35 a 20 ml/min, en ERC estadio 4-5). En pacientes con nefropatía diabética este aumento en la incidencia de anemia de origen renal se produce incluso cuando los valores de GFR caen por debajo de los 45 ml/min (Ravanan 2007).

2. Atención Farmacéutica (AF)

Concepto: El término español Atención Farmacéutica (AF) proviene de la traducción del término inglés Pharmaceutical Care, que por definición, según Hepler y Strand (1990) (Hepler 1990), es la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

La idea de orientar las actividades del farmacéutico hacia el paciente nació a mediados de los años 60, momento en que se cuestionaba la práctica de la profesión farmacéutica, debido a los avances de la industria farmacéutica (OMS 1993). En el 2001, el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, a través del Documento de Consenso en Atención Farmacéutica (MSC 2002), estableció los procedimientos de Atención Farmacéutica como aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente, y determinó que el seguimiento farmacoterapéutico era una de estas. Posteriormente, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 2009), afirmó que debe establecerse un sistema para el seguimiento de pacientes entre las actividades del farmacéutico. En la Comunidad Europea no hay una ley definida, cada país actúa conforme a su legislación (Morak 2010). El objetivo siempre es mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

3. Tratamiento farmacológico de la ERC

La presencia de IRC se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en la población general o en pacientes de alto riesgo cardiovascular (hipertensos o diabéticos). Asimismo, es también un factor pronóstico negativo muy importante en pacientes con eventos cardíacos de todo tipo; incluyendo el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca, indicación de coronariografía/angioplastia, cirugía mayor o ingreso en unidades de cuidados intensivos (Neovius 2014). Este

riesgo se incrementa a medida que disminuye la función renal, siendo especialmente relevante en pacientes con ERC estadio 3 en adelante.

Los pacientes con IRC deben ser por tanto considerados como pacientes de riesgo cardiovascular global muy elevado, especialmente si esta es avanzada. Así lo reconocen las guías internacionales más recientes (Guías K/DOQI de la National Kidney Foundation, VII Informe del Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; Guía conjunta de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología, o la Declaración de la American Heart Association) que incluyen la IRC como una situación de riesgo cardiovascular alto (KDIGO 2012).

Por lo tanto, la presencia de la IRC conlleva un cambio en la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes, que debe traducirse en un abordaje terapéutico multifactorial y más ambicioso en sus objetivos a fin de reducir la elevada morbi-mortalidad cardiovascular (García de Vinuesa 2008).

3. a. Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) es a la vez causa y consecuencia de ERC. Su prevalencia es más alta en los pacientes con ERC y aumenta de forma lineal a medida que

disminuye el FG. Según datos del estudio Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) aproximadamente el 40% de los pacientes con FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m² tenían una presión arterial (PA) mayor de 140/90 mmHg y su prevalencia aumentaba paralelamente al descenso del FG, alcanzando el 75% en los pacientes con FG menor de 30 ml/min/1,73 m² (Foley 2005). En el estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) la prevalencia de HTA aumentaba progresivamente del 65 al 95% cuando el filtrado glomerular disminuía de 85 a 15 ml/min/1,73 m² (Buckalew 1996). Los factores que parecen contribuir al incremento de la prevalencia y severidad de la hipertensión son entre otros: 1) retención hidrosalina, en general muy importante, incluso a pesar de que el grado de expansión de volumen sea insuficiente para inducir edema; 2) aumento de la actividad del Sistema Renina-Angiotensina-Angiotensinógeno (SRAA) y del sistema nervioso simpático; 3) hiperparatiroidismo secundario por aumento de la concentración de calcio intracelular; 4) alteración de la síntesis de óxido nítrico y de la vasodilatación endotelio-dependiente; 5) aumento de la presión de pulso por el aumento de la rigidez arterial; 6) el tratamiento de la anemia con factores estimuladores de la eritropoyesis. Además, la prevalencia de un patrón “*non-dipper*” en registros ambulatorios de presión arterial de 24 horas aumenta a medida que disminuye el FG, lo que implica un aumento de la carga diaria de presión arterial (Portaluppi 1991). La HTA es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC y de progresión de la enfermedad renal. Por ello, el objetivo del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con ERC es doble: reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y ralentizar la progresión de la enfermedad renal.

La mayoría de los estudios realizados en pacientes con ERC analizan el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la evolución de la enfermedad renal. Sin embargo, hay pocas evidencias sobre el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5). De hecho, la evidencia de que la reducción de la presión arterial se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular proviene de estudios en pacientes hipertensos, aunque es probable que en estos estudios se incluyeran pacientes con ERC incipiente; así como en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados en pacientes con nefropatía (García de Vinuesa 2008).

En estudios recientes, la reducción de la proteinuria en pacientes con ERC se asoció con un mejor pronóstico cardiovascular durante el seguimiento, por lo que su reducción debe considerarse como un objetivo a tener en cuenta en la elección del tratamiento antihipertensivo de la ERC.

Los diuréticos son útiles en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal, ya que la expansión de volumen contribuye a la elevación de la PA en esta situación. La elección del tipo de diurético depende del nivel de función renal y de la necesidad de disminuir el volumen extravascular (Di Piro 2011).

Los diuréticos tiazídicos son útiles en pacientes con FG mayor de 30 ml/min, y los diuréticos de asa son recomendables en pacientes con edema o con FG menor de 30

ml/min. Los diuréticos ahorradores de potasio no deben ser administrados en pacientes con FG menor de 30 ml/min, más aún si estos se suma a un tratamiento concomitante con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II). Los diuréticos en la IRC avanzada deben titularse hasta conseguir normalizar la presión arterial o conseguir un control volémico adecuado ("peso seco") (García de Vinuesa 2008).

Los bloqueantes del SRAA (IECAs o ARA-II) son de primera elección entre los pacientes con nefropatía diabética con macroalbuminuria, microalbuminuria y normoalbuminuria, independientemente de la presión arterial. Del mismo modo, son de primera elección en pacientes con nefropatía no diabética y cociente proteinuria/creatinina 200 mg/g, ya que han demostrado que disminuyen la progresión de la insuficiencia renal; y también están indicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, existen evidencias crecientes que los inhibidores del SRAA podrían reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con IRC leve-moderada (NICE 2011).

Una complicación potencial del uso de inhibidores del SRAA es el desarrollo de hiperkaliemia y deterioro de la función renal. La primera es más frecuente que ocurra en pacientes con potasemia elevada o IRC avanzada. Deben pues controlarse los niveles de creatinina y de potasio al menos en la primera o segunda semana tras introducir, o al titular la dosis de estos fármacos. La prescripción de una dieta baja en potasio, y el uso de diuréticos de asa y/o resinas de intercambio pueden ayudar a controlar la hiperkaliemia. Deben evitarse otras medicaciones que pueden inducir

hiperkaliemia como Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la COX-2, suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (ARA-II CM 2011).

La mayoría de estudios concluyen que se precisa la combinación de al menos dos o tres fármacos para controlar la presión arterial en los pacientes con IRC. El control de la presión arterial en estos pacientes se puede conseguir con una combinación que incluya un bloqueante del SRAA y un diurético. Otros fármacos que pueden asociarse a los anteriores son los calcioantagonistas, ya que estos parecen ser más efectivos en pacientes con expansión de volumen, aunque pueden asociarse también los otros grupos farmacológicos (betabloqueantes, alfabloqueantes, vasodilatadores, etc.) hasta conseguir el control adecuado de la presión arterial (García de Vinuesa 2008).

Debemos también tener en cuenta en la elección de un fármaco antihipertensivo, los antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, y otros factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, diabetes) del paciente, para conseguir el otro objetivo del control de la PA: la prevención del riesgo cardiovascular (ver tabla 5).

Tabla 5. Indicaciones de fármacos antihipertensivos en pacientes con ERC según riesgo cardiovascular

Fármacos	ERC	ECV	Otros
Diuréticos de asa		Tto insuficiencia cardíaca	Tto hiperpotasemia

Tiazidas		Reduce riesgo EC	Tto sobrecarga volumen
		Tto insuficiencia cardiaca	No usar en FG < 30 ml/min
Antagonistas aldosterona	proteinuria	Post IAM	Precaución en FG < 30 ml/min, especialmente si asociados a inhibidores SRAA
		IC con disfunción sistólica	
Bloqueantes SRAA			
IECAs	progresión ERC	Tto postIAM	
	proteinuria	Tto ICC	
		Regresión HVI	
		Prevención eventos CV	
		Fibrilación auricular recurrente	
		Aterosclerosis carotídea	
ARA-2	progresión ERC	Tto postIAM	
	proteinuria	Tto ICC	
		Regresión HVI	
		Prevención eventos CV	
		Fibrilación auricular recurrente	
Calcioantagonistas			
dihidropiridínicos		Tto angina	Tto enf Raynaud
		Aterosclerosis	Migraña

		carotídea	Espasmo esofágico
No dihidropiridínicos	proteinuria	Tto angina	Migraña
		Tto taquicardia SV	Espasmo esofágico
		Tto fibrilación auricular permanente	
		Aterosclerosis carotídea	
Alfabloqueantes periféricos		No de elección	Hipertrofia prostática
		Mayor riesgo IC (según estudio ALLHAT)	
Vasodilatadores			Tto enf. Raynaud
Betabloqueantes			
Selectivos		Tto ICC (Metoprolol, bisoprolol)	
Alfa-beta bloqueantes		Tto ICC (Carvedilol)	
Todos		Tto angina	Tto migraña
		Tto fibrilación auricular permanente	Tto hipertiroidismo
		Taquiarritmias	Tto temblor esencial
		Previene eventos CV en pacientes con angina e IAM	

ECV: enfermedad cardiovascular, iEC: enfermedad coronaria, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, CV: cardiovascular, dism: disminución, disf: disfunción, tto: tratamiento, HVI: hipertrofia ventricular izquierda, SV: supraventricular.

El bloqueo dual del SRAA no debería ser utilizado en pacientes con IRC de forma sistemática, ya que se debe usar con precaución puesto que la incidencia de hiperpotasemia y de hipotensión es mucho mayor, pero también a una disminución en el GFR (Susantitaphong 2013).

3. b. Dislipemia

La dislipemia es un hallazgo frecuente en la población con ERC. En los pacientes con ERC la prevalencia de dislipemia es muy elevada. Según datos del NHANES III el 28,6% de los pacientes con ERC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y, a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)-C y triglicéridos y descienden los de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)-C. En general, se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con IRC tienen dislipemia (Omran 2013).

Algunos estudios observacionales han descrito que diversos tipos de dislipemia se asocian con un descenso de la función renal en la población general y pacientes con IRC. Sin embargo, no es posible dilucidar si la dislipemia es la causa de la reducción de la función renal, consecuencia de la insuficiencia renal, o si otras condiciones acompañantes, como la proteinuria, son las responsables de la reducción de la función renal y la dislipemia (Cases 2008).

La asociación entre alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia total, frecuentemente asociada a un aumento de LDL-C, y triglicéridos y disminución de HDL-C) y el riesgo cardiovascular está ampliamente reconocido en la población general. Sin embargo, en la IRC avanzada, niveles altos de LDL-C se asocian a mayor riesgo, aunque se pueden encontrar pacientes con alto riesgo cardiovascular y niveles de LDL-C bajos debido a otros factores propios de la ERC (Kovesdy 2007, KDIGO lípidos 2013).

La reducción de LDL-C con medidas no farmacológicas es generalmente limitada y, por ello, generalmente es insuficiente para reducir los niveles de LDL-C por debajo de 100 mg/dl. En estos pacientes está indicado el tratamiento con un inhibidor de la Hidroximetilglutaril - Coenzima A - Reductasa (estatina), asociado a la dieta. La dosis de estatina necesaria para conseguir el objetivo muestra variabilidad entre pacientes y existen diferencias entre las distintas formulaciones, por lo que es aconsejable iniciar la estatina a dosis bajas y aumentar la misma progresivamente hasta alcanzar el objetivo con la menor dosis a fin de minimizar la frecuencia y severidad de efectos adversos (Cases 2008).

Se recomienda tratar con estatinas (solas o en combinación con ezetimiba) a todos los pacientes con ERC grados 1 al 5 de edad igual o superior de 50 años y a aquellos pacientes menores de 50 años que presenten enfermedad vascular conocida, diabetes, o cuyo riesgo cardiovascular calculado a 10 años sea mayor de un 10% (KDIGO lípidos 2013).

La hipertrigliceridemia es más prevalente en pacientes con IRC que la hipercolesterolemia. En pacientes con Triglicéridos por encima de 1.000 mg/dL deberían de tratarse con fibratos o ácido nicotínico, si no consiguen el objetivo de reducir la cifra de Triglicéridos por debajo de 500 mg/dL con dieta.

3. c. Hiperparatiroidismo secundario

El objetivo del tratamiento del Hiperparatiroidismo Secundario (HPTS) es controlar los niveles de fósforo, PTH y calcio.

3. c. i. Quelantes de fósforo:

Son fármacos que se ligan al fósforo en el tracto gastrointestinal, formando fosfatos de aluminio, calcio y magnesio insolubles que son excretados por las heces, reduciendo la absorción del fósforo y la concentración de fósforo sérico. Los pacientes son orientados a tomárselos con las comidas para minimizar la absorción de fósforo de la dieta (Di Piro 2011).

Los compuestos de calcio orales son los agentes de primera línea para el control del fósforo y calcio séricos, por lo menos en los estadios iniciales de la IRC cuando la hipocalcemia es más común. En estadios más avanzados se deben emplear con

cuidado debido al riesgo de calcificaciones extra-óseas (Jamal 2013). En estos pacientes sería más conveniente el uso de otros quelantes de fósforo (Cannata-Andía 2013).

Los pacientes con niveles de calcio corregido menores de 8,4 mg/dl deben recibir carbonato de calcio o acetato de calcio como un suplemento (con o sin Vitamina D). El uso crónico de los agentes quelantes de fósforo cálcicos puede aumentar el riesgo de calcificación vascular y de los tejidos. Se recomienda que la dosis total de calcio que proviene de estos fármacos no exceda los 500 mg/día y que la ingesta total diaria de todas las fuentes no exceda los 1500 mg (KDIGO MOM 2012). En la actualidad, la tendencia se encamina a no emplearlos, aunque las sales de carbonato de magnesio en combinación con acetato cálcico sí han demostrado ser una opción eficaz y bien tolerada (De Francisco 2010).

El Sevelamero es un polímero insoluble de poli clorhidrato de alilamina. No se absorbe en el intestino y no se degrada con la digestión, se une al fósforo y no aporta aluminio, calcio, ni magnesio (BOT plus 2012). Es recomendado como terapia primaria para pacientes en diálisis con calcificaciones vasculares o tisulares severas y puede ser usado como primera línea para pacientes en estadio 5 de la IRC. Según las indicaciones de la ficha técnica, el Hidrocloruro de Sevelamero (FT Renagel) estaría indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Debe de utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o uno de sus análogos. Además, el Sevelamero reduce el

colesterol LDL, resultando en una elevación del colesterol HDL, en 30% y 18% respectivamente (Di Piro 2011).

Además de la sal de Hidrocloruro de Sevelamero está comercializado el Carbonato de Sevelamero, cuyo perfil de reacciones adversas es similar al de la otra sal, excepto en lo referente a las relacionadas con la aparición de acidosis en los pacientes en tratamiento, donde la sal de carbonato podría tener menor incidencia. Existe comercializado en sobres además de comprimidos (FT Renvela).

Las sales de aluminio han sido utilizadas en los años 80 por su alta potencia quelante. Hoy se deben considerar como agentes de tercera línea y están reservadas para el tratamiento agudo de la hiperfosfatemia severa o se pueden usar en bajas dosis en combinación con los agentes quelantes del fósforo cálcicos o sevelamero en casos de hiperfosfatemia que no respondan a la monoterapia (Di Piro 2011). Las sales de aluminio deben de usarse cuando los niveles de fósforo estén por encima de 7 mg/dl, sin superar las 4 semanas de tratamiento, y reemplazarse después de este tiempo por otros quelantes del fósforo (KDOQI MOM 2012).

El carbonato de lantano es un quelante del fósforo libre de calcio y aluminio. La principal vía de eliminación del lantano es la biliar. Este quelante ha demostrado una eficacia significativa, objetivándose por la disminución de los niveles de P, del producto Calcio-Fósforo (CaxP) y de la PTH cuando se compara con placebo (Zhang 2013) (FT

Fosrenol) y en la práctica clínica habitual (Torregrosa 2014). Además junto con una dieta restrictiva en la ingesta de fósforo, llega a reducir los niveles de FGF-23 (Isakova 2013). En pacientes en ERC grado 3, se observó que esta reducción sucedía en presencia de niveles normales de fósforo, junto con una reducción en la carga de fosfato medida por excreción urinaria de fósforo (González-Parra 2011).

3. c. ii Vitamina D y análogos:

La Vitamina D activa suprime la secreción de PTH estimulando la absorción de calcio sérico y fósforo por las células intestinales y por actuar directamente en las glándulas paratiroides, disminuyendo la síntesis de PTH. Como resultado, la concentración de calcio sérico disminuye y las glándulas paratiroides reducen la formación y secreción de PTH. Esas acciones son mediadas por la interacción de la Vitamina D con sus receptores en distintos órganos (glándulas paratiroides, tracto gastrointestinal y riñones) (Di Piro 2011).

Los compuestos de Vitamina D incluyen ergocalciferol (Vitamina D2) y colecalciferol (Vitamina D3), que son convertidos en el riñón a su forma activa. Calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3) es la forma más efectiva de Vitamina D y está disponible en forma oral (FT Rocaltrol) e inyectable (FT Calcijex). Los análogos de Vitamina D actuales son el paricalcitol (19-nor-1,25-hidroxitamina D2) (FT Zemplar) y alfacalcidol (1- α -Hidroxitamina D3) (FT Etalpa). El paracalcitol ofrece la ventaja de

reducir la hiperfosfatemia y las calcificaciones vasculares, y se puede emplear tanto por vía oral como parenteral.

3. c. iii Calcimiméticos:

Actúan en los Receptores Sensibles a Calcio (CASR) en la superficie de la glándula paratiroidea mimetizando el efecto del calcio extracelular. Así, aumenta la sensibilidad de los CASR al calcio extracelular, con la consecuente reducción de la secreción de PTH (Palmer 2013).

Cinacalcet (FT Mampara) es un agente calcimimético tipo II aprobado en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency), para el tratamiento del HPTS en pacientes con IRC en diálisis (Bover 2011), para la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides y para el hiperparatiroidismo primario.

Los pacientes con IRC que tienen la indicación de empezar el tratamiento con cinacalcet tienen un nivel de PTH sérico por encima de 300 pg/ml, de acuerdo con la Guía Clínica KDOQI (KDOQI 2012). Varios estudios han mostrado que el descenso de estos niveles se produce en las primeras administraciones (Palmer 2013).

3. d. Tratamiento de la anemia

En pacientes con ERC, la anemia se define como aquella situación en la que el nivel de Hb está por debajo de 2 Desviaciones Estándar (DE) del nivel medio de Hb de la población general, corregido para edad y sexo. Estos valores corresponden a:

< 11,5 g/dl en mujeres adultas (12 g/dl según guías KDOQI y OMS)

< 13,5 g/dl en varones adultos (13 g/dl según OMS).

< 12,0 g/dl en varones adultos con edad > 70 años.

La anemia es una complicación frecuente en la ERC y su severidad está en relación inversa con el grado de función renal (KDIGO 2012). La causa más importante es la producción inadecuada de eritropoyetina, aunque otros factores como la deficiencia de hierro, hemólisis y aquellos que dificultan la respuesta a EPO pueden jugar un papel variable.

Los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) son un grupo de fármacos capaces de estimular directa o indirectamente el proceso de la eritropoyesis, actuando a distintos niveles, lo que permite una mejora de la anemia.

3. d. i Objetivos del tratamiento:

Todos los pacientes con anemia secundaria a ERC deben ser evaluados para posible tratamiento, independientemente de la enfermedad de base, comorbilidad asociada o posibilidad de tratamiento renal sustitutivo (KDIGO AN 2012).

3. d. i 1. Monitorización de la anemia:

No existe información puntual de las necesidades adecuadas de monitorización de la anemia en la ERC. Las guías NKF y K/ DOQI establecen una periodicidad mínima anual para pacientes sin tratamiento con Factores Estimulantes de la Eritropoyesis (FEE). Sin embargo, en pacientes con comorbilidad subyacente, esta frecuencia debe reducirse de forma individualizada.

En pacientes tratados con FEE, la monitorización de la Hb debe realizarse al menos mensualmente (KDIGO 2012). En pacientes con niveles inestables de Hb, se debe considerar aumentar la frecuencia de monitorizaciones, que dependerá de la variabilidad de la Hb, y los ajustes de dosis de FEE deben realizarse con intervalos superiores a 2 semanas, ya que el efecto de la mayoría de los cambios de dosis no es visible con periodos de tiempo inferiores.

3. d. i. 2. Objetivos de Hb:

En el momento de la realización del estudio las recomendaciones sobre los niveles de Hb eran diferentes a las actuales (KDIGO 2012), que son:

- En pacientes con ERC 1-5 con Hb mayor de 10 g/dl no se debe emplear terapia con FEE.
- En general no se recomienda que los FEE mantengan la Hb por encima de 11,5 g/dL. Algunos pacientes se pueden beneficiar de un aumento en la calidad de vida con niveles de Hb por encima de 11,5 g/dL, en estos casos se deberá individualizar el régimen con FEE y se deberá aceptar el riesgo asociado.
- Se recomienda que las dosis de FEE no hagan que la Hb sérica esté por encima de 13 g/dL de manera intencional.

No obstante, las que existentes eran (KDOQI 2006):

- En todos pacientes con ERC, la concentración de Hb debería ser mayor de 11 g/dl.
- No existen evidencias que justifiquen la corrección total de la anemia de forma rutinaria.
- La normalización de los niveles de Hb en la ERC se asocia a una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, pero sin diferencias en mortalidad ni en la tasa de pérdida de función renal.

En estas guías KDOQI describen las conclusiones de 22 estudios randomizados y controlados en los que se concluye que el nivel de Hb debe ser igual o superior a 11 g/dl para los pacientes con ERC. Se establece una mayor controversia en torno al nivel máximo de Hb y a la posible necesidad de mantener niveles normales de Hb. Existen dos estudios, randomizados y controlados, publicados simultáneamente, que han venido a establecer las pautas a seguir para la corrección de la anemia en la gran mayoría de los pacientes con ERC estadios 3 y 4.

El estudio CREATE, realizado principalmente en Europa, incluyó 603 pacientes con ERC en estadios 3-4 y analiza eventos cardiovasculares, cambios en el Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI), necesidad de diálisis y calidad de vida en dos grupos aleatorizados de pacientes con objetivos de Hb de 13,0-15,0 g/dl y de 10,5-11,5 g/dl. Los autores encuentran que la normalización de la Hb mejora la calidad de vida, especialmente en aspectos relacionados con la función física, vitalidad y salud mental, pero sin diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares. En cambio, los pacientes del grupo con niveles normales de Hb precisaron más diálisis y presentaron más episodios de hipertensión y cefaleas (Drueke 2006).

El estudio CHOIR, realizado en Norteamérica, incluye 1.432 pacientes en estadios 3-4 en los que analiza la aparición de eventos cardiovasculares o de otras causas, mortalidad y calidad de vida, en dos grupos aleatorizados con la intención de tratar para mantener un nivel de Hb de 13,5 g/dl o de 11,3 g/dl. Los autores encuentran que

la normalización de la Hb se asocia a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares o de otras causas, pero sin mejoría de la calidad de vida, por lo que recomiendan mantener a los pacientes con niveles de Hb entre 11 y 12 g/dl (Singh 2006). No obstante, ambos estudios han sido ampliamente criticados y no establecieron el nivel óptimo de Hb a alcanzar (Levin 2007).

Un tercer estudio randomizado demuestra que no hay diferencias en la velocidad de progresión entre pacientes con Hb de 11-12 g/dl y aquellos con Hb de 13-15 g/dl (Rossert 2006). Las conclusiones de estos estudios establecen la necesidad de mantener a los pacientes con carácter general con Hb entre 11 y 12 g/dl, dejando los niveles más elevados para casos seleccionados, donde la mejoría en algunos aspectos de la calidad de vida estuviese justificada.

3. d. ii Tratamiento con hierro:

La ferroterapia es necesaria en la gran mayoría de los pacientes con ERC en tratamiento con FEE para alcanzar una Hb igual o superior a 11 g/dl. La administración de hierro se debe valorar con una ferritina sérica menor de 500 mg/dl y el IST menor del 30%. El tratamiento con hierro puede hacerse por vía oral o Intravenosa (IV), aunque la vía IV es más eficaz (KDIGO AN 2012).

La administración adecuada de hierro favorece la eritropoyesis y disminuye las necesidades de AEE (Canavesi 2012, AHRQ 2012). Sin embargo, su absorción intestinal está disminuida en la ERC (Canavesi 2012), por lo que los suplementos orales pueden ser insuficientes para alcanzar las mayores necesidades de hierro en pacientes bajo tratamiento con FEE. Estudios de diseño cruzado han demostrado que la administración IV es más eficaz que la oral (McDougall 2010). Además, la administración de preparados orales es mal tolerada por algunos pacientes.

Los depósitos de hierro deben evaluarse mediante los niveles séricos de ferritina. Es necesario destacar que la concentración de ferritina es de poco valor en la semana siguiente a la administración de hierro IV. En casos de inflamación moderada- severa, neoplasias o enfermedades hepáticas, los niveles de ferritina pueden estar elevados sin relación con los depósitos de hierro (AHRQ 2012). El hierro funcional se puede valorar por el IST o el contenido de Hb de los reticulocitos.

3. d. iii Tratamiento con AEE:

3. d. iii 1. Dosis:

La dosis inicial de AEE y sus ajustes dependerán de la situación clínica del paciente, de los niveles basales de Hb, del objetivo de Hb y de la tasa de incremento de los niveles

de Hb observada. Se establece en 20-50 UI/kg/semana de epoetina alfa o beta y de 0,45 µg/kg/semana de darbepoetina alfa. El objetivo del tratamiento inicial es conseguir aumentar el nivel de Hb en 1-2 g/dl/mes (KDIGO 2012).

La dosis de mantenimiento depende de la tasa de aumento y de los niveles de Hb alcanzados. En caso de aumentar menos de 1 g/dl, es preciso aumentar dosis y disminuirla en caso de que el aumento sea mayor que 2 g/dl. Es aconsejable no suspender totalmente los AEE para evitar oscilaciones cíclicas en la concentración de Hb (Kalantar 2009).

Inicialmente, la dosis semanal total de epoetina debe administrarse repartida entre una y tres veces por semana y la de darbepoetina en dosis única semanal. Para la fase de mantenimiento en pacientes con ERC, epoetina se puede administrar en dosis única semanal y darbepoetina en dosis semanal o quincenal (Micromedex acceso 2012).

3. d. iii 2. Resistencia a los AEE:

Se considera hiporrespuesta a los AEE cuando no se logra aumentar la concentración de Hb sérica desde la de partida del paciente después de un mes en tratamiento con FEE a dosis correctas calculadas según peso corporal (KDIGO 2012).

En casos de hiporrespuesta, deben investigarse los factores posiblemente implicados en el caso. Las causas más importantes quedan reflejadas en la tabla 6 (modificado de KDIGO 2012 y Kanbay 2010).

Tabla 6. Causas de hiporrespuesta a los AEE

- | |
|---|
| • Deficiencia absoluta o funcional de hierro |
| • Inflamación/malnutrición |
| • Infecciones |
| • Pérdidas crónicas de sangre |
| • Hiperparatiroidismo |
| • Intoxicación por aluminio |
| • Hemoglobinopatías (talasemia, drepanocitosis) |
| • Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 |
| • Neoplasias, quimioterapia o radioterapia |

• Mieloma múltiple
• Hemólisis
• Fármacos (IECAs, inmunosupresores, citotóxicos)
• Oxalosis

3. d. iv Tratamientos coadyuvantes:

No existen evidencias suficientes en pacientes con ERC para justificar el empleo rutinario de tratamientos coadyuvantes.

En casos seleccionados puede recomendarse el empleo de algunos tratamientos. En pacientes con ferroterapia oral es preciso tener en cuenta que su absorción es mejor en ayunas y asociada a vitamina C. Las deficiencias de vitamina B₁₂ o ácido fólico son raras en la ERC, pero en caso de documentarse, están justificados los suplementos. No se recomienda de manera general el uso de Vitamina E, pentoxifilina o Carnitina. El uso de andrógenos está contraindicado por el riesgo de potenciales efectos adversos

graves, como daño hepático o neoplasias, priapismo en varones y virilización e hirsutismo en mujeres (KDIGO 2012).

4. Adherencia

La magnitud de la falta de adherencia terapéutica se estima cercana al 50% en los pacientes que padecen enfermedades crónicas (OMS 2004). Al menos en la mitad de estos, los beneficios potenciales de la terapia prescrita se ven mermados a causa de esta falta de adherencia (Sotoca 2006). Según las patologías la variabilidad de los datos encontrados es significativa: 75% de incumplimiento en enfermedad psiquiátrica, 70% en asmáticos, 50% en hipertensos, diabéticos y dislipémicos, 30-40% en patología aguda (Winkelmayer 2010, Ruiz 2010, Gutiérrez 2012, Luga 2014).

4. a. Adherencia terapéutica

Por adherencia terapéutica entendemos, desde la definición clásica enunciada por Sackett y Haynes (Sackett 1975), el grado de coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida, con las recomendaciones de los profesionales de la salud que le atienden (OMS 2004).

El término adherencia, aun resultando imperfecto, resalta por encima de todo la participación activa del paciente en la toma de decisiones, ganando terreno en el consenso internacional. Otros términos definen también, con distintos matices, el mismo concepto. Concordancia enfatiza el acuerdo y la armonía que ha de existir en la relación médico-paciente, mientras que cumplimiento, un término más clásico, ha sido criticado por entenderse que remite a actitudes paternalistas y de obligación pasiva por parte del paciente (Alonso 2006).

Una forma sencilla de clasificar la falta de adherencia terapéutica puede ser la siguiente (Alonso 2006):

- Primaria:

- Aquella prescripción que no llega a retirarse de la farmacia

- Secundaria:

- Alteración en la dosis correcta
- Cambio en los intervalos de dosificación
- Olvido en la administración del fármaco o aumento en la frecuencia de dosis
- Suspensión del tratamiento antes del tiempo recomendado

4. b. Cómo detectar la falta de adherencia

Existen varios métodos para calcular la adherencia que pueden ser clasificados en directos e indirectos. Los métodos directos se basan en la determinación del fármaco en sangre, orina u otro fluido, por lo que no son de utilidad en la práctica clínica cotidiana. Las ventajas e inconvenientes de los métodos indirectos se recogen en la tabla 7, detallándose a continuación los tres cuestionarios principales pertenecientes al método de la entrevista personalizada, probablemente el más práctico desde la perspectiva de un profesional sanitario (tabla 8) (Alonso 2006).

Tabla 7. Características generales de los métodos indirectos para evaluar la adherencia

Métodos	Ventajas	Inconvenientes	Observaciones
Entrevista personalizada o autocuestionario	Sencillo y el más útil en la práctica médica diaria	Diferentes resultados según los cuestionarios usados Alterable por el paciente	Test de Batalla Test de Morisky-Green Tests de Haynes-Sackett
Recuento de la medicación sobrante	Objetivo, cuantificable, fácil de aplicar	Requiere tiempo No detecta pautas incorrectas Alterable por el paciente	Utilizado en ensayos clínicos
Control de la dispensación	Método sencillo y fácil de aplicar	No detecta si el paciente toma la	Completa otros métodos

		pauta correctamente	
Monitorización electrónica	Objetivo, preciso, cuantificable	Requiere tecnología cara Se asume que apertura de envase = toma de medicación	Utilizado en ensayos clínicos Adaptados al envase de los medicamentos
Evaluación del resultado terapéutico	Sencillo y fácil de aplicar	Requiere tiempo Interferencia con otros factores	

Tabla 8. Modalidades de entrevista personalizada

Entrevista
<p>Test de Batalla</p> <p>Analiza el conocimiento que tiene el paciente de su enfermedad y dirigido esencialmente a HTA y dislipemia.</p> <p>Una respuesta incorrecta de las 3 siguientes conlleva falta de adherencia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida? 2. ¿Se puede controlar con dieta y/o medicación? 3. Cite dos o más órganos que pueden lesionarse por tener la presión arterial elevada.
<p>Test de Morisky-Green (MG)</p> <p>Valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?

2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
 4. Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?
- Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no).

Test de Haynes-Sackett (HS)

También denominado cuestionario de "comunicación del autocumplimiento". Consiste en realizar al paciente la siguiente pregunta:

1. La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?

Si la respuesta es afirmativa se solicita al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo (por ejemplo los últimos siete días o el último mes) y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicado. Se considera buena adherencia en aquel enfermo que declara haber tomado una cantidad de comprimidos entre el 80% y el 110% de los prescritos.

Según los resultados obtenidos en los distintos estudios de validación, el conocimiento de la enfermedad (test de Batalla) es un método sensible y el mejor en la detección de pacientes con falta de adherencia, mientras que el cumplimiento autocomunicado (test de Haynes-Sackett) presenta mayor especificidad, siendo más útil en pacientes con buena adherencia. El más utilizado de los tres en nuestro entorno es el test de Morisky-Green.

4. c. Factores relacionados con la adherencia

La bibliografía describe una gran cantidad de características, potencialmente vinculadas a una baja adherencia a los medicamentos, que se pueden agrupar en cuatro grandes dimensiones. Esta clasificación toma como criterio el actor principal analizado, siendo de especial trascendencia aquellos puntos que podemos alterar o modificar en la práctica (Alonso 2006).

4. c. i Relacionados con el paciente:

Se ha estudiado la relación con la adherencia de la edad, sexo o nivel de instrucción (OMS 2004) del paciente, no pareciendo que sean elementos muy relevantes. Sin embargo sí se ha descrito un abandono de la terapia farmacológica más acusado en los hipertensos más jóvenes. Otro hecho a destacar es la escasa investigación realizada en España sobre incumplimiento en población anciana y pediátrica. En cuanto a la situación laboral (OMS 2004, Sotoca 2006) del paciente se ha visto que influye de forma nítida, retirándose menos medicación prescrita de las oficinas de farmacia por los activos (en base a su coste) que por los pensionistas.

Por último, el buen conocimiento previo sobre la enfermedad (OMS 2004, Sotoca 2006) se considera un punto de partida para toda intervención, si bien en los trabajos publicados no se aprecia una relación muy evidente con la buena adherencia.

4. c. ii Relacionados con la patología:

La bibliografía es coincidente en que las patologías crónicas generan mayores problemas de adherencia que las agudas, así como que la ausencia de síntomas (OMS 2004) percibidos por el paciente conduce a peores tasas de cumplimiento. Otras peculiaridades tales como el tiempo de evolución de la enfermedad, su naturaleza o las expectativas de curación (OMS 2004) también se han estudiado, destacándose entre todas una mejor aceptación del tratamiento cuanto más asumido está el proceso patológico por parte del paciente (Alonso 2006).

4. c. iii Relacionados con el tratamiento:

La mayor complejidad del tratamiento (OMS 2004) farmacológico (en número de fármacos, tomas diarias o duración) se debería correlacionar habitualmente con una peor adherencia terapéutica, si bien es destacable la debilidad de las pruebas halladas en muchos de los estudios publicados. Un segundo factor mencionado a menudo por los pacientes para alterar la posología *motu proprio* es el temor a las reacciones adversas (OMS 2004) de los fármacos. Sin embargo se constata que en la práctica esta razón no suele ser tan primordial como se aduce. Sí lo es, en cambio, la falta de confianza en la efectividad de la terapia o la interferencia de ésta con los hábitos y costumbres del paciente. Por último, se pone en evidencia una mayor dificultad en la fidelidad al tratamiento en aquellas terapias que implican cambios en el estilo de vida

(dieta, ejercicio) con respecto a las que involucran la toma de medicamentos (Alonso 2006).

4. c. iv Relacionados con el equipo asistencial:

Han mostrado relación con la adherencia factores tales como la confianza recíproca (OMS 2004) profesional sanitario-paciente, la continuidad asistencial y una adecuada accesibilidad al centro dispensador. Otros puntos a cuidar de cara a obtener adherencias óptimas serían la no contradicción entre prescripciones procedentes de distintos niveles asistenciales, un adecuado grado de supervisión (OMS 2004) del paciente y la garantía de confidencialidad de los datos clínicos (Alonso 2006).

4. d. Intervenciones para mejorar la adherencia

Previo al análisis detallado de las diversas estrategias utilizadas para mejorar la adherencia, es importante destacar determinados elementos comunes que no deberían faltar en ninguna intervención para optimizar su eficacia, así como el orden lógico de los pasos a dar por los profesionales sanitarios (Figura 1). Los elementos más citados por la bibliografía son los siguientes (OMS 2004, Alonso 2006):

Apoyo, no culpa. El paciente es sólo uno más de los factores involucrados en el origen de la falta de adherencia, no siendo justo ni eficaz el hacer recaer sobre él toda la responsabilidad del problema.

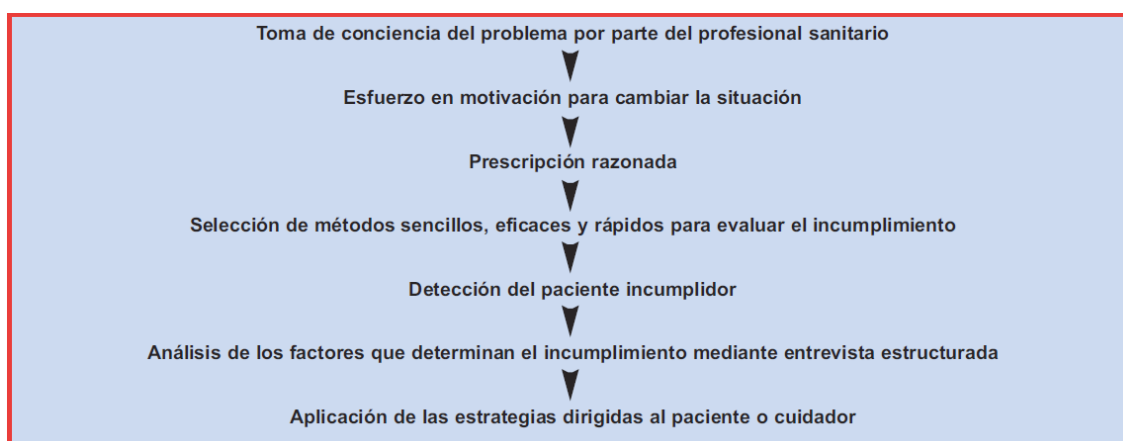
Individualización. Dado el contenido multifactorial subyacente al tema de la adherencia, se hace muy necesario conocer a fondo las características del paciente concreto y adecuar con distintas estrategias la intervención global a poner en marcha.

Vínculos de confianza. Una adecuada relación de respeto y confianza promovida por el profesional sanitario permite iniciar estrategias asumidas como propias por el paciente, lo que lleva a menores tasas de abandono.

Simplicidad. La excesiva sofisticación de las intervenciones conduce a la dificultad de poder implantar de forma generalizada dichas estrategias, siendo poco prácticas en el entorno real de una consulta.

Multidisciplinariedad. La prevención, detección y abordaje de la falta de adherencia no son competencia exclusiva de una categoría profesional sanitaria determinada, sino abierta a la sinergia procedente del trabajo de médicos, enfermeras, farmacéuticos, psicólogos, etc.

Figura 1. Abordaje de la falta de adherencia (de Alonso y col. 2006)



A pesar de la gran diversidad de estudios sobre intervenciones para mejorar la adherencia, no existe una evidencia clara sobre su efecto para favorecer el cumplimiento o los parámetros clínicos (OMS 2004, Haynes 2006). No obstante, un metaanálisis (Chowdhury 2013) de estudios observacionales evaluó la asociación entre adherencia terapéutica y mortalidad, encontrando que una buena adherencia estaba ligada con resultados positivos en salud.

Existe gran dificultad para establecer qué tipo de intervención es la más efectiva y es difícil demostrar que una determinada intervención, aislada o en conjunto, sea eficaz en todos los pacientes, enfermedades o entornos (OMS 2004, Haynes 2006). Ello podría deberse a la ausencia de denominadores comunes en las intervenciones probadas, así como a las importantes limitaciones que presentan los estudios publicados (Haynes 2006):

- Intervenciones complejas difíciles de extrapolar a ámbitos diferentes al de la investigación y que no evalúan los efectos de los componentes por separado
- Medidas de adherencia imprecisas y poco objetivas
- Descripción inadecuada de las intervenciones
- Muestras pequeñas de pacientes que no permiten detectar efectos clínicamente importantes

De forma general, las estrategias que aparecen más frecuentemente descritas en la literatura científica podrían agruparse en las siguientes categorías (Alonso 2006) (Ver tabla VIII).

4. d. i Reducción de la complejidad del tratamiento:

Se ha identificado la complejidad del tratamiento como una de las causas de falta de adherencia. Por tanto, puede considerarse razonable, pensar que las intervenciones encaminadas a su simplificación favorecerían el cumplimiento. En relación con la utilización de organizadores de dispensación (envases con recordatorio, blíster...) existen varios trabajos al respecto. Los resultados sugieren que este tipo de intervención parece mejorar la adherencia al tratamiento y los resultados clínicos, si bien son estudios de poca calidad y esto compromete los resultados.

4. d. ii Información / Educación sanitaria:

Los estudios en los que se utiliza la información/educación del paciente en relación con su enfermedad y tratamiento, son los más abundantes. Sin embargo los resultados no son homogéneos y resulta difícil establecer su verdadera utilidad. No obstante, las estrategias que incrementan los conocimientos sobre la enfermedad y el tratamiento parecen necesarias, aunque no suficientes, para modificar el comportamiento respecto a la adherencia al tratamiento (Alonso 2006).

Estas intervenciones incluyen información verbal y/o escrita, a través de cartas, folletos, soporte audiovisual o telefónico y sesiones individuales o grupales. Pueden ser realizadas por cualquier profesional sanitario (médico, enfermera, farmacéutico...). Para que sean eficaces deben utilizarse conjuntamente, e incrementan su utilidad en combinación con otras estrategias (Alonso 2006).

4. d. iii Mejora de la comunicación médico-paciente:

A pesar de los escasos ensayos publicados, parece claro que la relación de calidad médico-paciente tiene mucha relevancia en la consecución de los resultados terapéuticos. El médico es el profesional sanitario que conoce la enfermedad y cómo se cura, y debe ganarse la confianza del paciente para que siga sus indicaciones. El resultado de una labor multidisciplinar y coordinada, permitiría introducir las estrategias más adecuadas de mejora en la adherencia (Alonso 2006).

4. d. iv Otros: Apoyo familiar/social:

Un adecuado entorno familiar parece favorecer la adherencia a los tratamientos. Sin embargo la evidencia es escasa en cuanto a intervenciones que impliquen a la familia o al entorno social. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes con patología mental crónica. Considerando la accesibilidad a los tratamientos farmacológicos dentro de nuestro Sistema Nacional de Salud, el soporte social relacionado con la financiación no se perfila como una estrategia prioritaria en relación con la adherencia. Otros aspectos como la mejora del transporte y mayor cercanía al centro donde se trata al paciente, menores tiempos de espera, facilidad para la citación o agendas menos apretadas, podrían considerarse en determinados pacientes como estrategias que puedan mejorar su adherencia al tratamiento (Alonso 2006).

4. d. v Combinación de intervenciones:

La combinación de diferentes intervenciones es considerada por la mayor parte de los autores como la mejor estrategia frente a las intervenciones aisladas (OMS 2004). Esto se afirma basándose en las múltiples causas asociadas al incumplimiento. No obstante, debe tenerse en cuenta que intervenciones complejas pueden disminuir la participación de los pacientes (Alonso 2006) y no se observa mayor beneficio si se actúa en más de dos aspectos, sea cual sea la intervención.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios de los que se extrae la información, resulta difícil identificar qué combinación es la más efectiva. Las intervenciones combinadas más repetidas incluyen estrategias informativas/educacionales con otras de recordatorio o reducción de la complejidad del tratamiento (Alonso 2006).

En cualquier caso, la decisión final sobre qué estrategia seguir debe ser individualizada, teniendo en cuenta las circunstancias que rodean a cada paciente y su patología. Es imprescindible considerar e implicar al paciente como parte activa en la selección de una u otra estrategia. A fin de cuentas es el paciente quien toma la decisión final de tomar o no la medicación.

4. d. vi Intervenciones en paciente ancianos:

Una consideración especial merece la falta de adherencia en los pacientes ancianos. Se trata de un grupo de población en el que es frecuente la polimedicación y que se muestra muy vulnerable a la aparición de reacciones adversas o los errores de medicación (Alonso 2006). Se considera, por tanto, al paciente anciano como de riesgo para el incumplimiento, por lo que deben realizarse intervenciones con el fin de detectar y corregir en la medida de lo posible la falta de adherencia. Las causas que se han relacionado con la no adherencia en el anciano son: el número de médicos

prescriptores, la polimedicación, la complejidad de la pauta posológica, la depresión y el deterioro cognitivo (Crespillo 2013).

4. e. Problemas de adherencia

4. e. i Problemas de adherencia en patología cardiovascular:

A pesar de la gran cantidad de información disponible, las conclusiones con respecto a la efectividad de intervenciones destinadas a la mejora de la adherencia en patologías cardiovasculares son muy limitadas, dada la escasa calidad de los estudios primarios. Destacan las estrategias mixtas sobre las individuales (González 2012).

4. e. ii Hipertensión arterial:

Entre las estrategias útiles para mejorar la adherencia en pacientes hipertensos se presenta como esencial la simplificación de las instrucciones al paciente y los tratamientos, minimizando en lo posible el número total de dosis diarias administradas. De hecho, en aquellos pacientes con mayores dificultades de adherencia, pueden ser una buena elección aquellos antihipertensivos cuya efectividad no dependa de la vida media o al menos presenten una vida media prolongada (Alonso 2006).

4. e. iii Diabetes:

Las perspectivas actuales sobre la atención de la diabetes otorgan una función central al autocuidado del paciente. Esto implica no sólo la responsabilidad de una correcta administración de la terapia farmacológica (antidiabéticos orales y/o insulina), sino que se extiende a la adecuada monitorización glucémica, ajuste del consumo de alimentos, actividad física, cuidado de los pies, visitas de control médico, etc (Fuster 2012).

4. e. iv Dislipemia:

El tratamiento farmacológico de la dislipemia con estatinas es mayor en comparación con otras terapias tales como resinas o niacina (Gudzune 2014).

4. e. v Quelantes de fósforo:

Se han realizado estudios en pacientes en diálisis que evalúan los determinantes de la buena adherencia en este tipo de pacientes (Chiu 2009). El número total de formas farmacéuticas diarias, además del número de formas de quelantes de fósforo, el número total de medicamentos, el número de comorbilidades y el nivel sociocultural de los pacientes están implicados en la adherencia.

En cuanto a las intervenciones para mejorar la adherencia se han publicado estudios en los que intervenciones protocolizadas dieron resultados positivos en pacientes con ERC en diálisis (Contreras 2006, Arenas 2013).

5. Calidad de vida relacionada con la salud

El término Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) surge como un concepto que hace referencia a valoraciones de la percepción de la salud por parte del individuo, recogiendo tanto aspectos objetivos como subjetivos.

Aunque no hay un consenso en su definición, se han desarrollado diversos instrumentos de medición de CVRS en diferentes patologías, entre ellas la ERC. Los diversos instrumentos tienen en cuenta distintas dimensiones de la CVRS y suelen clasificarse en cuestionarios genéricos y específicos.

Estos instrumentos deben cumplir una serie de características para ser considerados útiles, permitiendo la posibilidad de registrar las percepciones del paciente de una forma cuantitativa o semicuantitativa, que pueda comunicarse y utilizarse para describir, evaluar o comparar.

5. a. Concepto y dimensiones de la calidad de vida

Hace ya varias décadas que la Organización Mundial de la Salud definió la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no únicamente la ausencia de enfermedad. De esta definición se desprende que la evaluación de la salud no puede estar limitada a los factores clínicos tradicionales basados en variables puramente biológicas.

Así, debe valorarse tanto el estado objetivo de la salud, de funcionalidad y de interacción del individuo con su medio, como los aspectos más subjetivos, que engloban el sentido general de satisfacción del individuo y la percepción de su propia salud (Esteve 1997).

En un intento de dar respuesta a estas valoraciones más amplias de la medición de salud surge, a mediados de los años setenta, el término Calidad de Vida (CV). Aparece como un concepto multidimensional que pretende valorar el efecto que la enfermedad tiene sobre el individuo en su contexto individual, familiar y social.

No existe, sin embargo, un consenso sobre la definición de calidad de vida, e incluso en la literatura se utilizan los términos "estado de salud", "estado funcional", "calidad de

vida" o "calidad de vida relacionada con la salud" como sinónimos, cuando realmente son términos relacionados, pero que responden a conceptos distintos.

Aunque no existe una definición generalmente aceptada y utilizada de la CVRS, la definición propuesta por Shumaker y Naughton refleja adecuadamente el enfoque tomado por muchos investigadores en este campo: La Calidad de Vida Relacionada con la Salud se refiere a la evaluación subjetiva de las influencias del estado de salud actual, los cuidados sanitarios, y la promoción de la salud sobre la capacidad del individuo para lograr y mantener un nivel global de funcionamiento que permite seguir aquellas actividades que son importantes para el individuo y que afectan a su estado general de bienestar. Las dimensiones que son importantes para la medición de la CVRS son: el funcionamiento social, físico, y cognitivo; la movilidad y el cuidado personal; y el bienestar emocional (Herdman 2000).

Los aspectos más importantes de esta definición son el hecho de que pone el énfasis en la evaluación subjetiva que el individuo hace de su propia CV (es decir, que refleja la opinión del individuo sobre los distintos aspectos de su CV), e incorpora un número limitado y bien definido de dimensiones.

La CVRS, así definida, incorpora solamente aquellas dimensiones que el individuo experimenta directamente y no incluye otros elementos que aunque son importantes en la salud, el individuo no percibe directamente (por ejemplo, las características

genéticas, bioquímicas o histológicas). Tampoco incorpora aspectos externos como la vivienda, el medio ambiente, o incluso la situación política y económica del país.

Aun así, no es fácil a la hora de hacer operativos estos conceptos en instrumentos, separar qué parte del bienestar o malestar en algunas dimensiones es debida a elementos relacionados con la salud y la atención sanitaria, y qué parte es debida a aspectos económicos, sociales o políticos, dado que todo se relaciona entre sí.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud en su definición de calidad de vida (OMS QOL 1993), hace referencia a la importancia del contexto cultural y de valores en que se vive, así como a la relación que tiene la calidad de vida con las expectativas del propio individuo: Calidad de Vida es la percepción del individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses.

Por tanto, no debemos olvidar que la CV está sometida a determinantes económicos, sociales y culturales.

De este modo, la CVRS o salud percibida integra aquellos aspectos de la vida que están directamente relacionados con el funcionamiento físico y mental y con el estado de bienestar, que pueden ser agrupados en cuatro apartados:

- Estado físico y capacidad funcional
- Estado psicológico y bienestar
- Interacciones sociales
- Estado económico y sus factores.

Por otro lado, la CVRS constituye una importante variable de medida subjetiva del impacto que la enfermedad y su tratamiento producen en la vida del sujeto. Su valoración nos permite detectar alteraciones e intervenir precozmente, así como establecer comparaciones entre las distintas opciones terapéuticas.

La evaluación de la CVRS en las ciencias biomédicas nos aporta un resultado final de salud que se centra en la persona, no en la enfermedad; en cómo se siente el paciente, independientemente de los datos clínicos.

5. b. Medida de la calidad de vida

Teniendo en consideración que la CVRS es un concepto multidimensional, desde la percepción del paciente y que cada dimensión de la CVRS cambia con el tiempo, se han diseñado diversos instrumentos para establecer una aproximación a la medición de la CVRS.

Estos instrumentos se pueden dividir en genéricos y específicos. Los específicos se centran en aspectos de la calidad de vida propios de una enfermedad o síndrome concreto. No tienen, por tanto, la amplitud de los instrumentos genéricos, pero sí pueden ser más sensibles a aspectos de la calidad de vida determinados por efectos de una enfermedad concreta (Soto 2004).

Los instrumentos genéricos son independientes del diagnóstico, por lo que ofrecen la oportunidad de ser aplicables a cualquier tipo de población o afección (Soto 2004).

Al margen de esta clasificación, en el momento de elegir un determinado instrumento para la medición de la calidad de vida, se deben de tener en cuenta una serie de características que nos orientarán acerca de la idoneidad de su aplicación en una situación o contexto determinado.

Según Donovan y cols. (Donovan 1989) las características que definen a un buen instrumento de medida de la CVRS son:

- a) adecuado al problema de salud que pretende medir
- b) preciso; es decir, con un mínimo error de medida

- c) sensible; o sea, capaz de detectar cambios tanto entre individuos como en la respuesta de un mismo individuo a lo largo del tiempo
- d) basado en datos generados por los propios pacientes
- e) aceptable por los pacientes, profesionales sanitarios y por los investigadores
- f) válido, en el sentido de ser capaz de medir aquellas características que se pretenden medir y no otras.

Probablemente la validez sea la característica más importante que deba exigirse a un cuestionario de CVRS a pesar de que en ocasiones, por el hecho de medir fenómenos subjetivos o abstractos, resulta difícil valorar hasta qué punto una medición representa el fenómeno de interés, dado que no existe un patrón de referencia o estándar de oro.

La necesidad de cumplir esos requisitos ha llevado a diversos autores a realizar valoraciones críticas sobre las medidas de CVRS, argumentando la falta de definiciones concretas de este concepto en los diversos trabajos, o la falta de atención a los sentimientos específicos de los pacientes (Gill 1995); o bien exponiendo las dificultades metodológicas y los consiguientes sesgos que pueden ocasionar la medición de la CVRS. En ese sentido, hay que decir que muy probablemente, en el paciente individual, ningún cuestionario puede todavía sustituir a una entrevista clínica extensa, sensible para captar la percepción personal que el paciente tiene de su enfermedad como experiencia humana. Sin embargo, lo que hace únicas las determinaciones de la CVRS es la posibilidad de registrar dichas percepciones de una forma cuantitativa o

semicuantitativa, que puede por tanto, comunicarse y utilizarse para describir, evaluar o comparar (Soto 2004).

Este objetivo es probablemente el que se pretende en muchos de los trabajos en los que se utiliza la medida de la CVRS. De especial interés ha sido el empleo de la calidad de vida en la medición de resultados en determinadas enfermedades (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, enfermedades degenerativas, procesos reumatológicos, etc.) en los que los indicadores de morbi-mortalidad no expresan adecuadamente o al menos de forma completa el impacto de la enfermedad en el individuo y la sociedad.

Esto nos conduce a la necesidad de usar medidas subjetivas de valoración de la salud o de calidad de vida relacionada con la salud, que introducidas en la práctica clínica constituyan un criterio complementario en la atención de estos pacientes.

5. c. Importancia de la medición de la CV en pacientes con ERC

La CVRS ha sido reconocida como una importante medida del bienestar en pacientes con patologías tanto agudas como crónicas. El desarrollo de la ERC tiene mucho impacto sobre la CV. La mayoría de los estudios sobre CVRS en ERC se centran en pacientes con ERT en Hemodiálisis (HD) (Porter 2010), aunque recientemente hay un interés creciente en estudiar la CVRS en pacientes con ERC en prediálisis y tras

trasplante renal. Centrar los estudios en este tipo de pacientes es relevante, dado que aproximadamente esta población de pacientes es 25 veces superior a la de pacientes en HD.

5. c. i Instrumentos de medida de CV en la ERC:

Uno de los primeros instrumentos de medida de CV usado en pacientes con ERT fue el Quality of Life Index, creado por Ferrans y Powers en 1985. Este índice de 64 ítems se desarrolló para uso en pacientes en HD y en voluntarios sanos, por cuestiones de comparación.

El cuestionario Short Form-36 (SF-36) es uno de los más utilizados (Yarlas 2011). Los estudios psicométricos en este tipo de pacientes muestran que el SF-36 es un instrumento válido y de confianza. Muestra sensibilidad a características de este grupo de pacientes tales como edad, indicadores de salud mental y física, y se han establecido nexos con marcadores biológicos tales como Hb y hematocrito, albúmina sérica y carnitina. Estudios en pacientes en ERT han demostrado también que los valores de la SF-36 son predictores de mortalidad más allá de lo encontrado para marcadores biológicos.

En cuanto a los comparadores empleados algunos estudios recogen valores recogidos mediante el cuestionario SF-36, pero son más los que comparan los valores obtenidos con valores poblacionales publicados anteriormente para el mismo país (Yarlas 2011).

Para poder conocer la CVRS de manera más precisa en pacientes con ERC se desarrolló el Kidney Disease Quality of Life (KDQoL). Al tiempo se desarrollaron dos versiones abreviadas, el KDQoL-SF y el KDQoL-36, creadas como herramientas más prácticas, para poder ser aplicadas en investigación y práctica clínica. El cuestionario de calidad de vida en enfermedades renales (KDQoL-SF) es un cuestionario de calidad de vida específico para pacientes con enfermedad renal que están en diálisis.

El cuestionario KDQoL-SF 1.2 (figura en Anexo XX) incluye 43 ítems específicos para pacientes con enfermedad renal, así como los 36 ítems del cuestionario SF-36 que proporcionan un núcleo de ítems genéricos para el cuestionario. También incluye un ítem sobre la salud en general.

El instrumento se centra en los problemas y preocupaciones de las personas con enfermedad renal que están en diálisis. Los ítems se obtuvieron de la versión original del cuestionario (que contenía 97 ítems específicos) que a su vez se obtuvieron a partir de una revisión de la literatura y grupos de discusión en personas con enfermedad renal en diálisis. Varios de los ítems incorporados en el KDQoL-SF se obtuvieron de otras escalas previamente validadas, como la escala MOS del Sueño.

El cuestionario se diseñó para ser auto-administrado. No todas las preguntas emplean un período recordatorio; las que sí lo hacen utilizan un período recordatorio de las últimas cuatro semanas. Se tarda 15 – 20 minutos en completar los 80 ítems del KDQoL-SF 1.2.

El cuestionario contiene 43 ítems específicos para pacientes con enfermedad renal distribuidos de la siguiente forma entre once dimensiones específicas para la enfermedad:

- Síntomas/problemas (12 ítems)
- Efectos de la enfermedad renal en la vida diaria (8 ítems)
- Carga de la enfermedad (4 ítems)
- Situación laboral (2 ítems)
- Función cognitiva (3 ítems)
- Relaciones sociales (3 ítems)
- Función sexual (2 ítems)
- Sueño (4 ítems)
- Apoyo social (2 ítems)

- Actitud del personal de diálisis (2 ítems)
- Satisfacción del paciente (1 ítem)

El KDQoL-SF 1.2 también incorpora los 36 ítems del SF-36 que se distribuyen en ocho dimensiones de salud física y mental:

- La función física (10 ítems)
- Limitaciones de rol por problemas de salud físicos (4 ítems)
- Limitaciones de rol por problemas de salud emocionales (3 ítems)
- La función social (2 ítems)
- Bienestar psicológico (5 ítems)
- Dolor (2 ítems), vitalidad/cansancio (4 ítems)
- Percepción global de la salud (5 ítems)

En el último ítem del KDQoL-SF los pacientes tienen que evaluar su salud en general en una escala de 0-10 donde 0 equivale a "peor salud posible (tan malo o peor que estar muerto)" y 10 equivale a "la mejor salud posible".

Justificación del estudio

El farmacéutico hospitalario es un profesional de la salud con conocimiento en materia de medicamentos que en el ejercicio de su profesión puede asistir a pacientes con diferentes patologías.

La pobre adherencia o grado de cumplimiento que el paciente tiene respecto a la correcta toma del tratamiento prescrito es uno de los principales retos con los que los profesionales de la salud se encuentran a la hora de abordar al paciente con enfermedad renal crónica avanzada.

La Atención Farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

El presente trabajo tiene su orientación en la atención farmacéutica a pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, con el objetivo de mejorar sus resultados farmacoterapéuticos.

Hipótesis de trabajo:

La intervención de atención farmacéutica llevada a cabo por el farmacéutico hospitalario mejora la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con eritropoyetina.

1. Objetivo primario

Evaluar la adherencia al tratamiento en pacientes con Enfermedad Renal Crónica tras una intervención de Atención Farmacéutica comparado con la atención habitual.

2. Objetivo secundario

Evaluar la calidad de vida al inicio y a los 6 meses de estudio.

Establecer las correlaciones entre los parámetros del metabolismo óseo mineral con los niveles de Hemoglobina y las dosis de agentes eritropoyéticos.

Materiales y método

1. Diseño del estudio

Estudio aleatorizado, controlado, abierto, de un solo centro.

2. Ámbito del estudio

Servicio de Farmacia de un hospital terciario.

3. Sujetos

Pacientes con ERCA en grado 3-5 aleatorizados a los dos grupos de estudio. El número de pacientes previstos fue de 140 pacientes, 70 en cada grupo.

4. Intervención

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se aleatorizan a un grupo control de dispensación con intervención estándar del farmacéutico, o a un grupo experimental de dispensación con intervención del farmacéutico basada en una Atención Farmacéutica protocolizada para pacientes con ERC durante 6 meses.

5. Variable de resultado

Adherencia: Se definió como paciente adherente a aquel que se clasifica como tal en base a la encuesta acerca de la toma de medicación (cuestionarios Morisky-Green y Haynes-Sackett adaptados) y la valoración del farmacéutico que realizó la entrevista.

Medición de la calidad de vida relacionada con la salud: Se realizó mediante el cuestionario autoadministrado KDQoL-SF (que incluye los ítems de la SF-36) en lengua castellana.

6. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de edad con presencia de ERC establecida por presencia de daño y nivel de función renal disminuida en estadios 3-5 y que no se encuentren en diálisis. Todos los pacientes autorizaron, mediante consentimiento informado por escrito, su participación en el estudio.

7. Tamaño muestral

Se calculó la necesidad de reclutar para el ensayo 170 pacientes. La previsión de abandono fue de 28 pacientes. Finalmente en el brazo experimental hubo 36 pacientes y 34 pacientes en el brazo control. Este tamaño se justificó para un incremento relativo de la adherencia en el grupo de intervención del 33% tomando como valor esperado en el grupo control del 66% (Karamanidou 2008) con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20.

8. Criterios de retirada

Se consideraron criterios de retirada directos el abandono voluntario y por falta de cumplimiento de alguna o varias fases del protocolo bien por no realización o bien por recogida defectuosa de datos.

9. Hoja de recogida de datos

A la inclusión en el estudio: Datos poblacionales: Edad, sexo, peso, comorbilidades (para obtener el índice de Charlson). Datos de adherencia: años de educación formal,

idiomas, estado civil o convivencia, cuantía de ingresos (<20.000, 20.000-30.000, 30.000-40.000 y >40.000 €/año), número de médicos responsables de su tratamiento, situación laboral de activo en el momento actual y tiempo de seguimiento de su ERC por un nefrólogo.

En cada visita (a la inclusión y a los 6 meses): Datos insuficiencia renal: Creatinina, Velocidad de filtración glomerular, estado de ERC. Valores anemia: Hemoglobina, Ferritina. Valores metabolismo óseo mineral: Fósforo, Calcio, albúmina sérica (se calculó el Calcio corregido a albúmina), PTHi, 25(OH)Vitamina D y Fosfatasa Alcalina. Marcadores de inflamación: Recuento de Leucocitos, Recuento de Neutrófilos y Proteína C Reactiva (PCR). Tratamiento: Tratamiento completo (EPO y dosis en mcg/semana de Darbepoetina, Vit D, Análogos de Vit D, Suplementos de Calcio, Suplementos de Hierro, Quelantes de fósforo, Antihipertensivos, número total de medicamentos, número total de tomas), disponibilidad de una lista de medicación facilitada por su médico y Adherencia MG, HS y valoración del farmacéutico que realiza la entrevista.

Al finalizar el periodo de estudio (12 meses): Mortalidad, ingresos hospitalarios, discapacidad, fracturas clínicas (que causaron atención hospitalaria), eventos cardiovasculares y grado de ERC.

Seguimiento de pacientes: Se realizó en las visitas programadas durante la duración de la fase experimental a los 0 y 6 meses. A los 12 meses del comienzo del estudio se realizó el seguimiento final a través de la revisión de la historia clínica del paciente.

Valores diana:

Valores diana de parámetros del metabolismo óseo mineral: Niveles de fósforo en el rango de normalidad (2,5 a 4,5 mg/dL); Niveles de calcio en el rango normal (8,5 a 10,5 mg/dL); Niveles de PTHi en mantenidos en el límite superior (87 pg/mL); Niveles de Fosfatasa alcalina en rango de normalidad (30 a 120 U/L).

Valores diana hemoglobina: Se tomaron como referencia los valores entre 11 y 12.0 g/dL, no debiendo ser superiores a 13 g/dL. También se evaluó con los valores entre 10 y 12 g/dL al cambiar estos valores de referencia tras la recogida de datos (KDIGO 2006 y 2012).

Atención Farmacéutica a pacientes externos con IRC:

Información oral y escrita protocolizada: Sobre fisiopatología de la enfermedad renal, complicaciones y medicamentos implicados, haciendo especial énfasis en los quelantes de fósforo, hierro y FEE. En cada visita se ofreció información sobre los medicamentos que tenía prescritos el paciente.

Medición de la adherencia: A realizar en la inclusión del paciente y a los 6 meses.

Medición de la calidad de vida relacionada con la salud: Se midió en la inclusión del paciente y a los 6 meses.

10. Variables analizadas

Variable principal: Adherencia: Se definió como paciente adherente a aquel que se clasifica como tal en base a la encuesta acerca de la toma de medicación (cuestionarios Morisky-Green y Haynes-Sackett adaptados) y la valoración del farmacéutico que realizó la entrevista. Los valores de fósforo sérico se tomaron como control de la buena adherencia, a pesar de la limitación que esto conlleva, ya que en estos niveles se encuentra también implicada la adherencia a la restricción alimentaria de fósforo.

Variables secundarias: Medición de la calidad de vida relacionada con la salud: Se midió en la inclusión del paciente y a los 6 meses mediante el cuestionario autoadministrado KDQoL-SF (que incluye los ítems de la SF-36) en lengua castellana.

Relación de parámetros de metabolismo óseo-mineral con niveles de hemoglobina y con las dosis de eritropoyetina.

Para la medición del impacto clínico de la intervención: Supervivencia (al finalizar el periodo de seguimiento), número de ingresos durante el periodo de seguimiento, pacientes con evolución del estado de la ERC, pacientes con discapacidad por dolor o disminución de la movilidad al final del periodo de seguimiento, número de eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento y número de fracturas clínicamente constatadas.

Para la medición de los parámetros relacionados con la anemia: Hemoglobina, dosis de eritropoyetina.

Para la medición de los parámetros del metabolismo óseo-mineral: Fósforo, Calcio corregido a albúmina, PTHi y vitamina D.

En el caso de que los pacientes candidatos no se incluyeran en el estudio se recogió el motivo de exclusión. Se contabilizaron los abandonos en ambos grupos y se analizó la influencia de la no intervención en el abandono.

Se analizaron las características basales de ambos grupos al inicio del estudio para comprobar la homogeneidad en los pacientes.

Se obtuvo la adherencia basal por los tres métodos descritos de todos los pacientes al ingreso en el estudio y se analizaron sus características demográficas (edad, sexo, nivel de estudios, idiomas, estado civil, salario, trabajador activo, soporte social, soporte del personal sanitario, índice de Charlson, tiempo de seguimiento del paciente por un nefrólogo); las relacionadas con la medicación (número de médicos responsables, número de medicamentos diferentes, número de tomas de medicación, si tenía o no quelantes de fósforo en el tratamiento, el número de quelantes de fósforo, número de tomas de quelantes de fósforo, el porcentaje de tomas de quelantes de fósforo respecto al total, dosis de eritropoyetina y coste del tratamiento); las relacionadas con la enfermedad renal (grado de enfermedad renal, creatinina sérica y velocidad de filtración glomerular) y parámetros analíticos (fósforo sérico en rango, calcio corregido a albúmina en rango) para conocer su influencia en la adherencia al tratamiento. Se compararon entre sí los tres métodos utilizados para la medición de la adherencia. Se compararon los adherentes frente a los no adherentes respecto a las variables finales para conocer el impacto clínico (Supervivencia al finalizar el periodo de seguimiento, número de ingresos durante el periodo de seguimiento, pacientes con progresión del estado de la ERC, pacientes con discapacidad por dolor o disminución de la movilidad al final del periodo de seguimiento, índice de Charlson, número de eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento y número de fracturas clínicamente constatadas) para conocer los efectos de la no adherencia al tratamiento.

Para analizar las causas de la no adherencia reflejadas por los pacientes se tomaron las respuestas del cuestionario Morisky-Green: Si era por olvido en la toma de la medicación, si la toma no ocurre en el momento en el que ha sido prescrito por su médico, si abandona el tratamiento por la ausencia de síntomas de la enfermedad o si abandona el tratamiento por la presencia de efectos adversos al mismo.

Para la mejora de la adherencia se comparó la medición por los tres métodos en los grupos de intervención y de control y se comparó la basal con la obtenida a los 6 meses del estudio. Además se comparó en ambos grupos el número de pacientes que pasaban de no adherentes a adherentes con los tres métodos de medición de la adherencia empleados y se compararon entre sí. Se compararon sus características demográficas (edad, sexo, nivel de estudios, idiomas, estado civil, salario, trabajador activo, soporte social, soporte del personal sanitario, índice de Charlson, tiempo de seguimiento del paciente por un nefrólogo); las relacionadas con la medicación (número de médicos responsables, número de medicamentos diferentes, número de tomas de medicación, si tenía o no quelantes de fósforo en el tratamiento, el número de quelantes de fósforo, número de tomas de quelantes de fósforo, el porcentaje de tomas de quelantes de fósforo respecto al total y dosis de eritropoyetina); las relacionadas con la enfermedad renal (grado de enfermedad renal, creatinina sérica y velocidad de filtración glomerular) y parámetros analíticos (fósforo sérico en rango, calcio corregido a albúmina en rango) para conocer la influencia de estos parámetros en la posibilidad de que los pacientes se convirtiesen en adherentes tras la intervención

del farmacéutico. Además se compararon entre los dos grupos el resultado de las variables finales para ver si la intervención del farmacéutico influyó en alguna de ellas (Supervivencia al finalizar el periodo de seguimiento, número de ingresos durante el periodo de seguimiento, pacientes con progresión del estado de la ERC, pacientes con discapacidad por dolor o disminución de la movilidad al final del periodo de seguimiento, índice de Charlson, número de eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento y número de fracturas clínicamente constatadas).

Al inicio del estudio se compararon los valores crudos obtenidos en el cuestionario KDQoL-SF entre los grupos control y de intervención para ver si existía alguna diferencia entre ellos al inicio del estudio.

Para comparar los resultados obtenidos en la medición de la calidad de vida relacionada con la salud se compararon los resultados obtenidos en el cuestionario SF-36 de todos los pacientes al inicio del estudio con niveles de hemoglobina por debajo de 10 y de 11 mg/dL y por encima de 13 mg/dL, con la edad, grado de ERC, albúmina sérica, dosis de eritropoyetina, adherencia terapéutica por los tres métodos estudiados, con el número de medicamentos, el número de tomas, el índice de Charlson y si tomaban quelantes de fósforo; y con los resultados finales de progresión de la ERC, progresión a diálisis, eventos cardiovasculares, fracturas clínicamente relevantes, incapacidad y mortalidad.

Se compararon los resultados del cuestionario SF-36 al inicio con los obtenidos a los 6 meses tras la intervención para observar mejora en las puntuaciones física y mental.

La mayoría de los pacientes del estudio empleaban como eritropoyetina la Darbepoetina alfa, y se utilizaron las dosis semanales en mcg para su comparación, en aquellos pacientes que se empleaba Metoxi-polietilenglicol epoetina beta, se convirtieron las dosis a las equivalentes de Darbepoetina según las recomendaciones del fabricante recogidas en la ficha técnica del producto.

Para comparar parámetros del metabolismo óseo mineral con los niveles de hemoglobina y las dosis de eritropoyetina se compararon los pacientes con niveles de hemoglobina menor de 10 y de 11 mg/dL y mayores de 13 mg/dL respecto a parámetros analíticos del metabolismo óseo-mineral (fósforo sérico en rango, por encima y por debajo del rango, calcio corregido a albúmina en rango y por encima y por debajo del rango, PTHi intacta en rango y fosfatasa alcalina); respecto a factores relacionados con el tratamiento (uso de vitamina D y dosis de eritropoyetina) y con marcadores de la inflamación (PCR, recuento de Leucocitos, recuento de Neutrófilos y Ferritina sérica).

Las dosis de eritropoyetina se compararon en los pacientes respecto a sus parámetros analíticos del metabolismo óseo-mineral (fósforo sérico en rango, por encima y por

debajo del rango, calcio corregido a albúmina en rango y por encima y por debajo del rango, PTHi en rango y fosfatasa alcalina); respecto a factores relacionados con el tratamiento (uso de vitamina D) y con marcadores de la inflamación (PCR, recuento de Leucocitos, recuento de Neutrófilos y Ferritina sérica).

11. Análisis estadístico

El análisis se realizó por intención de tratar y por protocolo.

Se arrastró el último dato (LOCF) como técnica para asegurar la aleatorización en el análisis.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, rango y DE. En las variables con distribuciones asimétricas se calculó la mediana (Percentil 50) de la distribución y su rango intercuartil.

La comparación inicial de los grupos para evaluar la aleatorización se realizó siguiendo la normativa CONSORT por relevancia clínica. Se realizó la comparación de las características previas de los dos grupos, con el test de la t de Student para muestras

independientes en variables cuantitativas y en cualitativas con el test de la χ^2 o prueba exacta de Fisher.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias. Si la variable no tiene un comportamiento normal se transformó en logaritmos.

La variable de eficacia primaria se evaluó por la medida de efecto absoluta y riesgo relativo con sus Intervalos de Confianza (IC) 95%. Las secundarias con el coeficiente de correlación de Pearson. Se determinó el contraste de la hipótesis nula de que el coeficiente es igual a 0. Cuando la relación fue lineal, se ajustó un modelo de regresión múltiple. La estimación de parámetros se calculó mediante el método de mínimos cuadrados.

Se realizó un análisis de la varianza de medidas repetidas (MANOVA) para evaluar la diferencia en media de la situación basal y el seguimiento de los parámetros del metabolismo y de la calidad de vida. Se incluyó un factor intrasujeto (medida en el tiempo) y un factor entresujetos (grupo de estudio). Se evaluaron las interacciones.

Se ajustó un modelo de regresión logística, con el objeto de evaluar la asociación de aquellas variables que en análisis crudo el resultado de la p del contraste era inferior a

0,15. Este modelo permite identificar la relación entre un conjunto de variables explicativas, grupo de estudio y la presencia de adherencia al tratamiento.

Se estratificaron los resultados por edad, sexo, comorbilidades, años de educación formal, idiomas, estado civil o convivencia, cuantía de ingresos, número de médicos responsables de su tratamiento, tiempo de seguimiento de su ERC, situación laboral de activo, resultados de la encuesta SF-36, apoyo del personal, número total de medicamentos, número total de tomas, necesidad de aumento de dosis de EPO, suplementación con vitamina D en cada una de sus formas naturales o análogos, mortalidad, ingresos hospitalarios, discapacidad, fracturas clínicas, eventos cardiovasculares y grado de ERC.

Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantuvieron en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentan los riesgos relativos ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechaza la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El paquete estadístico a emplear para el análisis será SPSS para Windows versión 15.0 y SAS ver 9.0.

12. Aspectos éticos

Ley de protección de datos: El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Aprobación por el Comité Ético de Ensayos Clínicos: Se contó con la aprobación del correspondiente comité de ética de investigación. Consultar el Anexo I.

Información al paciente: Será ofrecida por su médico y por el investigador, de forma oral y escrita. Consultar el Anexo II.

Consentimiento informado: Será entregado según figura en la Hoja de Información al paciente. Consultar el Anexo III.

Resultados

Un total de 119 pacientes, de los 140 previstos, fueron reclutados para el estudio. Siete pacientes decidieron voluntariamente no participar o abandonar el estudio una vez comenzado. Se aleatorizaron 56 al grupo de intervención y 55 al grupo control. Las pérdidas de seguimiento, en cualquier punto del estudio, fueron de 42 pacientes, 21 en cada grupo (Tabla 9).

Tabla 9. Porcentajes de pérdida por grupos

Grupo	Pérdidas (total reclutados)	%
AF	21 (56)	37,5
Estándar	21 (55)	38,18

Los datos demográficos de la población de estudio se muestran en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Datos basales de la población de estudio. Variables cuantitativas

Parámetro	Media	DE	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Edad (años)	72,34	13,73	37-91	68,75	77,0	81,0
Peso (Kg)	72,24	14,98	39-105	64,5	72,0	86,0
Índice de Charlson	6,11	2,0	2-11	5,0	6,0	7,0
Seguimiento Nefrología (años)	5,05	4,47	0-21	1,38	4,0	7,0
Dosis de EPO**	20,54	18,16	0-60	5	15	30

* Extraído del valor crudo del cuestionario KDQoL-SF (con valores de 0 a 100)

** Microgramos de Darbepoetina semanales

Tabla 11. Datos basales de la población de estudio y distribución por grupos. Variables cualitativas

Parámetro	N=70	(%)	AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p
-----------	------	-----	-----------	-----	-----------------	-----	---

Edad	Mayor de 70 años	48	68,6	24	66,7	24	70,6	0,8
	Menor de 70 años	22	31,	12	33,3	10	31,4	
Sexo	Varón	42	60	23	63,9	19	55,9	0,626
	Mujer	28	40	13	36,1	15	44,1	
Trabaja en la actualidad	Si	6	8,6	4	11,1	2	5,9	0,674
	No	64	91,4	34	88,9	32	94,1	
Estudios	0	4	5,7	2	5,6	2	5,9	0,707
	1	42	60	21	58,3	21	61,8	
	2	10	14,3	5	13,9	5	14,7	
	3	3	4,3	2	5,6	1	2,9	
	4	11	15,7	6	16,7	5	14,7	
Idiomas	1	57	81,4	29	80,6	28	82,4	0,279
	2	9	12,9	3	8,3	6	17,6	
	3	3	4,3	3	8,3	0	0	
	4	1	1,4	1	2,8	0	0	
Estado civil	Soltero/Div.	10	14,3	4	11,1	6	17,6	0,415
	Casado/Par.	55	78,6	29	80,6	26	76,5	
	Viudedad	5	7,1	3	8,3	2	5,9	
Salario	0	32	45,7	15	41,7	17	50	0,722
	1	28	40	16	44,4	12	35,3	
	2	6	8,6	3	8,3	3	8,8	
	3	4	5,7	2	5,6	2	5,9	
Estadio ERC inicial	3	24	34,3	13	36,1	11	32,4	0,886
	4	44	62,9	21	58,3	23	67,6	
	5	2	2,9	2	5,6	0	0	

La distribución de las variables por grupos se muestra en las tablas 11 y 12. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de

los parámetros, no obstante, en el grupo de Atención Farmacéutica se encontró que la edad media fue 5,34 años menor. Esta diferencia de edad no tiene significación estadística ($p=0,105$), y además la proporción de pacientes mayores de 70 años en ambos grupos fue similar. De forma paralela, la edad media de pacientes en el estudio es elevada y con poca dispersión (media de 72,34, DE=13,73).

Tabla 12. Distribución de variables cuantitativas por grupos

Parámetro	Grupo AF (n=36) Estándar (n=34)	Media	DE	p
Edad (años)	AF	69,75	16,23	0,105
	Es	75,09	10	
Peso (Kg)	AF	73	15,6	0,479
	Es	75,56	14,41	
Índice de Charlson	AF	5,92	2,16	0,4
	Es	6,32	1,84	
Seguimiento Nefrología (años)	AF	4,89	4,53	0,759
	Es	5,22	4,64	
Dosis de EPO*	AF	20,76	19,36	0,914
	Es	20,29	17,09	

* En microgramos semanales de Darbepoetina

En la tabla 13 se muestran valores promedio de la población de estudio clasificados por estadio de la ERC.

Tabla 13. Promedios de parámetros recogidos en la población según estadio de la ERC.

Estadio ERC	N (70)	GFG (ml/min)	Cr (mg/dL)	PTHi (pg/dL)	Hb (mg/dL)	Calcio (mg/dL)	Fosfato (mg/dL)	Dosis EPO*	Coste Tto (€)
3	24	36,92	2,27	211,48	11,75	9,39	3,73	18,85	254,16

4	44	20,83	3,44	314,94	11,76	9,0	4,05	20,34	347,36
5	2	6,35	3,80	192,0	11,8	9,26	5,25	45	383,74

* En microgramos semanales de Darbepoetina

Los valores en rango de los parámetros del MOM, expresados como valores diana, fueron los obtenidos para pacientes en prediálisis según la guía KDIGO 2006 (Niveles de fosfato 2,5 a 4,5 mg/dL y niveles de calcio 8,5 a 10,5 mg/dL).

Los parámetros del cumplimiento terapéutico recogidos en el estudio se muestran en las tablas 14 y 15.

Tabla 14. Parámetros de cumplimiento terapéutico. Variables cuantitativas.

Parámetro	Media	DE	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Médicos responsables	3,40	1,29	1-6	2,0	3,0	4,0
Soporte Social*	79,17	23,13	0-100	66,67	83,33	100
Apoyo del personal sanitario*	86,43	18,27	25-100	75	100	100
Número de medicamentos	9,86	2,69	3-15	8	10	12
Número de tomas	12,2	4,65	3-25	8	11	15
Número de Quelantes de Fósforo	0,4	0,52	0-2	0	0	1
Tomas de Quelantes de Fósforo	0,87	1,22	0-3	0	0	2
% Quelantes de Fósforo	6	9,26	33-0	0	0	100

Tabla 15. Parámetros de cumplimiento terapéutico y distribución por grupos. Variables cualitativas

Parámetro		N=70	(%)	AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p
Lista de medicación	Si	35	50	17	47,2	18	52,9	0,811

	No	35	50	19	52,8	16	47,1	
Niveles de fosfato sérico en rango	Si	56	80	30	83,3	26	76,5	0,557
	No	14	20	6	16,7	8	23,5	
Niveles de Calcio Corregido sérico en rango	Si	62	88,6	31	86,1	31	91,2	0,711
	No	8	11,4	5	13,9	3	8,8	

La distribución de estas variables en la población de estudio se muestra en las tablas 15 y 16. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Tabla 16. Distribución de parámetros de cumplimiento por grupos. Variables cuantitativas.

Parámetro	Grupo		Media	DE	p
	AF (n=36)	Estántar (n=34)			
Médicos responsables	AF		3,47	1,38	0,633
	Es		3,32	1,2	
Soporte Social*	AF		77,31	25,56	0,495
	Es		81,13	20,44	
Apoyo del personal sanitario*	AF		87,5	19,82	0,617
	Es		85,29	16,71	
Número de medicamentos	AF		10,22	2,75	0,246
	Es		9,47	2,62	
Número de tomas	AF		13,06	5,03	0,114
	Es		11,29	4,1	
Número de Quelantes de Fósforo	AF		0,39	0,49	0,856
	Es		0,41	0,56	
Tomas de Quelantes de Fósforo	AF		0,86	1,22	0,942

	Es	0,88	1,23	
% Quelantes de Fósforo	AF	5	0,08	0,373
	Es	7	0,11	

* Extraído del valor crudo del cuestionario KDQoL-SF (con valores de 0 a 100)

Para la medición de la adherencia del paciente al tratamiento se emplearon como métodos reportados por el paciente, las encuestas de Morisky-Green y Haynes-Sackett y la valoración personal del entrevistador. Los resultados de la población al inicio del estudio se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Datos basales de cumplimiento terapéutico por método

(N=70)	Morisky-Green	Haynes-Sackett	Encuestador
Cumplidores (%)	50	87,1	52,9
No cumplidores (%)	50	12,9	47,1

En la tabla 18 se muestran los valores por grupos de estudio.

Tabla 18. Distribución de resultados de adherencia terapéutica por grupos de estudio

Adherencia		AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p
Morisky-Green	Cumplidores	15	41,7	20	58,8	0,232
	No cumplidores	21	58,3	14	41,2	
Haynes-Sackett	Cumplidores	30	83,3	31	91,2	0,479
	No cumplidores	6	16,7	3	8,8	
Encuestador	Cumplidores	18	50	19	55,9	0,641
	No cumplidores	18	50	15	44,1	

Si bien no hubo diferencias significativamente estadísticas en la adherencia según los métodos empleados para los grupos de estudio, para las encuestas empleadas, hubo una menor proporción de pacientes cumplidores en el grupo de Atención Farmacéutica, tanto para Morisky-Green (41,7 frente al 58,8% en el grupo control) como para la de Haynes-Sackett (83,3 frente al 91,2% del control). Esta diferencia no se encontró para la valoración del encuestador.

Al clasificar a la población de partida en adherentes y no adherentes según el cuestionario de Morisky-Green, se encontraron las siguientes diferencias en cuanto a los datos demográficos y parámetros relacionados con el cumplimiento (tablas 19 y 20):

Tabla 19. Datos demográficos y parámetros de cumplimiento terapéutico por adherencia. Variables cuantitativas.

Parámetro	Cumplidores MG (n=35)	Media	Des. Stánd.	p
	No cumplidores MG (n=35)			
Edad (años)	Adherente	70,83	15,91	0,360
	No adherente	73,86	12,14	
Peso (Kg)	Adherente	74,31	15,18	0,969
	No adherente	74,17	15,0	
Índice de Charlson	Adherente	6,20	1,88	0,723
	No adherente	6,03	2,15	
Seguimiento Nefrología (años)	Adherente	5,06	3,99	0,989
	No adherente	5,04	4,96	
Médicos responsables	Adherente	3,34	1,21	0,714
	No adherente	3,46	1,38	
Soporte Social*	Adherente	80,71	25,31	0,579

	No adherente	77,62	20,99	
Apoyo del personal sanitario*	Adherente	85,36	20,45	0,627
	No adherente	87,5	16,04	
Número de medicamentos	Adherente	10,29	2,57	0,185
	No adherente	9,43	2,80	
Número de tomas	Adherente	13	4,53	0,152
	No adherente	11,4	4,70	
Dosis de EPO**	Adherente	20,79	17,99	0,909
	No adherente	20,29	18,60	
Número de Quelantes de Fósforo	Adherente	0,46	0,56	0,364
	No adherente	0,34	0,48	
Tomas de Quelantes de Fósforo	Adherente	0,91	1,20	0,770
	No adherente	0,83	1,25	
% Quelantes de Fósforo	Adherente	7	9,42	0,791
	No adherente	6	9,08	
Coste	Adherente	308,61	208,55	0,763
	No adherente	324,28	224,31	

* Extraído del valor crudo del cuestionario KDQoL-SF (con valores de 0 a 100)

** Dosis de Darbeopetina semanal en microgramos

Tabla 20. Datos demográficos y parámetros de cumplimiento terapéutico por adherencia. Variables cualitativas.

Parámetro		Cumplidor MG (n=35)	(%)	No Cumplidor MG (n=35)	(%)	p
Edad	<70	11	31,4	11	31,4	0,592
	>70	24	68,6	24	68,6	
Sexo	Varones	20	57,1	22	62,9	0,808
	Mujeres	15	42,9	13	37,1	
Estudios	0	2	5,7	2	5,7	0,919

	1	21	60	21	60	
	2	5	14,3	5	14,3	
	3	1	2,9	2	5,7	
	4	6	17,1	5	14,3	
Idiomas	1	31	88,6	26	74,3	0,115
	2	3	8,6	6	17,1	
	3	1	2,9	2	5,7	
	4	0	0	1	2,9	
Estado civil	Soltero/Div.	5	14,3	5	14,3	0,795
	Casado/Par.	28	80	27	77,1	
	Viudedad	2	5,7	3	8,6	
Salario	0	19	54,3	13	37,1	0,158
	1	12	34,3	16	45,7	
	2	3	8,6	3	8,6	
	3	1	2,9	3	8,6	
Trabajando en la actualidad	Si	3	8,6	3	8,6	1
	No	32	91,4	32	91,4	
Quelantes de Fósforo	Si	15	42,9	12	34,3	0,624
	No	20	57,1	23	65,7	
Lista de medicación	Si	17	48,6	18	51,4	1
	No	18	51,4	17	48,6	
Estadio inicial de ERC	3	14	40	10	28,6	0,363
	4	20	57,1	24	68,6	
	5	1	2,9	1	2,9	
Niveles de Fósforo sérico en rango	Si	28	80	28	80	1
	No	7	20	7	20	
Niveles de Calcio corregido	Si	32	91,4	30	85,7	0,710
	No	3	8,6	5	14,3	

sérico en rango

No se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico para ningún parámetro.

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, cuando se clasificaron en adherentes o no adherentes según la encuesta de Morisky-Green, fue 3,86 puntos superior en los pacientes adherentes en la medida SF-12 Rol Físico, aunque esta superioridad no fue estadísticamente significativa ($p=0,188$; IC95% -1,93 - 9,65). Los resultados figuran en la tabla 21.

Tabla 21. Calidad de vida y adherencia según resultados basales de Morisky-Green.

Parámetro	Cumplidores MG (n=35)	Media Basal	DE Basal	p
	No cumplidores MG (n=35)			
SF-12 Físico	Adherente	37,55	12,57	0,188
	No adherente	33,69	11,68	
SF-12 Mental	Adherente	51,71	9,16	0,847
	No adherente	51,26	9,97	

En cuanto a los resultados finales de salud tomados tras 6 meses de la finalización del estudio, los resultados de la población figuran en la tabla 22.

Tabla 22. Resultados finales de salud medidos en la población de estudio.

Parámetro		N=70		AF (n=36)		Estándar (n=34)		p
			(%)		(%)		(%)	
Cambio de estado de la ER	Si	18	25,7	8	22,2	10	29,4	0,588
	No	52	74,3	28	77,8	24	70,6	

Muerte	Si	4	5,7	2	5,6	2	5,9	1
	No	66	94,3	34	94,4	32	94,1	
Diálisis	Si	5	7,1	2	5,6	3	8,8	0,669
	No	65	92,9	34	94,4	31	91,2	
Ingresos hospital	0	50	71,4	25	69,4	25	73,5	0,621
	1	15	21,4	10	27,8	5	14,7	
	2	4	5,7	1	2,8	3	8,8	
	3	1	1,4	0	0	1	2,9	
Estadio ERC final	3	15	21,4	9	25	6	17,6	0,513
	4	39	58,6	20	58,3	19	58,8	
	5	11	15,7	4	11,1	7	20,6	
	5D	5	4,3	3	5,6	2	2,9	
Incapacidad	Si	4	5,7	1	2,8	3	8,8	0,350
	No	66	94,3	35	97,2	31	91,2	
Fractura clínicamente relevante	Si	3	4,3	1	2,8	2	5,9	0,609
	No	67	95,7	35	97,2	32	94,1	
Evento Cardiovascular	Si	4	5,7	1	2,8	3	8,8	0,350
	No	66	94,3	35	97,2	31	91,2	

Por grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos valores (Tabla 22).

La calidad de vida medida al comienzo del estudio, expresada como las puntuaciones SF-12 de la KDQoL-SF, se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Resultados de calidad de vida medidos en la población.

Parámetro	Media	DE	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
-----------	-------	----	-------	--------------	--------------	--------------

SF-12 Físico	36,7	11,29	17-60	27,38	39,76	46,15
SF-12 Mental	52,54	8,9	28-63	50,02	54,96	59,83

La distribución por grupos se muestra en la tabla 16. No se encontraron diferencias en las medidas de calidad de vida resumen SF-12 entre los grupos, pese a que las del grupo de Atención Farmacéutica fueron ligeramente superiores en la basal.

Tabla 24. Distribución por grupos de los resultados de calidad de vida medidos en la población.

Parámetro	Grupo		Media	DE	p
	AF (n=36)	Estándar (n=34)			
SF-12 Físico	AF		36,68	11,37	0,458
	Es		34,49	13,1	
SF-12 Mental	AF		52,33	9,97	0,450
	Es		50,6	9,05	

Las medidas de adherencia al tratamiento encontradas a los 6 meses del inicio del estudio, según el método empleado, se muestran en la tabla 25.

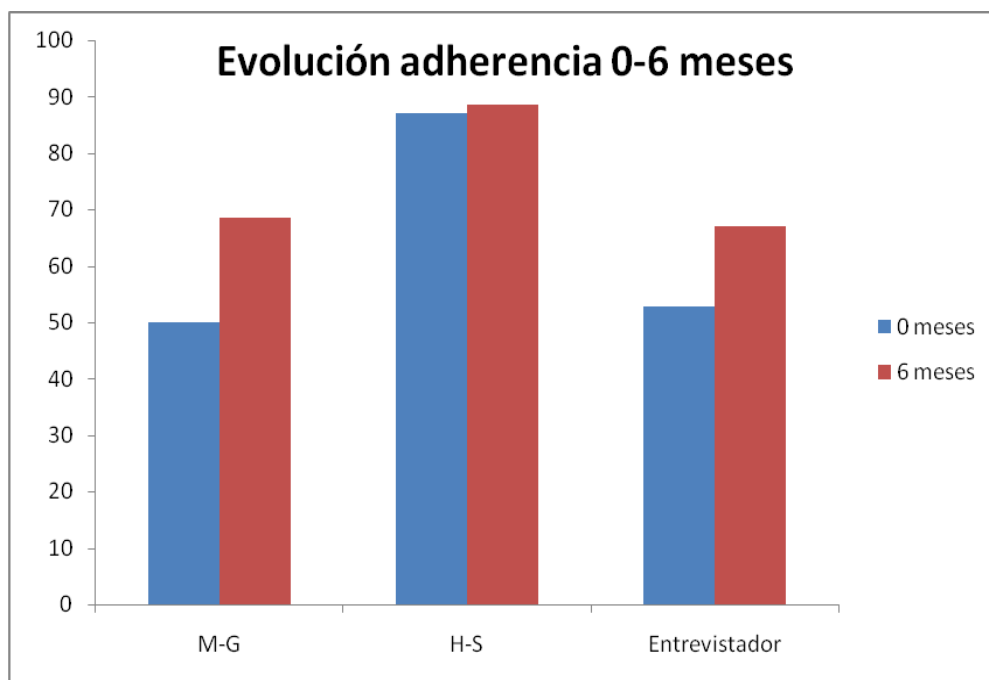
Tabla 25. Datos de adherencia al tratamiento a la finalización del estudio.

% (N=70)	Morisky-Green	Haynes-Sackett	Encuestador
Cumplidores	68,6	88,6	67,1
No cumplidores	31,4	11,4	32,9

En la Figura 2 se muestra la evolución del cumplimiento en la población. Según el método empleado para la medición de la adherencia el incremento neto en porcentaje

fue de un 18,6% mayor para el cuestionario de Morisky-Green, un 1,5% para la de Haynes-Sackett y finalmente, el aumento fue de un 14,2% para la valoración del entrevistador.

Figura 2. Evolución de la adherencia al tratamiento.



M-G: Morisky-Green; H-S: Haynes-Sackett

Al finalizar el estudio, la adherencia al tratamiento medida según el cuestionario de Morisky-Green fue de 77,8% en el grupo de AF y del 58,8% en el grupo control. En ambos grupos hubo aumento de la adherencia y, aunque fue mayor en el grupo de intervención, los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0,086$). Para la encuesta de Haynes-Sackett en el grupo de AF el cumplimiento final fue del 94,4% de los pacientes, mientras que en el grupo control fue del 82,4%, no encontrándose tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p=0,145$). Para la valoración del entrevistador también hubo aumento de la adherencia en ambos grupos, mayor en el

de intervención, pero sin significación estadística. Los resultados se muestran en la tabla 26 junto con el Odds Ratio (OR) y el IC95%.

Tabla 26. Resultados finales de adherencia al tratamiento por grupo y tipo de medición.

Método		AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p	OR (IC 95%)
Morisky-Green	Cumplidores	28	77,8	20	58,8	0,086	1,32 (0,95-1,84)
	No cumplidores	8	22,2	14	41,2		0,54 (0,26-1,21)
Haynes-Sacket	Cumplidores	34	94,4	28	82,4	0,145	1,15 (0,96-1,37)
	No cumplidores	2	5,6	6	17,6		0,32 (0,07-1,45)
Encuestador	Cumplidores	28	77,8	19	55,9	0,075	1,39 (0,99-1,97)
	No cumplidores	8	22,2	15	44,1		0,50 (0,25-1,03)

En cuanto a la calidad de vida tras la intervención de AF, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aumento, medidos como los resultados abreviados SF-12, en las puntuaciones del Rol físico. El aumento fue de 3,36 puntos (IC95% 0,30-6,41) tras el análisis de datos pareados. Los resultados se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Resultados de aumento de calidad de vida por grupos.

Parámetro	Grupo		DE Basal	Media final	DE Final	p	IC 95%
	AF (n=36)	Media Basal					
	Es (n=34)						

SF-12 Físico	AF	36,68	11,37	40,04	9,69	0,032*	0,30-0,41
	Es	34,49	13,1	35,32	12,05	0,619	
SF-12 Mental	AF	52,33	9,97	53,01	9,46	0,615	
	Es	50,6	9,05	52,98	8,39	0,149	

La calidad de vida, expresada como los valores SF-12 Rol Físico y Mental, aumentó en los dos grupos, aunque a excepción de las puntuaciones de SF-12 Rol físico, ninguno fue con significación estadística.

Al analizar los resultados obtenidos se observó la existencia de una relación lineal entre los valores de calidad de vida basales y los finales, empleando la regresión múltiple con ajuste de mínimos cuadrados. Así se puede expresar que la media del resultado final del SF-12 Rol físico como $14,21 + 3,38 \times \text{Diferencia media entre grupos} + 0,612 \times \text{Valor basal del paciente}$, y la media del resultado final de SF-12 Rol mental, como $26,99 + 0,847 \times \text{Diferencia media entre grupos} + 0,514 \times \text{Valor basal del paciente}$. En ambas ecuaciones no hubo resultados estadísticamente significativos. Los resultados figuran en la tabla 28.

Tabla 28. Resultados relación lineal por Regresión múltiple, método de mínimos cuadrados.

Variable	B	IC 95%	p
SF-12 Rol Físico Final vs. Basal	3,38	-0,439 - 7,207	0,082
SF-12 Rol Mental Final vs. Basal	-0,847	-4,468 - 2,775	0,642

En el tiempo de finalización del estudio, tras 6 meses, los resultados de las características demográficas de los pacientes y de sus parámetros de cumplimiento

terapéutico, clasificando a los pacientes en adherentes y no adherentes según el cuestionario de Morisky-Green, se muestran en las tablas 29 y 30.

Tabla 29. Características demográficas y parámetros de adherencia según adherencia al final del estudio. Variables cualitativas.

Parámetro	Cumplidor MG (n=48)	(%)	No Cumplidor MG (n=22)	(%)	p	OR (IC 95%)	
Edad	<70	16	33,3	3	13,6	0,096	3,17 (0,82 – 12,31)
	>70	32	66,7	19	86,4		
Sexo	Varones	27	56,3	15	68,2	0,434	
	Mujeres	21	43,8	7	31,8		
Estudios	0	3	6,3	1	4,5	0,493	
	1	28	58,3	14	63,6		
	2	6	12,5	4	18,2		
	3	2	4,2	1	4,5		
	4	9	18,8	2	9,1		
Idiomas	1	39	81,3	18	81,8	0,884	
	2	6	12,5	3	13,6		
	3	3	6,3	0	0		
	4	0	0	1	4,5		
Estado civil	Soltero/Div.	6	12,5	4	18,2	0,811	
	Casado/Par.	39	81,3	16	72,7		
	Viudedad	3	6,3	2	9,1		
Salario	0	22	45,8	10	45,5	0,841	
	1	19	39,6	9	40,9		
	2	5	10,4	1	4,5		
	3	2	4,2	2	9,1		
Trabajando	Si	6	12,5	0	0	0,085	6,88

en la actualidad	No	42	87,5	22	100	(0,37 – 127,8)
Quelantes de Fósforo	Si	19	39,6	8	36,4	1
	No	29	60,4	14	63,6	
Lista de medicación	Si	22	45,8	13	59,1	0,440
	No	26	54,2	9	40,9	
Estadio inicial de ERC	3	17	35,4	7	31,8	0,654
	4	30	62,5	14	63,6	
	5	1	2,1	1	4,5	
Niveles de Fósforo sérico en rango	Si	39	81,3	17	77,3	0,752
	No	9	18,8	5	22,7	
Niveles de Calcio corregido sérico en rango	Si	42	87,5	20	90,9	1
	No	6	12,5	2	9,1	

Según las características demográficas, no hubo ningún grupo de pacientes en el que hubiera mejor cumplimiento en la población con significación estadística, al final del estudio, según la encuesta de Morisky-Green, no obstante, sí estuvo cerca de la significación el hecho de ser menor de 70 años, además de trabajar en la actualidad, parámetro que está relacionado con el anterior.

Tabla 30. Características demográficas y parámetros de adherencia según adherencia al final del estudio. Variables cuantitativas.

Parámetro	Adherencia MG (n=48)		Media	DE	p
	No adherencia MG (n=22)				
Edad (años)	Adherente		70,83	14,62	0,137
	No adherente		75,64	11,16	
Peso (Kg)	Adherente		75,52	15,21	0,288

	No adherente	71,45	14,41	
Índice de Charlson	Adherente	5,98	1,19	0,435
	No adherente	6,41	2,20	
Seguimiento Nefrología (años)	Adherente	5,47	4,57	0,450
	No adherente	4,14	4,20	
Médicos responsables	Adherente	3,31	1,24	0,430
	No adherente	3,59	1,40	
Soporte Social*	Adherente	80,03	24,96	0,612
	No adherente	77,27	18,93	
Apoyo del personal sanitario*	Adherente	86,19	18,28	0,879
	No adherente	86,93	18,69	
Número de medicamentos	Adherente	9,94	2,78	0,789
	No adherente	9,68	2,55	
Número de tomas	Adherente	12,35	4,71	0,715
	No adherente	11,86	4,62	
Dosis de EPO**	Adherente	20,89	15,95	0,685
	No adherente	19,77	22,66	
Número de Quelantes de Fósforo	Adherente	0,42	0,54	0,696
	No adherente	0,36	0,49	
Tomas de Quelantes de Fósforo	Adherente	0,98	1,27	0,553
	No adherente	0,47	0,92	
% Quelantes de Fósforo	Adherente	6,09	9,02	0,708
	No adherente	6,99	9,94	
Coste tratamiento/mes (€)	Adherente	306,29	184,75	0,654
	No adherente	338,59	273,74	

* Extraído del valor crudo del cuestionario KDQoL-SF (con valores de 0 a 100)

** Expresada en microgramos de Darbepoetina alfa semanales

En cuanto a los resultados en calidad de vida relacionada con la salud en la población al finalizar el estudio, al clasificar a los pacientes como adherentes y no adherentes según la encuesta de Morisky-Green, se encontró que todos los valores resumen fueron superiores al finalizar el estudio sin ser estadísticamente significativos, aunque los aumentos en los valores del grupo de intervención fueron superiores, de hecho sí hubo significación estadística para los valores de SF-12 Rol Físico en este grupo, donde aumentaron en 2,81 puntos ($p=0,048^*$; IC95% 0,03 - 5,58), como muestra la Tabla 31.

Tabla 31. Calidad de vida en pacientes adherentes y no adherentes según Morisky-Green al finalizar el estudio.

Parámetro	Adherencia MG (n=48)		Media Basal	DE Basal	Media final	DE Final	p	Diferencia Media	IC95%
	No adherencia MG (n=22)								
SF-12 Físico	Adherente		36,32	12,42	39,13	10,41	0,048*	3,36	6,41 - 0,30
	No adherente		34,07	11,83	34,72	12,12	0,118	0,69	-3,48 - 2,1
SF-12 Mental	Adherente		52,20	9,48	54,15	8,56	0,726	2,34	-5,65 - 0,86
	No adherente		49,93	9,58	50,49	9,27	0,790	0,82	-4,11 - 2,47

En cuanto a los resultados finales de salud cuantificados en el estudio y medidos tras 12 meses de la intervención, los resultados clasificando a los pacientes como adherentes y no adherentes según el cuestionario de Morisky-Green, encontramos los siguientes resultados (tablas 32 y 33).

Tabla 32. Variables finales de salud en Pacientes adherentes según Morisky-Green. Variables Cualitativas.

Parámetro	Adherencia MG (n=48)	(%)	No adherencia	(%)	p
-----------	----------------------	-----	---------------	-----	---

				MG (n=22)		
Muerte	Si	1	2,1	3	13,6	0,089
	No	47	97,9	19	86,4	
Incapacidad	Si	0	0	4	18,2	0,008*
	No	48	100	18	81,8	
Fracturas	Si	0	0	3	13,6	0,028*
	No	48	100	19	86,4	
Eventos CV	Si	1	2,1	3	13,6	0,089
	No	47	97,9	19	86,4	
Aumento de estadio de la ER	Si	2	4,2	3	13,6	0,316
	No	46	95,8	19	86,4	
Estadio final de ERC	3	9	18,8	6	27,3	0,410
	4	32	66,7	9	40,9	
	5	5	12,5	4	22,7	
	5D	2	2,1	3	9,1	
Progresión a Diálisis	Si	2	4,2	3	13,6	0,316
	No	46	95,8	19	86,4	
Ingreso hospitalario	0	35	72,9	15	68,2	0,748
	1	10	20,8	5	22,7	
	2	2	4,2	2	9,1	
	3	1	2,1	0	0	

Tabla 33. Variables finales de salud en Pacientes adherentes según Morisky-Green. Variables Cuantitativas.

Parámetro	Adherencia MG (n=48)		Media	DE	p
	No adherencia MG (n=22)				
Creatinina Sérica	Adherente		3,44	1,42	0,316

	No adherente	3,88	2,24	
GFR	Adherente	21,86	9,80	0,931
	No adherente	21,62	11,05	
Índice de Charlson final	Adherente	6,06	1,99	0,450
	No adherente	6,50	2,33	
Ingresos hospitalarios	Adherente	0,35	0,69	0,751
	No adherente	0,41	0,67	

Se encontró la existencia de variaciones estadísticamente significativas del grupo de no adherentes, respecto al de adherentes, en cuanto a si el paciente quedó incapacitado al finalizar el estudio, y si el paciente tuvo fracturas clínicamente relevantes. En cuanto a pacientes fallecidos tras 12 meses de la intervención, hubo mayor número en el grupo de no adherentes, y lo mismo con los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares, no obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,089$ en ambos casos). En el resto de variables analizadas no se encontraron diferencias entre cumplidores y no cumplidores.

Se encontraron un total de 15 pacientes que mejoraron su adherencia en el periodo de estudio, según el cuestionario de Morisky-Green, 13 de ellos en el grupo de intervención de Atención Farmacéutica y 2 en el grupo control (Tabla 34).

Tabla 34. Pacientes con mejora de adherencia según Morisky-Green y grupo.

Morisky-Green	AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p	OR (IC 95%)
Adherencia	Mejora	13	36,1	2	0,0082*	8,48 * (1,74-41,36)
	No Mejora	23	63,9	30		88,2

En el grupo con intervención protocolizada del farmacéutico fue un 30,2% mayor la mejora de adherencia ($p=0,0082$; $OR=8,48$ IC95% 1,74 – 41,36).

Los resultados obtenidos con el cuestionario de Haynes-Sackett fueron también superiores para el grupo de intervención del farmacéutico en un 13,9% ($p=0,021$)

Tabla 35.

Tabla 35. Evolución de la adherencia de los pacientes según el cuestionario de Haynes-Sackett.

Haysnes-Sackett	AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p	
Adherencia	Mejora	5	13,9	0	0,021*	
	No Mejora	30	83,3	31		91,2
	Empeora	1	2,8	3		8,8

Con este cuestionario hubo 5 pacientes que mejoraron su adherencia según el método escogido, todos ellos en el grupo de intervención. Se encontraron 4 pacientes con peor adherencia al tratamiento farmacológico al final del estudio, respecto del inicio, 1 de ellos en el grupo de intervención y 3 en el grupo sin intervención del farmacéutico.

Según la valoración del entrevistador, hubo 13 pacientes que mejoraron su adherencia, 11 de ellos en el grupo de intervención, por lo que la diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,011$). Se encontró que un paciente empeoró su adherencia al final del estudio, respecto al inicio del mismo (Tabla 36).

Tabla 36. Evolución de la adherencia de los pacientes según la valoración del entrevistador.

Entrevistador	AF (n=36)	(%)	Estándar (n=34)	(%)	p	
Adherencia	Mejora	11	30,6	2	5,9	0,011*
	No Mejora	24	66,7	30	88,2	
	Emperora	1	2,8	2	5,9	

La evolución de la adherencia al tratamiento de los pacientes, según el método empleado para cuantificarla, se representa en las Figuras 3, 4 y 5.

Figura 3. Evolución de la adherencia según Morisky-Green.

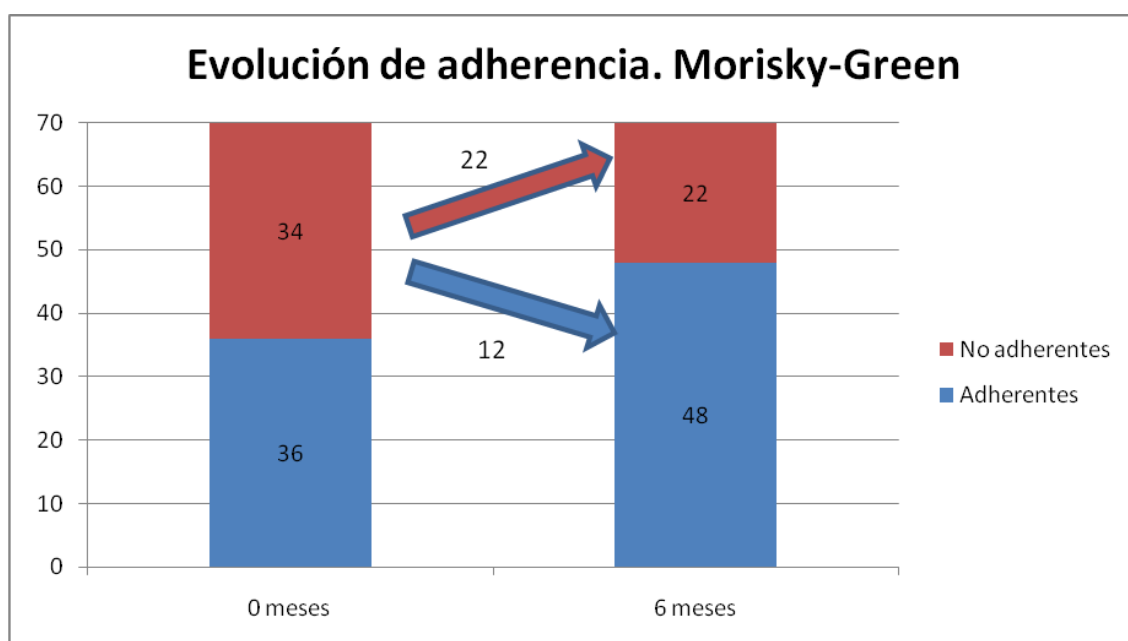


Figura 4. Evolución de la adherencia según Haynes-Sackett.

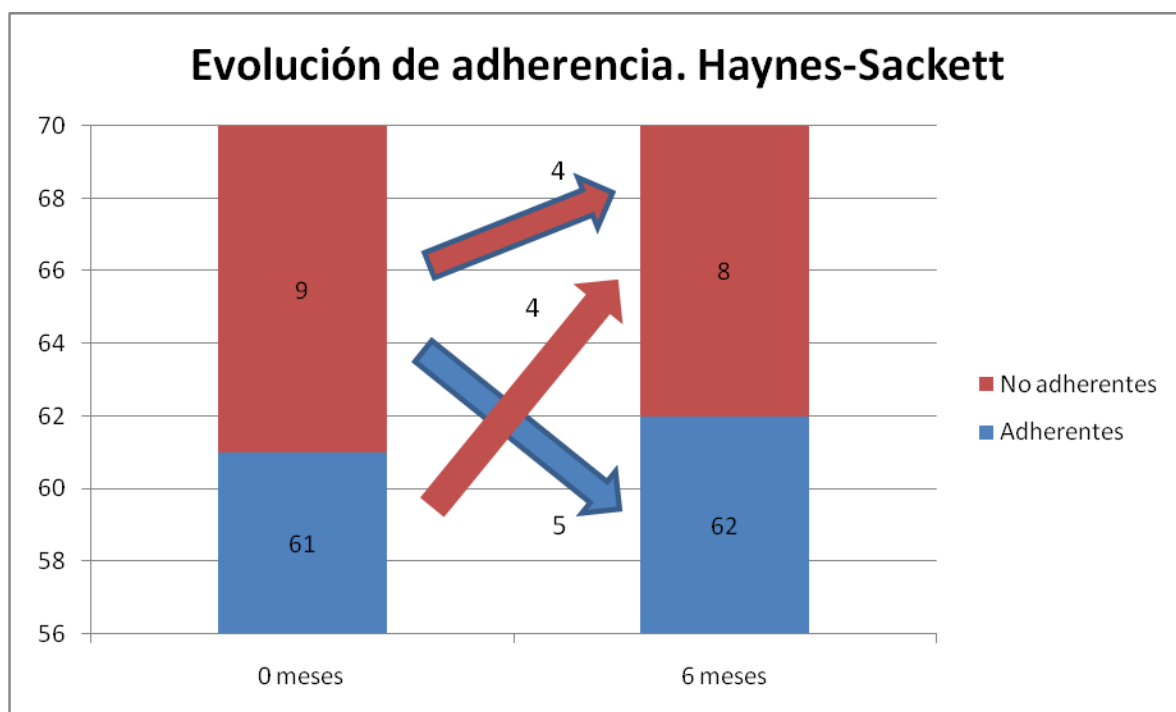
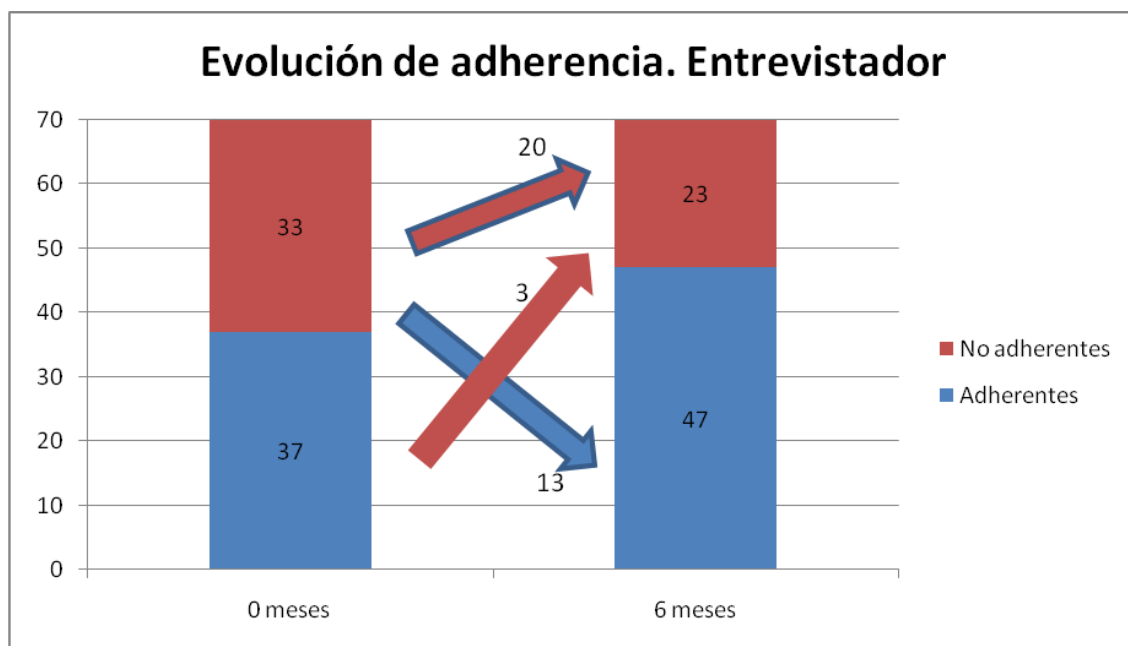


Figura 5. . Evolución de la adherencia según la valoración del entrevistador.



En cuanto a las características demográficas y los parámetros relacionados con el cumplimiento que se recogieron al comienzo del estudio, se clasificaron los pacientes que mejoraron su adherencia, según el cuestionario de Morisky-Green, frente a los que no mejoraron su adherencia. Los resultados se muestran en las tablas 37 y 38.

Tabla 37. Características demográficas y parámetros de adherencia en pacientes con mejora del cumplimiento. Variables Cualitativas.

Parámetro		Mejora adherencia MG (n=15)	(%)	No mejora adherencia MG (n=55)	(%)	p
Edad <70	Si	5	33,3	14	25,5	0,531
	No	10	66,7	41	74,5	
Sexo	Varones	9	60	33	60	1
	Mujeres	6	40	22	40	
Estudios	0	1	6,7	3	5,5	0,738
	1	9	60	33	60	
	2	1	6,7	9	16,4	
	3	1	6,7	2	3,6	
	4	3	20	8	14,5	
Idiomas	1	10	66,7	47	85,5	0,131
	2	3	20	6	10,9	
	3	2	13,3	1	1,8	
	4	0	0	1	1,8	
Estado civil	Soltero/Div.	1	6,7	9	16,4	0,498
	Casado/Par.	13	86,7	42	76,4	
	Viudedad	1	6,7	4	7,3	
Salario	0	4	26,7	28	50,9	0,184
	1	8	53,3	20	36,4	
	2	2	13,3	4	7,3	
	3	1	6,7	3	5,5	
Trabajando en la actualidad	Si	3	20	3	5,5	0,108
	No	12	80	52	94,5	
Quelantes de Fósforo	Si	4	26,7	23	41,8	0,376
	No	11	73,3	32	58,2	

Lista de medicación	Si	7	46,7	28	50,9	1
	No	8	53,3	27	49,1	
Estadio inicial de ERC	3	3	20	21	38,2	0,342
	4	12	80	32	58,2	
	5	0	0	2	3,6	
Niveles de Fósforo sérico en rango	Si	12	80	44	80	1
	No	3	20	11	20	
Niveles de Calcio corregido sérico en rango	Si	12	80	50	90,9	0,355
	No	3	20	5	9,1	

Tabla 38. Características demográficas y parámetros de adherencia en pacientes con mejora del cumplimiento. Variables cuantitativas.

Parámetro	No mejora de Adherencia MG (n=55)		Media	DE	p
	Mejora de Adherencia MG (n=15)				
Edad (años)	No mejora		72,51	14,09	0,840
	Mejora		71,73	12,8	
Peso (Kg)	No mejora		72,91	14,84	0,166
	Mejora		79,13	14,94	
Índice de Charlson	No mejora		6,24	1,95	0,372
	Mejora		5,67	2,19	
Seguimiento Nefrología (años)	No mejora		4,85	4,06	0,559
	Mejora		5,8	5,84	
Médicos responsables	No mejora		3,49	1,28	0,283
	Mejora		3,07	1,34	
Soporte Social*	No mejora		80,15	21,55	0,571
	Mejora		75,56	28,78	

Apoyo del personal sanitario*	No mejora	85,46	19,80	0,397
	Mejora	90	10,77	
Número de medicamentos	No mejora	10,07	2,59	0,252
	Mejora	9,07	3,01	
Número de tomas	No mejora	12,55	4,63	0,249
	Mejora	10,93	4,68	
Dosis de EPO**	No mejora	21,14	19,69	0,478
	Mejora	18,33	11,13	
Número de Quelantes de Fósforo	No mejora	0,44	0,54	0,267
	Mejora	0,27	0,46	
Tomas de Quelantes de Fósforo	No mejora	0,98	1,27	0,088
	Mejora	0,47	0,92	
% Quelantes de Fósforo	No mejora	70,4	9,62	0,194
	Mejora	39,2	7,54	

* Extraído del valor crudo del cuestionario KDQoL-SF (con valores de 0 a 100)

** Expresada en microgramos de Darbepoetina alfa semanales

No se demostró que ningún parámetro de los analizados tuviese relación con el aumento del cumplimiento terapéutico de forma estadísticamente significativa.

Respecto a los resultados finales de salud evaluados, al clasificar a los pacientes como con mejora en la adherencia o sin mejora en la adherencia, tampoco se encontraron resultados con significación estadística (Tablas 39 y 40).

Tabla 39. Resultados finales de salud en pacientes con mejora o no de la adherencia. Variables cualitativas.

Parámetro		Mejora adherencia MG (n=15)		No mejora adherencia MG (n=55)		p
			(%)		(%)	
Muerte	Si	1	6,7	3	5,5	1

	No	14	93,3	52	94,5	
Incapacidad	Si	0	0	4	7,3	0,571
	No	15	100	51	92,7	
Fracturas	Si	0	0	3	5,5	1
	No	15	100	52	94,5	
Eventos CV	Si	1	6,7	3	5,5	1
	No	14	93,3	52	94,5	
Cambio estadio de la ER	Si	3	20	15	27,3	0,744
	No	12	80	40	72,7	
Estadio final de ERC	3	3	20	12	21,8	0,866
	4	9	60	32	58,2	
	5	3	20	8	14,5	
	5D	0	0	3	5,5	
Progresión a Diálisis	Si	0	0	5	9,1	0,577
	No	15	100	50	90,9	
Ingreso hospitalario	0	10	66,7	40	72,7	0,530
	1	3	20,	12	21,8	
	2	2	13,3	2	3,6	
	3	0	0	1	1,8	

Tabla 40. Resultados finales de salud en pacientes con mejora o no de la adherencia. Variables cuantitativas.

Parámetro	No mejora de Adherencia MG (n=55)	Media	DE	p
	Mejora de Adherencia MG (n=15)			
Creatinina Sérica	No mejora	3,62	1,80	0,677
	Mejora	3,41	1,39	
GFR	No mejora	22,44	10,44	0,301

	Mejora	19,37	8,78	
Índice de Charlson final	No mejora	6,35	2,06	0,269
	Mejora	5,67	2,19	
Ingresos hospitalarios	No mejora	0,35	0,65	0,534
	Mejora	0,47	0,74	

La calidad de vida en los pacientes con mejora de la adherencia, según el cuestionario de Morisky-Green, no experimentó una mejoría estadísticamente significativa al final de estudio, respecto al inicio, en el análisis por datos emparejados. Nuevamente todos los grupos analizados tuvieron una mejora en la calidad de vida (Tabla 41).

Tabla 41. Evolución de la calidad de vida en pacientes con mejora y no de la adherencia según Morisky-Green.

Parámetro	No mejora de Adherencia MG (n=55)	Media Basal	DE Basal	Media final	DE Final	p
	Mejora de Adherencia MG (n=15)					
SF-12 Físico	No mejora	36,15	12,50	37,63	11,61	0,207
	Mejora	33,66	11,22	38,15	9,21	0,257
SF-12 Mental	No mejora	51,02	9,97	53,01	9,46	0,147
	Mejora	53,22	9,05	55,12	9,61	0,365

Al estudiar las correlaciones entre parámetros del tratamiento, sólo se encontró que hubo significación estadística entre el número de tomas de medicamentos y el hecho de tener quelantes de fósforo en el tratamiento, en el análisis de Spearman ($p < 0,001^*$).

Se midió la calidad de vida a los pacientes incluidos en el estudio al comienzo y a los 6 meses. Los resultados crudos del cuestionario KDQoI-SF al comienzo del estudio se muestran en la tabla 42.

Tabla 42. Puntuaciones basales de Calidad de Vida.

Parámetro	Media	DE	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Síntomas/Lista de problemas	78,13	14,65	32-100	67,61	79,77	90,7
Efecto de la ER	77,93	18,86	12-100	75	87,5	96,86
Carga de la ER	57,8	30,87	0-100	31,25	59,86	81,25
Situación laboral	43,67	28,0	0-100	50	50	50
Función cognitiva	18,95	23,17	0-93	0	6,67	33,33
Calidad de la interacción social	16,94	18,48	0-80	0	6,67	31,67
Sueño	67,11	22,16	10-100	50	70	85
Soporte social	79,17	23,13	0-100	66,67	83,33	100
Apoyo del personal sanitario	86,43	18,27	25-100	75	100	100
Salud total	56,33	21,06	0-100	40	50	70
Satisfacción del paciente	79,4	18,1	25-100	66,67	83,33	100
Función física	50,96	30,48	0-100	21,67	55	80
Rol físico	48,86	44,93	0-100	0	25	100
Dolor	61,5	29,5	0-100	42,5	67,5	100
Salud general	41,54	17,68	0-80	28,75	40	60

Bienestar emocional	71,31	21,86	24-100	52	76	88
Rol emocional	82,62	32,65	0-100	66,67	100	100
Función social	66,57	33,84	0-100	46,88	75	100
Energía/Fatiga	49,7	24,09	0-100	30	50	70
SF-12 Físico	36,7	11,29	17-60	27,38	39,76	46,15
SF-12 Mental	52,54	8,9	28-63	50,02	54,96	59,83

La distribución de estos parámetros crudos al inicio del estudio por grupos, según se asignaron los pacientes a intervención de AF o a tratamiento estándar, figura en la tabla 43.

Tabla 43. Distribución de parámetros crudos medidos de calidad de vida al inicio del estudio.

Parámetro	Grupo		Media	DE	p	Diferencia	IC95%
	AF (n=36)	Estándar (n=34)					
Síntomas/Lista de problemas	AF		81,25	12,51	0,067	6,41	-0.4 – 0,24
	Estándar		74,84	16,15			
Efecto de la ER	AF		75,98	18,78	0,064	9,12	
	Estándar		66,86	21,68			
Carga de la ER	AF		65,13	29,7	0,019*	17,15	2,90 – 31,41
	Estándar		47,98	30,02			
Situación laboral	AF		45,83	27,71	0,509		
	Estándar		41,37	28,52			
Función cognitiva	AF		12,59	18,57	0,017*	13,09	2,42 – 23,77
	Estándar		25,69	28,80			

Calidad de la interacción social	AF	14,93	15,87	0,022*	11,07	
	Estándar	26	23,19			
Sueño	AF	65,83	22,79	0,624		
	Estándar	68,46	21,73			
Soporte social	AF	77,31	25,56	,495		
	Estándar	81,13	20,44			
Apoyo del personal sanitario	AF	87,5	19,82	,617		
	Estándar	85,29	16,71			
Salud total	AF	57,22	16,67	0,719		
	Estándar	55,39	25,12			
Satisfacción del paciente	AF	79,63	18,73	0,916		
	Estándar	79,17	17,68			
Función física	AF	57,01	24,73	0,088	12,45	-2,07 – 26,96
	Estándar	44,56	34,8			
Rol físico	AF	56,25	44,47	0,158	15,22	-6,07 – 36,51
	Estándar	41,03	44,74			
Dolor	AF	64,17	27,79	0,440		
	Estándar	58,68	31,38			
Salud general	AF	43,06	19,02	0,465		
	Estándar	39,94	16,27			
Bienestar emocional	AF	72	23,29	0,789		
	Estándar	70,59	20,56			
Rol emocional	AF	87,04	29,04	0,247		
	Estándar	77,94	35,94			
Función social	AF	71,88	31,11	0,179		
	Estándar	60,96	36,12			
Energía/Fatiga	AF	54,31	22,96	0,100		
	Estándar	44,82	24,58			

SF-12 Físico	AF	36,68	11,37	0,458
	Estándar	34,49	13,1	
SF-12 Mental	AF	52,33	9,97	0,450
	Estándar	50,6	9,05	

Se encontraron diferencias en los valores crudos de las mediciones de calidad de vida entre los grupos de pacientes al comienzo del estudio. En concreto los resultados fueron mejores en el grupo de intervención, en el parámetro de Lista de Problemas en 6,41 puntos ($p=0,067$ IC95% -0,4 - 0,24), Efecto de la Enfermedad Renal en 9,12 puntos ($p=0,064$) en la Carga de la Enfermedad Renal en 17,15 puntos ($p=0,019^*$ IC95% 2,90 - 31,41), en la Función Física en 12,45 ($p=0,088$ IC95% -2,07 - 26,96) y en el Rol Físico en 15,22 puntos ($p=0,158$ IC95% -6,07 - 36,51).

En cambio los parámetros crudos de calidad de vida fueron superiores en el grupo de atención estándar para los valores de Función Cognitiva en 13,09 puntos ($p=0,017^*$ IC95% 2,42 - 23,77) y en Calidad de la Interacción social en 11,07 puntos ($p=0,022^*$).

Se evaluó la asociación entre la Calidad de Vida inicial en los pacientes y los niveles de Hemoglobina sérica al inicio del estudio. Se tomaron como cortes para los valores de Hemoglobina aquellos pacientes con un valor inferior o superior a 11 mg/dL, e inferior o superior a 13 mg/dL. Los resultados se muestran en la tabla 44.

Tabla 44. Asociación de valores de Calidad de Vida con parámetros de Hemoglobina sérica

Parámetro	n=70	Media Basal	DE Basal	p	Valor (IC95%)
SF-12	Hb<11 (n=28)	31,98	11,89	0,041*	6,06 (0,26 - 11,87)

Físico	Hb>11 (n=42)	38,04	11,93		
SF-12 Mental	Hb<11 (n=28)	49,62	9,82	0,189	
	Hb>11 (n=42)	52,73	9,19		
SF-12 Físico	Hb>13 (n=12)	41,98	10,35	0,036*	7,67 (0,55 - 14,80)
	Hb<13 (n=58)	34,30	12,22		
SF-12 Mental	Hb>13 (n=12)	52,57	9,05	0,660	
	Hb<13 (n=58)	51,27	9,66		

Hb: Hemoglobina sérica en mg/dL

Para los pacientes que al inicio del estudio tenían valores séricos de Hemoglobina inferiores a 11 mg/dL la calidad de vida encontrada, expresada en los valores resumen SF-12 Rol Físico y SF-12 Rol mental, fue significativamente inferior, desde el punto de vista estadístico, respecto a aquellos pacientes con valores de Hemoglobina sérica por encima de 11 mg/dL en 6,06 puntos del SF-12 Rol Físico ($p=0,041^*$ IC95% 0,26 - 11,87). Los pacientes con una Hemoglobina sérica por encima de 13 mg/dL al inicio del estudio, también tuvieron unos valores superiores de Calidad de Vida en la puntuación SF-12 Rol Físico, en 7,67 puntos ($p=0,036^*$ IC95% 0,55 - 14,80).

Cuando se analizó la Calidad de Vida reportada por el paciente respecto a los resultados finales de salud medidos en el estudio 12 meses después de la finalización (18 meses después de obtener el valor de calidad de vida), se observaron las siguientes variaciones (Tabla 45):

Tabla 45. Asociación calidad de vida inicial con resultados finales de salud.

Parámetro	n=70	Media Basal	DE Basal	p	Valor (IC95%)
SF-12	Diálisis (n=5)	32,98	15,51	0,708	2,84 (-21,89 -

Físico	No diálisis (n=65)	35,81	12,04		16,21)
SF-12 Mental	Diálisis (n=5)	50,39	11,23	0,829	1,18 (-14,95 - 12,58)
	No diálisis (n=65)	51,57	9,46		
SF-12 Físico	Cambio estadio ER (n=18)	38,16	13,66	0,350	
	No cambio (n=52)	34,74	11,67		
SF-12 Físico SF-12 Mental	Cambio estadio ER (n=18)	50,96	9,03	0,779	
	No cambio (n=52)	51,67	9,74		
SF-12 Físico	Muerte (n=4)	21,51	2,98	0,016*	14,96 (27,06 - 2,86)
	No muerte (n=66)	36,47	12,03		
SF-12 Mental	Muerte (n=4)	50,17	10,05	0,802	1,40 (-16,92 - 14,12)
	No muerte (n=66)	51,57	9,55		
SF-12 Físico	Incapacidad (n=4)	21,72	4,03	0,018*	14,74 (26,86 - 2,63)
	No incapacidad (n=66)	36,46	12,03		
SF-12 Mental	Incapacidad (n=4)	48,01	7,54	0,408	3,69 (-15,16 - 7,74)
	No incapacidad (n=66)	51,70	9,62		

Los pacientes que experimentaron peores resultados finales de salud (Diálisis, Muerte o Incapacidad) al finalizar el estudio, tenían valores de Calidad de Vida inferiores al comienzo del estudio, tanto para las puntuaciones de SF-12 Rol Físico como para las de SF-12 Rol Mental. No obstante, estas diferencias, fueron solamente significativas desde el punto de vista estadístico, para las puntuaciones de SF-12 Rol Físico en el caso de los pacientes que murieron antes de finalizar el estudio en 14,96 puntos ($p=0,016^*$ IC95% 27,06 - 2,86) y para los pacientes que quedaron incapacitados al final del estudio en 14,74 puntos ($p=0,018^*$ IC95% 26,86 - 2,63).

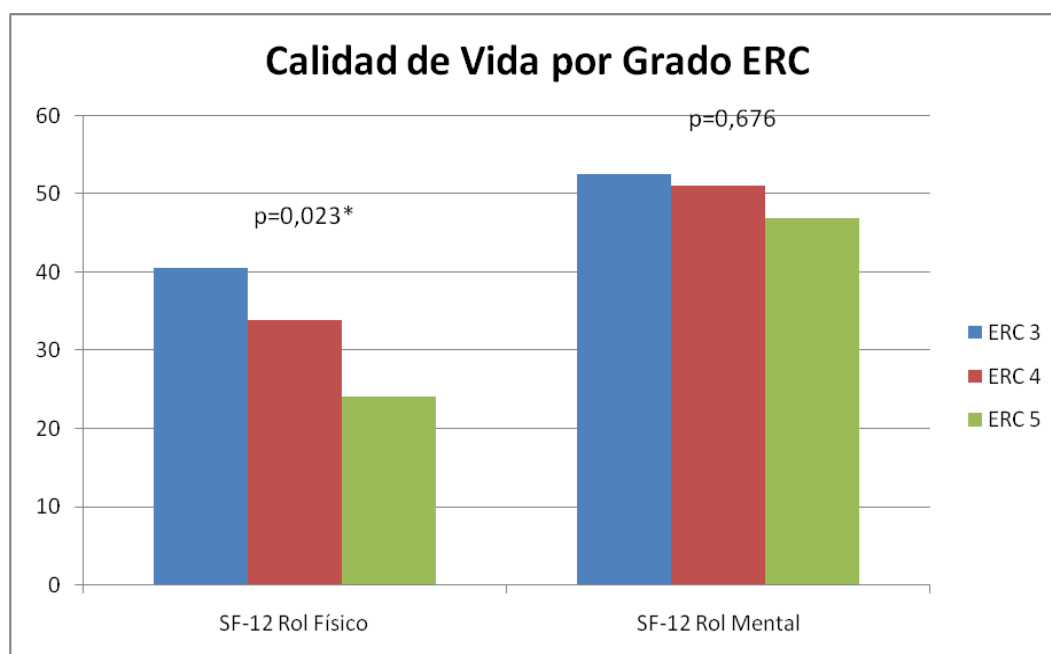
Se compararon las puntuaciones resumen de Calidades de Vida percibidas por el paciente al comienzo del estudio y se estratificaron por el grado de ERC inicial de los pacientes. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 46.

Tabla 46. Calidad de vida según el estadio de ERC (ANOVA)

Parámetro	n=70	Media Basal	Des. Stánd. Basal	p
SF-12 Físico	ERC 3 (n=24)	40,65	11,02	0,023*
	ERC 4 (n=44)	33,97	12,13	
	ERC 5 (n=2)	24,15	7,76	
SF-12 Mental	ERC 3 (n=24)	52,52	10,98	0,676
	ERC 4 (n=44)	51,13	8,88	
	ERC 5 (n=2)	46,97	0,14	

La Calidad de Vida, medida según el cuestionario KDQoL-SF, en las puntuaciones resumen SF-12 Rol Físico, fue mayor para pacientes en estadio de ERC 3, 40,65 puntos de promedio. Menor para los pacientes en ERC 4, media de 33,97 puntos, y las menores puntuaciones las obtuvieron los pacientes en ERC 5 al inicio del estudio, con un promedio de 24,15 puntos. Las diferencias encontradas entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($p=0,023^*$) según el test ANOVA. El resumen de las puntuaciones se puede ver en el Figura 6.

Figura 6. Puntuaciones de Calidad de Vida según Grado de ERC.



Se evaluaron parámetros del MOM respecto para comprobar si hubo relación con los valores de Hemoglobina sérica o con las dosis de Eritropoyetina. Se tuvieron en cuenta marcadores sistémicos de inflamación para poder relacionarlos con valores de Hemoglobina. Los principales resultados obtenidos se muestran en las tablas 47, 48, 49 y 50.

Tabla 47. Valores de Hb y parámetros del MOM. Variables cualitativas.

Parámetro		Hb<11 (n=28)	(%)	Hb>11 (n=42)	(%)	p
Fósforo sérico en rango	Si	22	39,3	34	60,7	1
	No	6	42,9	8	57,1	
Calcio sérico en rango	Si	22	35,5	40	64,5	0,048*
	No	6	75	2	25	

Hb: Hemoglobina sérica en mg/dL

Tabla 48. Valores de Hb y parámetros del MOM. Variables cualitativas.

Parámetro	Hb>13	(%)	Hb<13	(%)	p
-----------	-------	-----	-------	-----	---

		(n=12)		(n=58)		
Fósforo sérico en rango	Si	10	17,9	46	82,1	1
	No	2	14,3	12	85,7	
Calcio sérico en rango	Si	11	17,7	51	82,3	1
	No	1	12,5	7	87,5	

Hb: Hemoglobina sérica en mg/dL

Tabla 49. Valores de Hb y parámetros de MOM. Variables cuantitativas.

Parámetro	n=70	Media	DE	p	Diferencia	IC95%
PTH	Hb<11 (n=28)	205,79	166,52	0,029*	116,95	221,67 - 12,19
	Hb>11 (n=42)	322,72	272,16			
PCR	Hb<11 (n=28)	0,73	0,92	0,533		
	Hb>11 (n=42)	0,91	1,41			
Leucocitos	Hb<11 (n=28)	12642,86	27992,08	0,179		
	Hb>11 (n=42)	6776,19	1883,15			
Ferritina sérica	Hb<11 (n=28)	260,52	209,36	0,333		
	Hb>11 (n=42)	211,34	201,66			
FA	Hb<11 (n=28)	104,86	49,52	0,798		
	Hb>11 (n=42)	101,85	45,08			
Dosis EPO	Hb<11 (n=28)	26,79	15,17	0,013*	10,42	2,24 - 18,59
	Hb>11 (n=42)	16,37	18,95			

Hb: Hemoglobina sérica en mg/dL

Tabla 50. Valores de Hb y parámetros de MOM. Variables cuantitativas.

Parámetro	n=70	Media	DE	p	Diferencia	IC95%
PTH	Hb>13 (n=12)	425,78	388,19	0,017*	180,83	33,41 - 328,25
	Hb<13 (n=58)	244,96	188,84			

PCR	Hb>13 (n=12)	0,42	0,32	0,014*	-0,50	-0,89 - -0,11
	Hb<13 (n=58)	0,92	1,33			
Leucocitos	Hb>13 (n=12)	6533,33	1313,10	0,233		
	Hb<13 (n=58)	9658,62	19540,13			
Ferritina sérica	Hb>13 (n=12)	177,47	297,37	0,481		
	Hb<13 (n=58)	242,09	181,48			
FA	Hb>13 (n=12)	113,83	49,62	0,416		
	Hb<13 (n=58)	100,82	46,06			
Dosis EPO**	Hb>13 (n=12)	11,67	18,51	0,063	10,70	-23,09 - 1,68
	Hb<13 (n=58)	22,37	17,70			

Hb: Hemoglobina sérica en mg/dL; PTH: Hormona Paratiroidea intacta en suero pg/dL; PCR: Proteína C Reactiva mg/dL; FA: Fosfatasa alcalina UI/L. ** Expresada en microgramos de Darbeopetina alfa semanales

Al analizar los valores de fósforo y calcio sérico se encontró que la proporción de pacientes con el calcio sérico en rango fue mayor entre los que tenían una Hemoglobina inferior a 11 mg/dL ($p=0,048^*$). Respecto a los valores de Fósforo sérico y en los pacientes con una hemoglobina superior a 13 al inicio del estudio no se encontraron diferencias reseñables.

Por otra parte, las dosis de EPO, medidas como mcg de Darbeopetina alfa semanales, fueron mayores en pacientes con una hemoglobina menor de 11 mg/dL, con una diferencia media de 10,43 microgramos ($p=0,013^*$ IC95% 2,24 - 18,59) y menores para los pacientes con una Hemoglobina mayor de 13 mg/dL, aunque de manera no significativa desde el punto de vista estadístico ($p=0,063$).

En los pacientes con Hemoglobina menor de 11 mg/dL los valores séricos de PTHi fueron inferiores en 116,95 U/L de media, a los encontrados en pacientes con cifras de Hemoglobina superiores a 11 mg/dL ($p=0,029^*$ IC95% 221,67 - 12,19) y superiores

en 180,83 U/L en pacientes con Hb mayor de 13 mg/dL respecto a los pacientes con Hb inferior a ese valor ($p=0,017^*$ IC95% 33,41 - 328,25). Además, entre los pacientes con Hemoglobina sérica mayor de 13 mg/dL, los niveles de PCR fueron inferiores a los de pacientes con Hemoglobina menor de 13 mg/dL (0,42 frente a 0,92 mg/dL con $p=0,014^*$ IC95% -0,89 - -0,11).

No hubo correlación entre los valores de PTH y los de PCR (Coeficiente de correlación de Spearman $p=0,201$) ni de las Dosis de EPO empleadas con ninguno de los demás parámetros analizados.

Los diagramas de dispersión de los valores de Hb sérica frente a los de PTHi se muestran en las figuras 7 y 8.

Figura 7. Diagrama de dispersión de Hb y PTHi al inicio del estudio.

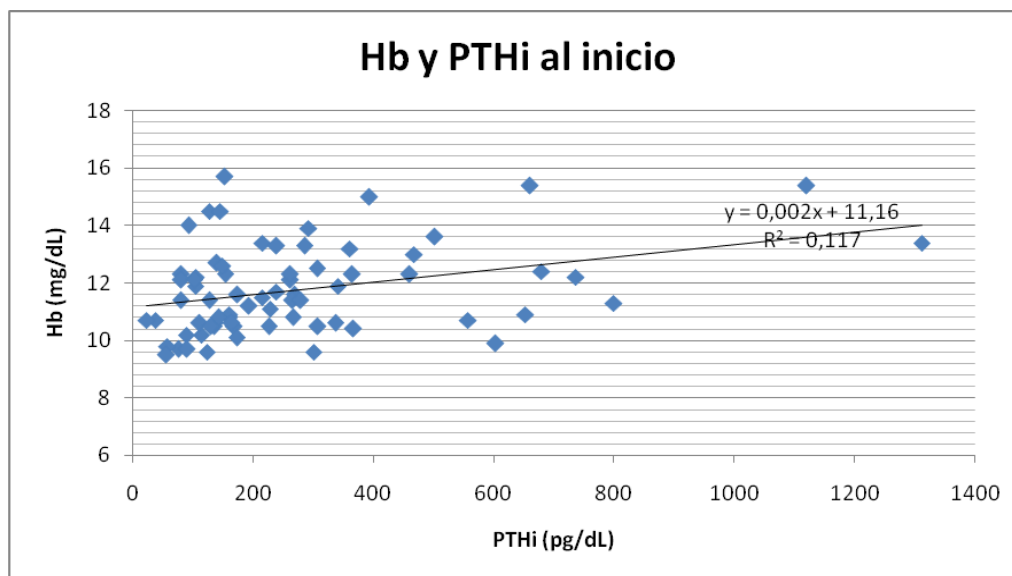
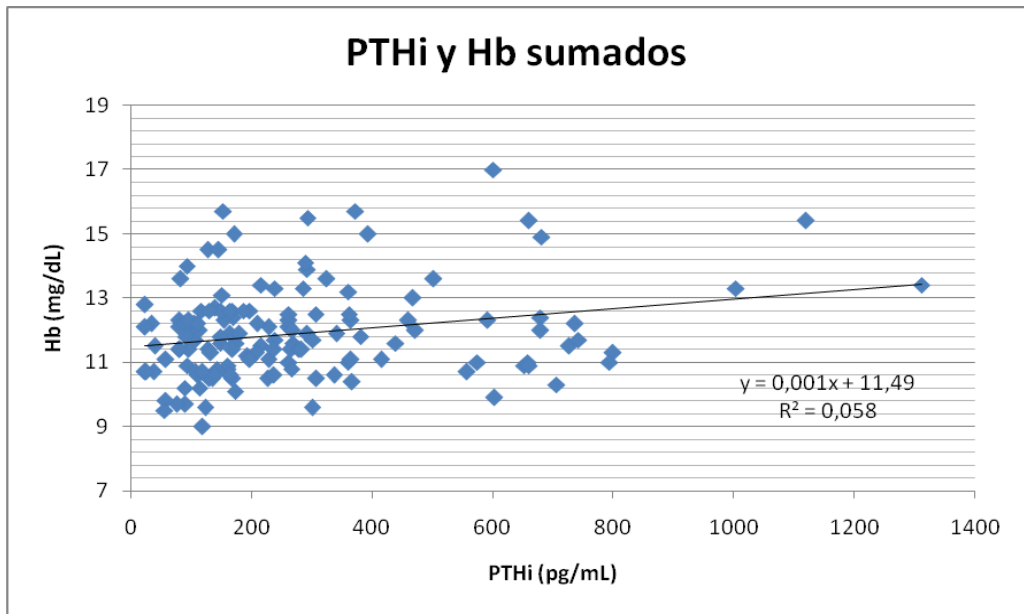
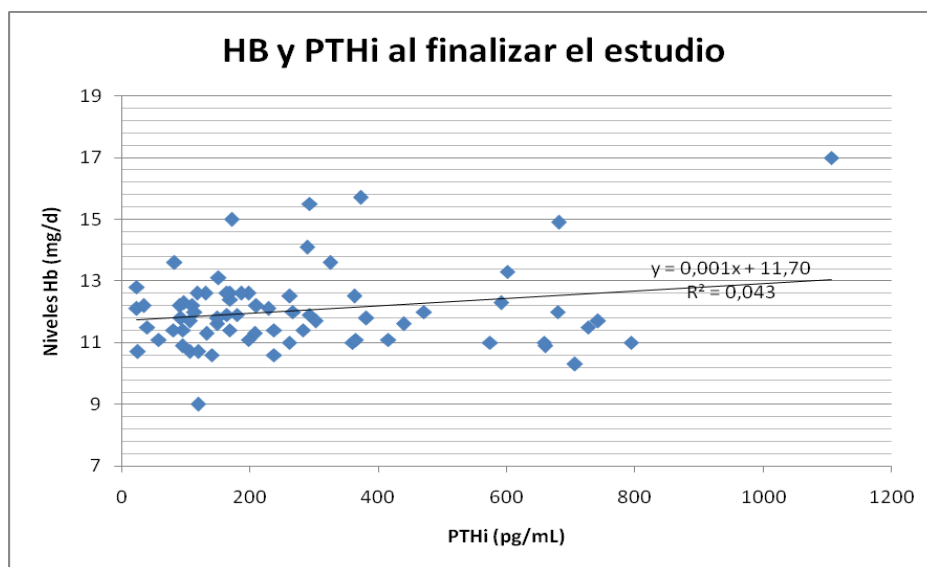


Figura 8. Diagrama de dispersión de Hb y PTHi al finalizar el estudio.



Sumando los resultados de los mismos pacientes al inicio del estudio y al finalizar, como si fueran una sola población, se obtiene un tercer diagrama de dispersión que se muestra en la figura 9.

Figura 9. Diagrama de dispersión de los datos combinados de Hb y PTH de los pacientes al inicio y al finalizar el estudio.



En los tres casos se observa una relación positiva, $r^2 > 0$. La correlación es más fuerte con los datos al inicio del estudio ($r^2 = 0,117$) que al final del estudio ($r^2 = 0,043$).

Discusión

Un total de 70 pacientes terminaron el estudio, aleatorizados a un grupo control o a un grupo de intervención protocolizada de AF. Se registraron los parámetros analíticos previstos y se determinó la adherencia terapéutica y la CVRS mediante cuestionarios, observándose un aumento en la adherencia terapéutica en los pacientes asignados al grupo de intervención.

1. Reclutamiento

En la fase de inclusión de nuevos pacientes no se logró alcanzar el número previsto de sujetos para el estudio. De un total de 140 previstos, se reclutaron 119. Una limitación estructural reside en el hecho de tratarse de un estudio de un solo centro, a lo que hay que añadir un porcentaje de pérdida de seguimiento previsto irreal, ya que las pérdidas estimadas fueron del 15%, basadas en estudios realizados con pacientes en ERT en diálisis (Chiu 2009). La población de pacientes en diálisis necesita acudir al centro varias veces por semana (Bayoumi 2013), mientras que la población del estudio necesita acudir al centro por lo menos una vez cada tres meses, para la monitorización de niveles de Hb. La dispensación de los FEE que se realiza en el Servicio de Farmacia, sucede en general con periodicidad mensual, pero no es necesario que sea el propio paciente en el que acuda a retirar su medicación, si no que puede ser un familiar u otra persona autorizada la que realice esta tarea, con lo que no se dispone del paciente para la realización del seguimiento del estudio. Además, en el control trimestral de los niveles de Hb el paciente tiene la opción de realizarse la analítica de manera

ambulatoria y, si no hay un cambio en la dosis de EPO, no tiene por qué acudir al hospital. Lo que se suma como factor a la pérdida de seguimiento, ya que el estudio tenía una duración de seis meses necesitando la presencia del paciente.

El número de pacientes fue inferior al no estimarse en la posible población de pacientes los no candidatos. Aquellos que, por su situación al comienzo del estudio, requerían de la ayuda de un cuidador para la toma de medicación, o bien estaban institucionalizados. Estos factores que alterarían el cumplimiento reflejado por el propio paciente, ya que sólo se contemplaron este tipo de métodos para la medición del mismo.

En otros estudios, el porcentaje de pacientes que decidió participar ha sido muy bajo en proporción a los pacientes candidatos (56,4% en Sánchez y cols. 2010), mientras que las pérdidas de seguimiento han resultado menos cuantiosas. Mientras que en nuestro estudio, aunque fueron muchos los pacientes incluidos, de entorno al 94% de los candidatos, hubo unas pérdidas notables, de entorno al 35%. Las pérdidas de seguimiento fueron similares en ambos grupos.

2. Adherencia

2. a. Factores que influyen en el cumplimiento terapéutico

En cuanto a las variables recogidas que podían influir en la adherencia terapéutica, los grupos estaban bien balanceados. Para su análisis han sido clasificadas como variables sociodemográficas, variables clínicas y variables psicosociales.

2. a. i Variables sociodemográficas:

La edad es un factor clave que ha sido ampliamente estudiado (Karamanidou 2008, Schmid 2009). Se encontró que la población de estudio resultó de una edad muy avanzada. En ambos grupos de estudio la proporción de pacientes mayor de 70 años fue elevada. En este grupo de pacientes además, las barreras para adherencia al tratamiento son mayores y en algunos casos diferentes a las de poblaciones más jóvenes (Rifkin 2010). Pero teniendo en cuenta la uniformidad de la población estudiada en este aspecto, es difícil que se encuentren diferencias en el cumplimiento. Acorde con este aspecto, la proporción de pacientes en activo como trabajadores fue reducida.

En cuanto al género, aunque son muchos los estudios que recogen esta característica de la población, no se ha demostrado que sea una variable a tener en cuenta en la patología y la población que nos ocupa (Karamanidou 2008).

El nivel de educación formal de los pacientes es otro parámetro clásico a la hora de evaluar el cumplimiento terapéutico. Son muchos los estudios que lo recogen, y en algunos de ellos se han encontrado diferencias significativas según el mismo (Karamanidou 2008, Magacho, 2011, Raymond 2011).

Se recogió en Índice de Charlson como indicador de la complejidad del paciente, al tener en cuenta las comorbilidades significativas. Este índice se ha utilizado de esta manera en otros estudios (Chiu 2009). No obstante, aunque se recogieron individualmente las comorbilidades, no se hizo un análisis para poder ser controladas en la comparación de los grupos de estudio, lo que puede suponer una limitación relativa.

Otros de los motivos más ampliamente estudiados han sido el del estado civil y de convivencia de los pacientes, y el del nivel de ingresos (Karamanidou 2009, Magacho 2011), que también fueron reflejados. La etnia de procedencia de los pacientes, así como la barrera idiomática, han sido recurrentes a la hora de establecer impedimentos para el cumplimiento. En nuestro estudio se han tenido en cuenta *a priori*, aunque no obstante, todos los pacientes incluidos fueron hispanoparlantes nativos, por lo que estos datos no han tenido efecto.

2. a. ii Variables clínicas:

La mayoría de los estudios sobre adherencia terapéutica se han centrado en cuantificarla en pacientes en Hemodiálisis (Magacho 2011). Un factor ampliamente medido es el de tiempo que lleva el paciente en diálisis, factor que ha tenido un efecto positivo sobre la adherencia (Chiu 2009). Este efecto positivo se ha pensado que pudiera estar relacionado con lo familiarizado que el paciente pudiera estar con su tratamiento, con lo que se ganaría conciencia sobre la importancia de seguirlo

correctamente con el tiempo. Para nuestro estudio se ha intentado extrapolar este efecto del tiempo en diálisis con el tiempo que el paciente está en seguimiento por parte del Servicio de nefrología, ya que un mismo paciente ha podido estar en seguimiento por parte de varios nefrólogos a lo largo de unos pocos años, hasta llegar a la consulta de ERCA, de donde procedían la mayoría de pacientes de nuestro estudio.

En este sentido, también se tuvo en cuenta el estadio inicial de la ERC, donde además se podría cotejar la percepción de enfermedad que estos pacientes tienen, aunque bien es verdad que en nuestra muestra la mayoría de los pacientes estaban tratados con EPO. Por lo tanto, la percepción de la enfermedad sería mayor que en los que no lo estaban.

Uno de los factores más importantes en la adherencia terapéutica es el número de medicamentos. Éste se completa con el número de tomas para dar además una orientación sobre la complejidad del mismo. En nuestro estudio el número de medicamentos ha sido de una media de 9,86 (2,69 DE). Esta cifra está en sintonía con las halladas en estudios similares (Sánchez 2010 y Magacho 2011). En cuanto al número de tomas, $12,2 \pm 4,65$, también se dibuja un escenario en el que se comprende que el seguimiento del tratamiento se vuelva complejo, ya que parece lógico que sea difícil recordar todos los medicamentos que se toman. Es una población nuevamente muy uniforme a este respecto, lo que nos lleva a pensar que no se encontraron diferencias en el cumplimiento según el número de medicamentos por ello.

Los quelantes de fósforo en los pacientes en prediálisis, no tienen una representación tan grande como en la de pacientes en diálisis, donde llegan a suponer hasta el 50% de los medicamentos que se toman (Chiu 2009), mientras que en los pacientes del estudio el 61,4% estaban en tratamiento con quelantes de fósforo, pero en general, estos fármacos supusieron el 6% de los medicamentos. Sí que encontramos que hubo una asociación positiva acerca de la cantidad de medicamentos y tomas debido a aquellos pacientes que tomaban quelantes de fósforo, aunque para estos, tampoco se encontró una relación significativa. En pacientes en hemodiálisis se ha llegado incluso a encontrar un nexo entre la carga de medicamentos y en particular de los quelantes de fósforo con la calidad de vida de los pacientes (Chiu 2009).

Algunos autores que han estudiado la adherencia en pacientes en hemodiálisis han tenido en cuenta factores como los niveles de fósforo sérico y de calcio sérico, dando por cumplidores aquellos pacientes que los tenían en el rango deseado. Esto ha sido tenido en cuenta, pero con la limitación de que los quelantes de fósforo no eran necesarios en gran parte de la población, muchos tenían sales de calcio en el tratamiento, y que estos parámetros se pueden ver influidos por otros, como la adhesión a la dieta (Chiu 2009).

Otro factor importante, que ha demostrado tener una asociación negativa con la adherencia terapéutica, es el número de médicos responsables del tratamiento, que se ha asociado además con el número de medicamentos (Alonso 2006).

2. a. iii Variables psicosociales:

Se tuvieron en cuenta dos variables recogidas dentro del cuestionario KDQoL-SF, las de Soporte social y de Apoyo del personal sanitario. La primera cuestiona al paciente acerca del tiempo que dispone para estar con su familia y amigos y sobre el apoyo que recibe de sus familiares y amigos. La segunda pregunta sobre el trato que el paciente percibe por parte del personal sanitario que le atiende, hacia él como persona, y sobre el apoyo que le brinda el personal sanitario para hacer frente a su enfermedad del riñón.

Otros factores que hemos considerado que podían afectar al cumplimiento han sido los relacionados con el conocimiento del tratamiento. Se encuestó por ello a los pacientes para comprobar si tenían un listado de medicamentos que tomaban en el momento.

2. b. Medición de la adherencia

No existe un patrón de oro para medir la adherencia al tratamiento. De hecho, una de las principales limitaciones para conocer la adherencia de una población concreta es disponer de un método adecuado y contrastado, que sea ampliamente utilizado, para poder establecer comparaciones. Al no poder realizar comparaciones entre estos estudios por la diversidad de métodos empleados, se limita en gran manera conocer la prevalencia de motivos para el no cumplimiento, y poder actuar sobre ellos (Karamanidou 2008).

El cumplimiento observado según los métodos escogidos, dentro de los reportados por el paciente, los cuestionarios de Morisky-Green y Haynes-Sackett, fue de un 50% y de un 87,1% respectivamente. Según la valoración del encuestador fue del 52,9%. La amplia diferencia encontrada entre los dos cuestionarios ha sido reflejada por otros investigadores (Sánchez 2010), pero en global, entra dentro de la variabilidad encontrada en los estudios de adherencia a pacientes con ERC (Karamanidou 2008, Schmid 2009).

En el grupo de intervención de AF se encontró por ambos cuestionarios que existía una menor proporción de pacientes cumplidores, en el caso de Morisky-Green de 41,7 frente a 58,8% y en el caso de Haynes-Sackett de 83,3 frente a 91,2%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero sí pudieron favorecer el mayor aumento relativo en pacientes que se volvieron cumplidores al finalizar el estudio. El hecho de que ambos cuestionarios observasen este hecho da mayor robustez a la medida, al igual que el hecho de que la percepción del encuestador no fuese esa, ya que encontró un 50% de cumplidores en el grupo de intervención y un 55,9% en el grupo control, cifra más similar.

Para el análisis de la influencia de los parámetros registrados sobre el cumplimiento sólo se tuvo en cuenta el cuestionario de Morisky-Green ya que la encuesta de Haynes-Sackett presenta mayor especificidad, y resulta más útil en pacientes con buena adherencia (Rigueira 2001), y el de Morisky-Green ha sido más ampliamente utilizado en nuestro entorno (Alonso 2006), y recoge mejor motivos de no cumplimiento, y no solamente el hecho del no cumplimiento en sí.

Ninguno de los parámetros analizados tuvo una importancia relativa alta, ni tuvo un resultado que fuese significativo desde el punto de vista estadístico. Los factores por los que, en general, no se observaron diferencias pudieron ser: Tamaño de la población insuficiente, uniformidad de la población estudiada, invalidez del parámetro estudiado.

Tamaño de la población insuficiente: Ya se ha resaltado que hubo problemas a la hora de la inclusión de pacientes para el estudio, y problemas con la pérdida de seguimiento de pacientes. Con una mayor muestra se podrían haber obtenido diferentes resultados.

Uniformidad de la población: En general se trata de pacientes muy añosos, con poca variación (72,34 años de media, y DE de 13,73). El percentil 25 de la población para la edad se situó en 68,75 años. Eso explica que no pueda haber tampoco mucha diferencia separando los grupos en mayores de 70 años y menores, e invalida resultados con menores de 65 años, ya que prácticamente no había pacientes de estas edades (10 pacientes de 70 reclutados). En cuanto al número de médicos responsables, las comorbilidades de los pacientes y el número de medicamentos y de tomas, nos hace pensar en un grupo bastante uniforme, y que por tanto sea más difícil encontrar diferencias.

Invalidez del parámetro estudiado: Se ha comentado el caso de los quelantes de fósforo y los niveles séricos de iones, de años en seguimiento por parte del nefrólogo, el género y los idiomas a la hora de influir en la adherencia de pacientes con ERC no se

encontraban en diálisis, por la extrapolación de estudios realizados en pacientes en diálisis.

Respecto al cumplimiento terapéutico y la calidad de vida, la hallada en los pacientes adherentes según el método de Morisky-Green fue superior en cuanto a su puntuación de resumen de SF-12 Rol físico. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, y requeriría un análisis pormenorizado de los componentes de esta escala para explicar como el hecho de que un paciente cumpla con su tratamiento puede influir en la CVRS.

2. c. Intervención para mejorar la adherencia terapéutica

Ya que el incumplimiento terapéutico es de origen múltiple, la combinación de intervenciones para mejorar la adherencia es la estrategia más adecuada para actuar sobre él (OMS 2004). El cuestionario de Morisky-Green inquiriere al paciente acerca de cuatro motivos para no presentar adherencia terapéutica:

Olvido de la toma de medicamentos: Hay que distinguir en este punto que el motivo puede ser por poca capacidad para recordar la toma de medicación, como en el caso de pacientes ancianos, en cuyo caso pueden ser de utilidad métodos de recuerdo como listas o pastilleros; O puede tratarse de pacientes en general más jóvenes con pocas rutinas asentadas, de manera que en festivos o fines de semana se olvide tomar la medicación.

Variación o adecuación de los horarios en la toma de medicación: Esta también puede ser por el olvido en la toma de medicación, y que se subsane cuando en el momento de recordarla, lo que con algunos medicamentos puede llevar incluso a la pérdida de la eficacia; O sencillamente se pueden haber adaptado los horarios prescritos por el médico para así hacerlos más cómodos. El factor que más influye en este motivo y en el anterior es la complejidad del tratamiento.

Abandono de la terapia por poca percepción de la propia enfermedad: Muy común entre las enfermedades crónicas en las que el paciente no tiene signos o síntomas que controle con la toma de medicación (OMS 2004). Esto puede llevar a los pacientes a la creencia de que sólo se debe seguir un tratamiento cuando se produzca un detrimento palpable de la salud, que desaparezca con la medicación. Otras veces los pacientes pueden aludir a que hay medicamentos más importantes que otros en su enfermedad, y que sólo tienen que atender de forma precisa a la toma de medicación de estos.

Efectos de la medicación deletéreos en la salud del paciente: Las reacciones adversas a medicamentos han sido motivo frecuente de abandono de terapias, sobre todo al inicio del tratamiento (Sotoca 2006).

Las estrategias elegidas para mejorar la adherencia de los pacientes han sido la de educación e información al paciente respecto al tratamiento que su o sus médicos le han prescrito, y la de la mejora de comunicación con el paciente. La primera se llevó a cabo con una información protocolizada (Anexo X) y la segunda a través de escucha activa en una consulta con el paciente y sus familiares o cuidadores, en la que se

atendió de forma individual a los pacientes, y en sintonía con la consulta de enfermería que siguió teniendo lugar.

2. d. Mejora de la adherencia

La adherencia final encontrada fue superior a los seis meses de estudio, cuantificada por los dos cuestionarios, además de por la percepción del entrevistador, en el grupo de intervención, mientras que permaneció de manera similar al inicio en el grupo de control. Este aumento, fue asociado a un incremento significativo de la CV, medido como la puntuación resumen SF-12 Rol físico en los pacientes del grupo de intervención.

Durante el periodo de estudio de seis meses, hubo más pacientes que mejoraron su adherencia, medida según los dos cuestionarios empleados, en el grupo de intervención. Esta mejora fue estadísticamente significativa.

Se analizaron de nuevo los parámetros que pudieran tener influencia en la adherencia, para ver si tuvieron algún papel en la mejora de la misma. Tan solo se pudo objetivar que la edad y el hecho de encontrarse trabajando en la actualidad fueron factores que pudieron influir. Estos dos además, tienen relación entre sí, ya que no había en la población de estudio pacientes de más de 65 años activos laboralmente. Ya se ha comentado con anterioridad, que algunos de los parámetros seleccionados no eran demasiado adecuados.

Como hecho significativo, se constató que al finalizar el estudio, los pacientes adherentes según el cuestionario de Morisky-Green, tuvieron un aumento significativamente mayor en la calidad de vida que los no adherentes, independientemente de encontrarse en el grupo de intervención o en el grupo control, medido como el valor SF-12 de la KDQoL-SF. El aumento se produjo en las dos puntuaciones resumen y en ambos grupos, aunque no de manera significativa. Esto pudo deberse a que el hecho de la medición de la adherencia y de CV, aun sin intervención alguna del farmacéutico, tuviese un efecto sobre esta variable, lo que nos indica, como más o menos era de esperar, que el control de los pacientes es válido pero no absolutamente neutro, ya que en algo se difiere de la práctica habitual.

2. e. Resultados finales de salud

Para medir el impacto de cualquier intervención, y por supuesto en las que se realizan en el ámbito de la salud, es necesario disponer de variables finales adecuadas. Estas dan más consistencia a los resultados de los estudios. En su lugar se pueden emplear variables subrogadas que tengan una estrecha relación con las finales, estas pueden ser tan simples como valores de laboratorio, o más complejas como la presencia de una determinada condición patológica. En el caso de la ERC se ha planteado un modelo de evidencia en el que, partiendo de variables subrogadas sencillas, como son los valores séricos de PTHi, Calcio, Fósforo y formas de Vitamina D, podemos llegar a extrapolar enfermedad ósea o vascular, de aquí llegar a eventos clínicos significativos como fracturas y eventos cardiovasculares. Estos, en última instancia, sí se han relacionado con las variables finales de discapacidad, disminución en la CV, aumento

de las hospitalizaciones y muerte (KDIGO 2009). En la Figura 10 se recoge un gráfico explicativo, directamente extraído de las guías KDIGO.

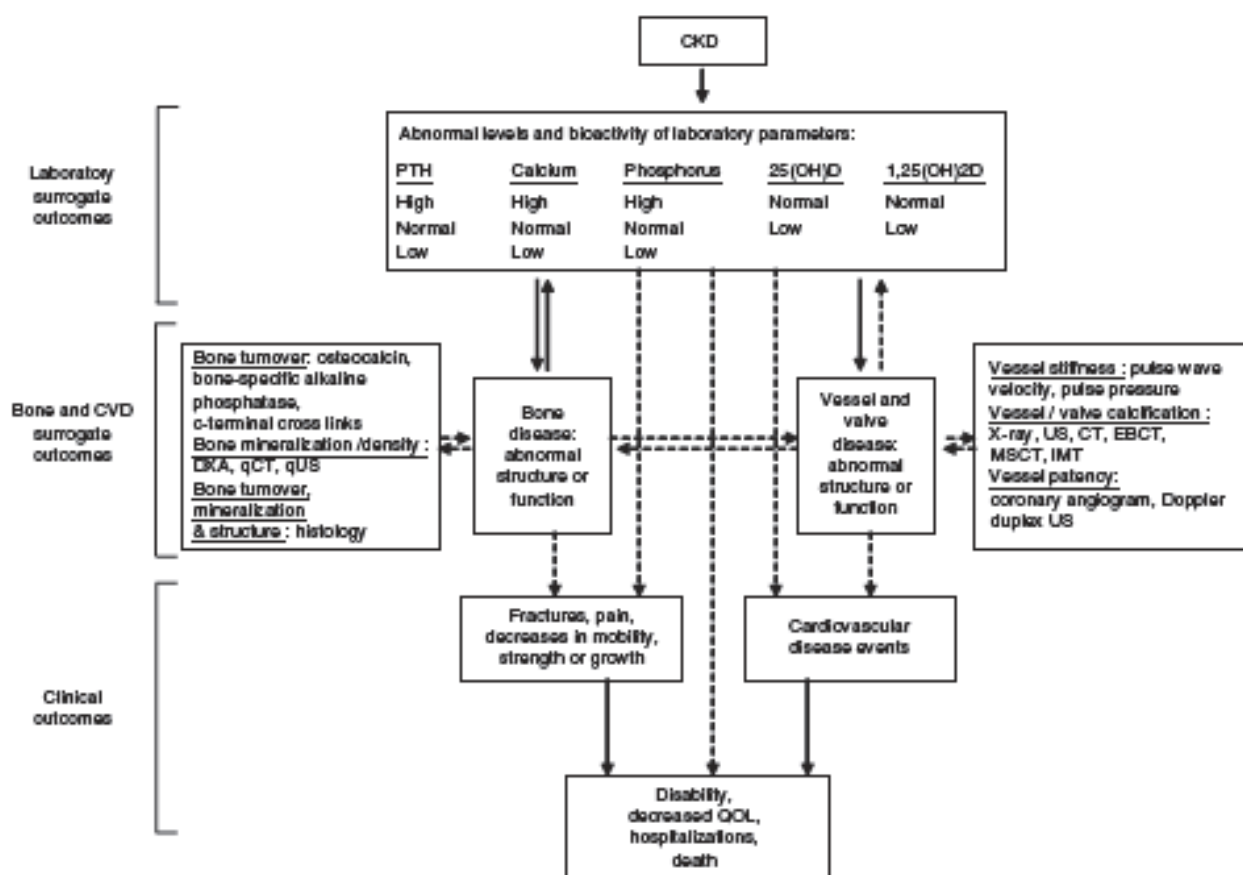


Figura 10. Relación de parámetros con variables finales en ERC. De KDIGO 2009

Es por ello que en el estudio se escogieron estas últimas para medir los resultados de salud de la intervención del farmacéutico. Así además, esta intervención puede actuar no sólo en la adherencia al tratamiento, si no de manera última en la salud de la población diana. Se tomó además de estas el paso de la ERC de un estadio al siguiente, y el paso del paciente a terapia renal sustitutiva.

Existe alguna limitación a la hora de interpretar los resultados, ya que sólo se tuvieron en cuenta los eventos que sucedieron en el centro donde se realizó el estudio, y no se hizo un seguimiento exhaustivo a cada paciente. No obstante, para la población de partida, no se observaron diferencias en los grupos de estudio, lo que hace pensar que este factor pudo actuar de forma similar en los dos grupos, y por tanto los resultados medidos serían consistentes.

El aumento de adherencia también tuvo un efecto sobre las variables tomadas como medida de los resultados finales de salud. En el grupo control hubo mayor proporción de pacientes que quedaron incapacitados tras 12 meses del estudio y mayor proporción de pacientes que fueron atendidos en el centro por fracturas. En cuanto a la mortalidad, también fue mayor en el grupo control. Lo mismo sucedió con el número de eventos cardiovasculares.

2. f. Factores relacionados con la mejora de la adherencia

Según el cuestionario de Morisky-Green, hubo 13 pacientes que mejoraron su adherencia durante el transcurso del estudio, en el grupo de intervención, y por tanto debido a la intervención del farmacéutico (frente a 2 en el grupo control).

Se volvieron a cotejar los parámetros seleccionados, que podían influir sobre la adherencia en pacientes con ERC, para conocer su influencia a la hora de hacer que mejorase en el periodo de estudio, independientemente del grupo de estudio en el que estuvieran los pacientes. Nuevamente, no se encontró que ninguno de esos parámetros

tuviera relación con la mejora de la adherencia, aun con las consabidas limitaciones que ofrecían para nuestro estudio. A estas hay que sumar el pequeño número de pacientes que mejoró su adherencia, que redundaba de nuevo en el tamaño muestral.

También se compararon los pacientes cuya adherencia había mejorado con el resto de pacientes en cuanto a variables que medían resultados finales de salud. No se halló ninguna diferencia significativa. Hay que decir que estos 15 pacientes se compararon frente a los 55 restantes, de entre los que 36 eran pacientes ya cumplidores (la mayoría, un 65,46%), y que por lo tanto es difícil que durante un periodo de estudio de seis meses se puedan generar diferencias por la mejora del cumplimiento terapéutico, sobre una mayoría de pacientes que ya eran cumplidores.

En cuanto a la CV en este grupo de pacientes que mejoró su adherencia, tampoco hubo diferencias frente al resto de pacientes del estudio. También se debe tener en cuenta que el comparador en este caso era un grupo de pacientes en el que la mayoría eran cumplidores.

3. Calidad de vida relacionada con la salud

Se eligió el cuestionario KDQoL-SF para la realización de estudio por contener los ítems de la SF-36, una encuesta de CV para población general, validada en nuestro país y para el medio de nuestro estudio, y ya utilizada en pacientes con ERC (Yarlas 2011). La principal limitación de la herramienta seleccionada fue el hecho de haber sido diseñada específicamente para pacientes en diálisis, pero es cierto que ha sido empleado en

pacientes en pre-diálisis de forma válida, ya que sólo contiene 2 ítems relacionados con este hecho, mientras que el resto son generales de la ERC (Gorodetskaya 2005). El cuestionario completo KDQoL-SF puede consultarse en el Anexo X.

Para encontrar factores predictores de la CV en los pacientes del estudio se estudió la relación que podía tener con los valores de Hb, ya que la anemia es un factor clásico que se ha relacionado con una disminución de la CV en pacientes con ERC (Finkelstein 2009). Una peculiaridad a tener en cuenta como punto de partida para analizar este aspecto, en nuestra población de estudio, es que la mayoría de los pacientes están tratados con EPO. Por lo tanto se realiza una monitorización de los niveles de Hb y un ajuste de dosis de dosis de EPO para mantenerlos en un determinado rango, que recordemos, varió según las principales Guías de tratamiento, tras la finalización del estudio y el análisis de los datos. Ya que los pacientes del estudio se encontraban en el rango anteriormente recomendado, no tenía sentido realizar un análisis con los nuevos valores, ya que el número de pacientes que se encontraba en los valores extremos resultaba escaso, y por tanto invalida un análisis estadístico. Ahora bien, se debe tener esto en cuenta a la hora de extrapolar los datos obtenidos con una población con unas dianas de Hb a otros sujetos con unos rangos paralelos, pero diferentes.

A este respecto la CV de los pacientes del estudio fue menor en los pacientes con la Hb por debajo del rango mínimo (11 mg/dL) respecto de aquellos que la tenían por encima, para las dos puntuaciones resumen SF-12, y significativa desde el punto de vista estadístico para el de Rol Físico. Lo mismo pero a la inversa ocurre con los pacientes que tenían valores de Hb superiores a 13 mg/dL, hecho que da robustez a los

resultados obtenidos, que han sido reproducidos en otros estudios (Finkelstein 2009, De Nicola 2010). Estos valores de Hb sérica y las mediciones de CV fueron registrados al inicio del estudio, para que los resultados de CVRS no se vieran influidos por la posterior intervención de AF. Resulta llamativo que de 70 pacientes, 40 tenían valores de Hb por encima o por debajo del rango esperado (Minutolo 2009), pero de estos, solo 12 estaban por encima de 13 mg/dL, y cumplieron con el criterio de retirar la EPO y reiniciar cuando los valores estuviesen otra vez en el rango de tratamiento indicado por las principales guías (KDIGO 2012, KDOQI 2006).

Estos resultados de CV obtenidos al comienzo del estudio se analizaron para conocer si existían diferencias entre los pacientes, respecto a los resultados finales de salud, medidos a los 12 meses del comienzo. Así encontramos que a excepción del paso al siguiente estadio de ERC, la CV fue inferior al comienzo en los grupos de pacientes que experimentaron peores resultados de salud entre los medidos. Estos resultados se han encontrado también en otros estudios (Anderson 2009).

En cuanto al grado de ERC, se comparó la CV inicial de los pacientes según su estadio inicial. Se encontró que la CV fue menor según avanza el estadio de ERC a pesar de que, como hemos comentado, los pacientes se encuentran tratados con EPO en su mayoría. Estas diferencias mostradas en conjunto, no fueron estadísticamente significativas para la comparación entre los estadios 3 y 4, ni para la comparación entre los grupos 4 y 5, y se encuentran en la línea de los resultados obtenidos por otros autores (Pagels 2012).

4. Alteraciones del MOM

4. a. Relación con las dosis de EPO

Los factores que se han relacionado con resistencia a la EPO en pacientes en Diálisis han sido (Kanbay 2010, Kalantar 2009, De Francisco 2009): estado de Inflamación, acción de la Hepcidina, malnutrición, tratamiento con fármacos Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina, presencia de Aplasia Pura de Células Rojas, Hiperparatiroidismo, deficiencia de L-Carnitina y presencia de tumores malignos. En nuestros pacientes que no se encontraban en diálisis analizamos el estado de inflamación y especialmente la influencia del hiperparatiroidismo secundario.

Las dosis de EPO fueron mayores en los pacientes con Hb menor de 11 mg/dL y menores en el grupo con Hb mayor de 13 mg/dL. Esta relación resulta más comprensible si se establece que sucede de la manera en la que se registró, ya que los pacientes con bajos niveles de Hb, por debajo de los recomendado por las guías, tenían cambios de dosis a mayor, mientras que a los que tenían niveles altos, por encima de los recomendado, se les suspendía la EPO o se reducía su dosis para corregir el nivel. No obstante también se puede interpretar que los pacientes con valores de Hb más bajos tuvieran una resistencia a la acción de la EPO, lo que ya ha sido estudiado en pacientes en diálisis (Kanbay 2010).

Al buscar relaciones entre los otros factores estudiados, como los marcadores del estado inflamatorio, no se encontraron asociaciones mediante correlaciones de

Spearman, más que entre los propios marcadores de inflamación. Sí que se encontró que los pacientes con una Hb mayor de 13 mg/dL tenían una PCR menor que aquellos con una Hb sérica por debajo de 13 mg/dL. Esto nos lleva a pensar que el estado inflamatorio del paciente pudiera ser una causa de resistencia a EPO en pacientes en prediálisis. Este parámetro ha sido rechazado por otros autores (Keithi 2008), aunque la población de estudio en este caso no estaba tan tratada con EPO (57%) como la de nuestro estudio, y los pacientes que no presentaban anemia se encontraban, sobre todo, en estadios de ERC 1 y 2. En los pacientes con estadio 1 de ERC en nuestro país sólo el 17% están tratados con FEE, el 41,1% en el estadio 2 y el 71,5% en el estadio 3 de ERC. Los pacientes del estudio estaban en su mayoría tratados con FEE a pesar de estar prácticamente todos en los estadios 3 y 4 de ERC porque ese era uno de los criterios para poder realizar el seguimiento y la AF.

Para comprobar el efecto de marcadores del estado de inflamación también se cotejaron estos valores extremos de Hb sérica con otros marcadores de inflamación como la Ferritina sérica. Se cotejó además el recuento leucocitario. No se obtuvieron resultados concluyentes (Yildirim 2013).

Otro de los factores estudiados como de resistencia a la acción de la EPO es el hiperparatiroidismo secundario (Kanbay 2010). Este efecto ha sido ligado hasta tal punto, que intervenciones como la paratiroidectomía ha sido relacionada con una reducción en las necesidades de EPO en pacientes dializados, así como en otros tratamientos que reducen los niveles de PTH como la terapia con Cinacalcet (Battistella 2011). Habría que tener en cuenta si este efecto se produce al margen del que se le

supone a la PTH sobre el metabolismo de la Hb y la génesis de la anemia (Chutia 2013). En nuestro grupo de pacientes en prediálisis y ampliamente tratados con EPO, no hay una relación consistente entre la dosis de EPO y la PTHi. La relación de los niveles de PTHi se dio con la Hb sérica de forma positiva y al estudiar la relación de la Hb sérica con las dosis de EPO, lógicamente, se obtuvo una relación inversa. Resulta por tanto difícil encontrar el papel de la PTH en la resistencia a EPO más allá de su relación con la Hb sérica, que a continuación se analizará.

4. b. Relación con los valores de Hb

Para establecer relaciones entre parámetros del MOM y los niveles de Hb se compararon los grupos de pacientes con valores de hemoglobina por debajo de 11 mg/dL y por encima de 13 mg/dL que tenían o no niveles de calcio corregido y de fósforo sérico en los rangos de normalidad (Kimata 2005). Los pacientes que tenían una Hb mayor de 11 mg/dL tenían mayor proporción de pacientes con el calcio corregido en niveles de normalidad. Estos valores no fueron reproducidos para niveles de Hb sérica de más de 13 mg/dL. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los valores de fósforo sérico, a pesar de que se han relacionado niveles bajos de Hb con el riesgo aumentado de hiperfosfatemia (Wojcicki 2013).

Sí que se encontró relación entre la Hb sérica y los niveles de PTHi. Al encontrar al inicio del tratamiento una relación positiva se decidió analizar la relación en la misma población a los 6 meses del estudio, y se halló una relación también positiva pero

menos fuerte. Así mismo, juntando los pacientes al comienzo y al final del estudio, la relación fue positiva.

En el momento de la inclusión, el grupo de pacientes con una Hb sérica menor de 11 mg/dL tenía unos valores de PTHi inferiores y el grupo de pacientes con una Hb sérica mayor de 13 mg/dL tenía valores de PTHi superiores en. Esta relación fue comprobada en los mismos pacientes a los seis meses de comenzado el estudio, y los resultados obtenidos fueron similares, pero no estadísticamente significativos, ni para el grupo de pacientes con una Hb sérica menor de 11 mg/dL ni para el que tenía unas cifras de Hb sérica de más de 13 mg/dL.

Al sumar los pacientes al comienzo del estudio y los mismos pacientes a los seis meses del estudio, y ser analizados como un solo grupo, se obtuvieron resultados similares, siendo en el grupo de pacientes con Hb menor de 11 mg/dL la PTHi menor y en el grupo de pacientes con una Hb mayor de 13 mg/dL la PTHi mayor.

Los pacientes con estadio 3 de la ERC tenían una PTHi media de 211,48 U/L, y los pacientes en estadio 4 de la ERC una PTHi media de 314,94 U/L (en el estadio 5 sólo se incluyeron 2 pacientes, y los datos no se muestran por ser incomparables para tan pocos pacientes). Estos valores son similares a los encontrados para población española en otros estudios (Górriz 2013). Según progresa la enfermedad renal, sería lógico que disminuyesen los valores de hemoglobina, no obstante, en nuestra población ampliamente tratada con EPO, estos niveles son constantes en los rangos pretendidos.

Por tanto las Hb séricas medias para los estadios 3 y 4 de ERC fueron de 11,75 y 11,76 mg/dL respectivamente.

Es decir, en el grupo de pacientes del estudio, tratado con EPO para mantener niveles de Hb en el límite bajo del rango entre 11 y 13 mg/dL, los promedios de Hb sérica son similares por estadio de ERC, y los valores de PTHi dependen más del estadio de ERC en el que se encuentren, tal y como muestran otros estudios (Van Pottelbergh 2012). Por tanto esta asociación entre niveles de PTHi y Hb, ha de ser más estudiada, ya que aunque son muchos los estudios que han encontrado el efecto deletéreo de esta hormona en el control de la anemia en pacientes en hemodiálisis, son pocos los que se han realizado en pacientes en prediálisis, y se posicionan en un sentido (Memon 2013) o en el otro (Chutia 2013).

Así, los niveles más altos de PTHi se relacionan con valores más bajos de Hb en pacientes con ERC avanzada (Van Pottelbergh 2012, Kimata 2005, Chutia 2013), dado que a mayor disminución en función renal se incrementa la primera y disminuye la segunda. A pesar de esto, la elevación de la PTHi pudiera ser un efecto adaptativo, que en fases menos avanzadas de las ERC no tuviera efecto negativo sobre los niveles de Hb (Memon 2013).

Otras posibilidades que debieran ser exploradas para explicar los resultados obtenidos son: Nuevamente la poca muestra de la que se dispone; el no haber recogido de manera exhaustiva las causas de anemia en cada paciente, para poder descartar unos niveles bajos de Hb por otros factores diferentes a la propia ERC; y el hecho de no

haber valorado las comorbilidades de cada paciente, ya que algunos autores han encontrado que la relación de PTHi y Hb sérica puede depender, de si el paciente era o no diabético (Memon 2013, Ravanan 2007), aunque sobre este tema también existe una cierta controversia (García 2010).

Conclusiones:

- La intervención protocolizada de un farmacéutico especialista, con información sobre el tratamiento y clarificación del mismo, en el ámbito hospitalario, mejora la adherencia respecto a la atención de la farmacia hospitalaria estándar, medida según los cuestionarios de Morisky-Green y Haynes-Sackett.
- La intervención protocolizada de un farmacéutico especialista mejora la calidad de vida, respecto a la atención de la farmacia hospitalaria estándar medida como puntuación resumen SF-12 Rol físico.
- Los niveles de Hemoglobina de los pacientes con ERCA se relacionan con la calidad de vida: El nivel de hemoglobina por debajo de lo señalado como recomendable según las guías de tratamiento con agentes eritropoyéticos en el momento de la realización del estudio se relacionaron con peor calidad de vida, y los superiores a lo recomendado, con una calidad de vida mayor.
- En los pacientes del estudio, las dosis de agentes eritropoyéticos requeridas por los pacientes no se vieron afectadas por los niveles de PTHi. Los pacientes con niveles altos de PTHi tenían a su vez cifras más elevadas de Hb sérica.

Bibliografía

A. Martínez-Castelao, JL Górriz, JM Portolés, F de Álvaro, A. Cases, j. Luño, JF Navarro-González, R Montes, JJ de la Cruz-Troca, A Natarajan. *BMC Neph* 2011; 12: 53-64.

A. Otero, ALM de Francisco, P. Gayoso, F. García, como parte del grupo EPIRCE. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Revista Nefrología* 2010; 30(1): 78-86.

ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2008. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2010.

Levey AS, Jong PE, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kalkiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17-28.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.

AS Levey, R Atkins, J Coresh, EP Cohen, AJ Collins, K-U Eckardt, ME Nahas, BL Jaber, M Jadoul, A Levin, NR Powe, J Rossert, DC Wheeler, N Lameire and G Eknoyan. "Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes". *Kidney International* 2007; 72, 247-259.

S Stringer, P Sharma, M Dutton, M Jesky, K Ng, O Kaur, I Chapple, T Dietrich, C Ferro and P Cockwell. The natural history of, and risk factors for, progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol. *BMC Nephrology* 2013, 14:95-111.

C Black, P Sharma, G Scotland, K McCullough, D McGurn, L Robertson, N Fluck, A MacLeod, P McNamee, G Prescott and C Smith. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, costeffectiveness and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: No. 21

Longo DL, et al. Harrison. Principios de medicina interna. 18ª edición. The McGraw-Hill Companies, 2012; ISBN 978-607-15-0727-3 (obra completa).

Garside R, Pitt M, Anderson R, Mealing S, Roome C, Snaith A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 May;11(18): 1-167.

JT DiPiro, RL Talbert, GC Yee, GR Matzke, BG Wells, LM Posey. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8ª edición. The McGraw-Hill Companies, 2011; ISBN 978-0-07-170354-3.

Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 728: 107-25.

Jüppner H, Wolf M. α Klotho: FGF23 coreceptor and FGF23-regulating hormone. *J Clin Invest.* 2012 Dec 3; 122(12): 4336-9.

Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012 Oct;82(7):737-47.

Ky B, Shults J, Keane MG, Sutton MS, Wolf M, Feldman HI, Reese PP, Anderson CA, Townsend RR, Deo R, Lo J, Gadegbeku C, Carlow D, Sulik MJ, Leonard MB; CRIC Study Investigators. FGF23 modifies the relationship between vitamin D and cardiac remodeling *Circ Heart Fail.* 2013 Jul; 6(4): 817-24.

McCann LM, Beto J. Roles of Calcium-Sensing Receptor and Vitamin D Receptor in the Pathophysiology of Secondary Hyperparathyroidism. *J Ren Nutri.* 2010 May;20(3):141-150.

José-Vicente Torregrosa, Jordi Bover, Jorge Cannata Andía, Víctor Lorenzo, ALM de Francisco, Isabel Martínez, Mariano Rodríguez Portillo, Lola Arenas, Emilio González Parra, Francisco Caravaca, Alejandro Martín-Malo, Elvira Fernández Giráldez, Armando Torres. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM) *Nefrologia* 2011;31(Suppl.1):3-32.

José L. Górriz, Pablo Molina, Jordi Bover, Guillermina Barril, Ángel L. Martín-de Francisco, Francisco Caravaca, José Hervás, Celestino Piñera, Verónica Escudero, Luis M. Molinero, en nombre de los investigadores del estudio OSERCE. Características del metabolismo óseo y

mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5 no en diálisis: resultados del estudio OSERCE. *Nefrologia* 2013;33(1):46-60.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.

Marcello Tonelli, Neesh Pannu, and Braden Manns. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure. *N Engl J Med* 2010;362:1312-24.

Robert Thomas, Abbas Kanso, and John R. Sedor. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care*. 2008 June; 35(2): 329-vii.

Ernesto L. Schiffrin, Mark L. Lipman and Johannes F.E. Mann. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116: 85-97.

R. Ramanan, J. R. Spiro, P. W. Mathieson y R. M. Smith. Impact of diabetes on haemoglobin levels in renal disease. *Diabetologia* 2007; 50: 26-31.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990 Mar; 47(3): 533-43.

Organización Mundial de la Salud. Informe de la reunión de la OMS en Tokio, Japón, en 1993. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de la salud. Pharm Care Esp 1999; 1:207-11.

Consenso sobre Atención Farmacéutica [consultado Sept 2012]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/consenso.htm#indice>

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. «BOE» núm. 178, de 27/07/2006. [consultado Sept 2012]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>

Morak S, Vogler S, Walser S, Kijlstra N. Understanding the Pharmaceutical Care Concept and Applying it in Practice. Mayo 2010. [consultado Sep 2012]. Disponible en: <http://ppri.oebig.at/Downloads/Publications/Gesamt%20Publikation%20Understanding%20the%20Pharmaceutical%20Care%20Concept%20and%20Applying%20it%20in%20Practice.pdf>

Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, et al. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. BMJ Open 2014; 4: e004251. doi:10.1136/bmjopen-2013-004251

S. García de Vinuesa. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. Nefrología 2008; Supl. 3: 17-21.

Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. Mayo Clin Proc. 2005 Oct; 80(10):1270-7.

Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis. 1996 Dec;28(6):811-21.

Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. Am J Hypertens. 1991 Jan; 4(1 Pt 1):20-6.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Kidney Disease, Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. September 2011. [Consultado Sept 2012]. Disponible en: www.nice.org.uk/CG073

Blanca Novella, Marta Alcaraz. Criterios para establecer el lugar en la Terapéutica de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II). Edita: Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Julio 2010. [Consultado Sept 2012].

Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>

Paweena Susantitaphong, Kamal Sewaralthahab, Ethan M. Balk, Somchai Eiam-ong, Nicolaos E. Madias and Bertrand L. Jaber. Efficacy and Safety of Combined vs. Single Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. American Journal of Hypertension. March 2013; 26(3): 424-441.

Jad Omran, Ashraf Al-Dadah, Kevin C. Dellsperger. Dyslipidemia in Patients with Chronic and End-Stage Kidney Disease. *Cardiorenal Med.* 2013; 3:165–177.

A. Cases Amenós, M. Goicoechea Diezhandiño y F. de Álvaro Moreno. Hipertensión arterial y dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). Antiagregación. Terapéutica por objetivos. *Nefrología* (2008) Supl. 3, 39-48.

Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;18(1):304-11.

Marcello Tonelli, MD, SM, and Christoph Wanner, MD, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Lipid Guideline Development Work Group Members Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline *Ann Intern Med.* 2014; 160: 182-189.

Sophie A Jamal, Ben Vandermeer, Paolo Raggi, David C Mendelssohn, Trish Chatterley, Marlene Dorgan, Charmaine E Lok, David Fitchett, Ross T Tsuyuki. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 1268–77.

Jorge B. Cannata-Andía, José L. Fernández-Martín, Francesco Locatelli, Gerard London, José L. Gorriz, Jürgen Floege, Markus Ketteler, Aníbal Ferreira, Adrian Covic, Boleslaw Rutkowski, Dimitrios Memmos, Willem-Jan Bos, Vladimir Teplan, Judit Nagy, Christian Tielemans, Dierik

Verbeelen, David Goldsmith, Reinhard Kramar, Pierre-Yves Martin, Rudolf P. Wüthrich, Drasko Pavlovic, Miha Benedik, José Emilio Sánchez, Pablo Martínez-Cambor, Manuel Naves-Díaz, Juan J. Carrero and Carmine Zoccali. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality *Kidney International*. 2013; 84: 998–1008.

Angel L.M. de Francisco, Michael Leidig, Adrian C. Covic, Markus Ketteler, Ewa Benedyk-Lorens, Gabriel M. Mircescu, Caecilia Scholz, Pedro Ponce and Jutta Passlick-Deetjen. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 3707–3717.

Base de datos BOT Plus. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos [Consultado en Sept 2012]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

Ficha técnica Renagel®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000254/WC500052257.pdf

Ficha técnica Renvela®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf

Chenglong Zhang, Ji Wen, Zi Li and Junming Fan. Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease–mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review. *BMC Nephrology* 2013; 14: 226-240.

Ficha técnica Fosrenol®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76053/76053_ft.pdf

Torregrosa JV, González-Parra E, González MT, Cannata-Andía J. REFOS study: efficacy and safety of lanthanum carbonate in clinical practice in Spain. *Nefrologia*. 2014 May 21;34(3):360-8.

Tamara Isakova, Allison Barchi-Chung, Gwen Enfield, Kelsey Smith, Gabriella Vargas, Jessica Houston, Huiliang Xie, Patricia Wahl, Eva Schiavenato, Austin Dosch, Orlando M. Gutiérrez, Jorge Diego, Oliver Lenz, Gabriel Contreras, Armando Mendez, Rory B. Weiner, and Myles Wolf. Effects of Dietary Phosphate Restriction and Phosphate Binders on FGF23 Levels in CKD Clin J Am Soc Nephrol. Jun 7, 2013; 8(6): 1009–1018.

Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Galán A, Martinez-Calero A, Navas V, Rodriguez M, Ortiz A. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug; 26(8): 2567-71.

Ficha técnica Rocaltrol®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68906/FT_68906.pdf

Ficha técnica Calcijex®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60623/FT_60623.pdf

Ficha técnica Zemplar®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64974/64974_ft.pdf

Ficha técnica Etalpa®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61022/61022_ft.pdf

Suetonia C. Palmer, Ionut Nistor, Jonathan C. Craig, Fabio Pellegrini, Piergiorgio Messa, Marcello Tonelli, Adrian Covic, Giovanni F. M. Strippoli. Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLOS Medicine. 2013; 10 (4)

Ficha técnica Mimpara®. [Consultado en Sept 2012]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf

Bover J, Perez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL, Tornero F, Torregrosa JV; Renal Osteodystrophy Group of Spanish Society of Nephrology and all investigators from REHISSET study. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. Nephron Clin Pract. 2011; 118(2): c109-21.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 279–335.

Tuñón J, Cristóbal C, Tarín N, Aceña Á, González-Casaus ML, Huelmos A, Alonso J, Lorenzo Ó, González-Parra E, Mahillo-Fernández I, Pello AM, Carda R, Farré J, Rodríguez-Artalejo F, López-Bescós L, Egido J. Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014 Apr 18; 9(4): e95402.

National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; 47(5) Suppl 3.

Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16; 355(20): 2071-84.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16; 355(20): 2085-98.

Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):309-12. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Mar; 22(3): 977.

Rosert J, Levin A, Roger SD, Hörl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan WM. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006 May; 47(5): 738-50.

Elena Canavesi, Carlo Alfieri, Serena Pelusi, Luca Valenti. Heparin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease? *World J Nephrol* 2012 December 6; 1(6): 166-176.

Chung M, Moorthy D , Hadar N, Salvi P, Iovin RC, Lau J. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease. Comparative Effectiveness Review No. 83. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-I.) AHRQ Publication No. 12(13)-EHC140-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2012.

Iain C Macdougall, Peter Geisser. Use of Intravenous Iron Supplementation in Chronic Kidney Disease An Update. *IJKD* 2013;7:9-22.

Kamyar Kalantar-Zadeh, Grace H Lee, Jessica E. Miller, Elani Streja, Jennie Jing, John A Robertson, and Csaba P. Kovesdy. Predictors of Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients *Am J Kidney Dis*. 2009 May; 53(5): 823-834.

Base de datos Micromedex®. Truven Health Analytics [Consultado en Sept 2012]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

Mehmet Kanbay, Mark A. Perazella, Benan Kasapoglu, Mustafa Koroglu and Adrian Covic. Erythropoiesis Stimulatory Agent- Resistant Anemia in Dialysis Patients: Review of Causes and Management. *Blood Purif*. 2010; 29: 1-12.

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

Sotoca-Momblona JM, Codina-Jané C. Cómo mejorar la adherencia al tratamiento. JANO 2006; 1605: 39-40.

Wolfgang C. Winkelmayr. Kidney Disease and Antihypertensive Medication Adherence: The Need for Improved Measurement Tools American Journal of Kidney Diseases, Vol 56, No 3 (September), 2010: pp 423-426.

Esteban Ruiz García, Eva Román Cerdán, Emilio García-Jiménez y Fernando Martínez Martínez. Falta de adherencia en pacientes dislipidémicos con prescripción por receta electrónica. Atención Primaria. 03/2010; 42(11): 579-80.

M.L. Gutiérrez-Angulo, P. Lopetegi-Urangaa, I. Sánchez-Martina y M. Garaigordobil-Landazabal. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus 2. Rev Calid Asist. 2012; 27(2): 72-77.

Aurel O Iuga y Maura J McGuire. Adherence and health care costs. Risk Management and Healthcare Policy 2014;7 35-44.

Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor PW, Roberts RS. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *The Lancet*. 1975; 1: 1205-7.

Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Rodríguez C, Saiz LC, Sevillano ML, Siguín R. Adherencia Terapéutica: Estrategias Prácticas de Mejora. *Notas Farmacoterapéuticas*. Comunidad de Madrid. Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Intervenciones para mejorar el cumplimiento con la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 3). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(38): 2940-8.

E. Crespillo-García, F. Rivas-Ruiza, E. Contreras Fernándezc, P. Castellano Muñoz, G. Suárez Alemán y E. Pérez-Trueba. Conocimientos, percepciones y actitudes que intervienen en la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos polimedicados desde una perspectiva cualitativa. *Rev Calid Asist*. 2013; 28(1): 56-62.

M.I. González-Anglada. La adherencia, el talón de Aquiles de la enfermedad Cardiovascular. *Rev Calid Asist*. 2012; 27(2): 69-71.

Valentín Fuster. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica) Rev Esp Cardiol. 2012; 65(Supl 2): 10-16.

Kimberly A. Gudzone, MD, Anne K. Monroe, Ritu Sharma, Padmini D. Ranasinghe, Yohalakshmi Chelladurai and Karen A. Robinson. Effectiveness of Combination Therapy With Statin and Another Lipid-Modifying Agent Compared With Intensified Statin Monotherapy A Systematic Review. Ann Intern Med. 2014; 160: 468-476.

Yi-Wen Chiu, Isaac Teitelbaum, Madhukar Misra, Essel Marie de Leon, Tochi Adzize, and Rajnish Mehrotra. Pill Burden, Adherence, Hyperphosphatemia, and Quality of Life in Maintenance Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1089–1096.

F Contreras, G Esguerra, JC Espinosa, C Gutiérrez y L Fajardo. Calidad de vida y adhesión al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis. Universitas Psychologica; 2006: Octubre-Diciembre Año/Volumen 5 número 3: 487-499.

M. Dolores Arenas, Rafael Pérez-García, Mazine Bennouna, Ana Blanco, Óscar Mauricio-Reatiga, M. Dolores Prados, José L. Lerma, M. Luisa Muñiz, M. Belén Martín, Estudio COMQUELFOS. Improvement of therapeutic compliance in haemodialysis patients with poor phosphorus control and adherence to treatment with binders: COMQUELFOS study. Nefrologia 2013; 33(2): 196-203.

Esteve M, Roca J. Calidad de vida relacionada con la salud: un nuevo parámetro a tener en cuenta. *Med Clin (España)*. 1997; 108: 458-9.

Herdman M. [The measurement of health related quality of life]. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114 Suppl 3: 22-5.

The Yakarta Declaration on Leading Health Promotion into the 21st Century. HPR/HEP/41CHP/BR/97.4.WHO, Geneva, 1997.

M. Soto y I. Failde. La calidad de vida relacionada con la salud como medida de resultados en pacientes con cardiopatía isquémica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2004; 11: 505-514.

Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S. Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1989 Jul; 7(7): 959-68.

Anna C. Porter, Julio C. Vijil, Jr., Mark Unruh, Claudia Lora, And James P. Lash. Health-related quality of life in Hispanics with chronic kidney disease *Translational Research* 2010; 155: 157-163.

Aaron S. Yarlas, Michelle K. White, Min Yang, Renee N. Saris-Baglana, Peter Galthen Bech, Torsten Christensen. Measuring the health status burden in hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Qual Life Res*. 2011; 20:383-389.

Christina Karamanidou, Jane Clatworthy, John Weinman and Rob Horne. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrology* 2008, 9: 2-12.

Bayoumi M, Al Harbi A, Al Suwaida A, Al Ghonaim M, Al Wakeel J, Mishkiry A. Predictors of quality of life in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013 Mar;24(2):254-9.

M. Sánchez-Gili, P. Toro-Chico, M. Pérez-Encinas, A.M. Gómez-Pedrero y J.M. Portolés-Pérez. Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Calid Asist.* 2011;26(3):146—151.

H. Schmid, B. Hartmann, H. Schiffli. Adherence To Prescribed Oral Medication In Adult Patients Undergoing Chronic Hemodialysis: A Critical Review Of The Literature. *Eur J Med Res* (2009) 14: 185-190.

Dena E. Rifkin, M. Barton Laws, Madhumathi Rao, V.S. Balakrishnan, Mark J. Sarnak, and Ira B. Wilson. Medication adherence Behavior and Priorities Among Older Adults With CKD: A Semistructured Interview Study. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 56, No 3 (September), 2010: 439-446.

E.J.C. Magacho, L.C. Ribeiro, A. Chaoubah and M.G. Bastos. Adherence to drug therapy in kidney disease. *Braz J Med Biol Res*, March 2011; Volume 44(3): 258-262.

Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Medication adherence in patients with chronic kidney disease. *CANNT J*. 2011 Apr-Jun;21(2):47-50; quiz 51-2.

A.I. Rigueira García. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España? *Atención Primaria*. Vol. 27. Núm. 8. 15 de mayo 2001: 559-568.

Aaron S. Yarlas, Michelle K. White, Min Yang, Renee N. Saris-Baglana, Peter Galthen Bech, Torsten Christensen. Measuring the health status burden in hemodialysis patients using the SF-36_ health survey. *Qual Life Res* (2011) 20:383–389.

Irina Gorodetskaya, Stefanos Zenios, Charles E. Mcculloch, Alan Bostrom, Chi-Yuan Hsu, Andrew B. Bindman, Alan S. Go, And Glenn M. Chertow. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney International*, Vol. 68 2005:2801–2808.

Fredric O. Finkelstein, Kenneth Story, Catherine Firanek, David Mendelssohn, Paul Barre, Tomoko Takano, Steven Soroka and Salim Mujais. Health-Related Quality of Life and Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2009 (4): 33–38.

Luca De Nicola, Roberto Minutolo, Giuseppe Conte. Anaemia Management in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease: Flexibility of Target to Target Stability? *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c236–c241.

Roberto Minutolo, Paolo Chiodini, Bruno Cianciaruso, Andrea Pota, Vincenzo Bellizzi, Deborah Avino, Sara Mascia, Simona Laurino, Valerio Bertino, Giuseppe Conte and Luca De Nicola.

Epoetin Therapy and Hemoglobin Level Variability in Nondialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 552–559.

Jocelyn Anderson, Liam G Glynn, John Newell, Alberto A Iglesias, Donal Reddan and Andrew W Murphy. The impact of renal insufficiency and anaemia on survival in patients with cardiovascular disease: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009; 9: 51-59.

Agneta A Pagels, Birgitta Klang Söderkvist, Charlotte Medin, Britta Hylander and Susanne Heiwe. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Pagels et al. Health and Quality of Life Outcomes* 2012; 10: 71-82.

Angel L. M. de Francisco, Peter Stenvinkel and Sophie Vaulont. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: From haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus* 2009; 2 [Suppl 1]: i18–i26.

Sai Ram Keithi-Reddy, Francesco Addabbo, Tejas V. Patel, Bharati V. Mittal, Michael S. Goligorsky and Ajay K. Singh. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 September; 74(6): 782–790.

Ibrahim Yildirim, Ender Hur, and Furuzan Kokturk. Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Hindawi Publishing Corporation. International Journal of Endocrinology*. 2013; pp 6.

M. Battistella, R.M.A. Richardson, J.M. Bargman and C.T. Chan. Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease. *Clinical Nephrology*. 2011; 76 (2): 99-103.

Happy Chutia, Alice Abraham Ruram, Himashree Bhattacharyya, Polina Boruah, and Chandan Nath. Association of Secondary Hyperparathyroidism with Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Lab Physicians*. 2013 Jan-Jun; 5(1): 51-54.

Naoki Kimata, Takashi Akiba, Ronald L. Pisoni, Justin M. Albert, Sudtida Satayathum, José M. Cruz, Tadao Akizawa, Vittorio E. Andreucci, Eric W. Young and Friedrich K. Port. Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 927-935.

Janet M Wojcicki. Hyperphosphatemia is associated with anemia in adults without chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2005–2010. *Wojcicki BMC Nephrology* 2013, 14:178-190.

Gijs Van Pottelbergh, Bert Vaes, Michel Jadoul, Catherina Matheï, Pierre Wallemacq, Jean-Marie Degryse. The prevalence and detection of chronic kidney disease (CKD)-related metabolic complications as a function of estimated glomerular filtration rate in the oldest old. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012; 54: e419–e425.

Imran Memon, Keith C. Norris, Andrew S. Bomback, Carmen Peralta, Suying Li, Shu-Cheng Chen, Peter A. McCullough, Adam Whaley-Connell, Claudine Jurkovitz, Manjula Kurella Tamura, Georges Saab, for the Kidney Early Evaluation Program Investigators. The Association between

Parathyroid Hormone Levels and Hemoglobin in Diabetic and Nondiabetic Participants in the National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 120–127.

F.J. García López. No hay indicios de diferencias entre no diabéticos y diabéticos en el efecto de la corrección de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2010; 30(2): 258-9.

Anexo I

Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. 11/346

10 de noviembre de 2011

CEIC Hospital Clínico San Carlos

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado "**Influencia de la Atención Farmacéutica en la adherencia al tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, tratados con eritropoyetina. Estudio aleatorizado, controlado y abierto**" con código interno nº 11/346 del que es Investigador Principal, **D. Alejandro Santiago Pérez**, del Servicio de Farmacia, del Hospital Clínico San Carlos, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 10 de noviembre de 2011

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Anexo II

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INTERVENCIÓN EDUCATIVA DEL FARMACÉUTICO EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO QUELANTE DE FÓSFORO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL Y LA ANEMIA

Alejandro Santiago. Servicio de Farmacia

Introducción

No dirigimos a usted para informarle de un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos. Esto supone una garantía de transparencia de correcta hechura del estudio.

Nuestro objetivo es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si desea participar o no en el estudio.

Lea esta hoja informativa detenidamente y con atención. No dude en preguntar cualquier duda que le pueda surgir después de la explicación. Puede consultar con aquellas personas que considere oportuno.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en la asistencia que se le presta.

Descripción general del estudio

El estudio "intervención educativa del farmacéutico en la adherencia al tratamiento quelante de fósforo en la enfermedad renal crónica. Relación entre las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y la anemia" pretende por una parte comprobar si una intervención educativa definida, y llevada a cabo por un farmacéutico del hospital, puede ayudarle a usted, y a los pacientes que cumplan con los requerimientos del estudio, en la toma de su medicación habitual. Por otra parte se recogerán datos para observar si existe una relación entre los valores de laboratorio en análisis de rutina y con el estado de su enfermedad en otros aspectos.

Para ello tendrá una entrevista con el farmacéutico en la que valorará aspectos sobre cómo toma usted su medicación. Dependiendo de una asignación al azar (totalmente aleatoria) usted puede entonces recibir información y ayuda sobre como tomar su medicación o seguir con la atención habitual que se le presta. Al final del estudio se valorarán de nuevo aspectos respecto a la toma de su medicación y su calidad de vida.

La duración del estudio, en cuanto a lo a usted respecta, es de 6 meses. La atención que se le presta no supone ningún deterioro, en cualquier caso, respecto a la que ya recibe. Sí le supondrá, dado el caso, una o tres visitas al farmacéutico, según su asignación aleatoria. No se realizará ninguna exploración complementaria ni analítica no rutinaria.

Los participantes en el estudio serán 230 pacientes del hospital que cumplan los criterios necesarios.

Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio

Usted, dependiendo del grupo en el que se le asigne por azar, puede tener el beneficio que se pretende valorar con este estudio, pero no tendrá ningún perjuicio derivado de él.

Esta información que le ofrecemos se basa en otros estudios ya realizados en este campo, en los que la intervención del farmacéutico del hospital en la ayuda a la toma de sus medicamentos ha resultado favorable.

La atención asistencial que se le va a prestar es, en cualquier caso, la que ya se le presta.

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que

establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su investigador del estudio y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna persona salvo excepciones como es la notificación de reacciones adversas graves al tratamiento habitual, que supone un requerimiento legal.

Sólo serán remitidos a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como son nombre, apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produjese esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al investigador principal del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) y Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Otra información relevante

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le ha expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor trato disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que este varíe del recibido durante el estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni su equipo adquieren el compromiso de mantener estas opciones fuera de este estudio.

Anexo III

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con el farmacéutico D. Alejandro Santiago
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - o Cuando quiera
 - o Sin tener que dar explicaciones
 - o Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fec

Versión: 1.0

Fecha: Marzo de 2011

Anexo IV

Atención farmacéutica a pacientes externos con Insuficiencia Renal Crónica

Información oral y escrita protocolizada

Como Información de medicamentos entendemos el conjunto de conocimientos y técnicas que permiten la transmisión de conocimientos en materia de medicamentos, con la finalidad de optimizar la terapéutica en interés del paciente.

Descripción de la enfermedad renal:

La enfermedad renal crónica describe una serie de estados en los que existe función anormal del riñón. Puede presentarse junto con otras enfermedades como la hipertensión o la diabetes. En estados avanzados puede suponer un problema realmente grave para su salud. El riesgo de padecer enfermedad renal aumenta con la edad y con ciertas condiciones que coexisten con el daño renal y que se pueden agravar conforme progresa la enfermedad renal.

Una determinada proporción de los pacientes progresa hasta el fallo renal que ocurre cuando el riñón deja de funcionar por completo. Existe suficiente evidencia de que el progreso de la enfermedad puede ser prevenido o retrasado con un adecuado tratamiento de sus complicaciones.

La enfermedad renal es en principio indetectable, ya que no tiene síntomas aparentes. No obstante existen métodos diagnósticos sencillos que la ponen de manifiesto, como algunas técnicas de laboratorio.

Complicaciones:

La enfermedad renal es habitualmente un problema en el que los síntomas no dan la cara desde el principio. Esto significa que usted se puede encontrar bien de salud y, sin embargo, su enfermedad ir progresando hasta que aparezcan los síntomas.

Es por eso que es muy importante controlar todos los factores que pueden influir en el progreso de su enfermedad renal o que contribuyan de forma mayoritaria a su empeoramiento o complicación.

Hipertensión

Su enfermedad renal puede hacer que el control sobre la tensión arterial no sea correcto. Para ello su médico le puede recetar medicamentos para mantenerla en niveles lo suficientemente bajos para que no supongan un riesgo para su salud y evitar el empeoramiento de su enfermedad y sus complicaciones.

Los medicamentos para la hipertensión son:

- Inhibidores de la ECA (Captoprilo, Enalaprilo, Lisinoprilo, Ramiprilo, Fosinoprilo). Se toman una o dos veces al día, según le indique su médico. Según el estado de su enfermedad su médico puede decir tratar con estos fármacos o sustituirlos por otros medicamentos para la hipertensión.
- Antagonistas del RA (Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Telmisartan). Se toman una o dos veces al día. La dosis puede ser variable.
- Calcioantagonistas (Nifedipino, Amnoldipino, Manidipino, Verapamilo, Diltiazem). Existen muchas presentaciones y dosificaciones. En general estos tratamientos se usan para completar la acción de otros antihipertensivos.
- Bloqueantes adrenérgicos (Doxazosina). La dosis será variable en función de las necesidades.

Diabetes

El control del azúcar en su organismo está íntimamente relacionado con su enfermedad renal. Además del efecto negativo sobre su enfermedad de base, pueden tener efectos no deseados en las enfermedades que cursan al mismo tiempo, como el empeoramiento de sus venas o arterias (enfermedad vascular).

Se trata con medicamentos que reducen los niveles de azúcar en sangre, tales como:

- Hipoglucemiantes orales: son varios medicamentos (Gliquidona, Glibenclamida, Glicazida, Rosiglitazona, Metformina, Sitagliptina...). En función del estado de enfermedad renal y de su diabetes, su médico le irá prescribiendo el más adecuado.
- Insulinas: Existen de varios tipos y se ajustan a las necesidades de cada paciente. En general se clasifican como rápidas o lentas.

Colesterol

De manera indirecta, su enfermedad renal puede aumentar el riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares no deseados, tales como angina de pecho, infarto

de miocardio, etc. Para reducir este riesgo su médico le puede recetar medicamentos que reducen el colesterol y, por tanto, reducen el riesgo de que se produzcan.

Estos medicamentos pueden ser "Estatinas" (Simvastatina, Atorvastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina, Pravastatina) y pueden tener diferentes nombres comerciales. Se toman, en general, por la noche o junto con la cena, a diario. Las dosis son variables según la reducción deseada en el nivel de colesterol. Su médico le informará de esos cambios.

La Ezetimiba es un fármaco que impide la absorción de colesterol y que se puede emplear cuando las estatinas no son suficientes para un adecuado control o producen efectos nocivos intolerables.

También puede que le receten los fármacos llamados "Fibratos" (Gemfibrozilo, Fenofibrato, Bezafibrato). Se toman, en general, una vez al día con alguna de las comidas.

Enfermedad de los huesos

La enfermedad renal altera la calidad y la cantidad de hueso. Esta situación puede no tener importancia en las fases previas de la enfermedad renal, cuando usted aún no tenga mucho conocimiento de ella, pero si no cuida sus huesos, siguiendo el tratamiento que su médico le ha prescrito, puede que cuando la enfermedad éste más avanzada tenga problemas importantes de salud debido a la falta de hueso. Tenga en cuenta que el hueso es un órgano vivo de su cuerpo que se encuentra en continua evolución.

Para cuidar el metabolismo del hueso su médico puede prescribirle distintos medicamentos que controlen los aspectos más importantes de la formación del hueso. En general podemos hablar de:

- Quelantes de fósforo: Pueden ser Suplementos de Calcio, de Aluminio, Sevelámero, Carbonato de Lantano y otros. Se deben tomar junto con las comidas porque su misión es secuestrar el Fósforo que hay en los alimentos antes de que lo podamos absorber en el tubo digestivo. En ocasiones, dependiendo de nuestros niveles de Calcio y de Fósforo, su médico podrá variar su dosis y, si es necesario, prescribirle hasta un gran número de pastillas con cada comida.

Su sabor no suele ser agradable, pero son unos fármacos cruciales en el control del Fósforo en su organismo, junto con la dieta restrictiva en este elemento. Su correcta toma puede llegar a evitar otras decisiones en el manejo clínico de su enfermedad.

- Vitamina D: Hablamos de la que de forma natural se produce en un organismo sano, pero que debido a su enfermedad renal hay que tomar de fuera. Se puede llamar Ergocalciferol o Colecalciferol. Puede venir junto con el Calcio en algunos preparados existentes.
- Análogos de Vitamina D: Sustituyen a la Vitamina D natural en sus efectos deseados. Son Paracalcitol, Alfalcidol y Calcitriol.
- Calcimiméticos: Bajo esta denominación se encuentra el fármaco Cinacalcet. Imita el efecto que tiene el Calcio sobre su glándula tiroides.

Anemia

Es uno de los efectos no deseados de su enfermedad renal que puede notar de manera más rápida y más acusada. Se produce por una falta de transportadores de oxígeno en su sangre y está íntimamente relacionada con la cantidad de Hierro en su organismo y con la actividad de la hormona Eritropoyetina (también llamada EPO). Estos son también los medicamentos que se emplean para tratarla. Es importante que cumpla con lo que su médico la ha indicado. La cantidad y dosis, así como el tipo de EPO, se la pueden ir cambiando en sus visitas al hospital.

Otros

También puede que su médico le recete medicamentos para otras circunstancias relacionadas o no con su enfermedad renal, como suplementos de hormonas tiroideas (Levotiroxina), suplementos de minerales o vitaminas (múltiples medicamentos), protectores de estómago (Ranitidina, Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol), antiagregantes para mantener la sangre fluida (Aspirina), medicamentos para el ácido úrico (Alopurinol), etc.

Llevar un estilo de vida saludable

Se sabe que hay más población con ERC entre los:

- Hipertensos: Controle habitualmente su tensión arterial, en su centro de salud, farmacias o si dispone de un medidor en casa. Notifique a su médico las desviaciones que haya sobre lo habitual.
- Diabéticos: Puede controlar sus cifras de glucosa en sangre a través de tiras con un pinchazo en el dedo (glucemia capilar). Anote las desviaciones de los valores recomendados o varíe adecuadamente las necesidades de insulina.
- Fumadores: El hábito tabáquico influye disminuyendo su salud a medio plazo en muchos factores y también en su enfermedad renal. En su centro de salud

pueden ayudarle a abandonar este mal hábito. Reduzca al máximo su consumo y vuelva a intentar abandonarlo las veces que sea necesario.

- Sedentarios: Realice ejercicio moderado a diario (andar de 30 a 60 minutos). Si tiene problemas de sobrepeso sea especialmente fiel a su dieta de insuficiencia renal.

Medicamentos:

- Antihipertensivos: En general se toman sólo por la mañana o en el desayuno y en la cena.
 - o Enalapril
 - o Lisinopril
 - o Ramipril
 - o Fosinopril
 - o Losartán
 - o Candesartán
 - o Valsartán
 - o Telmisartán
 - o Eprosartán
 - o Nifedipino
 - o Amlodipino
 - o Manidipino
 - o Doxazosina
- Antidiabéticos:
 - o Metformina (Dianben®): Comprimidos de 850 o 1000 mg. Tomar con alimentos en las principales comidas. Pueden producir diarrea y molestias gastrointestinales.
- Reductores de colesterol: Tomar por la noche con la cena. Pueden producir, en algunos pacientes, dolor muscular y oscurecimiento de la orina. Si esto sucede póngase en contacto con su médico.
 - o Simvastatina
 - o Fluvastatina
 - o Pravastatina
 - o Atorvastatina
 - o Rosuvastatina
- Quelantes de fósforo: Tomar en las comidas.
 - o Carbonato de Calcio
 - o Acetato de Calcio
 - o Cloruro de Aluminio
 - o Sevelámero, Hidrocloruro
 - o Sevelámero,
 - o Carbonato de Lantano

- Vitamina D y análogos:
 - Vitamina D: Tomar junto con un vaso de leche.
- Suplementos de hierro: Se deben tomar en ayunas, preferiblemente antes del desayuno. Pueden producir coloramiento oscuro en las heces y mal estar en el estómago.
 - Sulfato Ferroso (Tardyferon®, Fero Gradumet®)
- Factores estimulantes de la eritropoyesis
- Otros
 - Omeprazol: Cápsulas de 20 mg. Tomar la cápsula entera con sin alimentos, o bien abrir y dispersar su contenido en zumo de naranja o yogourt. Nunca triturar los gránulos que hay en el interior de la cápsula. Puede producir, ocasionalmente, diarrea, gases o malas digestiones.
 - Esomeprazol (Nexium®): Igual que el anterior. Se puede tomar disuelto en un vaso de agua.

Anexo V

Medición de la adherencia

Test de Morisky-Green

Valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica.

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
4. Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?

Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no).

Test Haynes-Sackett

“La mayoría de la gente tiene dificultades para tomar la medicación. ¿Tiene usted dificultad para tomar la suya?”

Respuesta afirmativa: (número de comprimidos olvidados en los 7 últimos días/número de comprimidos indicados) x 100. Incumplidor <80%

Valoración del médico responsable

Clasifica a los pacientes como cumplidores o no cumplidores.

Medición de la calidad de vida relacionada con la salud

El cuestionario de calidad de vida en enfermedades renales (KDQoL-SF) es un cuestionario de calidad de vida específico para pacientes enfermedades renales que están en diálisis. Se desarrolló a partir de una versión más larga del cuestionario (el KDQoL).

EL KDQoL-SF 1.2 incluye 43 ítems específicos para pacientes con enfermedad renal así como los 36 ítems del cuestionario SF-36 que proporcionan un núcleo de ítem genéricos para el cuestionario. También incluye un ítem sobre la salud en general.

Administración

El cuestionario se diseñó para ser auto-administrado. No todas las preguntas emplean un período recordatorio; las que sí lo hacen utilizan un período recordatorio de las últimas 4 semanas. Se tarda 15 – 20 minutos en completar los 80 ítems del KDQoL-SF 1.2.

Anexo VI

Su Salud - y - Bienestar

Enfermedad del Riñón y Calidad de Vida (KDQOL-SF™)

Las preguntas que siguen refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Esta información permitirá saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de realizar sus actividades habituales.



¡Gracias por contestar a estas preguntas!

Kidney Disease and Quality of Life™ Short Form (KDQOL-SF™)

Spanish Version 1.2

Copyright © 1993, 1994, 1995 by RAND and the University of Arizona

Las preguntas 1-11 pertenecen a la Encuesta de Salud SF-36 en Español del Proyecto IQOLA, reproducida con el permiso del Centro Médico de New England Medical Center. Todos los derechos reservados.

Su Salud

Este cuestionario incluye preguntas muy variadas sobre su salud y sobre su vida. Nos interesa saber cómo se siente en cada uno de estos aspectos.

- 1. En general, usted diría que su salud es: [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor se corresponda con su respuesta.]**

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

- 2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?**

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto? [Marque con una cruz ☒ una casilla en cada línea.]

Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
---------------------	-----------------------	-----------------------

- a Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores..... 1..... 2..... 3
- b Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora..... 1..... 2..... 3
- c Coger o llevar la bolsa de la compra. 1..... 2..... 3
- d Subir varios pisos por la escalera 1..... 2..... 3
- e Subir un solo piso por la escalera..... 1..... 2..... 3
- f Agacharse o arrodillarse..... 1..... 2..... 3
- g Caminar un kilómetro o más 1..... 2..... 3
- h Caminar varias manzanas (varios centenares de metros) 1..... 2..... 3
- i Caminar una sola manzana (unos 100 metros) 1..... 2..... 3
- j Bañarse o vestirse por sí mismo 1..... 2..... 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa su salud física?

	Sí	No
a Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
b <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
c Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
d Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal).....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	Sí	No
a Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>por algún problema emocional</u>	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
b <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer, <u>por algún problema emocional</u> ...	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2
c No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan <u>cuidadosamente</u> como de costumbre, <u>por algún problema emocional</u>	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderad o	Sí, mucho	Sí, muchísim o
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b ¿Estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c ¿Se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d ¿Se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e ¿Tuvo mucho energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f ¿Se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
g ¿Se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
h ¿Se sintió feliz? ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
i ¿Se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de la siguientes frases.

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera ...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Su Enfermedad del Riñón

12. ¿En qué medida considera cierta o falsa en su caso cada una de las siguientes afirmaciones?

	Total- mente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Total- mente falsa
a Mi enfermedad del riñón interfiere demasiado en mi vida.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
b Mi enfermedad del me riñón ocupa demasiado tiempo	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
c Me siento frustrado al tener que ocuparme de mi enfermedad del riñón	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
d Me siento una carga para la familia	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

13. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. Dé a cada pregunta la respuesta que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo...

				Sólo	
	Casi	Muchas	Algunas	alguna	
	Siempre	veces	veces	vez	Nunca
	siempre				

- a Se aisló, o se apartó de la gente que le rodeaba?
 1 2 3 4 5 6
- b Reaccionó lentamente a las cosas que se decían o hacían? ..
 1 2 3 4 5 6
- c Estuvo irritable con los que le rodeaban?
 1 2 3 4 5 6
- d Tuvo dificultados para concentrarse o pensar?
 1 2 3 4 5 6
- e Se llevó bien con las demás?
 1 2 3 4 5 6
- f Se sintió desorientado?
 1 2 3 4 5 6

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto le molestó cada una de las siguientes cosas?

	Nada	Un poco	Regular	Mucho	Muchísi-mo
a ¿Dolores musculares?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Dolor en el pecho?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Calambres?.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Picores en la piel? ..	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
e ¿Sequedad de piel? .	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
f ¿Falta de aire?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
g ¿Desmayos o mareo?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
h ¿Falta de apetito? ...	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
i ¿Agotado(a), sin fuerzas?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
j ¿Entumecimiento (hormigueo) de manos o pies?.....	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
k ¿Náuseas o molestias del estómago?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
l (Sólo para pacientes en hemodiálisis) ¿Problemas con la fístula?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5
m (Sólo para pacientes en diálisis peritoneal) ¿Problemas con el catéter?	<input type="checkbox"/> 1.....	<input type="checkbox"/> 2.....	<input type="checkbox"/> 3.....	<input type="checkbox"/> 4.....	<input type="checkbox"/> 5

Efectos De La Enfermedad Del Riñón En Su Vida

15. Los efectos de la enfermedad del riñón molestan a algunas personas en su vida diaria. ¿Cuánto le molesta su enfermedad del riñón en cada una de las siguientes áreas?

	Nada	Un poco	Regular	Mucho	Muchísimo
a ¿Limitación de líquidos?.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
b ¿Limitaciones en la dieta?.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
c ¿Su capacidad para trabajar en casa?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
d ¿Su capacidad para viajar?.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
e ¿Depender de médicos y otro personal sanitario?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
f ¿Tensión nerviosa o preocupaciones causadas por su enfermedad del riñón?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
g ¿Su vida sexual?..	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
h ¿Su aspecto físico?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

16. Los dos siguientes preguntas son personales y se refieren a su vida sexual. Sus respuestas son importantes para comprender los efectos de la enfermedad del riñón en la vida de las personas.

¿Hasta qué punto supusieron un problema cada una de las siguientes cosas, durante las 4 últimas semanas?

Ningún problema	Muy poco problema	Algún problema	Mucho problema	Muchísimo problema
-----------------	-------------------	----------------	----------------	--------------------

- a Disfrutar de su actividad sexual 1 2 3 4 5
- b Excitarse sexualmente 1 2 3 4 5

17. En la siguiente pregunta valore cómo duerme usted en una escala que va de 0 a 10, por favor. El 0 representa que duerme "muy mal" y el 10 representa que duerme "muy bien."

Si cree que usted duerme justo entre "muy mal" y "muy bien," marque con una cruz la casilla que se encuentra bajo el número 5, por favor. Si cree que duerme un poco mejor que el nivel 5, marque con una cruz la casilla que se encuentra bajo el número 6. Si cree que duerme un poco peor, marque con una cruz la casilla que se encuentra bajo el número 4 (y así sucesivamente).

En una escala que va de 0 a 10, valore cómo duerme usted en general. [Marque con una cruz de las casillas.]

Muy mal											Muy bien
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo...

	Nunca	Sólo alguna vez	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre	Siempre
a Se despertó por la noche y le costó volverse a dormir?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
b Durmió todo lo que necesitaba?..	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
c Le costó mantenerse despierto durante el día? ...	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6

19. En relación con su familia y sus amigos, valore su nivel de satisfacción con...

	Muy insatisfecho	Bastante insatisfecho	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
a El tiempo que tiene para estar con su familia y sus amigos	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
b El apoyo que le dan su familia y sus amigos	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿realizó un trabajo remunerado?

Sí No

₁ ₂

21. ¿Su salud le ha impedido realizar un trabajo remunerado?

Sí No

₁ ₂

22. En general, ¿cómo diría que es su salud?

La peor salud posible (tan mala o peor que estar muerto) A medias entre la peor posible y la perfecta La mejor salud posible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Satisfacción Con Los Cuidados Recibidos

23. Piense en la atención que recibe en nefrología. Valore, según su grado de satisfacción, la amabilidad y el interés que muestran hacia usted como persona.

Muy malos	Malos	Regulares	Buenos	Muy buenos	Excelentes	Los mejores
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

24. ¿En qué medida son ciertas o falsas cada una de las siguientes afirmaciones?

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a El personal de nefrología me anima a ser todo lo independiente posible.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
b El personal de nefrología me apoya para hacer frente a mi enfermedad del riñón.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

¡Gracias por contestar a estas preguntas!