

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y ADHERENCIA
FARMACOLÓGICA AL TRATAMIENTO DE LAS
ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO – MINERAL
EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA***

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al Título Profesional
Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica por:

JAVIERA VALENTINA LOBOS VERGARA

Directora de Tesis: Dra. QF. Elena María Vega

Co-director de Tesis: Dr. Luis Toro Cabrera

Santiago-CHILE

Julio 2020

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Residencia presentada por la candidata

JAVIERA VALENTINA LOBOS VERGARA

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de **Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutico**, en el examen público rendido el día

Director de Tesis:

Dra. Elena María Vega

Co-director de Tesis:

Dr. Luis Toro Cabrera

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dra. Marcela Jirón Aliste

QF. Tamara Sandoval Quijada

QF. Andrea Campos Loyola

Agradecimientos

A los integrantes de la Unidad de Diálisis del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, a la Dra. Sanhueza por su paciencia y al Dr. Toro por sus ánimos y motivación durante todo el camino.

A Cintia, Carolina y Eugenio por enseñarme día a día, hacerme parte de su equipo y darme ánimos para lograr llegar al final.

A mi directora de tesis, profesora Elena Vega por estar siempre apoyándome a pesar de los malos ratos y los momentos en blanco que tuvimos.

A mi familia por estar siempre ahí con una sonrisa, un abrazo y una palabra de aliento.

A todos los que me acompañaron en este camino difícil que parecía casi imposible terminar.

Gracias

Índice de contenidos

Resumen	xi
Abstract	xiii
Introducción	1
Objetivos	7
<i>Objetivo general:</i>	7
<i>Objetivos específicos:</i>	7
Metodología	8
<i>Diseño del estudio, muestra y temporalidad</i>	8
<i>Selección de pacientes</i>	8
<i>Consideraciones éticas</i>	9
<i>Tamaño de muestra</i>	9
<i>Aleatorización</i>	9
<i>Recolección de la información</i>	9
<i>Seguimiento farmacoterapéutico</i>	10
a. <i>Análisis de la farmacoterapia</i>	10
b. <i>Evaluación de adherencia a la terapia a medicamentos para alteraciones del MOM</i>	12
c. <i>Problemas relacionados con medicamentos (PRM)</i>	13
d. <i>Causas de incumplimiento a la terapia</i>	14
e. <i>Complejidad de la terapia</i>	14
f. <i>Intervenciones farmacéuticas</i>	15

<i>Análisis del grupo control histórico</i>	19
<i>Procesamiento de la información</i>	19
Organización de la información	19
Variables en estudio	19
Sesgos	20
Análisis estadístico	20
Resultados	22
<i>Caracterización de la muestra</i>	22
<i>Perfil de utilización de medicamentos</i>	24
<i>Adherencia a la terapia farmacológica del MOM</i>	25
Quelantes de fósforo	26
Tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario	30
<i>Causas de incumplimiento del tratamiento farmacológico</i>	34
<i>Problemas relacionados con medicamentos (PRM)</i>	36
<i>Complejidad de la terapia - MRCI</i>	39
<i>Intervenciones farmacéuticas realizadas</i>	41
Discusión	44
Conclusión	51
Referencias bibliográficas	52
Anexos	60
<i>Anexo 1: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico</i>	60
<i>Anexo 2: Test de adherencia SMAQ</i>	64

<i>Anexo 3: Índice de Charlson ajustado por edad.....</i>	<i>65</i>
<i>Anexo 4: Cuestionario específico de cumplimiento y preferencias de los pacientes sobre fármacos del metabolismo óseo-mineral.....</i>	<i>68</i>
<i>Anexo 5: Clasificación de PRM según la Universidad de Minnesota.....</i>	<i>70</i>
<i>Anexo 6: Medication Regimen Complexity Index (MRCI).....</i>	<i>72</i>
<i>Anexo 7: Efecto de las variables no modificables (sexo, edad, polifarmacia, inasistencias a sesiones de HD y años en terapia de reemplazo renal) sobre la adherencia farmacológica de los pacientes.....</i>	<i>74</i>

Índice de tablas

Tabla N° 1. Análisis de la literatura de pacientes en hemodiálisis y sus complicaciones	11
Tabla N° 2. Problemas relacionados con adherencia farmacológica	14
Tabla N° 3. Significancia clínica de las intervenciones farmacéuticas según Gorgas y Odenas	18
Tabla N° 4. Caracterización de las variables de los grupos a analizar.....	23
Tabla N°5. Caracterización sociodemográfica de los pacientes estudiados (n=33)	24
Tabla N° 6. Perfil de utilización de medicamentos de los pacientes estudiados (n=33)	25
Tabla N° 7. Características de los pacientes adherentes y no adherentes al inicio y al final del estudio en relación al total de pacientes estudiados (n=33)	27
Tabla N° 8. Características de los pacientes adherentes y no adherentes al inicio y al final del estudio (n=13).....	31
Tabla N° 9. Causas de incumplimiento farmacoterapéutico al inicio y durante el seguimiento en relación al total de pacientes estudiados (n=33)	34
Tabla N° 10. Causas de inasistencia y frecuencia de presentación en relación al total de pacientes ausentes a sus sesiones de HD (n=15) durante el periodo de seguimiento	35
Tabla N° 11. Medicamentos asociados a problemas relacionados con medicamentos al inicio (n=251) y durante (n=245) el estudio en relación al total de medicamentos prescritos	38
Tabla N° 12. Descripción de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el seguimiento farmacoterapéutico.....	42

Índice de figuras y gráficos

Figura N°1. Etapas del seguimiento farmacoterapéutico	15
Figura N°2. Diagrama de flujo de registro y clasificación de intervenciones... 17	
Figura N°3. Diagrama de flujo del seguimiento farmacoterapéutico realizado a pacientes en HD crónica	21
Figura N°4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio	22
Gráfico N°1. Adherencia al tratamiento de quelantes de fósforo según SMAQ, niveles séricos de fósforo, recuento de comprimidos y grupo histórico (n= 33)	28
Gráfico N°2. Sub-análisis del porcentaje de pacientes adherentes según SMAQ, recuento de comprimidos y niveles séricos de fósforo en relación a tiempo en terapia de reemplazo renal, edad, número de medicamentos y número de intervenciones al final del seguimiento (n=33)	29
Gráfico N°3. Adherencia al tratamiento del hiperparatiroidismo secundario según SMAQ y niveles séricos de paratohormona (n=13)	32
Gráfico N°4. Pérdida de administración de la medicación por inasistencias a sesiones de HD en pacientes considerados adherentes según SMAQ al inicio, a los 3 meses y al final del seguimiento	33
Gráfico N°5. Comparación de causas de incumplimiento farmacoterapéutico al inicio y al final del estudio (n=33)	36
Gráfico N°6. Porcentaje de pacientes según número de problemas relacionados con medicamentos al inicio y durante el estudio (n=33)	37

Gráfico N°7. Comparación de problemas relacionados con medicamentos detectados al inicio (n=37) y durante (n=32) el seguimiento farmacoterapéutico, excluyendo los relacionados con cumplimiento..... 39

Gráfico N°8. Comparación de valores promedio de MRCI y secciones medidas en esta herramienta, evaluados al inicio, 3 meses y al final del seguimiento farmacoterapéutico (n=33) 40

Gráfico N°9. Significancia clínica de las intervenciones farmacéuticas con respecto al total de las intervenciones realizadas (n=141)..... 43

Resumen

Introducción: La enfermedad renal crónica terminal se ha convertido en un problema de salud pública mundial, debido a su aumento progresivo de incidencia y prevalencia. Esto conlleva a tener pacientes pluripatológicos y polimedicados, donde la adherencia farmacológica es un problema frecuente y muy relevante en la práctica clínica, principalmente para tratamientos crónicos que presentan una alta complejidad del régimen terapéutico como lo es la farmacoterapia para el control del metabolismo óseo-mineral (MOM).

Objetivo: Determinar el efecto del seguimiento farmacoterapéutico en la adherencia al tratamiento farmacológico de las alteraciones del MOM en pacientes en hemodiálisis crónica.

Metodología: Estudio prospectivo no controlado de seguimiento farmacoterapéutico que evaluó la adherencia farmacológica a la terapia del MOM, utilizando tres metodologías diferentes: SMAQ, niveles séricos (fósforo y de paratohormona (PTH)) y recuento de comprimidos, incluyendo un grupo control histórico con el fin de comparar los datos obtenidos. Además, se evaluó la complejidad de la terapia medicamentosa y, en el caso de identificar otros problemas relacionados con medicamentos (PRM), se realizaron intervenciones farmacéuticas, basadas en literatura científica.

Para disminuir sesgos y variables confusoras, se realizó una evaluación de estas a través de una regresión logística multivariable.

Resultados: En el estudio se incluyeron 33 pacientes, los cuales fueron principalmente hombres (63,6%), con una edad promedio de $54,1 \pm 13,3$ años y la mitad de ellos se encontraba en el quinto año de tratamiento de HD. El número promedio de comorbilidades fue de $2,2 \pm 1,1$, siendo las patologías asociadas más frecuentes la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2.

La adherencia inicial a quelantes de fósforo, según SMAQ, niveles séricos de fósforo y recuento de comprimidos fue de 10 (30,3%), 14 (42,4%) y 11 (33,3%)

pacientes, respectivamente, observándose un aumento en la adherencia terapéutica luego del seguimiento y diferencias significativas con respecto al control histórico.

En relación a los pacientes con tratamiento de hiperparatiroidismo secundario (n=13), según SMAQ y niveles séricos de PTH, los pacientes adherentes fueron 7 y 1, respectivamente, sin observar un aumento significativo en la adherencia luego del seguimiento ni diferencias significativas en relación al control histórico.

Entre las razones de incumplimiento detectadas, las principales corresponden a que el paciente prefiere no tomar el medicamento y que olvida administrárselo. Para el caso de hiperparatiroidismo secundario, la inasistencia a las sesiones de HD fue considerada uno de los principales problemas en relación a la adherencia.

Por otro lado, se detectaron 63 PRM al inicio y 53 PRM durante el seguimiento, con un promedio de aparición de $1,9 \pm 1,2$ y $1,6 \pm 1,2$, respectivamente, siendo los principales PRM identificados el uso de un tratamiento innecesario, uso de dosis subterapéuticas y condición médica no tratada, donde los principales grupos terapéuticos involucrados corresponden a inhibidores de la bomba de protones, quelantes de fósforo y antianémicos estimulantes de la eritropoyesis.

La complejidad de la terapia fue analizada utilizando la herramienta MRCI y no se observaron diferencias en complejidad durante el tiempo del seguimiento.

A lo largo del estudio se realizaron 141 intervenciones, orientadas a la optimización de la terapia farmacológica y a la educación al paciente, logrando un 89,3% de aceptación.

Conclusión: Este estudio demuestra que el seguimiento farmacoterapéutico permite mejorar la adherencia farmacológica en el tratamiento de las alteraciones del MOM y entrega información relevante para la realización de estudios comparativos multicéntricos que permitan evaluar la conducta de los pacientes luego del tiempo de seguimiento farmacoterapéutico.

Abstract

Introduction: Terminal chronic kidney disease has become a global public health problem, due to its progressive increase in incidence and prevalence. As a consequence, multipathological and polymedicated patients appear, and the pharmacological adherence is a frequent and very relevant problem in clinical practice, mainly in patients with chronic treatment and with a high complexity of the therapeutic regimen, such as pharmacotherapy for the control of bone-mineral metabolism (BMM).

Objective: To determine the effect of pharmacotherapeutic follow-up on adherence to pharmacological treatment of BMM alterations in patients on chronic hemodialysis.

Methodology: A prospective uncontrolled pharmacotherapy follow-up study was conducted evaluating pharmacological adherence to BMM therapy, using three different methodologies: SMAQ, serum levels (phosphorus and parathormone) and pill count, including a historical control group to compare the data obtained. In addition, the complexity of drug therapy was evaluated and, in case of detecting different drug-related problems (DRP), pharmaceutical interventions were performed, based on scientific literature.

To reduce biases and confounding variables, an evaluation of these was performed through a multivariable logistic regression.

Results: The study included 33 patients, who were mainly men (63.6%), with an average age of 54.1 ± 13.3 years and half of them in hemodialysis time of 5 years. The average number of comorbidities was 2.2 ± 1.1 , with the most frequent associated pathologies being hypertension and type 2 diabetes mellitus.

The initial adherence of phosphate binder, according to SMAQ, serum phosphorous level and count pills was 10 (30.3%), 14 (42.4%) y 11 (33.3%) patients, respectively, observing increase in therapeutic adherence after follow-up and significant differences with respect to historical control. In relation to patients with

secondary hyperparathyroidism treatment (n=13), according to the SMAQ test and level of PTH, the adherent patients were 7 and 1, respectively, without observing a significant increase in adherence after follow-up or significant differences in relation to historical control.

Among the reasons for non-compliance detected, patients prefer not to take medicines and that they forget to administer it. In the case of secondary hyperparathyroidism, failure to attend HD sessions was considered one of the problems in relation to adherence.

On the other hand, 63 DRPs were detected at baseline and 54 DRPs during follow-up, with an average appearance of 1.9 ± 1.2 y 1.6 ± 1.2 , respectively, with the main DRPs identified using an unnecessary treatment, use of subtherapeutic doses and untreated medical condition, where the main therapeutic groups involved correspond to proton pump inhibitors, phosphate binders and erythropoiesis stimulating antianemic agents.

The complexity of the therapy was analyzed using the MRCI tool and no differences in complexity were observed during the follow-up time.

Throughout the study, 141 interventions were performed, aimed at the optimization of pharmacological therapy and patient education, achieving 89.3% acceptance.

Conclusion: This study demonstrates that pharmacotherapeutic follow-up increases pharmacological adherence in the treatment of BMM alterations and provides relevant information for conducting multicentric comparative studies that allow the evaluation of patients' behavior after the time of pharmacotherapeutic follow-up.

Introducción

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es definida como una anomalía en la estructura o función del riñón persistente por más de 3 meses¹. Esta se caracteriza por la disminución de la función renal de manera gradual y progresiva a la que puede llegarse por múltiples etiologías tanto congénitas y/o hereditarias como adquiridas².

La ERC está asociada con factores infecciosos o fisiológicos, tales como glomerulonefritis, enfermedades tubulares, infecciones renales, obstrucciones, anomalías congénitas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, lupus eritematoso, entre otros³.

El riñón tiene un gran número de funciones, entre las cuales se encuentra el control ácido-base, excreción de sodio, concentración o dilución de orina, balance hídrico, excreción de potasio y metabolismo molecular⁴. Por lo tanto, la disminución progresiva de la funcionalidad renal produce alteraciones en las funciones depurativas y excretoras además de las endocrinas y metabólicas, generando alteraciones farmacológicas, nutricionales, hematológicas, ácido-base y del metabolismo mineral y óseo^{1,5}.

La velocidad de filtración glomerular (VFG) es comúnmente utilizada para estimar la función renal. Su reducción comienza antes de la aparición de sintomatología en el paciente y se relaciona con la severidad de las alteraciones estructurales⁴, dando paso a distintas etapas de la enfermedad. Cuando la VFG llega a valores menores a 15 ml/min, se considera ERC terminal, etapa en que el paciente necesita terapia de reemplazo renal².

Entre las terapias de reemplazo renal existentes está el trasplante de riñón y la diálisis (diálisis peritoneal y hemodiálisis), las cuales deben acompañarse de una dieta estricta, toma de medicamentos y restricción de líquidos³. El trasplante, es una de las terapias de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia

renal, pero se ve limitada por la disponibilidad de donantes y el rechazo agudo del injerto⁶.

La diálisis peritoneal es una terapia de sustitución renal que utiliza el peritoneo como membrana dialítica, permitiendo depurar toxinas, electrolitos y líquidos⁷, mientras que la hemodiálisis utiliza un filtro externo que depura la sangre de manera extracorpórea, donde el paciente debe acudir tres veces a la semana a la unidad de diálisis y permanecer por al menos cuatro horas en ella⁸.

A pesar de que la hemodiálisis es una de las terapias de reemplazo renal más utilizadas y ayuda a la supervivencia del paciente, es un tratamiento no curativo, costoso y altamente invasivo que provoca efectos físicos adversos que afectan a nivel psicológico, físico, social y económico al paciente y su familia^{3,9}.

Para esclarecer la magnitud de este tema, la ERC terminal se ha convertido en un problema de salud pública mundial por su aumento progresivo de incidencia y prevalencia. En España, durante el 2017, la ERC alcanzó cifras de prevalencia de 1284 personas por millón de población (pmp), con un 42% de los pacientes en tratamiento de hemodiálisis¹⁰. En EEUU, la prevalencia de la ERC aumentó de un 12% a un 14% entre 1999 y 2004, con respecto a 1988 y 1994, pero se ha mantenido relativamente estable los últimos años¹¹.

En Chile, según la XXXVIII Cuenta de Hemodiálisis Crónica (HDC) de 2018, en los últimos 30 años las cifras de pacientes en hemodiálisis han aumentado considerablemente. En 1980, 12,7 pmp se encontraban utilizando esta terapia de reemplazo renal y ya en 2018 este número llega a 1.264 pmp, lo que corresponde a 22.382 pacientes. De ellos, el 40% se concentra en la Región Metropolitana y el 68,8% se encuentra en un rango etario entre los 50 y 80 años¹².

Por otro lado, los pacientes con ERC terminal no sólo necesitan tratamiento de reemplazo renal, sino que también presentan patologías concomitantes como hipertensión arterial, dislipidemia, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus 2, que hacen más difícil su manejo y para lo que requieren una gran cantidad de

medicamentos¹³, siendo la polifarmacia una de las características más comunes en estos pacientes.

Entre medicamentos prescritos y de venta libre (OTC), un paciente en hemodiálisis puede utilizar, en promedio, 10 a 12 medicamentos diarios¹³. Todos ellos acompañados de distintas frecuencias de administración, instrucciones de administración y formas farmacéuticas que influyen la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico¹⁴.

Un alto número de medicamentos, además de la polifarmacia, resulta en un aumento del riesgo de presentar problemas relacionados con medicamentos (PRM), definidos como un evento indeseable experimentado por el paciente donde se sospecha de la terapia medicamentosa e interfiere con los objetivos terapéuticos¹⁵, relacionándose estrechamente con los costos de la terapia, morbilidad y mortalidad del paciente¹⁶.

Los PRM, según la clasificación de la Universidad de Minnesota, incluyen 4 categorías: indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento. Estas, a su vez, abarcan problemas como: reacciones adversas a medicamentos (RAM), dosis sub terapéuticas, dosis mayores a las que necesita el paciente, medicamento sin indicación, falta de tratamiento de una condición médica, medicamento mal seleccionado y falta de adherencia al tratamiento¹⁷.

La falta de adherencia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), va más allá de sólo el cumplimiento de la toma de medicamentos y se define como “el grado en el que el comportamiento de una persona - tomar medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios en el modo de vida - se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”¹⁸. A pesar de la diferencia en las definiciones, en este trabajo se utilizan los conceptos de falta de adherencia e incumplimiento terapéutico indistintamente.

Por otro lado, la falta de adherencia se puede definir como un fenómeno complejo que forma parte del proceso terapéutico, y se reconoce como un factor

esencial para el control de una enfermedad¹⁹. Además, el cumplimiento terapéutico puede llegar a evitar la aparición de algunos PRM relacionados con dosis, pauta y duración del tratamiento¹⁹.

Sumado a la generación de resultados terapéuticos negativos para el control de las enfermedades crónicas, la falta de adherencia terapéutica influye de forma desfavorable en la calidad de vida del paciente, aumentando la morbi-mortalidad y los costos en salud^{9,20}.

Diversos estudios han estimado un porcentaje variable de no adherencia, en pacientes con ERC, que oscila entre un 30% y un 60%^{21,22,23}, el cual incluye, además del incumplimiento de la terapia, la falta de adherencia al régimen dietario, restricciones hídricas y sesiones de hemodiálisis⁹.

Aunque la adherencia al tratamiento se estima, en la mayoría de los casos, como variable binaria, no se disponen de métodos que por sí solos permitan valorar todos los aspectos del cumplimiento.

Los métodos directos (determinación del medicamento, metabolito o marcador biológico) son objetivos, muy específicos y proporcionan valores altos de incumplimiento, pero son costosos y fuera del alcance de la práctica clínica¹⁹. Por el contrario, los métodos indirectos son sencillos y económicos, pero carecen de objetividad al valorar la autopercepción de los pacientes o cuidadores, quienes pueden sobrestimar el cumplimiento, identificando sólo una parte de los incumplidores¹⁹.

Según datos de la OMS, en países desarrollados se estima que sólo el 50% de la población adhiere a su régimen medicamentoso, mientras que en países subdesarrollados este porcentaje disminuye hasta un 26% dependiendo de la patología crónica evaluada¹⁸.

Diversos estudios han detectado una baja adherencia de los pacientes a los tratamientos crónicos. Por ejemplo, en el caso de lupus eritematoso sólo 31,7% pacientes fueron considerados adherentes a su tratamiento²⁴. En diabetes mellitus

2, se ha estimado que un 35% de los pacientes son adherentes a su terapia²⁵. En pacientes con riesgo cardiovascular, los porcentajes de adherencia son cercanos al 50%²⁶ y en pacientes en HD se ha encontrado un porcentaje de adherencia del 39%²³.

La detección de los factores o causas que predisponen a los pacientes crónicos a una baja adherencia terapéutica es esencial para mejorar el cumplimiento de la terapia^{19,23}. Entre los principales predictores se describen las variables sociodemográficas (edad, sexo), variables clínicas (número de comorbilidades, hospitalizaciones, tiempo en HD), variables psicosociales (autopercepción de la salud, estado anímico) y relacionadas con medicamentos (conocimientos del objetivo de la terapia, PRM, complejidad del régimen terapéutico)^{21,22}.

Entre los predictores relacionados con medicamentos, el más común que afecta la adherencia en pacientes renales es la complejidad del régimen terapéutico²¹, el cual se evalúa a través de un índice llamado *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI). Este índice involucra características de la prescripción como cantidad de medicamentos utilizados, frecuencia de administración, formas farmacéuticas e instrucciones complementarias a la toma de la medicación²⁷.

Existe un grado de falta de adherencia a las terapias farmacológicas en todos los tratamientos, pero es mucho más acusado en aquellos que son crónicos y con una alta complejidad del régimen terapéutico²³. Un ejemplo de ello son las terapias utilizadas para el control del metabolismo óseo-mineral (MOM), ya que presentan una alta frecuencia de administración de medicamentos diarios y mala tolerancia digestiva^{23,28}.

En pacientes en HD, la mantención de niveles normales de fósforo, calcio y hormona paratiroide (PTH) constituye un gran problema en las unidades de diálisis, ya que un mal control de estos niveles se asocia a un mal pronóstico del paciente²⁸. Debido a ello, es importante promover la adherencia terapéutica a estas terapias medicamentosas.

La evidencia científica, apoya la participación de un farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinario de salud, ya que genera resultados positivos para el paciente^{29,30}. Por ejemplo, en Brasil, se estimó una mejoría de un 5% en la adherencia con respecto al basal, luego de realizar un seguimiento farmacoterapéutico²⁴, mientras que en Malasia se mejoró casi en un 15% la adherencia de pacientes con diabetes mellitus²⁵.

En relación a pacientes con ERC en HD, se ha visto que sólo el 39% logra recordar todos los medicamentos que utiliza, y olvida, en promedio, 13 dosis/mes de terapia quelante de fósforo³⁰.

Por lo que la literatura ha demostrado que la intervención del farmacéutico clínico en el equipo de salud puede llegar a mejorar en un 45% la adherencia a la terapia farmacológica en estos pacientes¹⁹, optimizando la medicación y mejorando el conocimiento de los pacientes respecto a su patología y tratamiento farmacológico^{20,30,31}.

A partir de los antecedentes expuestos, es posible señalar que el seguimiento farmacoterapéutico puede contribuir a mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico de alteraciones del MOM en pacientes en hemodiálisis crónica. Sin embargo, en Chile, no se encontraron datos publicados sobre este efecto, siendo importante la generación de evidencia que demuestre la utilidad de esta herramienta.

Por ello, el propósito de este estudio es determinar si el seguimiento farmacoterapéutico, a cargo de un químico farmacéutico residente, a pacientes en hemodiálisis crónica permite identificar PRM y mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento farmacológicos de las alteraciones del MOM.

Objetivos

Objetivo general:

- Determinar el efecto del seguimiento farmacoterapéutico en la adherencia al tratamiento farmacológico del metabolismo óseo-mineral en pacientes en hemodiálisis crónica en la unidad de diálisis del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Objetivos específicos:

- Identificar y resolver posibles causas de incumplimiento terapéutico.
- Detectar, prevenir y resolver otros PRM involucrados en los pacientes estudiados.
- Comparar la complejidad de las terapias al inicio y al final del seguimiento.
- Determinar el grado de significancia de las intervenciones farmacéuticas realizadas.

Metodología

Diseño del estudio, muestra y temporalidad

Estudio prospectivo no controlado de seguimiento farmacoterapéutico para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico del MOM en pacientes en hemodiálisis crónica que se encuentran en la unidad de diálisis del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se incluyó un grupo control histórico, con el fin de comparar sus características y evaluar la influencia de la presencia del fármaco clínico sobre el grupo de pacientes estudiado.

Este estudio se llevó a cabo entre mayo y diciembre del 2019, tiempo en que se evaluaron las indicaciones farmacológicas de pacientes, detectando PRM y razones de incumplimiento de la terapia farmacológica.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes ambulatorios, de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis y con prescripción de medicamentos para el MOM que ingresaron a la unidad de diálisis del hospital.

Criterio de exclusión:

- Pacientes en tránsito que no pertenezcan a la unidad de diálisis
- Pacientes con deterioro cognitivo
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Consideraciones éticas

El proyecto fue presentado para su aprobación al comité de ética del HCUCH. El presente estudio requirió consentimiento informado del paciente para la utilización de su información. Para mantener la confidencialidad de la información entregada, el nombre de los pacientes fue reemplazado por un código numérico para identificar a cada uno de los participantes.

Tamaño de muestra

Para este estudio, se realizó un muestreo por conveniencia, no probabilístico ni aleatorio donde se incluyeron aquellos pacientes que aceptaron participar y que cumplían con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

Aleatorización

Para la conformación del grupo histórico, se obtuvieron datos de los pacientes que acudieron a la Unidad de Diálisis en el año 2018. Para la aleatorización de los registros, se utilizó el programa Microsoft Excel 2010, obteniendo dos grupos de datos, los que correspondían a pacientes que serían incluidos en el estudio y los que no lo serían. La recolección de información de los pacientes incluidos en el grupo control histórico se hizo de manera retrospectiva.

Recolección de la información

Toda la información del grupo intervenido y el grupo control histórico fue registrada por un farmacéutico clínico.

- Al ingreso: Los pacientes que se encontraban en tratamiento de HD en la Unidad de diálisis del hospital, que cumplían con los criterios de inclusión y que aceptaron participar del estudio, fueron reclutados y se les realizó una entrevista inicial, donde el farmacéutico clínico residente registró en una ficha de seguimiento farmacoterapéutico (Anexo 1) la información entregada por el paciente. Esta recolección de datos se basó en un cuestionario sociodemográfico (sexo, edad, nivel de estudios, estado civil, situación laboral, tiempo en HD), de antecedentes mórbidos y farmacológicos, registrando medicamentos utilizados de manera

ambulatoria, su indicación, dosis, frecuencia, horarios de administración, automedicación y alergia a medicamentos. Además, se realizó el test simplificado SMAQ (Anexo 2), para evaluar adherencia y se realizó un cuestionario específico de cumplimiento y preferencias de los pacientes sobre fármacos del MOM (Anexo 3).

- Durante el seguimiento: El farmacéutico clínico, dentro de las mismas sesiones de HD, recopiló información adicional referente a las patologías concomitantes y utilización de medicamentos (forma de administración, forma farmacéutica utilizada, frecuencia de administración, automedicación, tiempo de tratamiento), información recopilada a través de lo referido por los pacientes, lo encontrado en la ficha clínica y lo referido por el equipo médico durante la evaluación de indicaciones y revisión de exámenes. Además, fueron registrados mensualmente parámetros bioquímicos como niveles séricos de PTH, fósforo, calcio y potasio, y se registró la asistencia de los pacientes a sus sesiones de HD.

Por otro lado, se realizó una evaluación de la sobrevida de los pacientes, utilizando el Índice de Charlson ajustado por edad (Anexo 4), sistema de evaluación de la esperanza de vida a diez años que depende de la edad y las comorbilidades del paciente³².

Seguimiento farmacoterapéutico

El seguimiento farmacoterapéutico fue realizado por un farmacéutico clínico residente, organizando sesiones mensuales de 30 minutos a 1 hora a cada paciente reclutado, durante cada sesión de HD. Estas sesiones podían repetirse dentro del mes a requerimiento de cada paciente.

a. Análisis de la farmacoterapia

Por medio de la participación en las rondas clínicas donde se analizaban los casos con el equipo médico, sumado a la información registrada en la ficha de seguimiento farmacoterapéutico, se observó y analizó la terapia farmacológica de los pacientes.

Para cada análisis se consideró la edad, comorbilidades, indicación de los medicamentos, exámenes de laboratorio, frecuencia de administración, medicamentos concomitantes, horarios de administración, nivel de diálisis del medicamento, tiempo de tratamiento, entre otros, para evaluar si la terapia utilizada es la mejor alternativa disponible, si está siendo bien utilizado el medicamento o si existe indicación para la utilización de este.

El análisis fue realizado basándose en evidencia científica, utilizando como base el *Manual de Daughirdas*³³, además de guías clínicas nacionales e internacionales, principalmente las realizadas por *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), estudios de cohorte y experiencia clínica. Los temas revisados en literatura se resumen en la Tabla N°1.

Por otro lado, se evaluó si los pacientes presentaban polifarmacia, es decir, si utilizaban 5 o más medicamentos, definición basada en diversos estudios enfocados en pacientes crónicos y pacientes en HD^{34,35,36,37}.

Tabla N° 1. Análisis de la literatura de pacientes en hemodiálisis y sus complicaciones	
Guías Clínicas	Trabajos Científicos
Manejo de anemia ³⁸ Manejo del desorden óseo- mineral ³⁹ Manejo de la hipertensión arterial ⁴⁰	Seguimiento farmacoterapéutico y adherencia en pacientes en HD ^{29,31} PRM en pacientes en HD ⁵ Complejidad de la terapia ⁵⁴ Objetivos terapéuticos: <ul style="list-style-type: none"> - Presión arterial⁴¹ - PTH⁴² - Fósforo^{23,48} - Hemoglobina/Hematocrito⁴³ - Ácido úrico⁴⁴
Bases de datos	Otros
Micromedex Solutions	Manual de Daughirdas ³²

b. Evaluación de adherencia a la terapia a medicamentos para alteraciones del MOM

La adherencia al tratamiento farmacológico se centró en el uso de quelantes de fósforo y tratamiento utilizado para controlar el hiperparatiroidismo secundario. No se realizaron evaluaciones a la adherencia a la terapia nutricional ni hídrica del paciente.

A fin de evaluar todas las administraciones de medicamento, sea de forma ambulatoria o durante la sesión de HD, se realizó una evaluación de la asistencia a las sesiones de cada paciente, detallando los casos en que los pacientes perdieron la administración de un medicamento debido a su ausencia.

Cuestionario SMAQ:

La evaluación de la adherencia terapéutica fue realizada con el test simplificado SMAQ, el cual ha sido validado en pacientes con trasplante renal y utilizado en pacientes en hemodiálisis crónica. Esta fue realizada por el farmacéutico clínico residente durante la sesión de HD en 3 oportunidades: al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses. Las respuestas fueron registradas en la ficha de seguimiento farmacoterapéutico.

Los pacientes fueron considerados no adherentes cuando respondían alguna de las preguntas en sentido “no cumplidor” (Por ejemplo: olvida tomar su medicamento, no lo toma a la misma hora o deja de tomarlos cuando se siente mal).

Recuento de comprimidos:

Al igual que la evaluación anterior, esta fue realizada en 3 oportunidades al (inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses), durante la sesión de HD, registrando la información en la ficha de seguimiento farmacoterapéutico.

La fecha fue acordada previamente con el paciente para que llevara a la sesión definida todos los medicamentos que tomaba. Ese día, se llevó a cabo el

conteo de comprimidos, momento que también se utilizó para conciliar su terapia medicamentosa y registrar información de otras terapias que el paciente se administraba.

Para analizar los datos registrados, se tuvo en cuenta la fecha en que fue realizado el recuento, la fecha en que los pacientes recibieron o despacharon sus medicamentos y las indicaciones de cada tratamiento. De esta forma se compararon los medicamentos remanentes con los medicamentos indicados. Para el cálculo se empleó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{número de unidades retiradas} - \text{número de unidades remanentes}}{\text{número prescrito de unidades por día} \times \text{número de días desde que retiró los medicamentos}} \times 100$$

Para los fines de este estudio, un paciente fue considerado no adherente cuando la relación de comprimidos ingeridos frente a prescritos no alcanzó el 100%.

Niveles séricos:

Los niveles séricos de fósforo o de PTH, en el caso que corresponda, fueron registrados mensualmente en la ficha de cada paciente, luego de los exámenes realizados en la Unidad de diálisis. Para el análisis de los datos sólo fueron considerados 3 puntos: al inicio, a los 3 y a los 6 meses del seguimiento.

En el caso de los valores séricos de fósforo, un paciente fue considerado cumplidor cuando este se encontraba dentro del rango de 2,5 a 5,0 mg/dL. Para el caso de pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el rango esperado de PTH fue < 500 pg/mL. Ambos valores fueron determinados en conjunto con el médico tratante y la literatura consultada^{23,42,48}.

c. Problemas relacionados con medicamentos (PRM)

El análisis de la farmacoterapia permitió la detección de PRM en el grupo intervenido al inicio y durante el seguimiento a los pacientes. Estos fueron clasificados según la Universidad de Minnesota (Anexo 5) y para el análisis de los datos fueron excluidos los PRM relacionados con cumplimiento.

En el registro de PRM no se incluyeron complicaciones derivadas del tratamiento de HD (hipotensión, náuseas, calambres), pero si las derivadas del uso de medicamentos.

d. Causas de incumplimiento a la terapia

El farmacéutico clínico residente evaluó e identificó las causas probables de incumplimiento terapéutico, de acuerdo al cuestionario específico de cumplimiento y preferencias de los pacientes sobre fármacos del MOM, el cual fue realizado en 3 oportunidades (al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses de seguimiento). Adicionalmente, la detección de PRM relacionados con adherencia otorgaron información adicional para la evaluación de las causas de incumplimiento (Tabla N°2).

Tabla N° 2. Problemas relacionados con adherencia farmacológica
Medicamento no disponible
No puede pagar medicamento
No puede tragar o administrarse el medicamento
No entiende instrucciones
Prefiere no tomar el medicamento
Olvido

e. Complejidad de la terapia

Para evaluar la complejidad de la terapia farmacológica se utilizó el cuestionario MRCI (*Medication Regimen Complexity Index*) (Anexo 6) en su versión en español. Este cuestionario consta de 3 secciones donde se evalúa formas farmacéuticas, frecuencia de administración e indicaciones adicionales necesarias para administrar la medicación¹⁴.

La complejidad de la terapia fue evaluada en 3 oportunidades: al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses de seguimiento, basándose en la información recopilada en las entrevistas con los pacientes y la ficha clínica.

Las etapas del estudio se esquematizan en la Figura N°1

Figura N°1. Etapas del seguimiento farmacoterapéutico

Entrevista Inicial	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Final del seguimiento
<ul style="list-style-type: none"> • SMAQ • MRCI –E • Recuento de comprimidos • Cuestionario de preferencias 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención • Detección de PRM 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención • Detección de PRM 	<ul style="list-style-type: none"> • SMAQ • MRCI –E • Recuento de comprimidos • Cuestionario de preferencias 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención • Detección de PRM 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención • Detección de PRM 	<ul style="list-style-type: none"> • SMAQ • MRCI –E • Recuento de comprimidos • Cuestionario de preferencias

f. Intervenciones farmacéuticas

Las intervenciones no fueron estandarizadas y se propusieron para todos los problemas identificados. Estas fueron realizadas al equipo de salud, basándose en evidencia científica, en relación a guías clínicas nacionales e internacionales, estudios de cohorte y experiencia clínica. Previo a cada sugerencia realizada, el paciente fue presentado al equipo de salud para poder discutir en conjunto los problemas detectados.

En los casos donde se identificó un problema en terapias que no corresponden a la unidad de diálisis (hipotiroidismo, enfermedades cardiacas), donde el médico tratante era externo a la unidad o al hospital, se sugirió al paciente pedir un control con el respectivo profesional para discutir temas como la duración del tratamiento, monitorización de parámetros o el ajuste de dosis de medicamentos diferentes a los controlados en la central de diálisis.

Por otro lado, se llevó un registro de las intervenciones realizadas y el estado de estas (aceptada o rechazada). En el caso de que a las 48 hrs de presentado el

paciente no fuera realizado algún cambio sugerido, se determinó que esta recomendación fue rechazada.

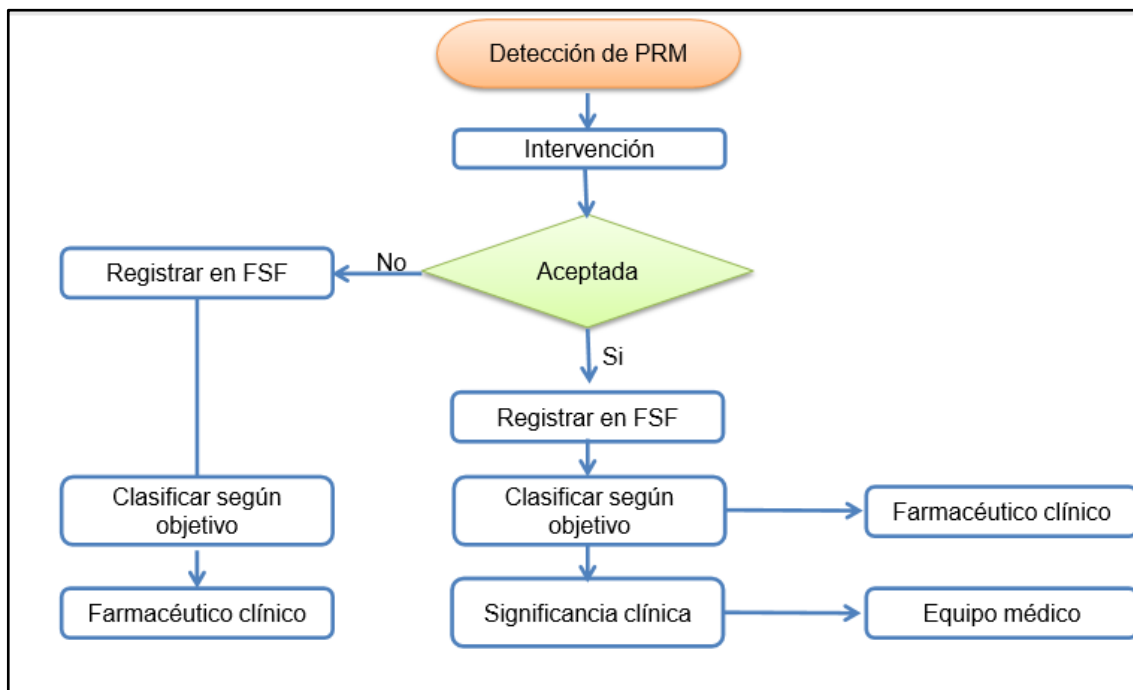
Adicionalmente, las intervenciones farmacéuticas fueron clasificadas según cómo interviene el farmacéutico clínico en cada situación: sobre la cantidad de medicamento (modificación de la dosis o de la frecuencia de administración), la estrategia farmacológica (añadir, retirar o sustituir un medicamento, sugerir monitorización de parámetros bioquímicos), la clarificación de la prescripción (conciliación medicamentosa) o sobre la educación al paciente (uso y administración de medicamentos, promoción de la adhesión a la terapia a través de calendarios de medicamentos y entrega de pastilleros, educación sobre reacciones adversas).

Durante el tiempo de seguimiento, el farmacéutico clínico residente comprobó si el paciente comprendía la información que se le entregaba y las técnicas de administración enseñadas, preguntando por medicamentos, dosis e indicaciones.

La valoración de la significancia clínica de las intervenciones farmacéuticas se realizó a través de códigos que miden el resultado clínico de la atención prestada al paciente y su contribución a la mejora de la calidad asistencial⁴⁵ (Tabla N°3). Para evitar sesgos de clasificación, el farmacéutico clínico entregó una planilla mensual con el resumen de las intervenciones realizadas en la unidad de diálisis a miembros del equipo de salud (jefe de enfermería de la unidad, jefe médico de la unidad y un nefrólogo del hospital), quienes fueron los evaluadores.

Los pasos en el registro de las intervenciones se observan en la Figura N°2.

Figura N°2. Diagrama de flujo de registro y clasificación de intervenciones



FSF: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico

Tabla N° 3. Significancia clínica de las intervenciones farmacéuticas según Gorgas y Odenas

Apropiado	
+++	Extremadamente significativo. Intervención que evita un fallo orgánico o la muerte del paciente y/o aporta un incremento muy importante de la efectividad y aporta un incremento muy importante a la calidad asistencial
++	Muy significativo. Intervención que aumenta la efectividad y/o disminuye la toxicidad y aporta un incremento importante a la calidad asistencial
+	Significativo. Intervención que mejora la atención del paciente y que aporta un incremento a la calidad asistencial
Indiferente	
0	Indiferente. Intervención que no produce cambios significativos en la atención al paciente
Inapropiado	
-	Inapropiada. Intervención que empeora la atención del paciente y que produce un descenso de la calidad asistencial
--	Muy inapropiada. Intervención que disminuye la efectividad y/o incrementa la toxicidad y produce un descenso importante de la calidad asistencial
---	Extremadamente inapropiada. Intervención que produce un fallo orgánico o la muerte del paciente y/o disminuye de forma muy importante la efectividad y produce un descenso muy importante de la calidad asistencial

Análisis de información del grupo control histórico

El grupo control retrospectivo corresponde a la información de los pacientes que asistieron a la Unidad entre mayo y diciembre de 2018. Por ser un análisis retrospectivo, datos como la edad, sexo y parámetros bioquímicos se obtuvieron de la ficha clínica, mientras que no se cuenta con la entrevista inicial ni las sesiones mensuales con el farmacéutico clínico.

Procesamiento de la información

Organización de la información

Los datos recopilados de las entrevistas iniciales, las fichas clínicas y las fichas de seguimiento farmacoterapéutico, fueron codificados en una base de datos en programa Microsoft Office Excel® 2010 para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Variables en estudio

- **Variable respuesta:** Proporción de pacientes adherentes
- **Variables adicionales:**
 - Número de causas de incumplimiento por paciente
 - Proporción de pacientes que presentan PRM
 - Distribución de medicamentos implicados en PRM
 - Complejidad de la medicación, al inicio y al final del seguimiento
 - Número de intervenciones por paciente
 - Proporción de intervenciones aceptadas respecto a las realizadas
 - Distribución de intervenciones según su clasificación y significancia clínica
- **Variables confusoras:** Los factores considerados como posibles confusores para evaluar adherencia fueron el sexo del paciente, la edad, el tiempo en terapia de HD, la asistencia a las sesiones de HD y polifarmacia.

Sesgos

Debido a las pérdidas de pacientes durante el seguimiento farmacoterapéutico, se intentó minimizar el sesgo de selección realizando un análisis por “intento de tratar” de los pacientes perdidos, evaluándolos como “no adherentes” en todos los casos.

Análisis estadístico

Para la evaluación de los datos se realizó un análisis descriptivo, presentando las variables cualitativas con sus respectivas frecuencias y las cuantitativas con su media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos (p25-p75), en caso de asimetría.

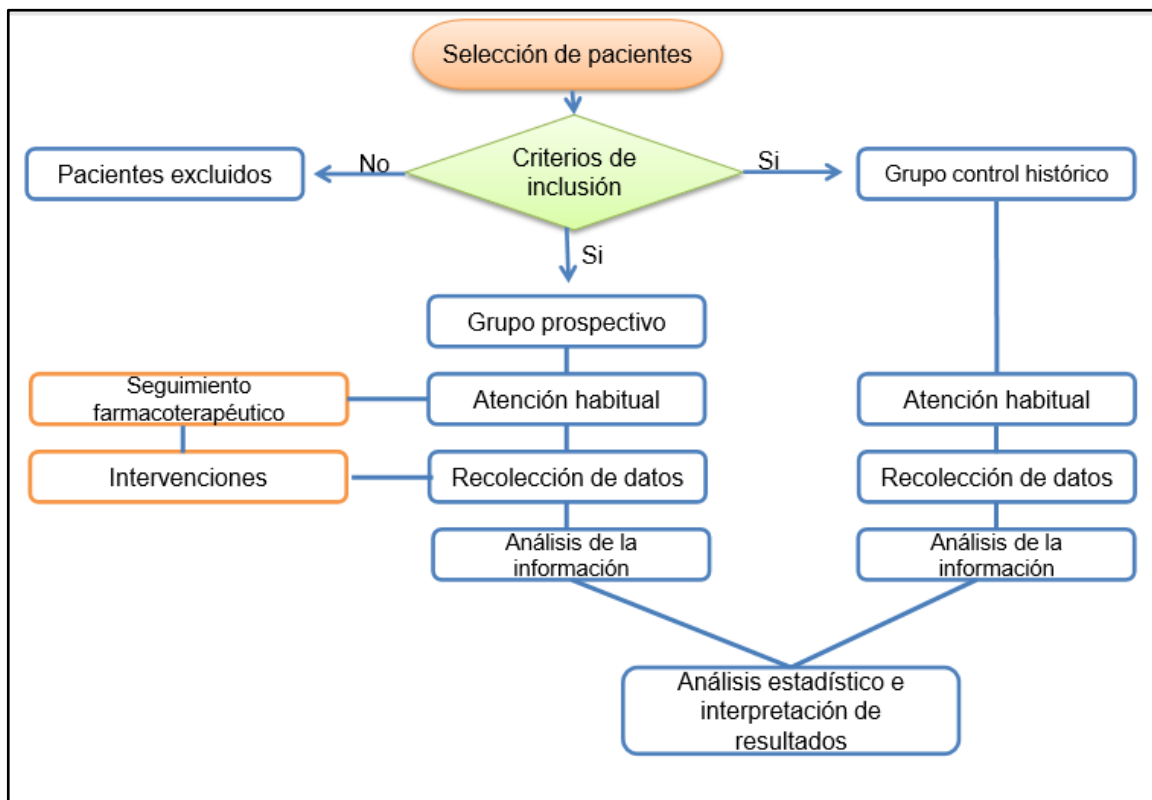
Por otro lado, la asociación de las diferentes variables fue evaluada según chi cuadrado, t student y la prueba no paramétrica de U- Mann Whitney dependiendo del análisis de proporciones, promedios o variables asimétricas, respectivamente. Estos análisis se realizaron con el programa estadístico STATA®.

Adicionalmente, para minimizar el sesgo de análisis, se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística, que permite ajustar el resultado de la variable respuesta frente a variables confusoras o modificadoras del efecto. La fuerza de asociación fue medida a través de Odds Ratio (OD), su intervalo de confianza del 95% (IC95%) y un p value < 0,05.

La variable respuesta fue evaluada a través del test de chi cuadrado a dos colas, considerando un valor significativo <0,05.

El resumen del estudio que representa lo realizado en el grupo intervenido y el grupo control histórico se observa en la Figura N°3.

Figura N°3. Diagrama de flujo del seguimiento farmacoterapéutico realizado a pacientes en HD crónica



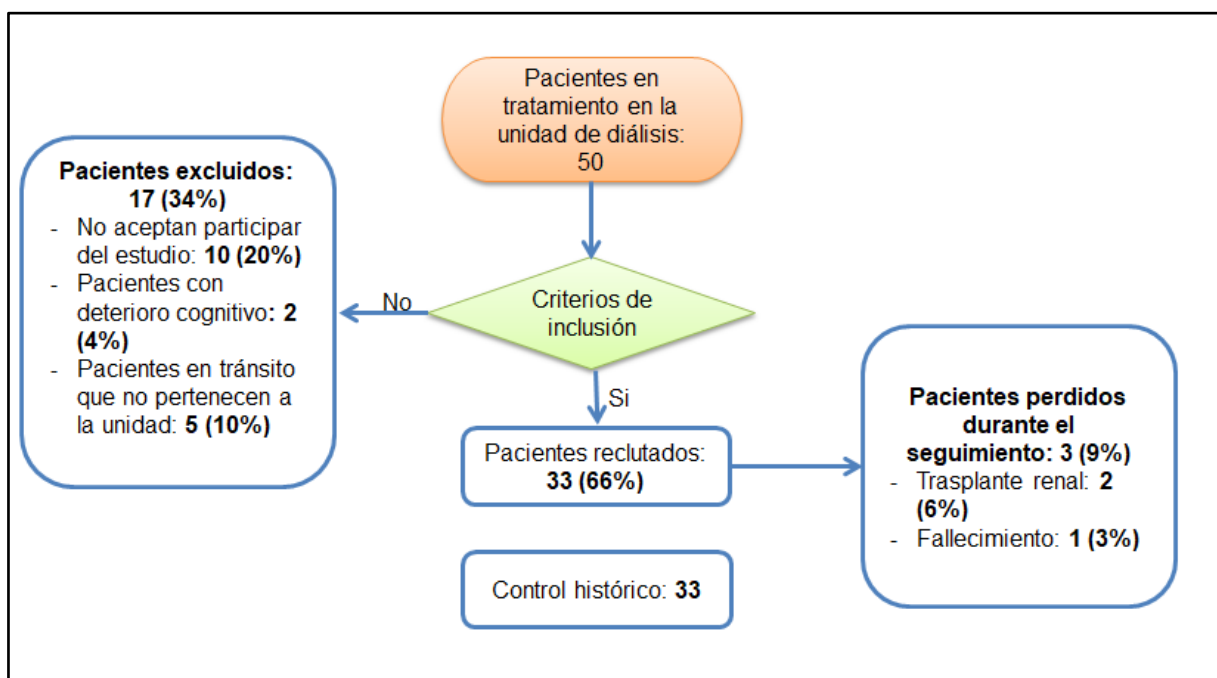
Resultados

Caracterización de la muestra

Al inicio del estudio, la central de diálisis contaba con 50 pacientes en tratamiento. De ellos, el 66% (n=33) fue reclutado para el estudio.

Durante el seguimiento, hubo una pérdida de 3 (9%) de los pacientes: 2 de ellos recibieron un trasplante de riñón dentro de los primeros dos meses de seguimiento y el paciente restante, murió luego de cuatro meses de seguimiento farmacológico. La información de estos pacientes fue analizada como “intento de tratar”, por lo que fueron considerados 33 pacientes en el estudio (Figura N°4).

Figura N°4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio



El grupo control histórico fue comparable al grupo intervenido en cuanto a edad, sexo, pacientes con diagnóstico y tratamiento de hiperparatiroidismo secundario y parámetros bioquímicos (fósforo sérico y PTH). El detalle se observa en la tabla N°4.

Tabla N° 4. Caracterización de las variables de los grupos a analizar

Variable	Grupo intervenido (n=33) n(%)	Grupo histórico (n=33) n(%)	p value*
Sexo			
Femenino	12 (36,4)	13 (39,4)	>0,05
Masculino	21 (63,6)	20 (60,6)	
Edad (promedio años±DE)	54,1 ± 13,3	53,9 ± 13,7	>0,05
Hiperparatiroidismo secundario	13 (39,4)	11 (33,3)	>0,05
Niveles séricos			
Fósforo (mg/dL)	5,4 ± 1,5	5,6 ± 1,3	>0,05
PTH (pg/mL)**	778,2 ± 516,7	836,2 ± 410,9	>0,05

*p value >0,05: variables comparables, <0,05: grupos no comparables por tener diferencias significativas entre ellos.

**Niveles séricos de PTH evaluados sólo en pacientes con diagnóstico de Hiperparatiroidismo secundario

DE: desviación estándar

Veintiún de los pacientes (63,6%) reclutados eran de sexo masculino, con una edad promedio de 54,1 ± 13,3 años y una sobrevivida evaluada a 10 años según el Índice de Charlson del 55,2%. En relación a los años en terapia de reemplazo renal, 8 (24,2%) pacientes llevaban más de 11 años en ella, mientras que 11 (33,3%) se encontraban dentro de los primeros 2 años de terapia (Tabla N°5).

El número promedio de comorbilidades fue de 2,2 ± 1,1, siendo las patologías asociadas más frecuentes la hipertensión arterial (n=20, 60,6%), la diabetes mellitus tipo 2 (n=5, 15,5%) y el hipotiroidismo (n=4, 12,1%).

En relación al uso de medicamentos, se observó que el 84,8% (n=28) de los pacientes presentó polifarmacia, utilizando en promedio 7,6 ± 2,4 medicamentos diarios y con un valor de complejidad de la terapia evaluado según MRCI- E de 24,7 ± 7,2.

Tabla N°5. Caracterización sociodemográfica de los pacientes estudiados (n=33)

Características	n (%)
Edad promedio ($\chi \pm$ DE)	54,1 \pm 13,3
Género	
Masculino	21 (63,6)
Comorbilidades ($\chi \pm$ DE)	2,2 \pm 1,1
Hipertensión arterial	20 (60,6)
Diabetes Mellitus 2	5 (15,2)
Infarto agudo al Miocardio	4 (12,1)
Hipotiroidismo	4 (12,1)
Gota	3 (9,1)
Lupus eritematoso	2 (6,1)
Años en TRR (mediana (p25-p75))	5 (2-11)
≤ 2	11 (33,3)
3 – 5	8 (24,2)
6 – 11	6 (18,2)
> 11	8 (24,2)
Polifarmacia	28 (84,8)
Uso promedio de medicamentos ($\chi \pm$ DE)	7,6 \pm 2,4
Índice de Charlson	
Supervivencia a 10 años ($\chi \pm$ DE)	55,2 \pm 32,5
Medication Regimen Complexity Index ($\chi \pm$ DE)	24,7 \pm 7,2

DE: Desviación estándar, TRR: Terapia de reemplazo renal

Perfil de utilización de medicamentos

Al inicio del estudio, fueron registrados 251 medicamentos utilizados por los 33 pacientes incluidos en el estudio. De ellos, los grupos terapéuticos más utilizados fueron antianémicos estimulantes de la eritropoyesis (17,5%), seguidos de antihipertensivos (16,7%) y quelantes de fósforo (13,1%), siendo el carbonato de calcio (n=29, 11,5%) el medicamento prescrito con más frecuencia (Tabla N°6).

Por otro lado, los análisis realizados durante el seguimiento se basan en el 16,7% de los medicamentos utilizados por los pacientes, correspondientes a quelantes de fósforo, calcimiméticos y análogos de vitamina D.

Tabla N° 6. Perfil de utilización de medicamentos de los pacientes estudiados (n=33)

	n(%)
Medicamentos utilizados al inicio del seguimiento	251
Promedio medicamento/paciente	7,6 ± 2,4
Grupo terapéutico	
Antianémicos estimulantes de la eritropoyesis	44 (17,5)
Hierro	22 (8,8)
Eritropoyetina	22 (8,8)
Antihipertensivos	42 (16,7)
Quelantes de Fósforo	33 (13,1)
Carbonato de calcio	29 (11,5)
Acetato de calcio	4 (1,6)
Hidróxido de aluminio	0 (0)
Diuréticos	10 (4,0)
Insulinas	6 (2,4)
Calcimiméticos	6 (2,4)
Cinacalcet	6 (2,4)
Análogos de vitamina D	3 (1,2)
Doxercalciferol	3 (1,2)
Calcitriol	0 (0)

Adherencia a la terapia farmacológica del MOM

Al inicio del estudio, se evaluó la adherencia a la farmacoterapia para el tratamiento de las alteraciones del MOM. Las terapias, evaluadas por separado, fueron aquellas con quelantes de fósforo y medicamentos para tratar el hiperparatiroidismo secundario.

Adicionalmente se evaluó el efecto de variables no modificables, como son el sexo, la edad, polifarmacia, asistencia a las sesiones de HD y años en terapias de reemplazo renal en relación a la adherencia de los pacientes, sin encontrarse variables asociadas al evento analizado (Anexo 7).

Quelantes de fósforo

Al inicio del estudio, según el test de SMAQ, recuento de comprimidos y niveles séricos de fósforo, los pacientes adherentes fueron 10 (30,3%), 14 (42,4%) y 11 (33,3%), respectivamente. Los niveles séricos de fósforo promedio detectados fueron de $5,4 \pm 1,5$ mg/dL, observándose pacientes con niveles séricos de 8,7 mg/dL. Además, 1 de cada 4 pacientes reclutados resultó con niveles séricos sobre 6,4 mg/dL.

Como se observa en la tabla N°7, el grupo de pacientes “no adherentes” inicial estaba compuesto principalmente por hombres (13/23), conteniendo al 57,6% de los pacientes con polifarmacia del grupo total estudiado y al 30,3% de los pacientes que se ausentan a sus sesiones de HD. En relación a la complejidad de la terapia, luego del seguimiento se observa que los pacientes adherentes presentan un valor de MRCI menor al de los pacientes que no adhieren.

Luego de seis meses de seguimiento, el número de pacientes que referían ser adherentes a su tratamiento según SMAQ aumentó de 10 a 19 ($p < 0,05$), conteniendo al 18,2% de las mujeres estudiadas y al 48,5% de los pacientes con polifarmacia del grupo total del estudio ($n=33$).

Tabla N° 7. Características de los pacientes adherentes y no adherentes al inicio y al final del estudio en relación al total de pacientes estudiados (n=33)

	Inicio Seguimiento			Final Seguimiento		
	Adherentes	No adherentes	p**	Adherentes	No adherentes	p**
n=33 (n (%))	10 (30,3)	23 (69,7)		19 (57,6)	14 (42,4)	
Edad X ± DE	59,2 ± 5,9	51,9 ± 15,0	>0,05	57,2 ± 8,6	49,9 ± 17,3	>0,05
Sexo						
Masculino (n (%))	8 (24,2)	13 (39,4)	< 0,05	13 (39,4)	8 (24,2)	>0,05
Femenino (n (%))	2 (6,1)	10 (30,3)		6 (18,2)	6 (18,2)	
Polifarmacia *** (n (%))	9 (27,3)	19 (57,6)	< 0,05	16 (48,5)	12 (36,4)	>0,05
N° Medicamentos X ± DE	7,8 ± 2,3	7,5 ± 2,5	>0,05	7,8 ± 2,5	7,4 ± 2,3	>0,05
Años en TRR (mediana (p25-p75))	4,5 (2,5-7)	5 (2-11,5)	>0,05*	5 (2-13)	3,5 (2-9)	>0,05*
Ausencias (n (%))	5 (15,2)	10 (30,3)	< 0,05	8 (24,2)	7 (21,2)	>0,05
N° Intervenciones X ± DE	S/I	S/I		4,8 ± 2,4	3,5 ± 1,7	>0,05
P (mg/dL) X ± DE	5,3 ± 1,3	5,5 ± 1,6	>0,05	5,6 ± 1,1	5,2 ± 1,4	>0,05
MRCI X ± DE	26,3 ± 6,1	24,0 ± 7,6	>0,05	23,7 ± 6,7	24,9 ± 9,5	>0,05

DE: desviación estándar, TRR: tratamiento de reemplazo renal. P: fósforo sérico. MRCI: Medication Regimen Complexity Index

*p value evaluado con U- Mann Whitney

** p value >0,05: sin diferencias significativas entre los grupos, <0,05: con diferencias significativas entre los grupos

*** 28/33 pacientes presentaban polifarmacia

Por otro lado, los pacientes adherentes según recuento de comprimidos aumentaron de 14 pacientes al inicio a 19 en la última evaluación (p>0,05). Esto señala un 57,6% de pacientes adherentes al finalizar el seguimiento.

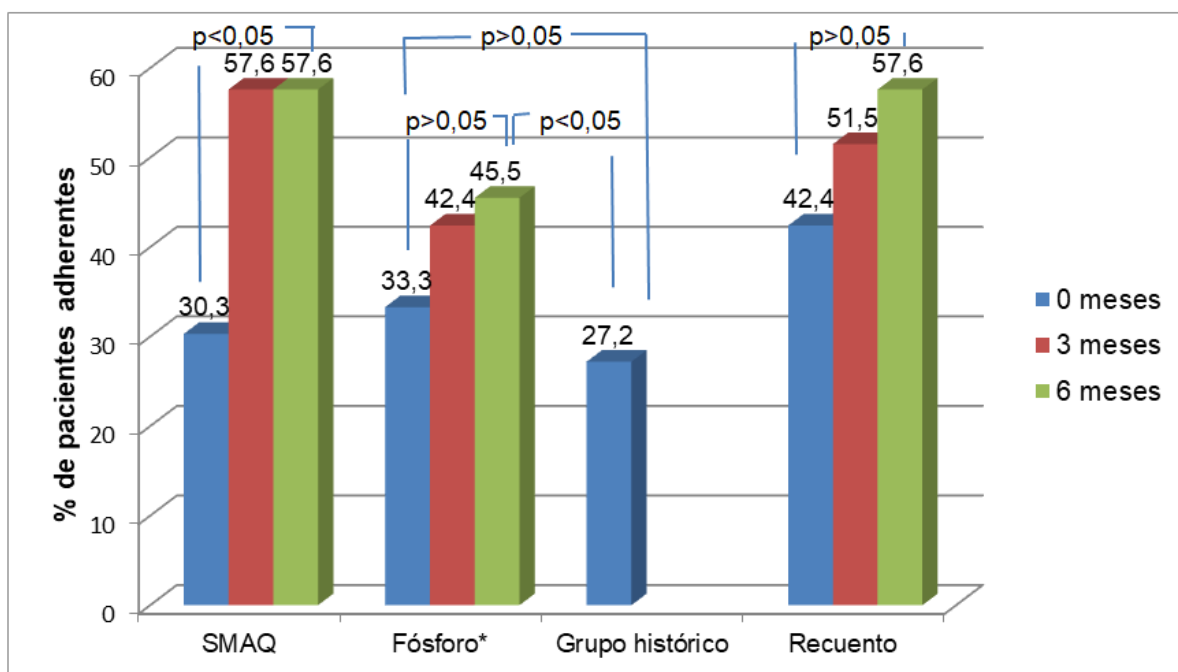
Mientras que, en el caso de la valoración según fósforo sérico, luego del seguimiento 15 pacientes se encontraban dentro del rango esperado, aumentando

desde los 11 al inicio del estudio ($p>0,05$). Un cuarto de ellos presentó niveles séricos sobre 6,4 mg/dL, pero se observaron niveles séricos máximos menores que al inicio (7,9 mg/dL, 8,7 mg/dL).

En relación al grupo histórico, el 27,2% ($n=9$) de los pacientes presentaba niveles séricos de fósforo entre los valores esperados, con un promedio de $5,6 \pm 1,3$ mg/dL, un 25% de los pacientes con niveles sobre 6,1 mg/dL y un valor máximo de 9,1 mg/dL. Al comparar los datos con el grupo de estudio luego del seguimiento farmacoterapéutico, se observan diferencias significativas entre ambos ($p<0,05$).

Como se observa en el gráfico N°1, el porcentaje de pacientes adherentes aumenta a lo largo del seguimiento con todas las herramientas utilizadas.

Gráfico N°1. Adherencia al tratamiento de quelantes de fósforo según SMAQ, niveles séricos de fósforo, recuento de comprimidos y grupo histórico ($n= 33$)

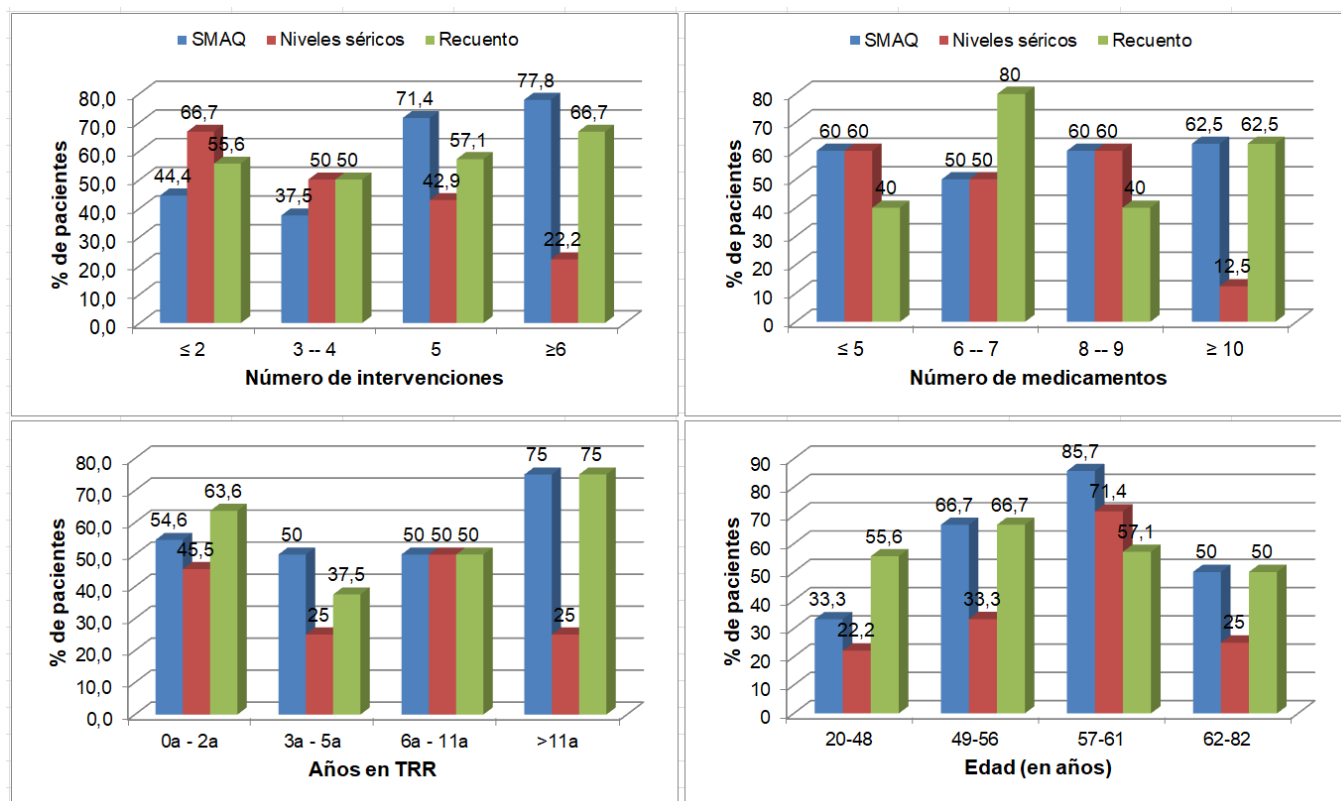


*Niveles séricos de fósforo esperados entre 2,5 – 5,0 mg/dL

Adicionalmente, se observó que los pacientes con más de 11 años en TRR presentaron porcentajes de adherencia menores en relación a niveles séricos de fósforo (25%), pero una mayor autopercepción de esta en relación al resto de los pacientes. Perfil similar al observado en aquellos que utilizan más de 10 medicamentos al día.

En relación a la edad, el mayor porcentaje de pacientes adherentes se encontró entre los 57 y 61 años. Mientras que, se observó una relación directa entre el número de intervenciones realizadas y adherencia según SMAQ y recuento de comprimidos.

Gráfico N°2. Sub-análisis del porcentaje de pacientes adherentes según SMAQ, recuento de comprimidos y niveles séricos de fósforo en relación a tiempo en terapia de reemplazo renal, edad, número de medicamentos y número de intervenciones al final del seguimiento (n=33)



Tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario

Del total de pacientes estudiados, el 39,4% (n=13) se encontraba con tratamiento para hiperparatiroidismo secundario, utilizando calcimiméticos, análogos de vitamina D o calcitriol con niveles medios de PTH de 622 pg/mL, con el 25% de los casos sobre 694 pg/mL y un valor máximo encontrado de 2348 pg/mL.

Al inicio, 7 de 13 pacientes se consideró adherente a su terapia según el test de SMAQ, con una edad promedio de 55 años y una media de 6 años en tratamiento de reemplazo renal, además de presentar un régimen de complejidad de la terapia mayor que los pacientes que no adhieren a su tratamiento (Tabla N°8).

Tabla N° 8. Características de los pacientes adherentes y no adherentes al inicio y al final del estudio (n=13)

	Inicio Seguimiento			Final Seguimiento		
	Adherentes (n)	No adherentes (n)	p**	Adherentes (n)	No adherentes (n)	p**
n=13	7	6		8	5	
Edad X ± DE	55,5 ± 10,2	47,4 ± 9,3	>0,05*	54,0 ± 10,3	48,4 ± 10,2	>0,05*
Sexo						
Masculino (n)	6	4	>0,05	6	4	>0,05
Femenino (n)	1	2		2	1	
Polifarmacia (n)	6	5	>0,05	7	4	>0,05
N° Medicamentos X ± DE	8,0 ± 2,8	8,5 ± 2,5	>0,05*	8,3 ± 2,7	8,2 ± 2,7	>0,05*
Años en TRR (mediana (p25-p75))	6 (4,5-16)	4 (3-9,5)	>0,05*	6,5 (5-15)	3 (3-5)	>0,05*
Ausencias (n)	5	2	<0,05	5	2	<0,05
N° Intervenciones X ± DE	S/I	S/I		5,1 ± 2,5	5,6 ± 0,5	>0,05*
PTH (pg/mL) (mediana (p25-p75))	667 (618-712)	608,5 (526-865)	>0,05*	647,5 (609,5-696)	609 (470-644)	>0,05*
MRCI X ± DE	26,1 ± 8,4	22,9 ± 7,2	>0,05*	23,8 ± 7,5	27,6 ± 11,6	>0,05*

DE: desviación estándar, TRR: tratamiento de reemplazo renal. MRCI: Medication Regimen Complexity Index

*p value evaluado con U- Mann Whitney

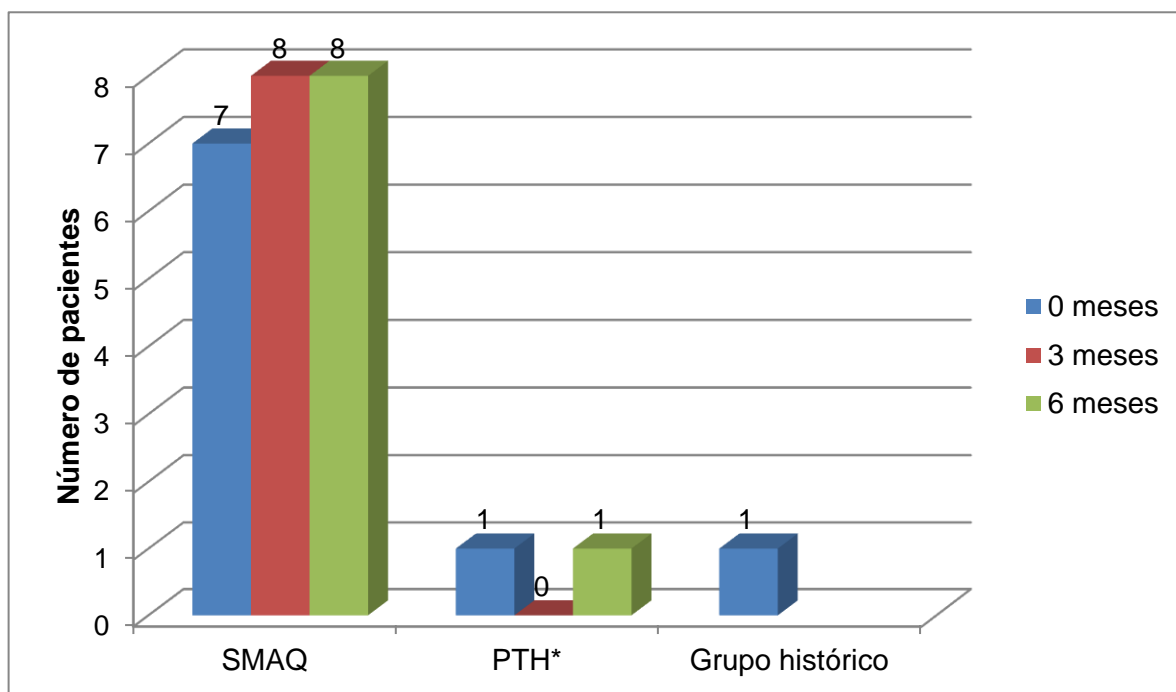
**p value >0,05: sin diferencias significativas entre los grupos, <0,05: con diferencias significativas entre los grupos

Luego del seguimiento farmacoterapéutico, 8 de 13 pacientes se consideró adherente a la terapia para el hiperparatiroidismo secundario, aumentando en 1 con relación al inicio del estudio. En cuanto a los niveles séricos de PTH, al final del estudio, los pacientes presentaron niveles séricos de 640 pg/mL, con el 25% de los casos sobre 683 pg/mL y se encontró un valor máximo menor al inicio del seguimiento (1365 pg/mL).

En relación al grupo histórico, de los 11 pacientes que se encontraban en tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario, sólo un paciente cumplía con criterios de adherencia al evaluarse valores séricos de PTH <500 pg/mL. Al comparar este dato con la cantidad de pacientes adherentes al final del estudio (n=1), no se observan diferencias en relación a la adherencia al tratamiento luego de la realización del seguimiento farmacoterapéutico.

En el gráfico N°3, se detallan las variaciones de la medición de adherencia durante el seguimiento farmacoterapéutico.

Gráfico N°3. Adherencia al tratamiento del hiperparatiroidismo secundario según SMAQ y niveles séricos de paratohormona (n=13)

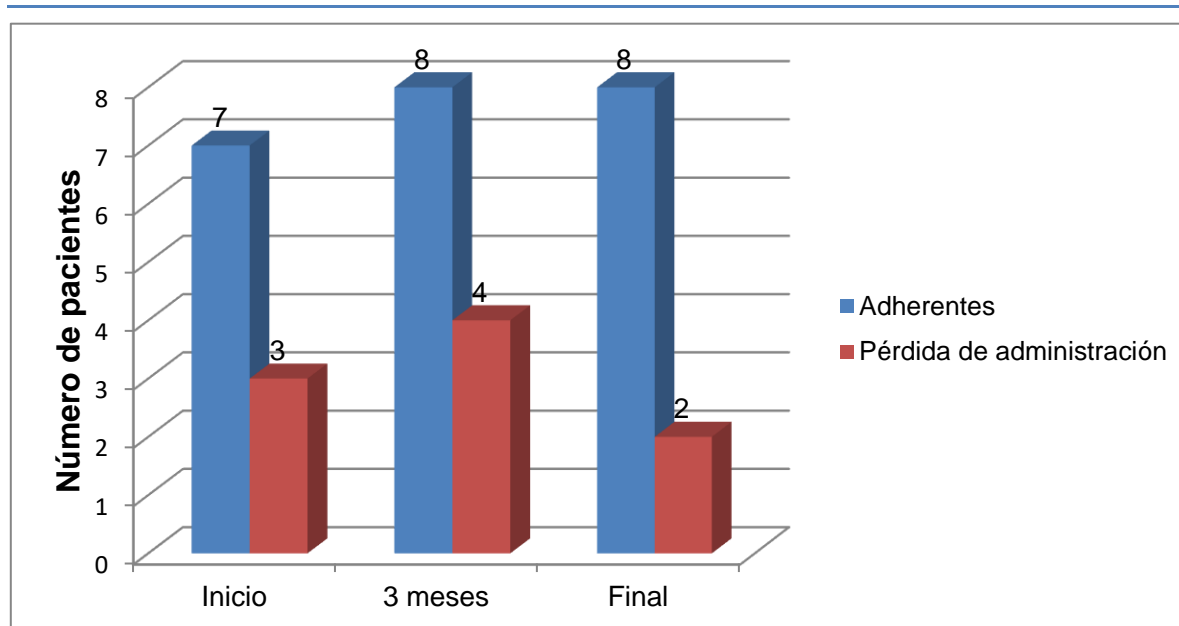


*Niveles séricos de PTH esperados <500 pg/mL

En relación a la asistencia a las sesiones de HD, 10 de los 13 pacientes recibieron su medicamento en cada sesión. Por ello, se analizaron los casos de pacientes que presentaban inasistencias en relación a los días de administración de su terapia farmacológica para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

Como se observa en el gráfico N°4, 7 de 13 pacientes se consideraban adherentes al inicio del estudio. De ellos, 3 perdieron al menos una dosis de su tratamiento farmacológico. Mientras que, al final del seguimiento de los 8 pacientes adherentes según SMAQ, 2 no recibieron al menos una dosis de su medicamento.

Gráfico N°4. Pérdida de administración de la medicación por inasistencias a sesiones de HD en pacientes considerados adherentes según SMAQ al inicio, a los 3 meses y al final del seguimiento



Causas de incumplimiento del tratamiento farmacológico

Según SMAQ, la adherencia a la terapia farmacológica para alteraciones del MOM aumentó de 10 a 19 pacientes luego del seguimiento y, para conocer las causas de incumplimiento, se realizó un cuestionario de preferencias de fármacos del MOM. La información recopilada fue complementada con la detección de PRM relacionados con cumplimiento.

Los resultados obtenidos, al inicio y durante el seguimiento, se resumen en la tabla N°9.

Tabla N° 9. Causas de incumplimiento farmacoterapéutico al inicio y durante el seguimiento en relación al total de pacientes estudiados (n=33)		
Causas de incumplimiento	Inicio n (%)	Durante n (%)
Prefiere no tomar el medicamento (sin necesidad)	12 (36,4)	3 (9,1)
Olvido	10 (30,3)	6 (18,2)
No entiende instrucciones	5 (15,2)	0 (0)
Intolerancia gástrica o mal sabor	5 (15,2)	2 (6,1)
Inasistencia a sesiones de HD	3 (9,1)	4 (12,1)
Medicamento no disponible	2 (6,1)	3 (9,1)
No puede pagar el medicamento	1 (3,0)	1 (3,0)
No puede tragar o administrarse el medicamento	1 (3,0)	0 (0)
Total	39	19

HD: Hemodiálisis

Luego de analizar los datos, se puede observar que se detectaron causas de incumplimiento que no pudieron ser abordadas a través de las intervenciones del farmacéutico clínico, como es el caso de “el paciente no puede pagar el medicamento”, “inasistencia a las sesiones de HD” y “medicamento no disponible”.

La inasistencia a las sesiones de HD afectó principalmente a pacientes que se encontraban en tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario, ya que recibían su terapia farmacológica en cada sesión. Las causas de inasistencia se detallan en la Tabla N°10.

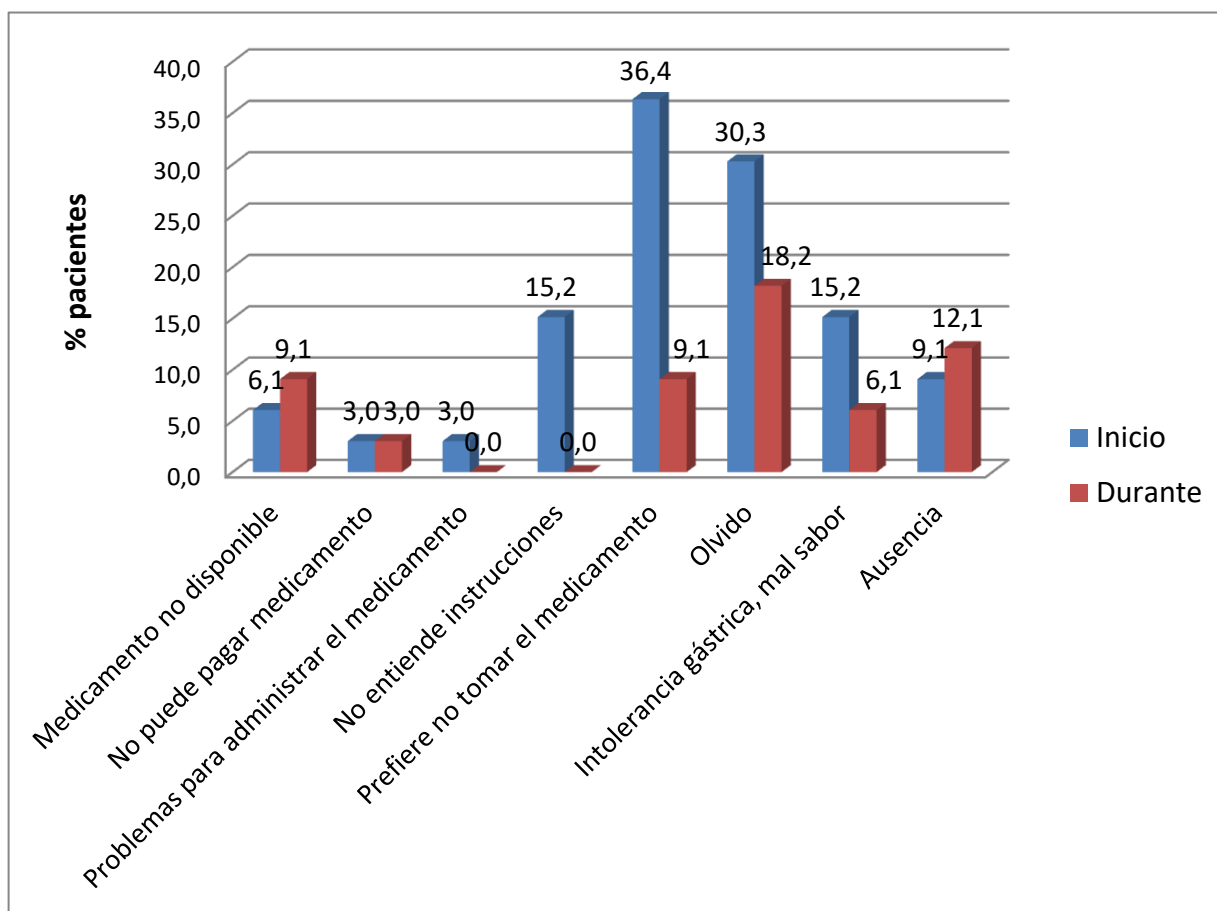
En relación a “medicamento no disponible”, los problemas de stock provenían principalmente de la obtención de estos por los pacientes de manera independiente a la unidad de diálisis. Para este punto, se intentó buscar alternativas disponibles, sin tener éxito para lograr cubrir todo el tiempo de tratamiento del paciente.

Tabla N° 10. Causas de inasistencia y frecuencia de presentación en relación al total de pacientes ausentes a sus sesiones de HD (n=15) durante el periodo de seguimiento

Causas	Frecuencia	(%)
Sin causa aparente	29	78,4
Disfunción de catéter	2	5,4
Hospitalización	1	2,7
Viaje	1	2,7
Trasplante	2	5,4
Cambio de centro	1	2,7
Fallecimiento	1	2,7
Total	37	100

Como se observa en el gráfico N°5, el perfil de causas de incumplimiento fue modificada respecto al inicio, destacando la disminución de “problemas para administrar el medicamento”, “no entiende instrucciones”, “prefiere no tomar el medicamento por considerarlo innecesario”, “olvido” y disminución de “falta de administración del medicamento por intolerancia gástrica”. Luego de la comparación y su análisis estadístico se detectó que no se encontraron diferencias significativas entre los valores ($p= 0,08$).

Gráfico N°5. Comparación de causas de incumplimiento farmacoterapéutico al inicio y al final del estudio (n=33)

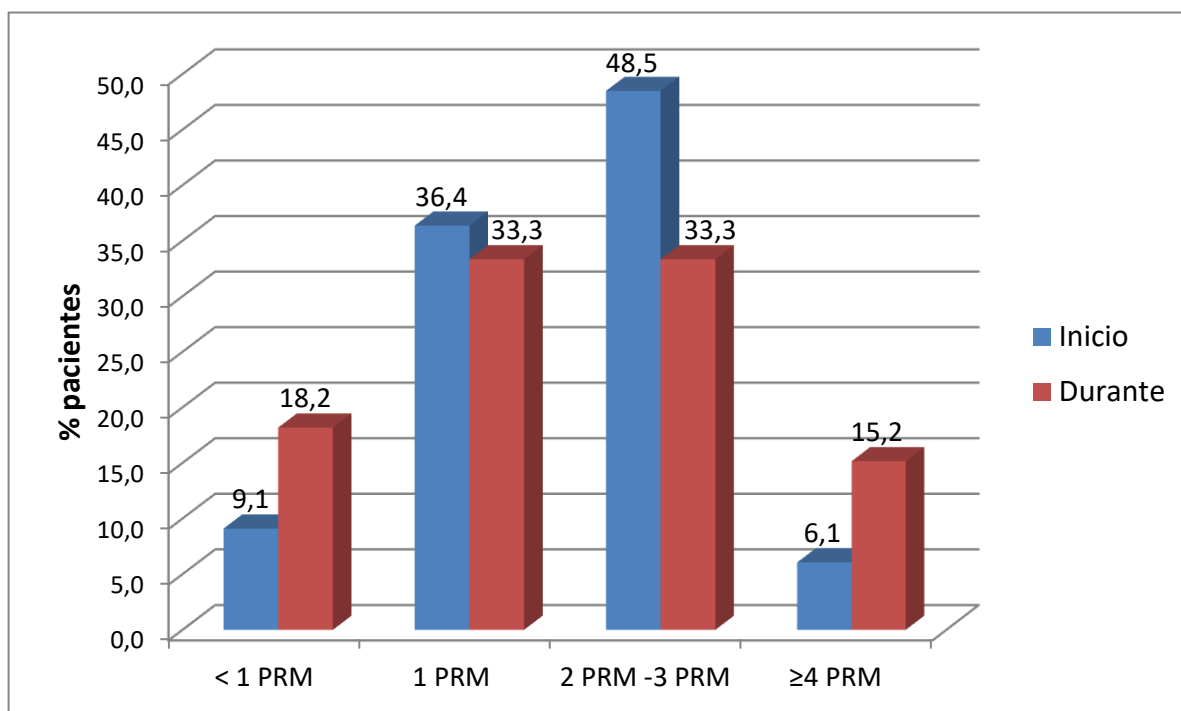


Problemas relacionados con medicamentos (PRM)

Durante los meses de seguimiento, se detectó un total de 116 PRM en los pacientes estudiados, 63 PRM (54,3%) al inicio y 53 PRM (45,7%) durante el seguimiento. El promedio de aparición de PRM por paciente fue de $1,9 \pm 1,2$ y $1,6 \pm 1,2$, respectivamente (Gráfico N°6).

En relación a la resolución de los PRM detectados al inicio del estudio, se solucionó el 55,6% (n=35) y de los identificados durante el seguimiento se logró la resolución del 58,5% (n=31).

Gráfico N°6. Porcentaje de pacientes según número de problemas relacionados con medicamentos al inicio y durante el estudio (n=33)



Al inicio del estudio, el PRM más prevalente correspondió al uso de tratamiento innecesario (48,6%, n=18) asociado principalmente al uso del inhibidor de la bomba de protones, omeprazol (2,80%) con un porcentaje de aparición del 11,1%. Por otro lado, durante el seguimiento farmacoterapéutico el PRM más prevalente fue el uso de dosis sub-terapéuticas (43,8% n=14), asociado principalmente al uso de cinacalcet (5,7%), presentando un frecuencia de aparición del 26,4%.

El detalle de los medicamentos asociados a los PRM detectados se observa en la Tabla N°11.

Tabla N° 11. Medicamentos asociados a problemas relacionados con medicamentos al inicio (n=251) y durante (n=245) el estudio en relación al total de medicamentos prescritos

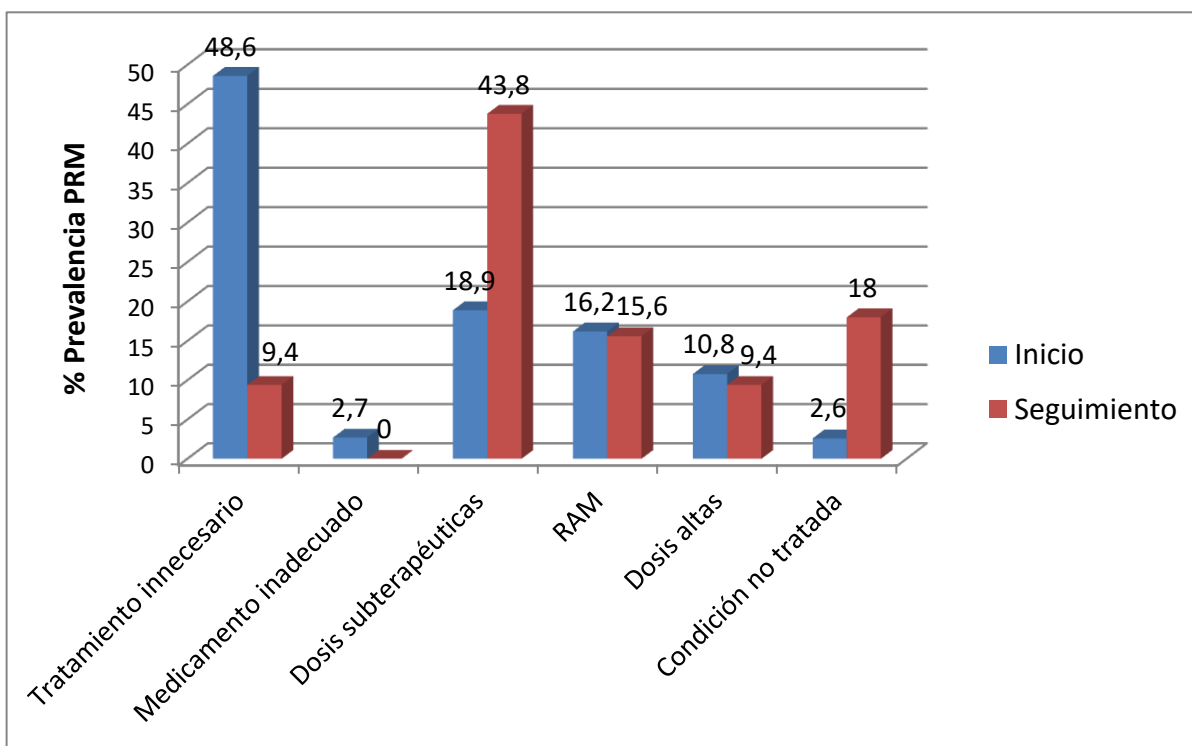
Medicamento	Inicio		Durante	
	n(%)	%PRM (n=63)	n (%)	%PRM (n=53)
Inhibidores de la bomba de protones	7 (2,8)	11,1	5 (2,0)	9,4
Omeprazol	7 (2,8)	11,1	5 (2,0)	9,4
Quelantes de fósforo	4 (1,6)	9,5	17 (6,9)	32,1
Carbonato de calcio	4 (1,6)	9,5	16 (6,5)	30,2
Hidróxido de aluminio	0 (0)	0	1 (0,4)	1,9
Hipouricémicos	3 (1,2)	4,8	0 (0)	0
Alopurinol	3 (1,2)	4,8	0 (0)	0
Calcimiméticos	3 (1,2)	4,8	14 (5,7)	26,4
Cinacalcet	3 (1,2)	4,8	14 (5,7)	26,4
Antianémicos estimulantes de la eritropoyesis	3 (1,2)	9,5	13 (5,3)	24,5
Hierro	2 (0,8)	3,2	4 (1,6)	7,5
Eritropoyetina	1 (0,4)	1,6	9 (3,7)	17
Otros	8 (3,2)	14,3	3 (1,2)	5,7
Levotiroxina	2 (0,8)	3,2	1 (0,4)	1,9
Atorvastatina	2 (0,8)	3,2	1 (0,4)	1,9
Aspirina	2 (0,8)	3,2	0 (0)	0
Doxercalciferol	2 (0,8)	3,2	1 (0,4)	1,9

Para comparar la información obtenida al inicio y durante el seguimiento de los pacientes se excluyeron los PRM relacionados con cumplimiento, 41,3% (n= 26) y 39,6% (n= 21), respectivamente, los cuales no han sido detallados por ser analizados en el punto anterior.

En el gráfico N°7, se observa un cambio del perfil de los PRM detectados al inicio y durante el seguimiento farmacoterapéutico. El uso de “un tratamiento innecesario” disminuyó de 48,6% (n=18) a 9,4% (n=3), mientras que el uso de “dosis sub-terapéuticas” aumentó de 18,9% (n=7) a 43,8% (n=14), siendo el PRM

detectado más prevalente durante el seguimiento. Además, se destaca el aumento del PRM “condición no tratada” (2,6%, n=1 vs 18%, n=7) durante los seis meses y la disminución del uso de un “medicamento inadecuado” (2,7%, n=1 vs 0%, n=0).

Gráfico N°7. Comparación de problemas relacionados con medicamentos detectados al inicio (n=37) y durante (n=32) el seguimiento farmacoterapéutico, excluyendo los relacionados con cumplimiento.



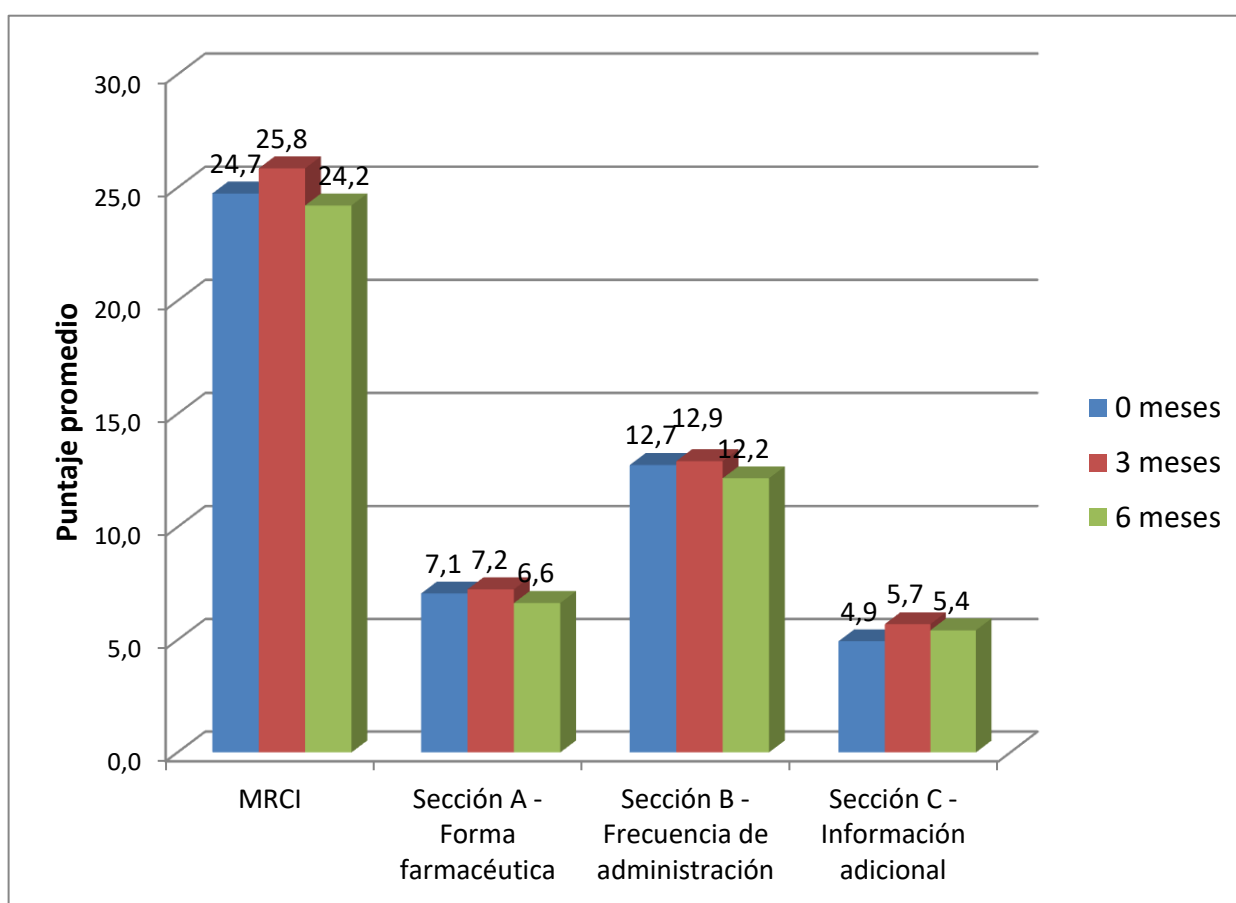
Complejidad de la terapia - MRCI

La herramienta para la evaluación de la complejidad de la terapia permite valorar el uso de distintas formas farmacéuticas (sección A), frecuencias de administración (Sección B) e instrucciones adicionales (sección C) que el paciente recibe.

Al analizar los datos, no se encontraron variaciones en el número promedio de medicamentos utilizados por los pacientes al inicio ($7,6 \pm 2,4$), a los 3 meses ($7,5 \pm 2,3$) ni al final ($7,4 \pm 2,1$) del seguimiento farmacoterapéutico.

Por otro lado, la complejidad de la terapia no reflejó diferencias significativas entre el inicio, la evaluación a los 3 meses y al final del estudio, obteniendo valores de MRCI promedio de $24,7 \pm 7,2$, $25,8 \pm 9,1$ y $24,2 \pm 7,9$, respectivamente (Gráfico N°8). Además, se observa que estos valores están influenciados principalmente por la sección de “frecuencia de administración”.

Gráfico N°8. Comparación de valores promedio de MRCI y secciones medidas en esta herramienta, evaluados al inicio, 3 meses y al final del seguimiento farmacoterapéutico (n=33)



Intervenciones farmacéuticas realizadas

Para resolver todos los problemas relacionados con medicamentos detectados durante el seguimiento farmacoterapéutico, se realizaron un total de 141 intervenciones con un 89,3% (n=126) de aceptación, lo que corresponde a un promedio de $4,3 \pm 2,1$ intervenciones por paciente.

Las intervenciones se orientaron a la optimización de la terapia farmacológica (n=69; 53,2%), por medio de conciliación medicamentosa (21,3%), suspensión de medicamentos (7,1%) y aumento o disminución de dosis (10,6%).

Por otro lado, las intervenciones orientadas a la educación al paciente (n=66; 46,8%) se enfocaron en el uso y administración de medicamentos (24,1%) y la promoción de la adherencia farmacológica (15,6%) a través de materiales educativos como calendarios de administración de medicamentos y pastilleros que facilitan la administración de la terapia.

El detalle del tipo de intervenciones realizadas se observa en la tabla N°12.

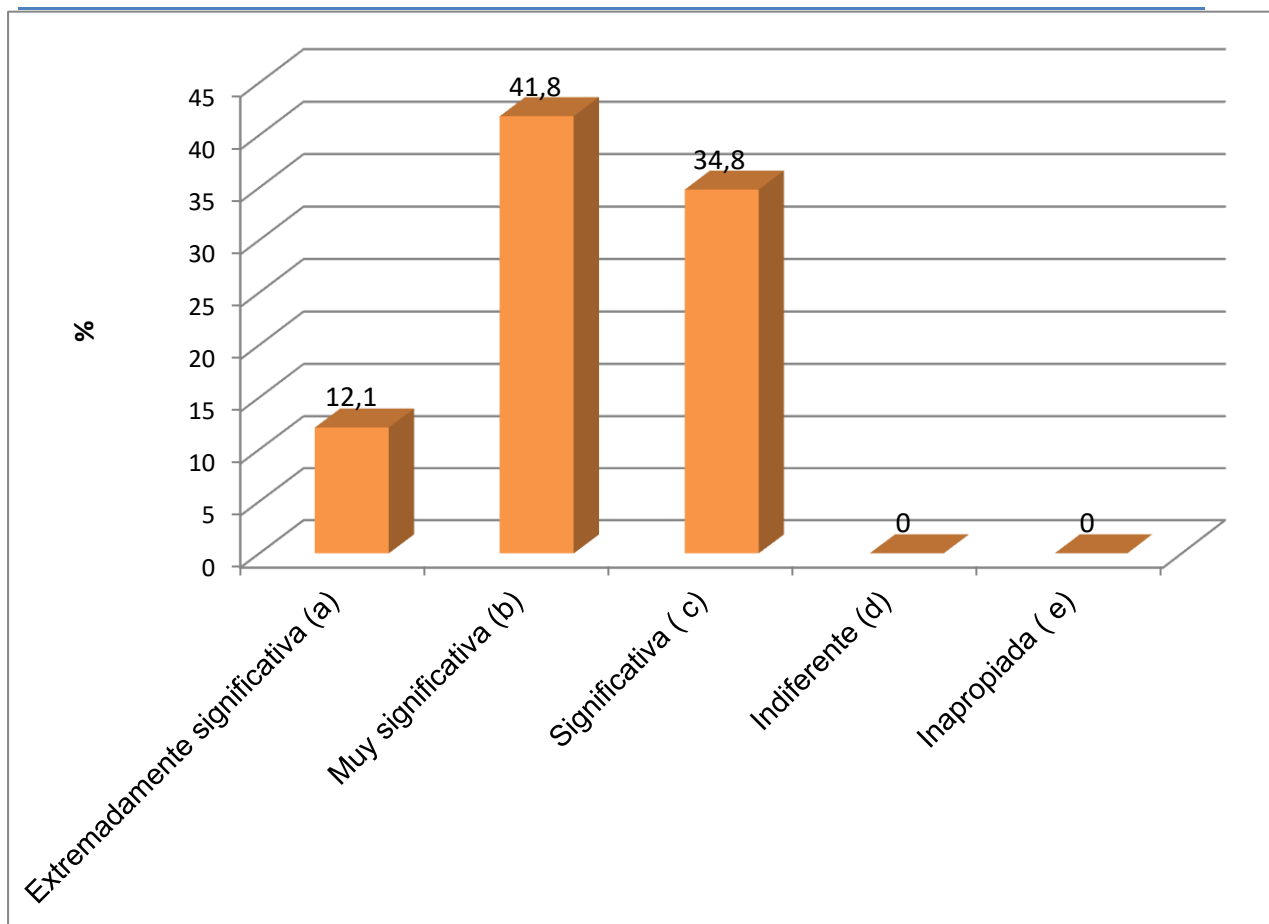
La comunicación de las intervenciones fue realizada principalmente al paciente (48%), seguido del médico nefrólogo de la unidad de diálisis (40%) y el equipo de enfermería y TENS (12%). Esta comunicación no fue exclusiva de un individuo, por lo que una intervención podía ser comunicada a más de una persona, por ejemplo, el cambio de dosis de un medicamento se hablaba con el médico y comunicaba al paciente y a las enfermeras.

Tabla N° 12. Descripción de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el seguimiento farmacoterapéutico

Intervención	n (%)
1. Optimización de la terapia farmacológica	75 (53,2)
1.1 Cantidad de medicamentos	21 (14,9)
1.1.1. Aumento o disminución de dosis	15 (10,6)
1.1.2. Cambio en frecuencia de administración	1 (0,7)
1.1.3. Cambio de horario de administración	5 (3,6)
1.2. Estrategia farmacológica	24 (17,0)
1.2.1. Añadir un medicamento	6 (4,3)
1.2.2. Suspender un medicamento	10 (7,1)
1.2.3. Sustituir un medicamento	5 (3,5)
1.2.4. Monitorización de tratamiento	3 (2,1)
1.3. Conciliación medicamentosa	30 (21,3)
2. Educación al paciente	66 (46,8)
2.1. Uso y administración de medicamentos	34 (24,1)
2.2. Promover adhesión al tratamiento	22 (15,6)
2.3. Educación sobre reacciones adversas	10 (7,1)
Total	141 (100%)

De las 141 intervenciones realizadas, el 89,3% (n=128) fueron aceptadas y el 41,8% (n=53) fueron evaluadas como apropiadas y muy significativas, ya que lograron mejorar la atención del paciente y aportaron un incremento a la calidad asistencial, según la codificación utilizada para valorar la significancia clínica. Cabe destacar que, ninguna de las intervenciones realizadas fue considerada indiferente o inapropiada o que empeorara la atención del paciente (Gráfico N°9).

Gráfico N°9. Significancia clínica de las intervenciones farmacéuticas con respecto al total de las intervenciones realizadas (n=141)



(a) Extremadamente significativo: intervención que evita un fallo orgánico o la muerte del paciente y/o aporta un incremento muy importante de la efectividad y aporta un incremento muy importante a la calidad asistencial, (b) Muy significativo: intervención que aumenta la efectividad y/o la toxicidad y aporta un incremento importante a la calidad asistencial, (c) Significativo: intervención que mejora la atención del paciente y que aporta un incremento a la calidad asistencial, (d) Indiferente: intervención que no

Discusión

Este estudio es uno de los primeros efectuados en Chile para determinar el impacto del farmacéutico clínico en la adherencia al tratamiento farmacológico del MOM de pacientes ambulatorios en HD crónica. Los resultados demuestran que el seguimiento farmacoterapéutico y la educación a los pacientes, logran mejorar la adherencia farmacológica.

Uno de los problemas más relevantes en la práctica clínica es la adherencia al tratamiento farmacológico, sobre todo en pacientes crónicos con terapias complejas y alta comorbilidad como son los pacientes con ERC terminal. En literatura, se ha reportado que este tipo de pacientes presentan 5 a 6 comorbilidades, las que deben tratar con regímenes terapéuticos complejos, utilizando aproximadamente, 12 medicamentos diferentes (10 administrados en casa y 2 en las sesiones de diálisis) y, además, presentan baja adherencia a sus terapias medicamentosas^{34,46}.

Los pacientes incluidos en el estudio, difiriendo de la literatura^{34,46}, presentaban en promedio 2 comorbilidades, aparte de la ERC, y utilizaban 7 a 8 medicamentos diarios. En relación a su terapia farmacológica, los grupos terapéuticos más utilizados fueron antianémicos estimulantes de la eritropoyesis (17,5%), seguidos de antihipertensivos (16,7%) y quelantes de fósforo (13,1%).

En cuanto a la adherencia basal al tratamiento con quelantes de fósforo, se observó que casi el 70% de los pacientes no adherían a su terapia farmacológica según SMAQ, con niveles de fósforo promedio de $5,4 \pm 1,5$ mg/dL, sólo el 33,3% de ellos presentaba niveles séricos dentro del rango esperado (2,5 – 5,0 mg/dL) y el 42,4% de los pacientes tomaba correctamente sus medicamentos según el recuento de comprimidos.

En revisiones que evalúan la adherencia al tratamiento farmacológico con diferentes metodologías, se estima una media de falta de adherencia del 42% (rango de 15% a 72%) en pacientes en HD²¹. Mientras que, estudios que sólo

utilizan el test de SMAQ como método de evaluación estiman un rango de falta de adherencias de 37% a 80%^{23,28,47}, resultados que concuerdan con los detectados al inicio del seguimiento farmacoterapéutico.

Existen diversos factores que se asocian a una baja adherencia de los pacientes a la terapia farmacológica: relacionados con el medicamento, con el paciente o con la condición clínica⁴⁸. Entre los factores relacionados con los pacientes, la edad, la polifarmacia, el número de comorbilidades y el conocimiento son variables independientes que se asocian a una baja adherencia.

Durante el seguimiento no se observó un perfil de factores relacionados con los pacientes que pudiera predecir su condición de “adherente” o “no adherente”, pero si se detectó que pacientes de entre 55 y 60 años, con mayor conocimiento de la enfermedad (>11 años de tratamiento de reemplazo renal) tenían una autopercepción de adherencia mayor a los otros pacientes y mejor cumplimiento al ser evaluado con el recuento de comprimidos.

A pesar de que las metodologías utilizadas entregan resultados variables con respecto a la adherencia de los pacientes, a lo largo del seguimiento se observó una relación directa entre ellas y se lograron diferencias significativas en la adherencia de los pacientes al final del seguimiento al evaluarlos con SMAQ y recuento de comprimidos.

Por otro lado, los niveles séricos de fósforo no demostraron una disminución significativa como se ha observado en otros estudios^{23,49}, pero si se destaca una disminución de los valores extremos obtenidos por los pacientes luego del seguimiento en relación al inicio y al grupo histórico evaluado (7,2 mg/dL, 8,7 mg/dL y 9,1 mg/dL, respectivamente).

Otro factor relevante en relación a los niveles séricos de fósforo es la dieta de los pacientes. Martin y sus colaboradores demostraron que el asesoramiento nutricional y la educación, sin modificación de la pauta de hemodiálisis ni la

prescripción de quelantes, disminuía significativamente los niveles séricos de fósforo de los pacientes⁵⁰.

Pese a que durante el seguimiento farmacoterapéutico, no se realizaron intervenciones dirigidas principalmente al asesoramiento nutricional, este factor podría explicar que el 45% de los pacientes fuera considerado adherente en relación a los niveles séricos de fósforo, pese a que solo el 60% de ellos cumplía completamente con la toma de sus medicamentos para el control del fósforo.

En relación a las causas de incumplimiento, el preferir no tomar el medicamento (36,4%) y el olvido (30,3%) fueron las principales detectadas al inicio del estudio, observándose perfiles similares en literatura^{23,51}. Además, se ha visto que, pese a las intervenciones realizadas, “el olvido” continúa siendo una de las principales causas de incumplimiento luego de un seguimiento farmacoterapéutico²³.

Para el caso de pacientes con tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario, el 39,4% (n=13) de los pacientes estudiados utilizaba esta terapia y 7 de ellos se considera adherente según SMAQ. Luego del seguimiento farmacoterapéutico, sólo 1 paciente cambio su percepción de adherencia (n=8).

En literatura se ha demostrado que el tratamiento con calcimiméticos o análogos de vitamina D tiene mayor eficacia cuando es administrado al finalizar la sesión de HD⁵², por ello que la ausencia a estas afecta directamente al cumplimiento de la terapia farmacológica.

El 12,1% (n=4) de los pacientes estudiados se ausentó de al menos una sesión de HD y 3 de ellos perdieron al menos una dosis de su tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario. De estos pacientes, ninguno consideró esta causa de incumplimiento como relevante, ya que pese a la pérdida de la administración del medicamento, los pacientes continuaban considerándose adherentes.

Otra de las causas que afectó la evaluación de la adherencia en estos pacientes fue la disponibilidad del medicamento. Tres de los 13 pacientes

evaluados no tuvieron acceso a tiempo a su terapia medicamentosa para tratar el HPTS debido a problemas administrativos ajenos a la unidad de diálisis.

En relación a los niveles séricos de PTH, durante el seguimiento se observó una disminución en los valores extremos de los pacientes, de 2348 pg/mL al inicio hasta 1365 pg/mL al final. Al comparar con literatura⁵³, se observa un perfil similar, confirmando que la educación y orientación de los pacientes con respecto a su tratamiento logra disminuir niveles de PTH.

Los principales PRM detectados fueron el uso de un tratamiento innecesario (48,6%) al inicio del seguimiento y el uso de dosis sub-terapéuticas (43,8%) y condición no tratada (18%) detectados durante el seguimiento, involucrando principalmente a inhibidores de la bomba de protones (11,1%), quelantes de fósforo (32,1%) y antianémicos estimulantes de la eritropoyesis (26,4%), respectivamente.

En un estudio realizado a 83 pacientes en HD trisemanal, se detectó un promedio de 3,3 PRM/paciente y el PRM más prevalente fue el uso de tratamiento sin indicación, asociado principalmente al uso de inhibidores de la bomba de protones y laxantes⁵⁴. En otro estudio que incluyó a 72 pacientes en HD, se detectó un promedio de 5,9 PRM/ paciente y, nuevamente, el PRM más prevalente fue el uso de un medicamento sin indicación⁵⁵.

Al comparar los datos obtenidos con literatura, se observa que el promedio de PRM detectados por paciente es similar a los descritos^{45,54,56}, y que el perfil de PRM detectados y los principales medicamentos asociados a estos son similares a los encontrados durante el seguimiento farmacoterapéutico^{55,57}.

Además de la presencia de PRM, la evaluación de la complejidad de la terapia medicamentosa tiene un rol importante en la adherencia de los pacientes al tratamiento farmacológico.

En el estudio, se detectó un promedio de MRCI de $24,7 \pm 7,2$ al inicio del estudio y de $24,2 \pm 7,9$ al final, siendo la sección correspondiente a la frecuencia

de dosificación, el factor más relevante para el valor total de la medición. El número de medicamentos utilizados por los pacientes no se modificó entre un punto de evaluación y otro y no se encontró asociación entre la mejoría de la adherencia farmacoterapéutica y la complejidad de la terapia.

Ghimire et al, en su estudio, comparó la complejidad de la terapia, utilizando MRCI, entre pacientes adherentes y no adherentes, sin encontrar una asociación entre ellos. Además, observó que el factor que más contribuía al valor total del score MRCI correspondía a la frecuencia de administración, similar a lo detectado en este estudio⁵⁴.

A los tres meses de seguimiento, ocurrió un aumento en el valor total de MRCI (24,1 vs 25,8), manteniendo un promedio similar en cantidad de medicamentos utilizados. Esto se puede deber a un aumento de dosis de quelantes de fósforo para alcanzar niveles deseables, manteniendo el número de medicamentos utilizados, pero aumentando la frecuencia de administración.

Para resolver los PRM detectados en las terapias farmacológicas de los pacientes, se realizaron 141 intervenciones con un 89,3% (n= 128) de aceptación, lo que corresponde a un promedio de $4,3 \pm 2,1$ intervenciones por paciente. El 53% de ellas fueron dirigidas a la optimización de la terapia farmacológica, mientras que el 47% se enfocó en educar en el uso y la administración de los medicamentos.

En un estudio realizado en una unidad de hemodiálisis, durante un periodo de seis meses se llevaron a cabo 304 intervenciones dirigidas solo a los pacientes, con un 93% de aceptación⁵⁷, datos diferentes a los detectados en este estudio. Esto puede deberse a que en el estudio antes mencionado, trabajaron cuatro farmacéuticos clínicos, realizando intervenciones a 72 pacientes.

Según una revisión sobre la efectividad de las intervenciones farmacéuticas en la adherencia a la terapia de quelantes de fósforo en pacientes en HD, en la mayoría de los estudios se realizan intervenciones dirigidas a la educación,

mientras que un número menor, realizó intervenciones basadas en la modificación de la conducta dietaria de los pacientes⁵⁸, concluyendo que una intervención exitosa, es la que mezcla de ambos.

Manley et al, en un análisis realizado a pacientes ambulatorios en HD para la detección de PRM, evaluó que las intervenciones realizadas mejoraban el nivel del cuidado asistencial estándar, siendo el 80% de ellas clasificadas de esta forma⁴⁶. En relación a la evaluación de las intervenciones realizadas durante el seguimiento farmacoterapéutico, el 100% de ellas fueron consideradas como un incremento importante en la calidad asistencial, sin considerarse intervenciones inapropiadas o indiferentes para el paciente.

Luego de analizar los datos obtenidos durante el seguimiento farmacoterapéutico, se puede afirmar que la educación al paciente y la optimización de la terapia, logran mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico del MOM, demostrando que la intervención farmacéutica resulta ser efectiva independiente de las características de los pacientes.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el corte arbitrario en la clasificación de los pacientes adherentes, considerando una adherencia total al tratamiento de las alteraciones del MOM, sin estimar clasificaciones intermedias de adherencia. Adicionalmente, el número de pacientes incluidos puede resultar en una muestra insuficiente para detectar diferencias significativas entre la población estudiada y la realización del estudio en un solo centro de diálisis puede generar datos poco representativos a nivel nacional por la gran variabilidad que existe entre ellos.

Pese a las limitaciones, en este trabajo se puede observar el aporte del farmacéutico clínico en el tratamiento farmacológico de pacientes en HD crónica, detectando posibles mejoras para la unidad de diálisis y enfocándose en la participación de un equipo multidisciplinario que pueda manejar la enfermedad desde diferentes puntos de vista. Además, entrega información relevante para la

realización de estudios comparativos multicéntricos y que permitan evaluar la conducta de los pacientes luego del tiempo de seguimiento farmacoterapéutico.

Conclusión

El manejo de la adherencia terapéutica es uno de los problemas más relevantes en la práctica clínica, ya que una baja adherencia farmacológica logra afectar a la calidad de vida, los costos de la terapia y la morbi-mortalidad de los pacientes. Por ello, el presente estudio demostró que el seguimiento farmacoterapéutico logra aumentar de manera significativa la cantidad de pacientes adherentes a su terapia farmacológica, a través de intervenciones dirigidas tanto a los pacientes como al equipo de salud.

Este trabajo señala que 7 de cada 10 pacientes no adhieren a su terapia farmacológica, y las principales razones de incumplimiento son la preferencia de no administrar su medicamento por considerarlo innecesario para el control de su patología o el olvidar tomarlo.

En relación a los PRM, en el estudio se observó un perfil de detección de PRM en pacientes en HD similar al observado en la literatura, donde el uso de un medicamento sin indicación y uso de medicamentos en dosis sub-terapéuticas son los más prevalentes, siendo los medicamentos asociados principalmente inhibidores de la bomba de protones, quelantes de fósforo y antianémicos estimulantes de la eritropoyesis.

La evaluación de la complejidad de la terapia, señaló que una de las variables principales que modifica el valor total de la medición corresponde a la frecuencia de administración de los medicamentos del MOM y que, pese a la optimización de la terapia, la complejidad inicial no se ve modificada.

Finalmente, la participación de un farmacéutico clínico en la unidad de diálisis permitió la realización de un seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes, facilitando la comunicación de ellos con el equipo de salud a través de la realización de intervenciones, las cuales fueron aceptadas y evaluadas como significativas al mejorar la atención del paciente y aportar un incremento importante en la calidad asistencial.

Referencias bibliográficas

¹ KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. Volumen 3. 2013

² Ministerio de Salud, Chile. Guía Clínica Insuficiencia renal crónica terminal. Minsal. 2015

³ Contreras F, Esguerra G, Espinosa JC, Fajardo L, Tomás US. Calidad de vida y adhesión al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento en hemodiálisis. Universitas Psychologica. 2006

⁴ Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(8):757-73

⁵ Arroyo Monterroza DA, Castro Bolivar JF, Arroyo Monterroza DA, Castro Bolivar JF. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica. Farm Hosp. 2017; 41(2):137-49.

⁶ Martín P, Errasti P. Trasplante renal. An Sist Sanit Navar. 2006; 29:14.

⁷ Ministerio de Salud, Chile. Guía Clínica Diálisis peritoneal. Minsal. 2010

⁸ Métodos de tratamiento para la insuficiencia renal. Hemodiálisis [Internet]. Enfermería APS. 2015 [citado 23 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.enfermeriaaps.com/portal/metodos-de-tratamiento-para-la-insuficiencia-renalhemodialisis>

⁹ Darss N. Adherencia al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis. :43.

¹⁰ Registro renal [Internet]. Madrid: XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología; 2018. [cited 10 de mayo de 2020] Available from: http://www.registrorenal.es/download/documentacion/Informe_REER_2017.pdf

¹¹ Kidney Disease Statistics for the United States | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [citado 23 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>

¹²Poblete DHP. XXXVIII Cuenta de hemodiálisis crónica (HDC) en Chile. 2018.

¹³ Peter WLS. Management of Polypharmacy in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*. 2015; 28(4):427-32.

¹⁴ George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1369-76

¹⁵ Jaar BG, Chang A, Plantinga L. Can We Improve Quality of Life of Patients on Dialysis? *CJASN*. 2013; 8(1):1-4.

¹⁶ Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related Problems in CKD. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010; 17(5):404-12.

¹⁷ Fernandez-Llimos F. Problemas relacionados con los medicamentos. :23.

¹⁸ World Health Organization. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004 [citado 23 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10268791>

¹⁹ Sánchez-Gili M, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M, Gómez-Pedrero AM, Portolés-Pérez JM. Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista de Calidad Asistencial*. 2011; 26 (3):146-51.

²⁰ St Peter WL, Wazny LD, Patel UD. New Models of CKD Care Including Pharmacists: Improving Medication Reconciliation and Medication Management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22 (6) :656-62.

²¹ Ruiz García E, Latorre López LI, Delgado Ramírez A, Crespo Montero R, Sánchez Laguna JL. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes en hemodiálisis. *Enfermería Nefrológica*. 2016;19(3):232-41

²² Neri L, Martini A, Andreucci VE, Gallieni M, Rey LAR, Brancaccio D, et al. Regimen Complexity and Prescription Adherence in Dialysis Patients. *AJN*. 2011; 34(1):71-6.

²³ Comquelfos E, Arenas MD, Arenas MD, Pérez-García R, Pérez-García R, Bennouna M, et al. Mejoría del cumplimiento terapéutico en pacientes en hemodiálisis con mal control del fósforo y mala adherencia al tratamiento con captadores: Estudio COMQUELFOS. *Nefrología*. 2013;33(2):196-203

²⁴ Oliveira-Santos M, Verani JF de S, Camacho LAB, de Andrade CAF, Ferrante-Silva R, Klumb EM. Effectiveness of pharmaceutical care for drug treatment adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Rio de Janeiro, Brazil: study protocol for a randomized controlled trial. 2016;17

²⁵ Chung WW, Chua SS, Lai PSM, Chan SP. Effects of a pharmaceutical care model on medication adherence and glycemic control of people with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1185-94.

²⁶ Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Chamorro AR, Merino EMP, Martínez FM. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (Estudio EMDADER-CVINCUMPLIMIENTO). *Atención Primaria*. 2011;43(5):245-53

²⁷ Ferreira JM, Galato D, Melo AC. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada)*. 2015;13(4).

²⁸ Cazorla MN, Rodríguez D. Grado de adherencia terapéutica a los fármacos del metabolismo óseo-mineral: ¿toman nuestros pacientes la medicación prescrita? *Enfermería Nefrológica*. 2013;16(1):41-7.

²⁹ Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol*. 2011;12:35.

³⁰ Zillich AJ, Saseen JJ, DeHart RM, Dumo P, Grabe DW, Gilmartin C, et al. Caring for Patients with Chronic Kidney Disease: A Joint Opinion of the Ambulatory Care and the Nephrology Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2005;25(1):123-43.

³¹ Ghimirey A, Sapkota B, Shrestha S, Basnet N, Shankar PR, Sapkota S. Evaluation of pharmacist counseling in improving knowledge, attitude, and practice in chronic kidney disease patients. *SAGE Open Med*. 2013;1.

³² Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-83

³³ Daughirdas JT, Blake PG, et al. *Handbook of dialysis*, 4ta ed. Filadepfia: Lippincot Williams & Wilkins. c2008. 574p.

³⁴ Grimmsmann T, Himmel W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2009;18(12):1206-13.

³⁵ Mckillop G, Joy J. Patients' experience and perceptions of polypharmacy in chronic kidney disease and its impact on adherent behaviour. *Journal of Renal Care*. 2013;39(4):200-7.

³⁶ Castro-Rodríguez JA, Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. 2015;6.

³⁷ Oommen JM, P. Nerurkar D, Sajith M, Jawale S, S. M. Ambike A. Prescription Pattern of Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis in Tertiary and Private Hospital. *JYP*. 2019;11(2):202-6.

³⁸ KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Volume 2. 2012

³⁹ KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Volume 7. 2017

⁴⁰ KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Volume 2. 2012

⁴¹ Qudah B, Albsoul-Younes A, Alawa E, Mehyar N. Role of clinical pharmacist in the management of blood pressure in dialysis patients. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):931-40.

⁴² Rodríguez M, Goodman WG, Liakopoulos V, Messa P, Wiecek A, Cunningham J. The Use of Calcimimetics for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism: A 10 Year Evidence Review. *Semin Dial*. 2015;28(5):497-507.

⁴³ Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología*. 2018;38(1):8-12

⁴⁴ García de Vinuesa S, Arroyo D, Luño J. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2012;3(2):8-15

⁴⁵ Torner MQG, Estradé EO, Solernou FP. Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farm hosp*. 2003;27:10

⁴⁶ Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St. Peter WL. Medication-Related Problems in Ambulatory Hemodialysis Patients: A Pooled Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(4):669-80.

⁴⁷ Van Camp YPM, Vrijens B, Abraham I, Van Rompaey B, Elseviers MM. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol*. diciembre de 2014;27(6):673-9

⁴⁸ Umeukeje EM, Mixon AS, Cavanaugh KL. Phosphate-control adherence in hemodialysis patients: current perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1175-91.

⁴⁹ Chan MW, Cheah HM, Mohd Padzil MB. Multidisciplinary education approach to optimize phosphate control among hemodialysis patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019;41:1282-1289

⁵⁰ Martín MMG, Pérez SS, Gilart VT, Roigé MA, López B, Nuño AU, et al. Valoración del asesoramiento nutricional: pacientes en hemodiálisis con desequilibrio nutricional por exceso (fósforo y potasio). :2.

⁵¹ Velasco LR, Fernández RR, Frías PG. Análisis de la adherencia terapéutica en pacientes en hemodiálisis. :1.

⁵² Simo VE, Moreno-Guzmán F, Martínez G. Administración de calcimiméticos posdiálisis: igual efectividad, mejor tolerancia gastrointestinal. *Nefrología*. 2015;35(4):403-409

⁵³ Chemello, C., Aguilera, M., Calleja-Hernández, M. A., & Faus, M. J. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinacalcet. 2012-327.

⁵⁴ Ghimire S, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD, Zaidi STR. Medication Regimen Complexity and Adherence in Haemodialysis Patients: An Exploratory Study. *Am J Nephrol*. 2016;43(5):318-24.

⁵⁵ Alshamrani M, Almalki A, Qureshi M, Yusuf O, Ismail S. Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing. *Pharmacy*. 2018;6(3):76.

⁵⁶ Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2003;4:10.

⁵⁷ Ismail S, Al-Subhi A, Youssif E, Ahmed M, Almalki A, Seger DL, et al. Patient-centered Pharmacist Care in the Hemodialysis Unit: a quasi-experimental interrupted time series study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):408.

⁵⁸ Milazi M, Bonner A, Douglas C. Effectiveness of educational or behavioral interventions on adherence to phosphate control in adults receiving hemodialysis: a systematic review. *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2017;15(4):971-1010.

Anexo 1: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico

Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico			
Paciente:	<input type="text"/>	Edad:	<input type="text"/>
		Años en HD	<input type="text"/>
Sexo	Femenino <input type="checkbox"/>	Estado civil	Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/>
	Masculino <input type="checkbox"/>		Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/>
Situación laboral	<input type="text"/>	Nivel educacional	<input type="text"/>
Hospitalizaciones previas		Motivo de hospitalización	<input type="text"/>
> 1 Mes	<input type="text"/>		<input type="text"/>
< 6 meses	<input type="text"/>		<input type="text"/>
Antecedentes Mórbidos			
<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Asma	Otros	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> Hipotiroidismo		<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> IC	<input type="checkbox"/> Artritis		<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Dislipidemia	<input type="checkbox"/> Artrosis		<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> IAM Previo	<input type="checkbox"/> Osteoporosis		<input type="text"/>
Adherencia - SMAQ			
¿Se olvida de tomar alguna medicación?	Si <input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	Si <input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?	Si <input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	Si <input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
En la última semana, ¿Cuántas veces no tomó alguna dosis?	A. Ninguna <input type="checkbox"/> B. 1-2 días <input type="checkbox"/> C. 3-5 días <input type="checkbox"/> D. 6-10 días <input type="checkbox"/> E. Más de 10 días <input type="checkbox"/>		
Desde la última visita, ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	<input type="text"/>		

Continuación Anexo 1: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico

Medicamentos utilizados						
Hora	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Indicación	Dializable	
					Si	No
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						
13.						
14.						
15.						
16.						
17.						
18.						
19.						
20.						

Total

Observaciones

Polifarmacia

Si

No

Continuación Anexo 1: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico

PRM				
Medicamento	Tipo PRM	Intervención	Aceptada	Rechazada
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
16.				
17.				
18.				
19.				
20.				

Total Total

Observaciones

Continuación Anexo 1: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico

HOJA DE FLUJO DE EXÁMENES												
	Fecha											
	Hora											
Hemograma	Hcto											
	Hb											
	VCM											
	Retic											
	Leucoc											
	Segm											
	Bacil											
	Eosin											
	Basof											
	Mono											
	Linfo											
	Plaqt											
	VHS											
	Infl.	PCR										
PCT												
Láctico												
Renal	BUN											
	Creat											
	VFG											
Bioquímico	Glicemia											
	Ac Úrico											
	Calcio											
	Fosforo											
	Proteína											
	Album.											
Hepato-pancreat.	LDH											
	Bili T											
	Bili Dir											
	F. Alc.											
	GGT											
	GOT											
	GPT											
Coag	Amilasa											
	Lipasa											
	% Protr											
Lipídico	INR											
	TTPK											
	Colest T											
	HDL											
Cardio	LDL											
	TriG.											
	CK											
	CK- MB											
Electro	Troponina											
	ProBNP											
	Na											
	K											
Ed.	Cl											
	Mg											
	TSH											
Otros	T4L											
	Fe sérico											
	Coef sat											
	Ferritina											

Anexo 2: Test de adherencia SMAQ

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	<input type="checkbox"/> A: ninguna <input type="checkbox"/> B: 1 - 2 <input type="checkbox"/> C: 3 - 5 <input type="checkbox"/> D: 6 - 10 <input type="checkbox"/> E: más de 10	
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días: ...	

Anexo 3: Índice de Charlson ajustado por edad

Age	<50 years	0
	50–59 years	+1
	60–69 years	+2
	70–79 years	+3
	≥80 years	+4
<hr/>		
Myocardial infarction History of definite or probable MI (EKG changes and/or enzyme changes)	No 0	Yes +1
<hr/>		
CHF Exertional or paroxysmal nocturnal dyspnea and has responded to digitalis, diuretics, or afterload reducing agents	No 0	Yes +1
<hr/>		
Peripheral vascular disease Intermittent claudication or past bypass for chronic arterial insufficiency, history of gangrene or acute arterial insufficiency, or untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥6 cm)	No 0	Yes +1

Continuación Anexo 3: Índice de Charlson ajustado por edad

CVA or TIA	No 0	Yes +1
Dementia Chronic cognitive deficit	No 0	Yes +1
COPD	No 0	Yes +1
Connective tissue disease	No 0	Yes +1
Peptic ulcer disease Any history of treatment for ulcer disease or history of ulcer bleeding	No 0	Yes +1
Liver disease Severe = cirrhosis and portal hypertension with variceal bleeding history, moderate = cirrhosis and portal hypertension but no variceal bleeding history, mild = chronic hepatitis (or cirrhosis without portal hypertension)	None 0	0
	Mild	+1
	Moderate to severe	+3
Diabetes mellitus	None or diet-controlled 0	0
	Uncomplicated	+1
	End-organ damage	+2

Continuación Anexo 3: Índice de Charlson ajustado por edad

Hemiplegia	No 0	Yes +2
Moderate to severe CKD Severe = on dialysis, status post kidney transplant, uremia, moderate = creatinine >3 mg/dL (0.27 mmol/L)	No 0	Yes +2
Solid tumor	None 0	
	Localized	+2
	Metastatic	+6
Leukemia	No 0	Yes +2
Lymphoma	No 0	Yes +2
AIDS	No 0	Yes +6

Anexo 4: Cuestionario específico de cumplimiento y preferencias de los pacientes sobre fármacos del metabolismo óseo-mineral

1. ¿Vive usted solo?
 - a. Si
 - b. No

2. ¿Tiene usted alguna persona que supervise la medicación que toma?
 - a. Si
 - b. No

3. Cuando sale de casa, ¿Se toma los medicamentos?
 - a. Si
 - b. No

4. De los medicamentos que se nombran a continuación, ¿Cuál es el que menos le gusta?
 - a. Acetato de calcio
 - b. Carbonato de calcio
 - c. Hidróxido de aluminio
 - d. Cinacalcet
 - e. Doxercalciferol
 - f. Calcitriol
 - e. No me desagrada ninguno de los probados

5. En el caso de desagradarle alguno, ¿Por qué?
 - a. Gran tamaño del comprimido
 - b. Necesidad de tomar muchos comprimidos al día
 - c. Aumento del consumo de agua
 - d. Intolerancia gástrica
 - e. mal sabor

6. ¿Usted sabe para qué sirven los medicamentos que usa?
 - a. Para el control del fósforo
 - b. Para los huesos
 - c. Para el corazón
 - d. No sabe
 - e. No contesta

7. ¿Sabe usted porqué es importante la toma de estos medicamentos?
 - a. Para el control del fósforo
 - b. Para el hueso
 - c. Para el corazón
 - d. No sabe
 - e. No contesta
 - f. Porque me lo dice el médico

8. Además de tomar los medicamentos, usted, ¿Sigue las indicaciones dietéticas?
 - a. Si
 - b. No

Continuación Anexo 4: Cuestionario específico de cumplimiento y preferencias de los pacientes sobre fármacos del metabolismo óseo-mineral

9. ¿Recibe la información necesaria para seguir la dieta adecuada?

- a. Si
- b. No

10. ¿Toma cinacalcet?

- a. Si
- b. No

11. En el caso de tomar cinacalcet, ¿Sabe para qué sirve?

- a. Para disminuir la PTH
- b. Para disminuir el fósforo
- c. Para el corazón
- d. No sabe
- e. No contesta

Anexo 5: Clasificación PRM según Minnesota

Valoración	PRM	Causas
Indicación	Tratamiento innecesario	<ul style="list-style-type: none"> • Sin indicación médica • Uso de medicamentos de abuso • Tratamiento no farmacológico más apropiado • Duplicidad • Tratamiento de una reacción adversa evitable
Efectividad	Medicamento equivocado	<ul style="list-style-type: none"> • Forma inapropiada • Contraindicación existente • Enfermedad refractaria al medicamento • Medicamento no indicado • Medicación más efectiva existente • Interacción
	Dosis muy baja	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis equivocada • Frecuencia inapropiada • Duración inapropiada • Almacenamiento inadecuado • Administración incorrecta • Interacción

Continuación Anexo 5: Clasificación PRM según Minnesota

Valoración	PRM	Causas
Seguridad	Reacción adversa	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamento inseguro para el paciente • Reacción alérgica • Administración incorrecta • Interacción • Posología que crece o decrece muy rápido • Efecto indeseable
	Dosis muy alta	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis equivocada • Frecuencia inapropiada • Duración inapropiada • Interacción
Cumplimiento		<ul style="list-style-type: none"> • Medicamento no disponible • No puede pagar el medicamento • No puede tragar o administrarse el medicamento • No entiende las instrucciones • Prefiere no tomar el medicamento
Condición no tratada		<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad no tratada • Tratamiento sinérgico • Tratamiento preventivo

Anexo 6: Medication Regimen Complexity Index (MRCI)

Sección A: Formas farmacéuticas. Marque UNA UNICA VEZ el peso correspondiente a cada forma de dosificación presente en el tratamiento.

Formas farmacéuticas		Pesos
ORAL	Capsula/ Comprimido/Gragea	1
	Gargarismo/Enjuague	2
	Chicle/ Comprimido para chupar/Bucodispersable/Masticable	2
	Líquido	2
	Polvo/granulado/Comprimido efervescente	2
	Comprimido sublingual/ Espray sublingual	2
TOPICA	Crema/ Gel/ Pomada/ungüento	2
	Apósito	3
	Tintura/ Solución tópica	2
	Pasta	3
	Parche	2
	Espray tópico	1
OFTÁLMICA, ÓTICA Y NASAL	Gotas óticas/Crema ótica/Pomada ótica	3
	Gotas oftálmicas o colirio	3
	Gel oftálmica/pomada oftálmica	3
	Gotas nasales/Crema nasal /Pomada nasal	3
	Espray nasal	2
INHALADA	Accuhaler®	3
	Aerolizer® (Capsula inhalación)	3
	Inhalador en cartucho presurizado	4
	Nebulizado	5
	Oxígeno	3
	Turbuhaler®	3
	Otros Dispositivos inhalados de polvo seco	3
OTRAS	Soluciones de diálisis	5
	Enema	2
	Dispositivos inyectables precargados	3
	Ampolla inyectable/ vial inyectable	4
	Dispositivo intrauterino/óvulos vaginales/ comprimido vaginal	3
	Bomba de analgesia controlada por paciente	2
	Supositorio	2
	Crema vaginal	2
Total sección A:		

Continuación Anexo 6: Medication Regimen Complexity Index (MRCI)

Sección C: Marque la casilla [✓] correspondiente en caso de que aparezcan instrucciones adicionales en el tratamiento. Después, sume el número de casillas marcadas [✓] en cada categoría y multiplíquelo por el peso asignado

Instrucciones adicionales	Medicamentos										Total	Peso	Peso x n° de medicamentos
Partir los comprimidos												1	
Disolver el comprimido (excluyendo comprimidos efervescentes)												1	
Varias dosis en la misma administración (p. ej. 2 comprimidos, 2 inhalaciones, 20 gotas, etc.)												1	
Dosis variable (p. ej. 1 o 2 capsulas, 1 o 2 inhalaciones)												1	
Administrar a una hora/momento específico (p. ej. Por la mañana, en la cena, en la comida, a las 8 a.m., etc.)												1	
Instrucciones específicas referidas a la toma de alimentos (p. ej. Con la comida, antes/después de las comidas, en ayunas, etc)												1	
Tomar con una bebida específica												1	
Administrar conforme indicación médica												2	
Pautas de escalado o desescalado de dosis.												2	
Dosis alternas diferentes (p. ej. Uno por la mañana y dos por la noche, uno/dos a días alternos, etc)												2	
Escala móvil de insulina												2	
Total sección C:													

Índice de Complejidad del Tratamiento Farmacológico= Total A+B+C=

Anexo 7: Efecto de las variables no modificables (sexo, edad, polifarmacia, inasistencias a sesiones de HD y años en terapia de reemplazo renal) sobre la adherencia farmacológica de los pacientes

Variable	Odds ratio	p*	[IC95%]
Polifarmacia	2,96	0,38	[0,27-32,59]
Sexo	4,94	0,10	[0,72-33,99]
Inasistencias	1,96	0,43	[0,36-10,62]
Edad	3,19	0,13	[0,72-14,05]
Años en TRR	1,15	0,82	[0,34-3,90]

TRR: Terapia de reemplazo renal, IC: Intervalo de confianza

*p value <0,05, considerada como variable que afecta la adherencia farmacológica,
>0,05, considerada como variable que no afecta la adherencia farmacológica

Por los resultados observados luego de la regresión logística, las variables confusoras no predicen la condición de adherencia del paciente.