



Calidad de la farmacoterapia y seguridad de los pacientes en hemodiálisis tratados con estimulantes eritropoyéticos

T. de Diego Santos^a, M. Climente Martí^{a,c}, E.V. Albert Balaguer^b y N.V. Jiménez Torres^{a,c}

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

^bCentro Diálisis Valencia (CEDIVAL). Valencia. España.

^cDepartamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar un programa interdisciplinario de mejora de la calidad de la farmacoterapia y la seguridad de los pacientes con enfermedad renal crónica tratados con estimulantes eritropoyéticos.

Método: Estudio observacional longitudinal. Análisis retrospectivo (*período A*) y prospectivo tras implantar el programa (*período B*) de valores de hemoglobina y dosis de estimulantes eritropoyéticos mensuales. Se compararon, cada 4 meses, la proporción de pacientes con valores de hemoglobina dentro del ámbito objetivo (10,5-12,5 g/dl) y superiores al límite de seguridad ($\geq 12,5$ g/dl), y el porcentaje medio de tiempo con valores de hemoglobina dentro del ámbito objetivo y superiores al límite de seguridad, respectivamente, durante los períodos A y B.

Resultados: Se incluyeron 59 pacientes. La proporción de éstos con hemoglobina dentro del ámbito objetivo se incrementa de un 28,8 a un 65,4% (riesgo relativo = 2,27; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,56-3,30) y la de pacientes con hemoglobina superior al límite de seguridad se reduce de un 57,6 a un 19,2% (reducción absoluta del riesgo = 0,39; IC del 95%, 0,19-0,55). El tiempo con hemoglobina en el ámbito objetivo se incrementa un 15,7% (IC del 95%, 7,1-24,2) y el tiempo con valores superiores al límite de seguridad se reduce un 26,9% (IC del 95%, -35,1 a -18,6). El número de pacientes que hay que incluir para evitar que 1 alcance un valor de hemoglobina superior al límite de seguridad fue 2,6 (IC del 95%, 2,5-2,7).

Conclusión: La implantación de un programa de mejora de la calidad de la farmacoterapia con estimulantes eritropoyéticos en pacientes en hemodiálisis aumenta significativamente la proporción de pacientes con valores de hemoglobina dentro del ámbito de efectividad y seguridad recomendados.

Palabras clave: Anemia renal. Enfermedad renal crónica. Factores estimulantes eritropoyéticos. Seguridad del paciente. Mejora de calidad.

Pharmacotherapy quality and patient safety in haemodialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents

Objective: To assess an interdisciplinary programme for the improvement of pharmacotherapy quality and patient safety in patients with chronic renal disease who are treated with erythropoiesis-stimulating agents.

Method: Observational, longitudinal study. Retrospective analysis (*period A*) and prospective analysis (*period B*) following implementation of the programme for haemoglobin values and monthly erythropoiesis-stimulating agent dosage. The proportion of patients with haemoglobin values within the target range (10-5-12.5 g/dl) and those with values above the safety limit (≥ 12.5 g/dl) were compared every four months and the average percentage of time with haemoglobin values within the target range and above the safety limit were compared during periods A and B.

Results: 59 patients were included in the study. The proportion of patients with haemoglobin levels within the target range increased from 28.8% to 65.4% (RR = 2.27; 95% CI, 1.56-3.30) and the value in patients with haemoglobin levels above the safe level reduced from 57.6% to 19.2% (RAR = 0.39; 95% CI, 0.19-0.55). The time with haemoglobin levels in the target range increased 15.7% (95% CI, 7.1-24.2) and the time with values above the safe level reduced 26.9%

Este trabajo ha sido parcialmente presentado en el 52 Congreso Nacional de la SEFH. Tenerife 2007.

Correspondencia: Mónica Climente Martí.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: climente_mon@gva.es

Recibido: 04-02-08 **Aceptado:** 09-10-08

(95% CI, -35.1 to -18.6). The number of patients included to avoid one reaching a haemoglobin value above the safe range was 2.6 (95% CI, 2.5-2.7).

Conclusions: the implementation of an improvement programme for the quality of pharmacotherapy with erythropoiesis-stimulating agents in patients with haemodialysis significantly increases the proportion of patients with haemoglobin values within the recommended ranges of effectiveness and safety.

Key words: Renal anaemia. Chronic renal disease. Erythropoiesis-stimulating agents. Patient safety. Quality improvement.

INTRODUCCIÓN

La anemia es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en estadios avanzados, y afecta aproximadamente al 60-80% de los pacientes¹. Entre los factores que causan o contribuyen a la anemia renal destaca el déficit de producción de eritropoyetina endógena en el riñón, lo que conduce a una disminución de los valores de hemoglobina (Hb) y afecta a la utilización tisular de oxígeno en el organismo. Las consecuencias en estos pacientes son diversas y de distinta gravedad y, en general, se considera que la anemia empeora el pronóstico de los pacientes con ERC². Así, además de afectar a su calidad de vida, se producen alteraciones en el sistema inmunológico, nervioso –reducción de la capacidad cognitiva y de concentración– y, especialmente, cardiovascular –hipertrofia ventricular izquierda–, lo que se ha asociado en varios estudios con un incremento de morbilidad y mortalidad de los pacientes con ERC en hemodiálisis³⁻⁵.

La factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE), como la eritropoyetina humana recombinante (α y β) y la darbepoetina- α , se administran a los pacientes con ERC en hemodiálisis para el tratamiento de la anemia y la prevención de sus complicaciones. Así, el tratamiento con FEE suele iniciarse cuando en 2 determinaciones consecutivas, espaciadas al menos 2 semanas, la Hb del paciente es < 10 g/dl, siempre que se descarten otras posibles causas de la anemia y se normalicen los índices de hierro⁶.

Los beneficios del tratamiento de la anemia renal con FEE se plantean actualmente en términos de mejora de la calidad de vida del paciente –especialmente la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional– y reducir o evitar transfusiones sanguíneas y sus riesgos asociados, como la sobrecarga de hierro, la potencial transmisión de enfermedades o la sensibilización frente a futuros trasplantes^{6,7}. Sin embargo, el balance beneficio-riesgo individualizado debe considerar la presencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular, ya que estudios recientemente publicados^{8,9} han reabierto el debate acerca de los valores de Hb que pueden considerarse óptimos y la seguridad de los FEE en los pacientes con ERC^{10,11}.

Así, en el estudio CHOIR⁸, un ensayo clínico aleatorizado y abierto ($n = 1.432$), se observó un mayor riesgo cardiovascular y de hospitalizaciones en los pacientes con valores de Hb eleva-

dos (13,5 g/dl) frente a los que presentaron valores inferiores (11,3 g/dl), sin demostrarse mejoras en la calidad de vida. En el estudio CREATE⁹, ensayo clínico aleatorizado ($n = 603$), los autores concluyen que la corrección temprana y completa de la anemia no reduce el riesgo de episodios cardiovasculares. Un metaanálisis¹² publicado recientemente demuestra un incremento del riesgo de episodios adversos graves, incluyendo la muerte, cuando en estos pacientes se alcanzan valores de Hb por encima de 12,0-16,0 g/dl. A partir de estos hallazgos, tanto las agencias reguladoras como las sociedades profesionales han abordado la revisión de la evidencia científica acerca de la efectividad y la seguridad de los FEE, con la intención de proporcionar recomendaciones explícitas para mejorar su utilización y los resultados del tratamiento en los pacientes. Estos análisis han conducido a modificaciones en las condiciones de uso autorizadas de los FEE^{13,14} y a la actualización de las guías clínicas del tratamiento de la anemia en la ERC^{6,7}, sin embargo, se han observado ciertas discrepancias (tabla 1).

Esta situación genera una elevada variabilidad en el manejo de la anemia renal¹⁵ y pone de manifiesto las oportunidades de mejora del tratamiento con FEE en estos pacientes. En este contexto se plantea este estudio, cuyo objetivo es evaluar los resultados de un programa interdisciplinario de mejora de la calidad de la farmacoterapia y la seguridad de los pacientes con ERC en hemodiálisis tratados con FEE, basado en la participación responsable del farmacéutico en la individualización del tratamiento y el seguimiento del paciente, mediante su integración en el equipo interdisciplinario de un centro de diálisis.

MÉTODO

Estudio observacional y longitudinal, en el que se incluyeron todos los pacientes con ERC tratados con FEE y sometidos a hemodiálisis en un centro de diálisis concertado con un hospital general público y universitario. El estudio se ha dividido en 2 períodos: el *período A*, previo a la implantación del programa, en el que se analizaron de forma retrospectiva los datos correspondientes a los meses de febrero de 2005 hasta febrero de 2006 (13 meses), y el *período B*, en el que se analizaron de forma prospectiva los resultados correspondientes a los primeros 20 meses de implantación del programa (desde marzo de 2006 a octubre de 2007).

Para la implantación del programa se diseñó un procedimiento normalizado de trabajo (PNT), consensado entre el equipo médico y de enfermería del centro de diálisis y los farmacéuticos del servicio de farmacia del hospital responsable de la dispensación de FEE, en el que se establecieron, entre otros, los siguientes parámetros: ámbito de Hb objetivo, valor límite de seguridad de Hb, parámetros analíticos de seguimiento y frecuencia de monitorización, así como recomendaciones de modificación de dosis y/o intervalo posológico en diferentes situaciones (tabla 2). El farmacéutico participó en el seguimiento farmacoterapéutico y clínico de los pacientes mediante visitas periódicas al centro de

Tabla 1. Resumen de las directrices de sociedades profesionales y alertas de las agencias reguladoras que modifican las condiciones autorizadas de utilización de factores estimulantes eritropoyéticos en pacientes con enfermedad renal crónica

	NICE 2006	KDOQI 2007	FDA 2007	EMEA 2007
Hb objetivo	10,5-12,5 g/dl	11-12 g/dl; no superar 13 g/dl	10-12 g/dl	10-12 g/dl; no superar 12 g/dl, especialmente en pacientes con enfermedades isquémicas coronarias o ICC
Inicio FEE	Hb ≤ 11 g/dl	No específica	Hb < 10 g/dl	No específica
Dosis inicio	No específica	Según Hb inicial, Hb diana, y situación clínica	EPO: 50-100 UI/kg/semana DARBE: 0,45 µg/kg/semana	EPO: 3 x 40 UI/kg/semana DARBE: 0,45 µg/kg/semana
Frecuencia de monitorización	Incremento Hb ≤ 1 g/dl en 1 mes, cada 4 semanas Incremento Hb > 1 g/dl en 1 mes, cada 2 semanas	Al menos mensualmente	Cada 2-6 semanas	Al inicio cada 1-2 semanas, después periódicamente
Incremento de dosis	Si Hb < 11 g/dl ↑ dosis/frecuencia 25% a pesar de incremento Hb > 1 g/dl/mes	No específica Revisar bibliografía	Si Hb < 10 g/dl o incremento de Hb < 1 g/dl en 1 mes ↑ dosis 25% (esperar mínimo 4 semanas para nuevos incrementos)	Si incremento de Hb < 1 g/dl en 1 mes ↑ dosis 25% (esperar mínimo 4 semanas para nuevos incrementos)
Reducción de dosis	Si Hb 12-15 g/dl ↓ dosis/frecuencia 25% Si Hb > 15 g/dl suspender FEE o ↓ dosis/frecuencia 50% y monitorizar en 2 semanas	No específica Revisar bibliografía	Si Hb se aproxima a 12 g/dl o aumentos > 1 g/dl en 2 semanas ↓ dosis 25% Si Hb sigue aumentando interrumpir hasta que descienda y reintroducir con reducción dosis 25%	Si aumento Hb > 2,5 g/dl en 1 mes ↓ dosis 25-50% Si Hb > 13 g/dl suspender FEE hasta Hb < 13 g/dl y reiniciar con reducción dosis 25%

FEE: factores estimulantes eritropoyéticos; Hb: hemoglobina; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ↑: aumentar; ↓: reducir.

Tabla 2. Procedimiento normalizado de trabajo para pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tratados con factores estimulantes eritropoyéticos

Hb objetivo: 10,5-12,5 g/dl				
Límite de seguridad: Hb ≤ 12,5 g/dl				
Tipo de FEE y dosis inicial	Eritropoyetina-β: 50-100 UI/kg/semana, 3 veces/semana Darbepoyetina-α: 0,45 µg/kg, 1 vez por semana			
Respuesta (Hb) y tiempo de evaluación	Situación 1 Aumento de Hb < 1 g/dl en 4-8 semanas y/o Hb < 10,5 g/dl	Situación 2 Aumento de Hb > 1 y < 2 g/dl en 4-8 semanas y/o Hb = 10,5-12,5 g/dl	Situación 3 Aumento de Hb > 2 g/dl en 4-8 semanas y/o Hb > 12,5-13 g/dl	Situación 4 Hb > 13,0 g/dl
Parámetros posológicos	Recomendación			
1. Dosis	↑ 25%	→	↓ 25-50%	Suspender hasta Hb < 12,5 g/dl Luego → o ↓ 25-50%
2. Intervalo	→	→	→ Si varias Hb > 12,5 g/dl ↑ el intervalo	Suspender hasta Hb < 12,5 g/dl; luego ↑
3. Frecuencia monitorización Hb	Cada 4 semanas	Cada 4 semanas	Cada 4 semanas	2 semanas tras suspender
Otros parámetros monitorizados: hematocrito, ferritina, índice de saturación de transferrina				

FEE: factores estimulantes eritropoyéticos; Hb: hemoglobina; →: mantener; ↑: aumentar; ↓: reducir.

diálisis cada 2-4 semanas, con el fin de consensuar con el equipo interdisciplinario las decisiones respecto a la personalización del tratamiento con FEE, en función de la respuesta obtenida. La dispensación de FEE se realizó mensualmente, previa petición individualizada por paciente del centro de diálisis al servicio de farmacia.

Los valores de Hb (g/dl) y la dosis de FEE por paciente fueron las variables de resultado recogidas mensualmente y analizadas cada 4 meses durante los períodos A y B. Estos tiempos se establecieron basándose en las recomendaciones realizadas para evaluar la respuesta en valores de Hb tras inicio o modificación de las pautas posológicas con FEE^{16,17}.

La mejora de la calidad de la farmacoterapia con FEE se evaluó mediante los siguientes indicadores: proporción de pacientes con valores de Hb dentro del ámbito objetivo (10,5-12,5 g/dl), obtenido cada 4 meses durante los períodos A y B, y porcentaje medio de tiempo de seguimiento en que los pacientes mantuvieron valores de Hb dentro de este ámbito en cada período. La mejora de la seguridad de los pacientes se evaluó mediante la proporción de pacientes con valores de Hb superiores al límite de seguridad establecido ($\geq 12,5$ g/dl), obtenido cada 4 meses durante los períodos A y B, y el porcentaje medio de tiempo de seguimiento en que los pacientes mantuvieron valores de Hb superiores a dicho límite en cada uno de los períodos.

El tratamiento estadístico se realizó en el programa informático SPSS v.12.0. Todas las variables cuantitativas se sometieron a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los valores de Hb, las dosis medias semanales de FEE por paciente y el porcentaje medio de tiempo de seguimiento con Hb óptima y por encima del límite de seguridad se compararon entre ambos períodos mediante el análisis de medias, con el test de la t de Student. Se calculó la diferencia en la proporción de pacientes dentro del ámbito de Hb objetivo y por encima del límite de seguridad, la reducción absoluta del riesgo (RAR) de presentar valores de Hb por encima del límite de seguridad recomendado y el riesgo relativo (RR), con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%, entre el resultado final (medido el mes 20 del período B) y el inicial (medido el mes 1 del período A). Además, se calculó el número necesario de pacientes a tratar (NNT), calculado como la inversa de la RAR y su IC del 95%. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

El número de pacientes evaluados en el período A fue de 59 y en el período B, de 52; los motivos de pérdida de pacientes entre ambos períodos fueron: fallecimiento (4 pacientes; 6,8%), trasplante renal (2; 3,4%) o traslado a otros centros de diálisis (1; 1,7%). Las características de la población de pacientes estudiada se presentan en la tabla 3, observándose una distribución de las variables estudiadas, tanto demográficas como clínicas, similar a otros estudios^{8,9}.

La Hb media de los pacientes en el período A fue de $12,4 \pm 1,5$ g/dl (IC del 95%, 12,3-12,5) y en el período B de $11,6 \pm$

Tabla 3. Características de la población de pacientes estudiada (n = 59)

Variables	
Sexo (% varones/% mujeres)	58,8/41,2
Edad (años)*	67,1 \pm 13,1 (64,3-69,9)
Peso (kg)*	66,7 \pm 15,7 (63,3-70,1)
Creatinina sérica (mg/dl)*	9,1 \pm 2,6 (8,5-9,7)
Ferritina (ng/ml)*	512,8 \pm 415,6 (420,3-605,2)
Índice de saturación de transferrina (%)*	23,6 \pm 12,8 (20,1-27,2)
Transferrina (mg/dl)*	180,4 \pm 48,1 (169,6-191,1)
Etiología de ERC (%)	
Hipertensión arterial	12 (20,3)
Nefropatía diabética	14 (23,7)
Glomerulonefritis	5 (8,5)
Pielonefritis	5 (8,5)
Nefritis intersticial	4 (6,8)
Riñones poliquísticos	4 (6,8)
Desconocida	15 (25,4)
Comorbilidades (%)	
Hipertensión arterial	42 (71,2)
Cardiopatía isquémica, tromboembolismo	30 (50,8)
Diabetes mellitus	25 (42,4)
Dislipemia	14 (23,7)
EPOC, asma	16 (27,1)
Tiempo en hemodiálisis* (años)	5,1 \pm 4,0 (4,2-6,1)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica.

*Media \pm desviación estándar (intervalo confianza del 95%).

1,4 g/dl (IC del 95%, 11,5-11,7) ($p < 0,01$). En la figura 1 se muestra la evolución de la proporción de pacientes con valores de Hb en el ámbito objetivo óptimo y por encima del límite de seguridad, analizadas cada 4 meses en los períodos A y B.

Para evaluar los resultados del programa, en primer lugar se compararon las proporciones de pacientes con valores de Hb en el ámbito objetivo y superiores al límite de seguridad obtenidos en el mes 1 del período A y el mes 20 del período B, que se muestran en la tabla 4 como resultado inicial y final, respectivamente. Como se observa, antes del programa el 28,8% de los pacientes tenía valores de Hb dentro del ámbito objetivo, y esta proporción se incrementó significativamente hasta el 65,4% con el programa interdisciplinario (RR = 2,27; IC del 95%, 1,56-3,30). A su vez, la proporción de pacientes con Hb superior al límite de seguridad fue inicialmente de 57,6% y se redujo significativamente a 19,2%.

En segundo lugar, también se obtuvieron indicadores del tiempo medio, medido en porcentaje respecto al total de meses de seguimiento, que los pacientes mantuvieron valores de Hb dentro del ámbito objetivo y por encima del límite de seguridad, respectivamente. Así, en la tabla 4 se observa que antes del programa los pacientes estaban una media del 41,0% del tiempo con va-

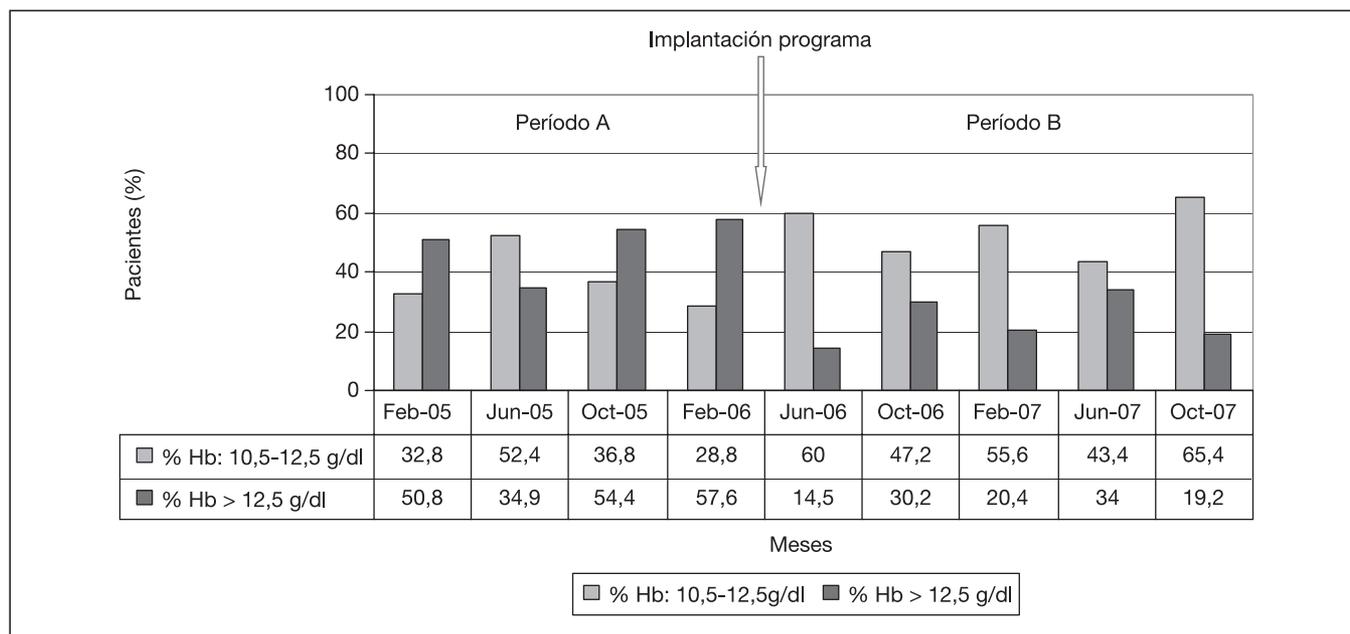


Fig. 1. Evolución de la proporción de pacientes con valores de hemoglobina (Hb) dentro del ámbito objetivo óptimo (10,5-12,5 g/dl) y por encima del límite de seguridad (12,5 g/dl) en los períodos A y B.

lores de Hb en el ámbito objetivo y un 52,1% con valores superiores al límite de seguridad recomendado. Esta situación se modificó con el programa, incrementándose al 56,7% el tiempo con valores de Hb en el ámbito objetivo y reduciéndose al 23,3% el tiempo con valores de Hb que pueden comprometer la seguridad de los pacientes.

En la figura 2 se muestra la evolución de la dosis media semanal de FEE en los períodos A y B, para eritropoyetina-β (arriba) y darbepoetina-α (abajo). Las diferencias de dosis entre ambos períodos se observan en la tabla 5.

DISCUSIÓN

Las complicaciones potenciales de la anemia renal en los pacientes con ERC^{3,15} y la variabilidad observada en su manejo^{15,18} ponen de manifiesto las oportunidades de mejora de la farmacoterapia con FEE y la seguridad de estos pacientes. Los resultados obtenidos con este estudio demuestran cómo a través de un programa de seguimiento interdisciplinario que consensúe y adapte las recomendaciones de sociedades científicas y agencias reguladoras al entorno asistencial propio, se establecen las directrices

Tabla 4. Comparación de los indicadores de calidad de la farmacoterapia y seguridad de los pacientes con enfermedad renal crónica tratados con factores estimulantes eritropoyéticos en los períodos A y B

Indicador	Resultado inicial	Resultado final	Comparación
Proporción de pacientes (IC del 95%) con Hb en ámbito objetivo (10,5-12,5 g/dl) ^a	28,8 (16,8-40,4)	65,4 (52,4-78,4)	DP: 36,6% (IC del 95%, 22,0-51,1) RR: 2,27 (IC del 95%, 1,56-3,30)
Proporción de pacientes (IC del 95%) con Hb superior al límite de seguridad (≥ 12,5 g/dl) ^a	57,6 (45,0-70,2)	19,2 (8,5-29,9)	DP: 38,4% (IC del 95%, 24,5-52,3) RR: 0,34 (IC del 95%, 0,20-0,55) RAR: 0,39 (IC del 95%, 0,19-0,55)
Porcentaje de tiempo medio (± DE e IC del 95%) de seguimiento con Hb en ámbito objetivo (10,5-12,5 g/dl) ^b	41,0 ± 22,7 (33,6-48,5)	56,7 ± 23,3 (49,1-64,4)	DM: 15,7% (IC del 95%, 7,1-24,4)
Porcentaje de tiempo medio (± DE e IC del 95%) de seguimiento con Hb superior al límite de seguridad (≥ 12,5 g/dl) ^b	52,1 ± 24,6 (44,1-60,0)	23,3 ± 23,4 (15,6-31,0)	DM: -26,9% (IC del 95%, -35,1 a -18,6)

DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; DP: diferencia de proporciones; Hb: hemoglobina; IC: intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

^a El resultado inicial corresponde al mes 1 del período A y el resultado final al mes 20 del período B.

^b El resultado inicial corresponde al período A completo (13 meses) y el resultado B al período B completo (20 meses).

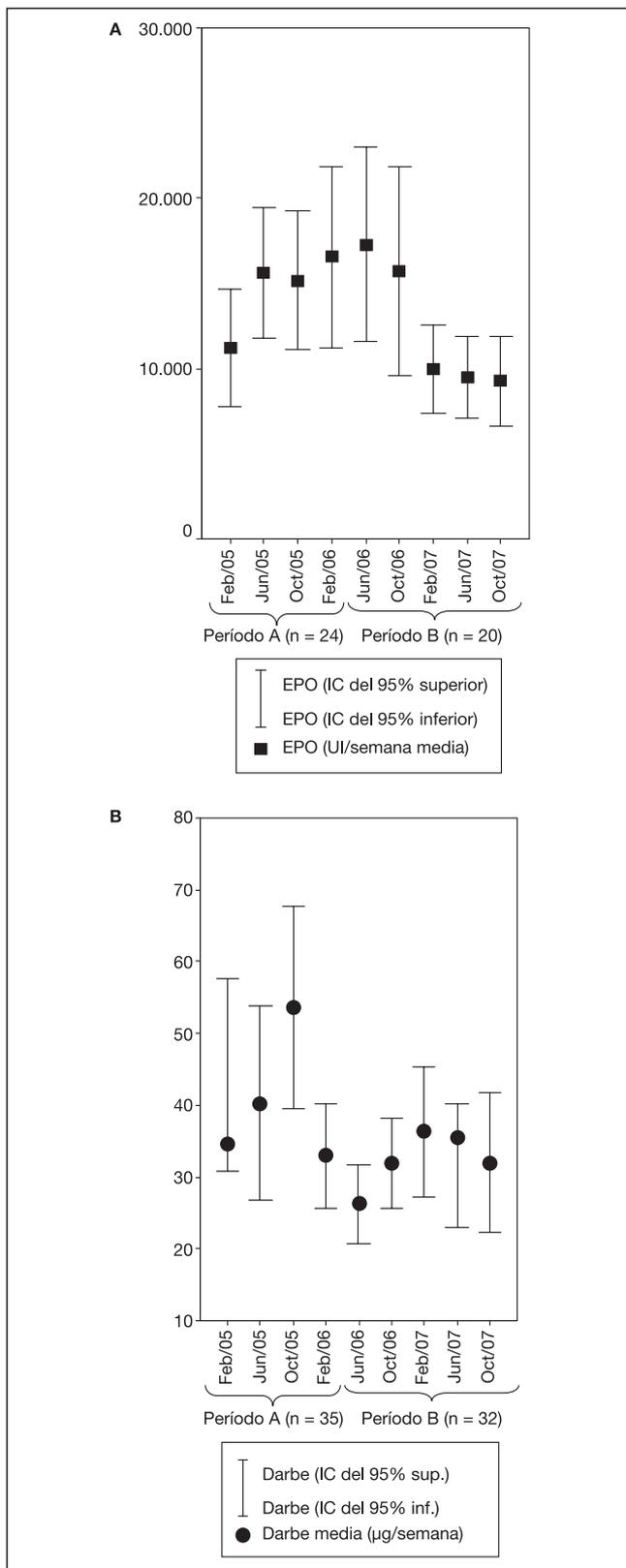


Fig. 2. Evolución de las dosis media semanal de eritropoyetina-β (EPO) (A) y darbepoietina-α (darbe) (B) durante los periodos A y B. IC: intervalo de confianza.

generales para la individualización del tratamiento con FEE, con el fin de obtener los máximos beneficios y reducir riesgos para el paciente con ERC en hemodiálisis.

Sin embargo, todavía hay cierta controversia en cuanto a los valores de Hb objetivo óptimos y, especialmente, el límite superior de seguridad que no debería superarse^{10,11,19}. Tras el análisis de la evidencia científica disponible y las alertas de seguridad emitidas por las agencias reguladoras de medicamentos, el grupo interdisciplinario acordó establecer el ámbito de Hb objetivo entre 10,5-12,5 g/dl y el límite de seguridad en 12,5 g/dl. Aun cuando las recomendaciones de las sociedades científicas más representativas^{6,20} establecen el ámbito de Hb objetivo entre 11,0-12,0 g/dl, este intervalo se consideró excesivamente estrecho dada la variabilidad intraindividual de la Hb en estos pacientes¹⁸, lo que hubiera motivado un mayor número de cambios de posología posiblemente no justificados desde el punto de vista clínico. Al mismo tiempo, considerando la recomendación de las guías K-DOQI⁶ de no superar 13 g/dl y las alertas emitidas por la FDA¹³ y la EMEA¹⁴, que establecen que los valores de Hb no deben superar 12 g/dl, el PNT propuesto consideró el límite de seguridad en 12,5 g/dl.

La mejora de la calidad de la farmacoterapia con FEE y la seguridad de los pacientes se ha evaluado mediante 2 tipos de indicadores (tabla 4): los que proporcionan una medida puntual obtenida cada 4 meses durante los periodos A y B –proporción de pacientes con valores de Hb dentro del ámbito objetivo y superiores al límite de seguridad– y los que contemplan el período global de seguimiento de los pacientes –tiempo medio (%) de seguimiento que los pacientes mantuvieron valores de Hb dentro del ámbito objetivo y fuera del límite de seguridad durante los periodos A y B completos–. Así, estos últimos consideran no sólo los valores aislados de Hb sino también su variabilidad intraindividual y, por tanto, el porcentaje del tiempo que los pacientes se situaron en valores de Hb efectivos y seguros, lo que puede tener mayor impacto en los riesgos asociados, tanto al fracaso terapéutico como a la toxicidad de los FEE. Con ambos tipos de indicadores, se confirma la mejora de la calidad de la farmacoterapia y la seguridad de los pacientes tratados con FEE.

Así, como se observa en la figura 1, antes del programa, entre el 28,8 y el 52,4% de los pacientes presentó valores de Hb en el ámbito objetivo, mientras que tras la implantación del programa estas proporciones se incrementaron a valores entre el 43,4 y el 65,4%; para el límite de seguridad, antes del programa entre el 34,9 y el 57,6% de los pacientes tenía valores de Hb superiores y después esta proporción se redujo a valores entre el 19,2 y el 34,0%. Las diferencias obtenidas en estas proporciones oscilaron según los meses considerados, pero se mantuvo la tendencia, confirmándose (tabla 4) que prácticamente se duplica el porcentaje de pacientes que alcanzaron valores de Hb en el ámbito objetivo, y además que el porcentaje medio de tiempo dentro de este ámbito se incrementara un 15,7% (IC del 95%, 7,1-24,4).

Por otro lado, el impacto del programa en la mejora de la seguridad de los pacientes fue mayor, ya que se obtuvo una RAR de

Tabla 5. Diferencia de dosis media semanal de factores estimulantes eritropoyéticos en los períodos A y B

	FEE	Período A	Período B	Significación estadística
Dosis*	Eritropoyetina-β (U/semana)	15.215,0 ± 8.832,1 (14.199,5-16.230,5)	13429,7 ± 10.420,7 (12.384,1-14.475,3)	p = 0,019
	Darbepoyetina-α (μg/semana)	44,7 ± 38,8 (44,9-48,5)	31,8 ± 21,9 (30,1-33,6)	p = 0,001

FEE: factores estimulantes eritropoyéticos.

*Media ± desviación estándar (intervalo de confianza del 95%).

presentar valores de Hb por encima del límite recomendado de 0,39 (IC del 95%, 0,19-0,55). En este aspecto, el número de pacientes a incluir en el programa para evitar que uno presente valores de Hb que potencialmente comprometen su seguridad fue entre 2 y 3 (NNT = 2,6; IC del 95%, 2,5-2,7). De igual forma, se observó una reducción del 26,9% (IC del 95%, -35,1 a -18,6) en el tiempo medio que los pacientes presentaron valores de Hb superiores al límite de seguridad potencialmente asociado con riesgo de morbilidad cardiovascular.

También se comparó, como variable secundaria, la diferencia en las dosis de FEE utilizadas por los pacientes en los períodos A y B, y se comprobó que la mejora de los indicadores de calidad y seguridad de la farmacoterapia con FEE se acompañó de una reducción de las dosis medias, tanto de eritropoyetina-β (11,7%) como, especialmente, de darbepoyetina-α (28,9%) (tabla 5), con la consiguiente reducción en los costes del tratamiento. Aunque la evaluación económica excede los objetivos definidos en este estudio, los resultados obtenidos pueden ser un primer paso para establecer la relación coste-efectividad o coste-beneficio de programas interdisciplinarios de mejora de la calidad de la farmacoterapia en estos pacientes.

La efectividad de los diferentes algoritmos propuestos para el tratamiento de la anemia renal^{21,22}, para alcanzar los objetivos establecidos en las guías clínicas es difícil de evaluar, dada la limitada disponibilidad de resultados clínicos obtenidos con su aplicación. Además, resulta compleja la comparación con otros autores, fundamentalmente por la variabilidad en el ámbito de Hb objetivo y en el límite de seguridad establecidos, así como los sucesivos cambios que a este respecto se han ido produciendo en los últimos años. Un estudio con un planteamiento similar²³, obtiene un aumento significativo del porcentaje de pacientes con Hb óptima (Hb > 11 g/dl) desde el 42,2 inicial al 60% tras 21 meses de seguimiento. Otro estudio reciente²⁴ evalúa el uso de los FEE durante 9 meses en 40 pacientes, obteniendo un 46% de pacientes con determinaciones de Hb dentro del ámbito óptimo (Hb: 11-13,5 g/dl para menores de 60 años y 11-12 g/dl para mayores de 60 años o pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares). En estudios observacionales se ha puesto de manifiesto la amplia variabilidad en el manejo de la anemia renal en pacientes en hemodiálisis, ya que la proporción de pacientes con Hb < 11 g/dl se sitúa, según los diferentes países, entre el 23 y el 77% y la proporción de pacientes con Hb > 11 g/dl varía entre el 19 y el 76%, y los datos relativos de España son de 31-67%,

respectivamente¹⁵, aunque sin establecer un límite superior de valores de Hb recomendados.

Una importante limitación de este estudio es la derivada de la utilización de los valores de Hb como variable resultado principal, como indicador subrogado de riesgo cardiovascular, así como de los beneficios potenciales del tratamiento con FEE. Sin embargo, está ampliamente aceptado que la anemia renal constituye un factor de riesgo de morbilidad –por cada gramo de descenso en los valores de Hb se incrementa el riesgo de hipertrofia del ventrículo izquierdo (6%), dilatación cardíaca (46%) y muerte (14%)^{25,26}– y diversos estudios^{8,9,12} sugieren un incremento del riesgo de episodios adversos cardiovasculares, incluyendo la muerte, con valores de Hb por encima de un límite todavía no definitivamente establecido, pero que podría situarse entre 12,0 y 14,0 g/dl. La medida de episodios cardiovasculares hubiera requerido un tamaño de muestra y, sobre todo, un período de seguimiento mucho más prolongado, que excede las posibilidades de un programa asistencial de mejora de la calidad de la farmacoterapia. A su vez, diversos estudios y guías clínicas reconocen los beneficios potenciales del tratamiento con FEE en los pacientes con ERC en términos de mejora de la calidad de vida de los pacientes, la tolerancia al ejercicio y transfusiones sanguíneas evitadas^{27,28}.

En conclusión, la implantación de un programa de mejora de la calidad de la farmacoterapia con estimulantes eritropoyéticos en pacientes con ERC en hemodiálisis aumenta significativamente la proporción de pacientes con valores de hemoglobina dentro del ámbito de efectividad y seguridad recomendados. Además, esta mejora se consigue con una reducción de las dosis medias mensuales por paciente y, en consecuencia, un menor coste del tratamiento. Fundamentalmente, el mayor beneficio del programa se demuestra en la reducción significativa del riesgo de los pacientes de presentar valores de Hb superiores a los límites de seguridad recomendados para prevenir la morbilidad cardiovascular.

Bibliografía

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162:1401-8.
2. Frankenfield DL, Johnson CA. Management of anaemia in chronic kidney disease patients. *Hospital Pharmacy Europe.* 2007;32:49-51.
3. Rao M, Pereira BJG. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:1432-8.

4. Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P; en representación del MAR Study Group. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:500-7.
5. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progresión of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2006;26:283-9.
6. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50:471.
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in chronic kidney disease. National Clinical Guideline for management in adults and children. 2006 [citado, 27 Nov 2007]. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Anaemia_Management_full_guideline.pdf
8. Singh AK, Sczcech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-98.
9. Drüeke TB, Locatelli F, Tsakiris D, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, et al; for the CREATE investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-84.
10. Singh AK. The target hemoglobin in patients with chronic kidney disease. *Medscape Nephrology* 2007 [citado, 24 Ene 2008]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/551086>
11. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet*. 2007; 369:346-50.
12. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with chronic disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:381-8.
13. FDA alert on erythropoiesis stimulating agents [11/16/2006, Updated 2/16/2007 and 3/09/2007] [citado, 20 Oct 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.pdf>
14. EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease [citado, 23 Oct 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>
15. Pisoni RL, Braga-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44:94-111.
16. Ficha Técnica de Neorecormon®. Roche Diagnostics GMBH [citado, 16Jul 2007]. Disponible en: <http://www.anemia.roche.es/fichatecnica.pdf>
17. Ficha Técnica de Aranesp®. AMGEN [citado, 05 Nov 2007]. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=4981>
18. Lacson E, Ofsthun N, Lazarus M. Effect of Variability in Anemia Management on Hemoglobin Outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:111-24.
19. Vanbelleghem H, Vanholder R, Levin NW, Becker G, Craig JC, Ito S, et al. The kidney disease: improving global outcomes website: comparison of guidelines as a tool for harmonization. *Kidney International*. 2007;72 [citado, 28 Ene 2008]. Disponible en: http://www.medscape.com/view-publication/21061_index
20. Locatelli F; on behalf of the European Best Practice Guidelines II Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 2:S1-47.
21. Patterson P, Allon M. Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:635-41.
22. Richardson D, Bartlett C, Will EJ. Intervention thresholds and ceilings can determine the haemoglobin outcome distribution in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:2007-13.
23. Chen M, Deng JH, Zhou FD, Wang M, Wang H. Improving the management of anemia in hemodialysis patients by implementing the continuous quality improvement program. *Blood Purif*. 2006;24:282-6.
24. García de Santiago B, Baldominos Utrilla G, Cañivano Petreñas L, Luque Infantes R. Mejora continuada en la calidad del proceso de utilización de los medicamentos Darbepoetina y Hierro IV en pacientes diálizados. *Atención Farmacéutica*. 2007;9:216-25.
25. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:610-9.
26. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of haemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:24-36.
27. Wu AW, Fink NE, Cagney KA, Bass EB, Rubin HR, Meyer KB, et al. Developing a health-related quality-of-measure for endstage renal disease: The CHOICE Health Experience Questionnaire. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:11-21.
28. Martín F, Reig A, Sarró F, Ferrer R, Arenas D, González F, et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes de una unidad de hemodiálisis con el cuestionario Kidney Disease Quality of Life- Short Form (KDQOL-SF). *DYT*. 2004;25:79-92.