

PREVENCIÓ D'RNM CAUSATS PER PRM DE SEGURETAT: AJUST POSOLÒGIC DE MEDICAMENTS EN ANCIANS POLIMEDICATS AMB FUNCIÓ RENAL DISMINUÏDA ATEOS A LES FARMÀCIES COMUNITÀRIES

M.A. VIA-SOSA¹, N. LOPES², W.C. FERREIRA³, M. MARCH⁴

¹Doctora en Farmàcia, professora associada de Pràctiques Tutelades i del màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,

²Llicenciada en Farmàcia, màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, alumna del programa de doctorat Recerca, Control i Desenvolupament de Medicaments, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,

³Llicenciat en Farmàcia, màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,

⁴Professora titular de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, coordinadora de estades en pràctiques tutelades i professora del màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

■ El creixement constant de la població de gent gran ha portat un increment de l'ús dels medicaments i ha originat la denominada polimediació, principalment a causa del nombre de malalties cròniques associades a aquesta franja d'edat i del deteriorament fisiològic i natural de l'organisme.⁽¹⁾ El càlcul és que l'any 2015, a Catalunya, el percentatge de persones de més de 65 anys superarà el 18,5% i les persones de més de 80 anys seran aproximadament un 5,6% de la població.⁽²⁾ La mitjana del nombre de medicaments utilitzats per les persones grans oscil·la entre 2 i 5 i pot augmentar si tenim en compte els medicaments que no necessiten prescripció mèdica.⁽³⁾ Es calcula que un 65% de la gent gran té prescrits tres o més medicaments i un 30% més de cinc.⁽⁴⁾

Si bé els medicaments estan formulats amb criteris de protecció i seguretat, els riscos associats a la utilització sempre són presents. La utilització correcta requereix un balanç favorable i individual de la relació benefici i risc que aquests medicaments poden produir. La seguretat n'és una part primordial i defineix en sentit positiu l'absència de toxicitat o de riscos.⁽⁵⁾ Actualment, la seguretat del pacient es considera un tret essencial de la qualitat assistencial i la manca d'aquest tret podria comprometre negativament dimensions com l'efectivitat terapèutica.⁽⁶⁾

Sabem que hi ha diferents causes que exposen les persones als efectes indesitjables dels medicaments, per exemple: efectes farmacològics exagerats, toxicitat directa, reaccions immunològiques, metabòlits reactius, ús incorrecte dels medicaments (en situacions no indicades, errors en la pauta posològica, no

Actualment, la seguretat del pacient es considera un tret essencial de la qualitat assistencial i la manca d'aquest tret podria comprometre negativament dimensions com l'efectivitat terapèutica

respectar la dosi màxima diària, etc.). Totes aquestes i d'altres situacions poden tenir conseqüències o donar resultats negatius (RNM)⁽⁷⁾ en la salut dels pacients per causa dels medicaments.

Les característiques d'una reacció adversa o dels efectes no esperats són variades, poden aparèixer de sobte o trigar anys a manifestar-se, poden ser agudes o cròniques i moltes poden ser reversibles després de retirar el medicament, tot i que algun cop poden ser irreversibles. En general, l'aparició no està clarament definida i quan es presenta conjuntament amb alguna patologia dificulta molt el diagnòstic.⁽⁵⁾

Per si mateixa la polimediació ja representa un risc d'RNM i si hi afegim els canvis fisiològics associats de l'envelliment que poden afectar la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels medicaments, podem afirmar que la gent gran és un grup de població especialment exposat a patir problemes relacionats amb els medicaments (PRM).⁽⁸⁾

Aproximadament una tercera part de les hospitalitzacions relacionades amb la medicació i la meitat de les defuncions es donen en persones de més de 60 anys.⁽²⁾ En aquest grup de població, el 28% d'ingres-



sos hospitalaris són per PRM i més de la meitat es deuen a RAM.⁽⁹⁾ Alguns d'aquests PRM són evitables i s'han relacionat amb una prescripció inadequada o amb un incompliment del pacient. Actualment, els PRM constitueixen la quarta causa de mort dels ancians als EU d'Amèrica i tenen un impacte negatiu sobre la mortalitat, la morbiditat, la pèrdua de funcionalitat, la utilització de recursos i la despesa sanitària i social.⁽¹⁰⁾

Sovint l'envelliment va associat a un deteriorament fisiològic de la funció renal. Sabem que amb el pas dels anys, els ronyons perden capacitat d'excreció i la funció renal disminueix aproximadament 8 ml/min/1,73m² per dècada a partir dels 40 anys, tot i que no és universal ni inevitable. L'estimació és que un 11% de la població adulta pateix algun grau d'insuficiència renal i aquest percentatge pot augmentar un 20% en la població de més de 60 anys i un 35%-40% entre els que pateixen hipertensió arterial (HTA) i/o diabetis mellitus tipus 2 (DM2).⁽¹¹⁾

Molts dels medicaments utilitzats en la terapèutica actual s'eliminen per via renal i això vol dir que, en persones amb funció renal disminuïda, l'eliminació del medicament no serà l'òptima i propiciarà una acumulació que pot provocar efectes no volguts en el malalt (RNM causats per PRM de seguretat). Una dosificació incorrecta dels medicaments o la contraindicació en pacients amb algun grau de deteriorament de la funció renal pot donar lloc a una elevada iatrogènia en gent gran. De fet, un ajust posològic inadequat dels medicaments d'eliminació renal és una de les principals causes de iatrogènia medicamentosa. S'ha descrit que aproximadament, el 70 - 75% de les prescripcions de medicaments que s'excreten per via renal són inapropiades quant a dosi i/o freqüència d'administració.⁽¹²⁾

Avui en dia, la malaltia renal crònica (MRC) o insuficiència renal crònica (IRC) és un problema de salut pública important amb una incidència i una prevalença elevades i amb relacions estretes amb el sistema vascular i la diabetis.^(13,14) L'estudi EPIRCE⁽¹⁵⁾ mostra una prevalença de la insuficiència renal crònica (grau 3 a 5 segons l'American National Kidney Disease Outcome Quality Initiative, KDOQI) a la població general espanyola (edat \geq 20 anys) del 6,8% i del 21,4% per a edats superiors als 64 anys. Es defineix com aquella malaltia en què hi ha una disminu-

ció de la funció renal expressada per un filtrat glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o bé com la presència de dany renal persistent durant un mínim de 3 mesos.^(16,17)

D'acord a l'FG calculat o estimat mitjançant diferents fórmules l'MRC es pot classificar en els següents graus segons la KDOQI(2002):

Taula 1. Classificació de l'MR segons l'FG estimat¹⁶

Estadi	Descripció	FG (ml/min/1,73m ²)
1	Lesió renal amb FG normal o augmentat	≥ 90
2	Lesió renal amb disminució lleu de l'FG	60 - 89
3	Disminució moderada de l'FG	30 - 59
4	Disminució greu de l'FG	15 - 29
5	Disminució greu de l'FG (fracàs renal)	< 15 (diàlisi)

Els estadis 3-5 constitueixen el que s'anomena insuficiència renal.

La concentració sèrica de creatinina era la mesura utilitzada més habitualment per la simplicitat i rapidesa que presenta per avaluar la funció renal, però està afectada per diverses fonts de variabilitat biològica en funció de l'edat, el sexe, l'ètnia, la massa muscular i el tipus de dieta. Actualment, l'evidència científica disponible coincideix a assenyalar que l'avaluació de la funció renal no s'ha de basar únicament en els resultats obtinguts de la concentració de creatinina sèrica.⁽¹¹⁾ Diversos estudis demostren que les equacions d'estimació de l'FG són més exactes i precises que la valoració exclusiva a partir de la creatinina.^(11,18)

Una de les principals **missions** de l'**atenció farmacèutica** és millorar l'atenció sanitària del pacient i **garantir la farmacoteràpia** més adequada per aug-

Un 11% de la població adulta pateix algun grau d'insuficiència renal i aquest percentatge pot augmentar un 20% en la població de més de 60 anys

mentar la qualitat de vida relacionada amb la salut (CVRS). Aquesta missió **responsabilitza el farmacèutic de l'obtenció dels resultats de salut del pacient**. La intervenció farmacèutica es defineix com la descripció de totes les actuacions en què el farmacèutic participa activament en la presa de decisions referides a la salut dels pacients, en la farmacoteràpia corresponent i en l'avaluació dels resultats obtinguts pels pacients.

El document *Foro de Atención Farmacéutica*⁽⁸⁾ defineix les línies bàsiques de l'atenció farmacèutica a Espanya i estructura la cartera de serveis farmacèutics en tres grans grups: dispensació activa, consulta d'indicació i seguiment farmacoterapèutic.

L'objectiu fonamental del seguiment farmacoterapèutic és prevenir, detectar i resoldre els PRM en els pacients^(20,21) per **garantir l'ús efectiu i segur dels medicaments**. Aquesta activitat requereix unes condicions especials per dur-la a terme com ara: el consentiment i la col·laboració del pacient, un espai diferenciat a la farmàcia, la formació i l'entrenament adequats dels farmacèutics, la col·laboració d'altres professionals sanitaris en determinats casos i una remuneració adequada i diferenciada del servei. Sense totes aquestes condicions és realment difícil implantar-lo a les oficines de farmàcia espanyoles. Malgrat aquestes dificultats, actualment hi ha iniciatives dedicades a estudiar la instauració i la repercussió d'aquest servei.⁽²²⁾

JUSTIFICACIÓ

Com a component de les estratègies d'atenció a la salut, l'atenció farmacèutica pretén, entre altres, garantir **l'efectivitat i la seguretat de la farmacoteràpia en els pacients**. En el cas de la **seguretat**, la **prevenició precoç** és cabdal per evitar l'aparició d'RNM ja que detecta els PRM de seguretat abans que es produïxin els efectes indesitjables dels medicaments.

Si bé en els àmbits assistencials hospitalari i socio-sanitari hi ha estudis publicats en els quals el farmacèutic fa aquesta tasca de prevenir, detectar i resoldre PRM de seguretat en pacients grans amb funció renal disminuïda,⁽²⁴⁻²⁷⁾ en el nostre país pràcticament no hi ha experiències en l'àmbit de la farmàcia comunitària que valorin la magnitud d'aquest problema en aquest grup de pacients que són atesos a les farmàcies comunitàries.

OBJECTIUS

Aquest estudi vol fer una aportació al desenvolupament d'aquest servei professional en les farmàcies comunitàries i **l'objectiu principal és fer una estimació de la prevalença de la necessitat d'ajust posològic dels medicaments per causa de la disminució de la funció renal en la població polimedicada de 65 anys o més, atesa a les farmàcies comunitàries i avaluar l'eficàcia de les intervencions del farmacèutic comunitari en la resolució de PRM de seguretat detectats**.

Per aconseguir aquest objectiu genèric ens varem proposar els objectius secundaris o específics següents:

- ✓ Mesurar la creatinina plasmàtica dels pacients amb el mètode de química seca Reflotron®.
- ✓ Estimar la depuració de creatinina per la fórmula de Cockcroft-Gault i el filtrat glomerular per la fórmula MDRD modificada.
- ✓ Detectar els PRM de seguretat causats per la inadequació posològica mitjançant l'estudi dels medicaments que utilitzen els pacients i identificar aquells en què l'ajust de dosi o la substitució se justifica per estar contraindicats quan el pacient presenta una disminució de la funció renal.
- ✓ Intervenir per resoldre els PRM detectats.
- ✓ Avaluar l'eficàcia de les intervencions (mitjançant la disminució del nombre de PRM o de la necessitat d'ajust posològic).
- ✓ Identificar les dificultats d'implantar el servei.

MATERIAL I MÈTODES

Disseny

L'estudi es desenvolupà en dues etapes

Etapa 1

- Per determinar la prevalença de la necessitat d'ajustament posològic de medicaments s'ha dut a terme un estudi descriptiu, transversal i multicèntric.

Etapa 2

- Per determinar l'eficàcia de les intervencions s'ha dissenyat un estudi analític controlat, no aleatoritzat, prospectiu, d'intervenció i multicèntric.

Emplaçament

L'àmbit geogràfic de l'estudi s'enquadra en la regió sanitària Barcelona i concretament les comarques del



Aquest estudi ha permès assajar el desenvolupament d'aquest servei d'atenció farmacèutica que vetlla per l'ús segur dels medicaments en els pacients

Barcelonès nord, Maresme, Vallès Occidental, Vallès Oriental, Berguedà i Osona.

L'àmbit assistencial de l'estudi s'ha fet en atenció primària i comunitària. Hi han participat 40 oficines de farmàcia acreditades per a la docència de la Universitat de Barcelona.

Població d'estudi i grandària de la mostra

Pacients que visiten les farmàcies participants durant el període d'inclusió (octubre 2010 - maig 2011) en l'estudi. Els criteris de selecció de la població van ser:

- Criteris d'inclusió
 - pacients d'ambdós sexes
 - en edat igual o superior a 65 anys
 - que prenen 3 o més medicaments
 - IMC entre 29 i 35 kg/m²
 - consentiment informat
- Criteris d'exclusió
 - dieta vegetariana o proteica
 - presència d'amputacions, malalties musculars o paràlisi
 - presa de medicaments que afectin la creatinina
 - embarassades

La mostra finalment estudiada va estar formada per tots els pacients que complien els criteris de selecció i que van presentar uns valors de la funció renal <60ml/min/1,73m² determinats per qualsevol de les fórmules d'estimació utilitzades en aquest estudi.

Per poder estimar la necessitat d'ajustament posològic dels medicaments amb una precisió d'un 3% i una confiança del 95% va ser necessari estudiar un mínim de 683 medicaments.

Per poder detectar diferències en el percentatge d'inadequació posològica dels medicaments, en el contrast de la hipòtesi nul·la (H_0 , $p_1=p_2$) per a dues mostres independents (grup control i grup d'interven-

ció), amb una potència del 80% i un nivell de significació del 5% va ser necessari estudiar un mínim de 328 medicaments en cada grup. La figura 1 mostra l'esquema general de l'estudi amb les unitats de mostreig (pacients) i les unitats d'anàlisi (medicaments)

Material

- ✓ Formulari estructurat de recollida de dades
- ✓ Document de consentiment informat
- ✓ Document informe al metge dissenyat específicament per a l'estudi
- ✓ Balança i mesurador d'altura calibrats
- ✓ Aparell de química seca Reflotron® i tires reactives de determinació de creatinina
- ✓ Tensiòmetre calibrat i validat
- ✓ Equip informàtic amb connexió a Internet
- ✓ Bases de dades de medicaments: Cima (fitxa tècnica), Martindale i American Hospital Formulary Drug System Information (AHFS)
- ✓ Programa estadístic SPSS V.19, paquet Office de Windows

Variables estudiades

- Variables demogràfiques: edat i sexe
- Variables antropomètriques: talla(m); pes(Kg); índex de massa corporal (IMC)(Kg/m²); superfície corporal (m²) calculada per la fórmula de Masteller:⁽²⁰⁾
- S.C. Masteller (m²)= $\sqrt{\text{talla (cm)} \times \text{pes (kg)}/3.600}$
- Variables clíniques: pressió arterial sistòlica (mm Hg) PAS; pressió arterial diastòlica (mm Hg) PAD; creatinina plasmàtica (mg/dL), depuració de creatinina (ml/min) calculat per la fórmula de Cockcroft-Gault(11): $[(140-\text{edat}) \times \text{pes (kg)}/72 \times \text{Cr}] (\times 0,85 \text{ si dona})$; depuració de creatinina ajustat a la superfície corporal(ml/min/1,73m²); filtrat glomerular (ml/min/1,73m²) calculat a partir de la fórmula matemàtica MDRD simplificada(11): $186 \times [\text{creatinina plasmàtica(mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edat})^{-0,203} (\times 0,742 \text{ si dona}) \times (1,210 \text{ si raça negra})$; comorbiditats: hipertensió, diabetis, dislipèmia, tiroides, malaltia cardiovascular (MCV).
- Variables farmacoterapèutiques: nombre total de medicaments, nombre de medicaments que necessiten ajust, grup terapèutic, principi actiu, dosi i posologia.

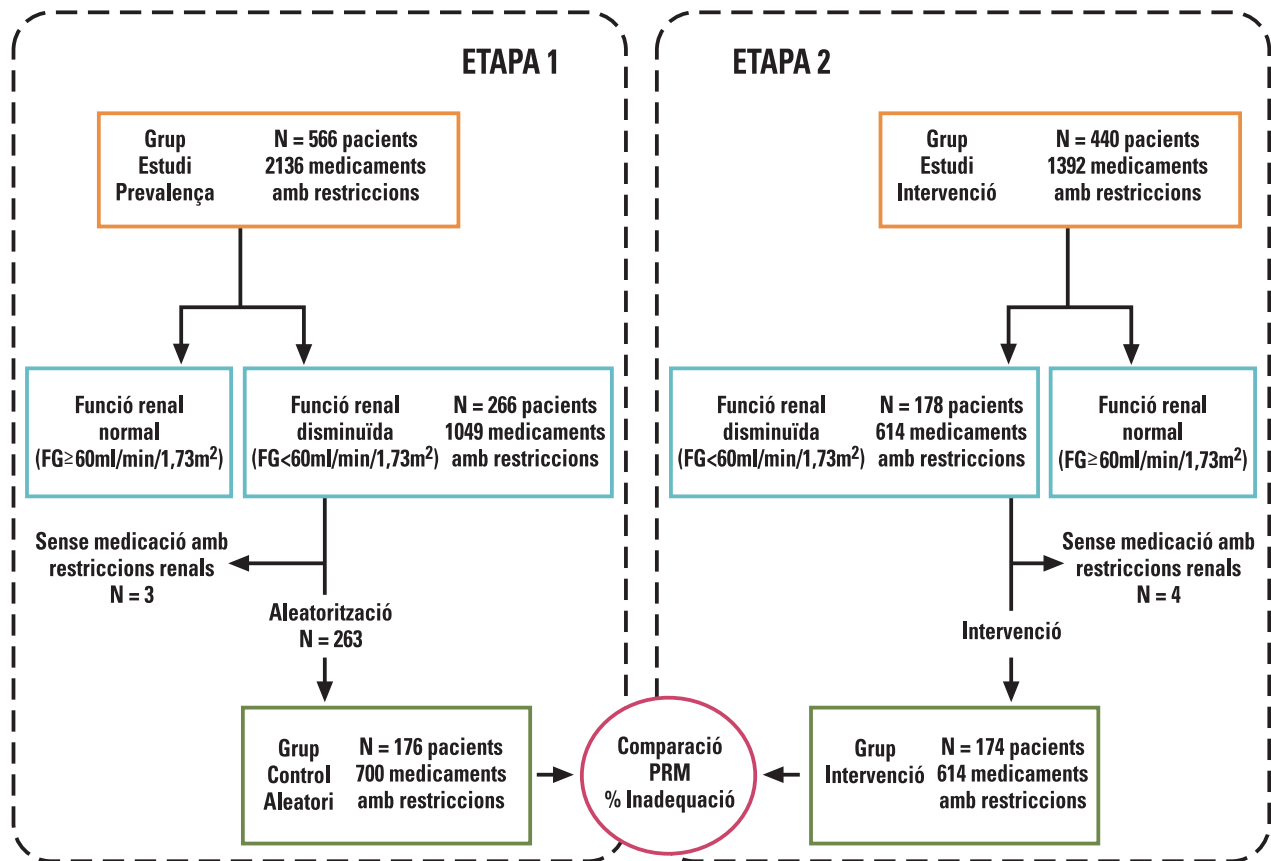


Figura 1. Esquema general de l'estudi.

A partir de les dades obtingudes vam estudiar (utilitzant la informació de les bases de dades de medicaments) l'adequació posològica dels medicaments prescrits a la població amb deteriorament de la funció renal, el nombre de PRM de seguretat resultants de la inadequació posològica, els principis actius més freqüents en la detecció de PRM, les intervencions fetes i els PRM resolts. La fórmula utilitzada per calcular la inadequació posològica (IP) és la següent:⁽²⁴⁾

$$IP = \left(\frac{N \text{ medicaments mal ajustats}}{N \text{ medicaments ajustables}} \right) \times 100$$

Anàlisi estadística

Totes les dades van ser analitzades amb el paquet estadístic SPSS v.19. Les variables quantitatives van ser expressades com a mitjanes i desviacions estàndard i les qualitatives com a freqüències absolutes i relatives. En la comparació entre variables vam utilitzar el test de chi quadrat per a les variables qualitatives i el test de la t d'Student per a les quantitatives. En

el cas de l'estudi de variables qualitatives de més de dues categories vàrem utilitzar l'anàlisi de la variància ANOVA. Els nivells de significació estadística considerats van ser per a valors de $p < 0,05$. Per fer l'estimació dels paràmetres poblacionals vam utilitzar intervals de confiança (IC) del 95%.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

Etapa 1. Estudi descriptiu transversal

A la primera fase de l'estudi (fig. 2) hi participaren un total de 22 farmàcies que van reclutar 566 pacients. La taula 2 mostra la descripció d'aquesta població en funció de la disminució del filtrat glomerular. En analitzar les dades del filtrat glomerular, 266 pacients van mostrar algun grau de deteriorament de la funció renal per alguna de les fórmules utilitzades. Concretament un 21,4% IC95% (18 - 24,8) de la població estudiada va presentar valors inferiors a 60 ml/min/1,73m² per a la fórmula MDRD simplificada



PERCENTATGE DE PACIENTS DE L'ESTUDI TRANSVERSAL AMB FR DISMINUÏDA SEGONS LES FÓRMULES D'ESTIMACIÓ

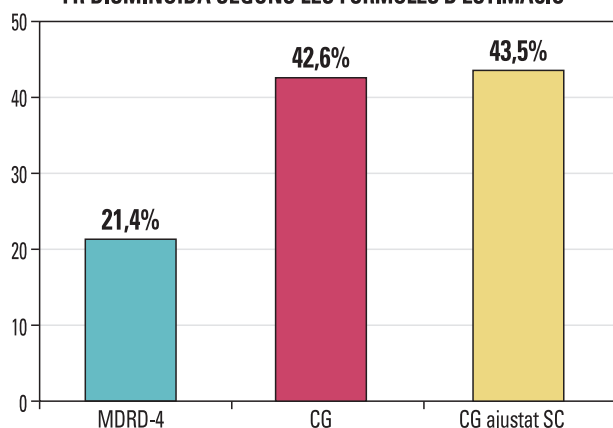


Figura 2. Distribució dels pacients de l'estudi transversal amb valors de $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ en funció de les fórmules d'estimació de la funció renal

en coincidència plena amb les dades de l'estudi de la prevalença de l'MRC a Espanya,⁽¹⁸⁾ un 42,6% IC95% (38,5 – 46,7) ho va fer per la fórmula de Cockcroft-Gault i un 43,5% IC95% (39,4 - 47,6) en ajustar aquesta última a la superfície corporal (fig. 2).

Aquesta estimació discordant de l'FG segons les diferents fórmules utilitzades ja ha estat comunicada i discutida per diversos autors.^(28,29) En general, en espera que les fórmules siguin validades en estudis prospectius i en diferents grups de població, no és recomanable intercanviar els valors obtinguts de l'FG per les diferents fórmules en el cas de l'ajust de dosi dels medicaments amb eliminació renal o de medicaments nefrotòxics.^(4,30) Per això vam estudiar tots els pacients que van donar uns valors de l'FG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ per a qualsevol de les fórmules utilitzades, perquè els valors inferiors a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ obtinguts amb la fórmula MDRD4 també ho van ser amb CG però no a l'inrevés. Autors com Hassan i cols.⁽³⁰⁾ i Spruill i cols.⁽³¹⁻³³⁾ recomanen utilitzar en l'ajustament de dosi de medicaments les dades de la funció renal calculades pel mateix mètode que els laboratoris que han desenvolupat els diferents medicaments i/o que figurin en les bases de dades de medicaments consultades. En les bases de dades de medicaments consultades en aquest estudi (fitxa tècnica, Martindale, AHFS) els valors de l'FG estan calculats sobre la base de la fórmula de CG en la majoria de casos.

Les persones que presentaven el filtrat glomerular disminuït ($< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) tenien una mitjana d'edat més alta i uns valors de creatinina plasmàtica superiors als que presentaven una funció renal normalitzada, com descriu la bibliografia consultada.^(15,24,34) També de mitjana prenen més medicaments amb potencial risc renal. Per contra, presentaven una superfície corporal i un IMC menors que els pacients que no presentaven cap grau de disminució del filtrat glomerular. La comorbiditat més prevalent va ser la hipertensió arterial (dos de cada tres pacients) seguida de les dislipèmies i la diabetis i no es van observar diferències entre els dos grups (taula 2).

El nombre total de medicaments que prenen els pacients va ser de 3.858 i entre aquests 2.132 (55,3% IC95% 53,8 – 56,45) eren potencialment susceptibles de provocar algun PRM de seguretat a causa d'una inadequació posològica o contraindicació. És a dir, un de cada dos medicaments que prenen els pacients era potencialment susceptible d'ajust en cas de deteriorament de la funció renal. Aquest fet també ha estat observat per altres autors.^(25,34) La taula 3 descriu les característiques generals en funció del sexe d'aquesta població.

Només vam trobar diferències estadísticament significatives entre el grup de dones i homes amb relació al pes (62,91 Kg en dones comparat amb 73,84 Kg en homes), pel que fa a la talla (1,54 m en dones *versus* 1,65 m en homes), amb relació a la superfície corporal (1,62m² en dones enfront de 1,83 m² en homes) i pel que a la depuració de creatinina calculat per la fórmula de Cockcroft-Gault (43,96 ml/min en dones en comparació a 47,48 ml/min en homes). Es pot afirmar que el grup d'homes i dones estudiats eren bastant homogenis sense diferències remarcables entre ambdós.

La població de 65 o més anys polimedicada que es atesa a les farmàcies comunitàries presenta una prevalença de la necessitat d'ajust posològic dels medicaments que oscil·la entre un 14% i un 21%

Taula 2. Descripció general de la població inicial de l'estudi transversal

	FR normal	FR disminuïda	Total	P
SEXE % (N)				
Femení	57,8% (174)	65,7% (174)	61,5% (348)	NS
Masculí	42,2% (127)	34,3% (91)	38,5% (218)	
Total	100% (301)	100% (265)	100% (566)	
EDAT (anys)	74,59±6,15	83,00±7,11	78,53±7,83	p<0,001
PES (kg)	72,53±10,27	66,71±12,21	69,81±11,58	p<0,001
TALLA (m)	74,59±6,15	83,00±7,11	78,53±7,83	p<0,001
IMC Kg/m²	28,10±3,25	26,68±3,90	27,43±3,64	p<0,001
PAS (mm Hg)	131,80±16,01	130,59±17,52	131,25±16,70	NS
PAD (mm Hg)	75,03±10,33	71,11±11,23	73,26±10,91	p<0,001
CREATININA (mg/dl)	0,77±0,16	1,12±0,38	0,93±0,33	p<0,001
COMORBIDITATS				
HTA	66,8% (201)	70,2% (186)	68,4% (387)	NS
DIABETIS	24,9% (75)	21,1% (56)	23,1% (131)	NS
DISLIPÈMIA	42,5% (128)	36,2% (96)	39,6% (224)	NS
TIROIDES	3,7% (11)	5,7% (15)	4,6% (26)	NS
MCV	22% (66)	27,9% (74)	24,8% (140)	NS
SUP. CORPORAL (m²)	1,78±0,17	1,69±0,19	1,74±0,18	p<0,001
MDRD (ml/min/1,73m²)	92,31±19,62	60,30±16,58	77,32±24,28	p<0,001
CG (ml/min)	79,86±16,42	45,08±12,15	63,58±22,68	p<0,001
CG-SG (ml/min/1,73m²)	77,96±16,37	45,89±11,41	62,95±21,44	p<0,001
Nombre Medicaments totals	6,39±2,85	7,30±2,94	6,83±2,92	p<0,001
Nombre Med. restricció renal	3,60±1,90	3,97±1,99	3,77±1,95	p<0,05

Taula 3. Característiques generals de la població amb deteriorament de la funció renal amb relació al sexe

	Dones (173)	Homes (90)	Total (263)	P
EDAT (anys)	83,13±7,18	82,59±6,93	82,94±7,09	NS
PES (kg)	62,91±11,60	73,94±10,06	69,81±12,25	p<0,001
TALLA (m)	1,54±0,08	1,65±0,07	1,58±0,09	p<0,001
IMC (Kg/m²)	26,43±4,15	27,04±3,24	26,64±3,87	NS
PAS (mm Hg)	130,56±17,49	130,83±17,64	130,66±17,51	NS
PAD (mm Hg)	70,85±11,12	71,66±11,29	71,14±11,17	NS
CREATININA (mg/dl)	1,09±0,91	1,29±0,36	1,16±0,77	NS
COMORBIDITATS				
HTA	71,7% (124)	67,8% (61)	70,3% (185)	NS
DIABETIS	19,7% (34)	24,4% (22)	21,3% (56)	NS
DISLIPÈMIA	37,0% (64)	36,7% (33)	36,9% (97)	NS
TIROIDES	8,1% (14)	1,1% (1)	5,7% (15)	p<0,05
MCV	26,6% (46)	31,1% (28)	28,1% (74)	NS
SUP. CORPORAL (m²)	1,62±0,17	1,83±0,15	1,69±0,19	p<0,001
MDRD (ml/min/1,73m²)	61,02±16,87	59,16±16,10	60,38±16,61	NS
CG (ml/min)	43,96±11,64	47,48±12,93	45,16±12,19	p<0,05
CG-SG (ml/min/1,73m²)	46,73±11,62	44,46±10,90	45,96±11,41	NS
Nombre Medicaments totals	7,34±2,98	7,24±2,91	7,31±2,93	NS
Nombre Med. restricció renal	3,96±1,91	4,04±2,07	3,99±1,96	NS

Aquests 263 pacients prenen un total de 1.922 medicaments i d'aquests n'hi havia 1.049 susceptibles d'ajust posològic (54,57% IC95% 52,35 – 56,69), la mateixa proporció que l'observada en el grup inicial de pacients. Per tant, en aquest estudi és un fet que els pacients de 65 anys o més, polimedicats, atesos a les farmàcies, estan exposats a PRM de seguretat ja que un de cada dos medicaments prescrits presenten restriccions posològiques en casos de deteriorament de la funció renal.

La prevalença de la inadequació posològica en aquest grup va ser del **18,01% IC95% 14,57 – 21,45**. Això vol dir que aproximadament un de cada cinc medicaments que demanen restriccions d'ús en pacients amb deteriorament renal estava mal ajustat o contraindicat i, per tant, originava un PRM de seguretat en el pacient que podia desencadenar un RNM. La mitjana de PRM per pacient va ser de 0,67 IC 95% 0,54 – 0,80.

Els 700 medicaments amb restriccions d'ús en cas de deteriorament de la funció renal es varen distribuir entre 11 grups anatòmics diferents (fig. 3).

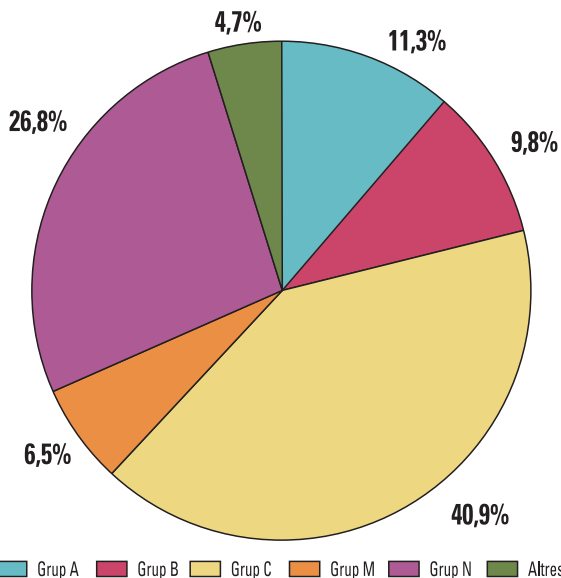


Figura 3. Classificació dels medicaments amb restriccions d'ús en pacients amb disminució de la funció renal per grup anatòmic

El grup anatòmic que va presentar més medicaments amb restriccions d'ús en pacients amb deteriorament renal va ser el grup C que correspon a l'aparell cardiovascular. Quatre de cada deu medicaments pertanyien a aquest grup. Els medicaments que actu-

en sobre el sistema renina angiotensina C09 (IECA, ARAII) eren els majoritaris seguits pels diürètics C03 (tiacides) i pels agents modificadors de l'enzim HMG-Coa reductasa (estatinas) C10.

El grup N que correspon al sistema nerviós també va presentar un percentatge important de prescripció en aquest grup de pacients, tres de cada deu medicaments corresponien a aquest grup. Els subgrups dels analgèsics (N02), el dels hipnòtics i sedants (N05) i el dels psicoanalèptics (N06) van ser els més freqüents. Entre els medicaments del grup A destaca el subgrup dels antidiabètics orals (A10) amb la metformina.

Aquestes dades són similars a les obtingudes per alguns autors^(4,10,24,25,29,34-37) en estudis fets en àmbits assistencials similars (atenció primària, centres soci sanitaris i farmàcia comunitària).

A partir d'aquesta població que complia tots els criteris d'inclusió, vam obtenir una mostra representativa per aleatorització per formar el grup control de l'estudi comparatiu de l'etapa 2.

Etapa 2. Estudi d'intervenció

A la segona fase de l'estudi hi participaren un total de 18 farmàcies i es varen reclutar 440 pacients. En analitzar les dades del filtrat glomerular, 178 pacients van mostrar algun grau de disminució de la funció renal per alguna de les fórmules utilitzades. En concret, un 18,2% IC95% (14,6 - 21,8) de la població estudiada va presentar valors inferiors a 60 ml/min/1,73m² per la fórmula MDRD simplificada, un 36,8% IC95% (32,3 – 41,3) ho va fer per la fórmula de Cockcroft-Gault i un 36,1% IC95% (31,6 - 40,6) en ajustar aquesta última a la superfície corporal (fig. 4). Aquesta discrepància entre les diferents fórmules, com ja hem dit anteriorment, és motiu de controvèrsia entre els diferents autors consultats a la bibliografia.^(28,29,32)

Les persones que presentaven un filtrat glomerular o una depuració de creatinina disminuïts (<60 ml/min/1,73m²) valorats per qualsevol de les fórmules utilitzades tenien una mitjana edat més elevada i uns valors de creatinina plasmàtica superiors als que presentaven una funció renal normalitzada, i aquestes dades coincidien amb les obtingudes a l'etapa 1 de l'estudi i amb les d'altres autors.^(15,24,34) També prenen, de mitjana, més medicaments amb restriccions d'ús en cas d'FR disminuïda. Per contra, presentaven

una superfície corporal i un IMC menors que els pacients que no van mostrar cap grau de disminució del filtrat glomerular. La comorbiditat més prevalent va ser la hipertensió arterial (68,4%) seguida de la

PERCENTATGE DE PACIENTS DE L'ESTUDI D'INTERVENCIÓ AMB FR DISMINUÏDA SEGONS LES FÓRMULES D'ESTIMACIÓ

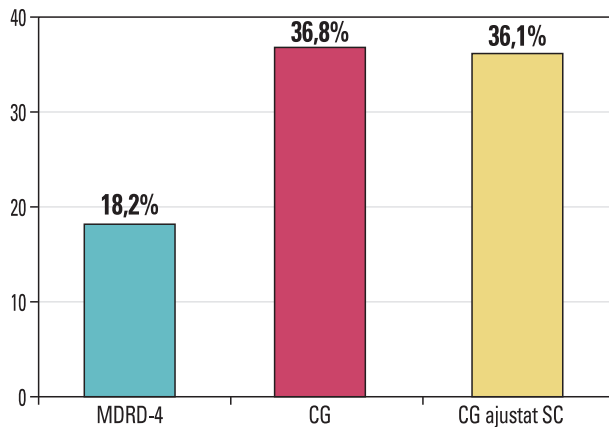


Figura 4. Distribució dels pacients de l'estudi d'intervenció amb valors de $FG < 60 \text{ ml/min/1,74m}^2$ en funció de les fórmules d'estimació de la funció renal

dislipèmia i la diabetis i no es varen observar diferències entre els dos grups (taula 4). Aquests resultats coincideixen amb els de l'etapa 1 de l'estudi i en refermen la fiabilitat.

El nombre total de medicaments que prenen els pacients era de 2.548 i entre aquests 1.392 (54,6% IC95% 52,7 – 56,5) eren potencialment susceptibles de provocar algun PRM de seguretat a causa d'una inadequació posològica o contraindicació. S'observa que també en aquest cas, igual que en la població de l'estudi descriptiu transversal, un de cada dos medicaments que prenen els pacients eren susceptibles d'ajust posològic i per tant podien causar PRM de seguretat. Aquest fet demostra la **necessitat de controlar la funció renal dels pacients polimedicats de 65 o més anys atesos a les farmàcies** ja que molts dels medicaments que utilitzen presenten restriccions d'ús en cas d'un deteriorament de la funció renal i el risc de patir un PRM de seguretat augmenta amb les conseqüències de desenvolupar un RNM si aquesta situació no és corregida de manera preventiva.

Taula 4. Descripció general de la població origen del grup intervenció

	FR normal	FR disminuïda	Total	P
SEXE % (N)				
Femení	58,0% (155)	59,9% (106)	59,3% (261)	NS
Masculí	41,1% (108)	40,1% (71)	40,7% (179)	
Total	100% (263)	100% (177)	100% (440)	
EDAT (anys)	73,82±5,71	80,89±7,16	76,66±7,22	p<0,001
PES (kg)	73,21±9,60	66,53±11,77	70,52±11,01	p<0,001
TALLA (m)	1,61±0,09	1,59±0,09	1,60±0,09	p<0,05
IMC (Kg/m²)	28,40±3,43	26,23±3,78	27,53±3,73	p<0,001
PAS (mm Hg)	135,34±14,21	134,99±18,78	135,20±16,28	NS
PAD (mm Hg)	78,91±10,37	75,26±12,97	77,36±11,66	p<0,01
CREATININA (mg/dl)	0,74±0,15	1,19±0,76	0,92±0,54	p<0,001
COMORBIDITATS				
HTA	64,6% (170)	68,4% (121)	66,1% (291)	NS
DIABETIS	19,0% (50)	11,3% (70)	15,9% (70)	NS
DISLIPÈMIA	36,9% (97)	36,7% (65)	36,8% (162)	NS
TIROIDES	8,7% (23)	6,8% (12)	8,0% (35)	NS
MCV	12,2% (32)	23,2% (41)	16,6% (73)	p<0,01
SUP. CORPORAL (m²)	1,79±0,15	1,70±0,19	1,76±0,17	p<0,001
MDRD (ml/min/1,73m²)	96,16±21,97	60,90±17,20	81,98±26,58	p<0,001
CG (ml/min)	85,35±19,30	45,82±12,74	69,45±25,76	p<0,001
CG-SG (ml/min/1,73m²)	82,34±16,60	47,10±12,60	68,16±22,97	p<0,001
Nombre Medicaments totals	5,50±2,54	6,23±3,15	5,79±2,62	p<0,01
Nombre Med. restricció renal	2,97±1,75	3,45±2,11	3,16±1,91	p<0,05

Els 178 pacients que presentaren una disminució de la funció renal eren els que formaven el grup intervenció. Hi havia quatre pacients que no prenen cap medicament potencialment susceptible d'ajust posològic motiu pel qual varen ser exclosos de l'estudi i el grup intervenció va quedar finalment integrat per 174 pacients. La taula 5 descriu les característiques generals en funció del sexe d'aquesta població. Només vam trobar diferències estadísticament significatives entre el grup de dones i homes amb relació al pes (61,87 Kg en dones en comparació als 73,87 Kg en homes) i pel que fa als valors de la creatinina plasmàtica (0,99 mg/dl en dones enfront de 1,49 mg/dl en homes). Es pot afirmar que el grup d'homes i dones estudiats era bastant homogeni sense diferències remarcables entre ambdós.

Aquests 174 pacients prenen un total de 1.092 medicaments i d'aquests n'hi havia 614 susceptibles d'ajust posològic (56,23% IC95% 53,29 – 59,17). Aquesta dada també coincideix amb la de l'estudi descriptiu transversal.

Els 614 medicaments amb restriccions d'ús en cas de deteriorament de la funció renal van ser distribuïts entre 10 grups anatòmics diferents amb una freqüència similar a l'observada a l'etapa 1 de l'estudi.

Un de cada dos medicaments que utilitzen els pacients de 65 o més anys atesos a les farmàcies, necessiten alguna restricció d'ús en cas de deteriorament de la funció renal

La prevalença de la inadequació posològica en aquest grup va ser del **15,53% IC95% 14,47–16,61**. Això vol dir que aproximadament un de cada cinc medicaments estava mal ajustat o contraindicat i per tant originava un PRM de seguretat en el pacient que podia desencadenar un RNM.

Pel que fa als principis actius que han causat més PRM als pacients estan representats a la figura 5. Cal destacar el subgrup terapèutic C09 amb els principis actius enalapril i olmesartan com a responsables d'un 23,14% dels PRM detectats i intervinguts. També destacar l'àcid acetil sal·licílic, grup terapèutic B01, amb un 8% i lorazepam, lormetazepam i triazolol del grup terapèutic N05 amb un 9,1%.

Per avaluar l'eficàcia de les intervencions en l'estudi anàtic vam utilitzar la tècnica de l'anàlisi per

Taula 5. Descripció de la població amb disminució de la funció renal amb relació al sexe

	Dones (103)	Homes (71)	Total (174)	P
EDAT (anys)	81,01±7,46	80,51±6,99	80,80±7,26	NS
PES (kg)	61,87±10,68	73,87±10,07	6,77±11,97	p<0,001
TALLA (m)	1,54±0,07	1,66±0,08	1,59±0,09	NS
IMC (Kg/m²)	26,01±4,23	26,64±3,06	26,27±3,80	NS
PAS (mm Hg)	136,28±19,21	132,45±17,84	134,74±18,70	NS
PAD (mm Hg)	75,81±12,01	73,87±12,64	75,03±12,57	NS
CREATININA (mg/dl)	0,99±0,28	1,49±1,10	1,19±0,77	p<0,001
COMORBIDITATS				
HTA	70,9% (73)	67,6% (48)	69,5% (121)	NS
DIABETIS	13,6% (14)	8,5% (6)	11,5% (20)	NS
DISLIPÈMIA	42,7% (44)	29,6% (21)	37,4% (65)	NS
TIROIDES	9,7% (10)	1,4% (1)	6,3% (11)	p<0,05
MCV	19,4% (20)	29,6% (21)	23,6% (41)	NS
SUP. CORPORAL (m²)	1,61±0,16	1,84±0,16	1,70±0,19	NS
MDRD (ml/min/1,73m²)	61,34±14,66	59,79±20,05	60,71±17,05	NS
CG (ml/min)	45,18±11,19	46,90±15,22	45,88±12,97	NS
CG-SG (ml/min/1,73m²)	48,33±11,46	45,21±13,92	47,06±12,58	NS
Nombre Medicaments totals	6,29±3,29	6,25±2,97	6,28±3,15	NS
Nombre Med. restricció renal	3,54±2,13	3,51±1,97	3,53±2,06	NS

PRINCIPIS ACTIUS CAUSANTS DE PRM

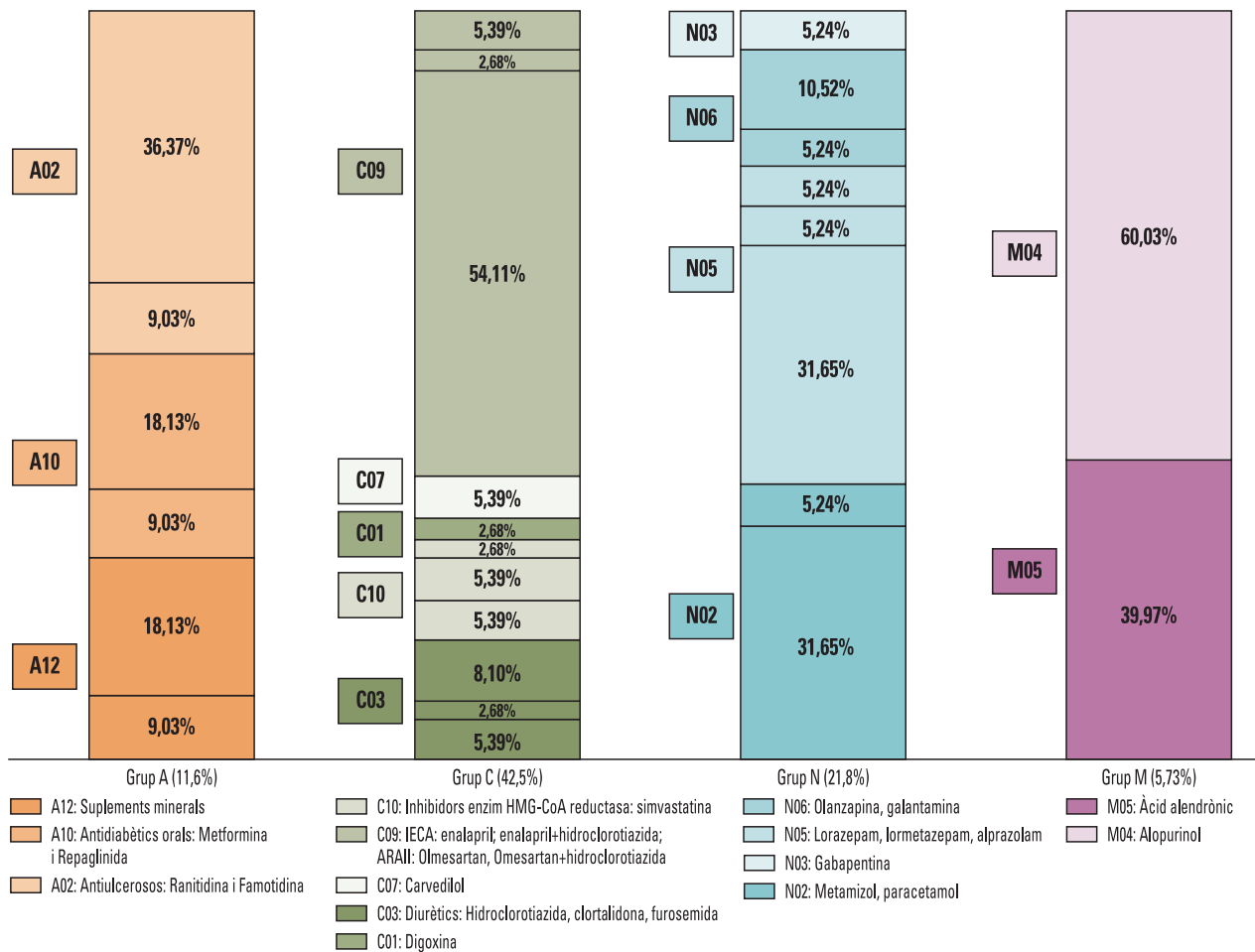


Figura 5. Principis actius causants de PRM en el grup d'intervenció.

intenció de tractar, és a dir, tots els casos en què el metge no havia respost no van ser exclosos de l'anàlisi sinó que van ser tractats com si el metge no hagués acceptat la intervenció (pitjor situació), és a dir, que quan el metge no havia respost no es va considerar cap canvi en els PRM ni en el % d'inadequació posològica en cada un dels casos.

Vam fer un total de 167 intervencions sobre un total de 139 pacients en el grup intervenció (1,2 intervencions/pacient) que varen ser més freqüents entre les dones (88 dones contra 51 homes $p < 0,05$). Hi van haver 35 pacients als quals es va decidir no intervenir, bé perquè no presentaven cap PRM, bé perquè no es va considerar oportú incloure'ls en el programa de seguiment fàrmac terapèutic. Un 24,5% dels pacients van ser derivats als metges. En aquests casos la pre-

sència de PRM en els pacients era clara i es van fer 38 recomanacions d'ajust de dosis sobre els 34 pacients. Les recomanacions als metges van ser en un 26,5% ampliar l'interval entre dosis, en un 57,9% disminuir les dosis i en un 15,8% canviar de medicament ja que estava contraindicat en el pacient segons les recomanacions de les diferents fonts consultades (fig. 6).

Els farmacèutics van incloure un total de 129 pacients en el programa de seguiment fàrmac terapèutic per vigilar en primer lloc els casos en què la recomanació d'ajust era la vigilància del pacient, en segon lloc qualsevol canvi o introducció de nous medicaments als pacients amb deteriorament de la funció renal i en tercer lloc fer el seguiment de la funció renal per si empitjorava i era necessari fer algun ajust posològic.

Taula 6. Comparació entre el grup control i d'intervenció

	Grup Control	Grup Intervenció	Total	P
SEXE % (N)				
Femení	68,7% (121)	59,2% (103)	64,0% (224)	NS
Masculí	31,3% (55)	40,8% (71)	40,7% (126)	
Total	100% (176)	100% (174)	100% (350)	
EDAT (anys)	83,34±6,92	80,8±7,26	82,08±7,19	p<0,01
PES (kg)	65,53±12,12	66,77±11,97	66,14±12,04	NS
TALLA (m)	1,57±0,09	1,59±0,09	1,58±0,09	NS
IMC (Kg/m²)	26,41±3,96	26,27±3,80	26,34±3,83	NS
PAS (mm Hg)	130,74±17,30	134,74±18,70	132,53±18,02	NS
PAD (mm Hg)	71,53±11,27	75,03±12,27	73,10±11,83	p<0,05
CREATININA (mg/dl)	1,08±0,39	1,19±0,77	1,14±0,60	NS
COMORBIDITATS				
HTA	72,2% (127)	69,5% (121)	70,9% (248)	NS
DIABETIS	23,9% (42)	11,5% (20)	17,7% (62)	p<0,05
DISLIPÈMIA	39,8% (70)	37,4% (65)	32,6% (135)	NS
TIROIDES	5,7% (10)	6,3% (11)	6,0% (21)	NS
MCV	30,7% (54)	23,6% (41)	27,1% (95)	NS
IR	10,2% (18)	8,0% (14)	9,1% (32)	NS
SUP. CORPORAL (m²)	1,68±0,19	1,70±0,19	1,69±0,19	NS
MDRD (ml/min/1,73m²)	61,72±16,48	60,71±17,02	61,22±16,74	NS
CG (ml/min)	45,03±12,09	45,88±12,97	45,45±12,52	NS
CG-SG (ml/min/1,73m²)	46,29±11,57	47,06±12,58	46,67±12,07	NS
Nombre Medicaments totals	7,26±2,91	6,28±3,15	6,77±3,07	p<0,01
Nombre Med. restricció renal	3,98±1,99	3,53±2,06	3,75±2,03	NS
Nombre PRM	0,65±1,03	0,50±0,95	0,57±0,99	NS
Inadequació posològica	17,54±28,33	15,53±29,13	16,54±28,65	NS
Presència PRM	36,9%(65)	28,7%(50)	32,9%(115)	NS

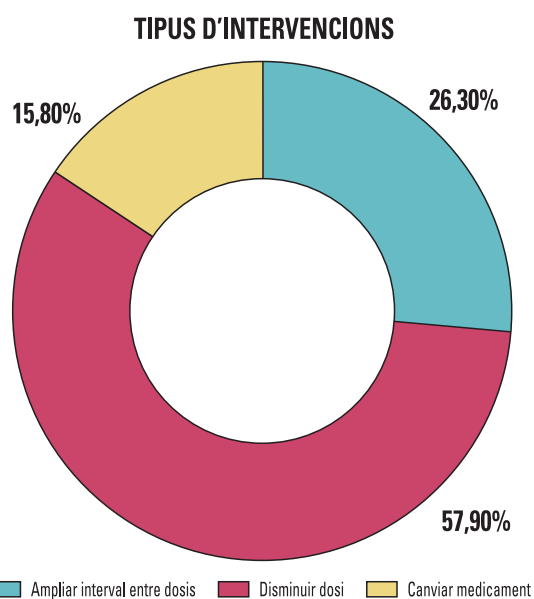


Figura 6. Tipus d'intervencions derivades als metges.

El 31,4% de les intervencions van ser acceptades i per tant van donar lloc a la resolució dels PRM dels pacients. Així, doncs, la **pràctica col·laborativa** entre metges i farmacèutics ha servit per resoldre, en aquest estudi, els PRM de seguretat dels pacients i evitar l'aparició de RNM que empitjoren la qualitat de vida dels pacients i un augment de la despesa sanitària i social i alhora ha millorat la qualitat de la prescripció.

Un 65,7% de les intervencions no van tenir resposta dels metges. Aquest fet fa pensar que s'ha de millorar la col·laboració entre metges i farmacèutics perquè els pacients puguin beneficiar-se de la millor qualitat assistencial possible.⁽³⁸⁾ Aquesta col·laboració no s'hauria de deixar només a la voluntat dels professionals sanitaris i per a casos puntuals de projectes professionals, sinó que hauria de ser propiciada per les autoritats dels àmbits professionals, universitaris i

Un de cada tres pacients atesos a les farmàcies participants en l'estudi, presentava al menys un PRM de seguretat que necessitava ajust posològic

sanitaris. Finalment, en un 2,9% dels casos les intervencions no varen ser acceptades.

Aquestes intervencions han permès **disminuir** en el grup intervenció el **nombre de PRM pre i post intervenció** que va passar d'una mitjana de 0,5 PRM/pacient a l'inici a 0,16 PRM/pacient després de la intervenció dels farmacèutics (IC 95% de la diferència 0,208 – 0,470 $p < 0,001$). També va **disminuir la inadequació posològica** d'un 15,53% de mitjana a un 5,15% (IC 95% de la diferència 6,46 – 14,28 $p < 0,001$) i el **percentatge de pacients amb PRM** d'un 28,7% IC95% 22,01-35,45 a l'inici (un de cada tres pacients) a un 11,49% IC95% 6,77-16,21 (un de cada 10) ($p < 0,001$).

En comparar les característiques inicials dels dos grups inclosos en l'estudi experimental es pot esmentar com mostra la taula 6 que ambdós grups varen ser comparables a la majoria de les variables estudiades. Especialment cal destacar que inicialment no hi havia diferències estadísticament significatives relatives a les variables de resultat de l'estudi com la inadequa-

ció posològica i el nombre de PRM. La resta de variables no van presentar diferències entre ambdós grups excepte en l'edat, valors de PAD, nombre total de medicaments i percentatge de diabètics. Els dos grups presentaven una alta homogeneïtat a l'inici de l'estudi. Aquest fet és important ja que l'estudi no feia una assignació aleatòria dels pacients als grups control i intervenció.

La taula 7 mostra els resultats obtinguts en les variables de resposta (mesurades com a variables quantitatives) o de mesura de l'eficàcia de les intervencions dels farmacèutics.

L'eficàcia de la intervenció dels farmacèutics queda demostrada ja que s'obtenen unes **diferències estadísticament significatives** ($p < 0,001$) en comparar els grups estudiats tant pel que fa a la **disminució del nombre de PRM** com a la **disminució de la inadequació posològica** en el grup d'intervenció en comparació al grup de control.

Les dades de la inadequació posològica descrites a la bibliografia oscil·len bastant segons els diferents autors (24,25,26), però donen una idea de la magnitud d'aquesta problemàtica. D'altra banda, les dades de l'impacte de les intervencions dels farmacèutics són prou bones i, en general, l'acceptació dels metges de les recomanacions dels farmacèutics és molt elevada.

Una de les limitacions d'aquest estudi ha estat la baixa resposta dels metges a les recomanacions dels farmacèutics ja que només una de cada tres interven-

Taula 7. Comparació del nombre de PRM i el % d'inadequació posològica entre el grup control i la intervenció

	N	Mitjana IC95%	T Student	Mitjana diferència IC 95%	P
Nombre PRM preintervenció					
Grup control	176	0,65 (0,50-0,80)	1,395	0,15 (0,06; 0,36)	NS
Grup intervenció	174	0,50 (0,36-0,64)			
Nombre PRM post-intervenció					
Grup control	176	0,65 (0,50-0,80)	5,630	0,49 (0,32; 0,66)	<0,001
Grup intervenció	174	0,16 (0,09-0,24)			
% Inadequació preintervenció					
Grup control	176	17,54 (13,34-21,74)	0,654	2,00 (4,04; 8,03)	NS
Grup intervenció	174	15,54 (11,18-19,89)			
% Inadequació postintervenció					
Grup control	176	17,54 (13,34-21,74)	5,001	12,38 (7,51; 17,25)	<0,001
Grup intervenció	174	5,16 (2,68-7,63)			



cions ha trobat resposta. Però quan els metges han respost, gairebé en tots els casos les intervencions han estat acceptades. L'eficàcia de les intervencions dels farmacèutics hauria estat molt més alta amb una millor col·laboració entre els professionals sanitaris. Els beneficiaris d'aquesta col·laboració són els pacients (els seus resultats de salut milloren), el sistema sanitari (s'estalvien costos directes i indirectes a causa de l'ús inadequat dels medicaments) i la societat en general (guanyem uns ciutadans més sans i més recursos disponibles).

Un aspecte que aquest estudi no avalua però que seria per a reflexionar és el cost de la implantació d'aquest servei professional. En aquest estudi la mitjana de temps per pacient esmerçat en l'entrevista clínica ha estat de 18,7min \pm 6,7 min i en la fase d'estudi dels medicaments i la complementació de l'informe d'intervenció ha estat de 37,1 min \pm 23,1 min. En un proper estudi caldria valorar com s'hauria de remunerar la implantació d'aquest servei professional.

CONCLUSIONS

En aquest estudi, la població de 65 anys o més, polimedicada, atesa a les farmàcies comunitàries presenta una **prevalença de necessitat d'ajust posològic dels medicaments que utilitzen que oscil·la entre un 14% i un 21%**, calculada amb un interval de confiança del 95%.

En la població estudiada s'han trobat discrepàncies en els valors del filtrat glomerular estimats per les diferents fórmules aplicades en l'estudi que mostren que hi han diferències individuals que fan necessari aplicar les dues fórmules per determinar l'ajust posològic amb més fiabilitat i exactitud.

Un de cada dos medicaments que utilitzen els pacients de 65 anys o més atesos a les farmàcies comunitàries d'aquest estudi, presenten alguna restricció d'ús en cas de deteriorament de la funció renal.

Un de cada tres pacients de 65 anys o més amb disminució de la funció renal, atesos a les farmàcies participants a l'estudi, presentava almenys un PRM de seguretat a causa d'una contraindicació o una pauta o dosi inadequades. Les intervencions dels farmacèutics en aquest estudi han reduït la presència de PRM i l'han situat en un de cada deu pacients.

Les **intervencions farmacèutiques fetes en aquest estudi han permès reduir la mitjana de la inadequació posològica dels medicaments un 10,38% i la mitjana del nombre de PRM per pacient en 0,34.**

Aquest servei ha permès **incloure en el programa de seguiment farmacoterapèutic de les farmàcies participants 129 pacients amb disminució de la funció renal que necessitaven una vigilància més acurada en l'ús de la medicació.**

Aquest estudi ha permès **assajar el desenvolupament d'aquest servei d'atenció farmacèutica que vetlla per l'ús segur dels medicaments en els pacients en l'àmbit assistencial de la farmàcia comunitària.**

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kusumota L, Rodrigues SA, Marques S. Ederly persons with chronic kidney failure: health status alterations. Rev Lat Am Enfermagem 2004;12(3):525-532.
- (2) Vila A, San Jose A, Roure C, Armadans L, Vilardell M, Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Prospective multicenter study of adverse drug reactions in hospitalized elderly patients. Med Clin (Barc) 2003 May 3;120(16):613-618.
- (3) Levenson SA, Saffel D. The consultant pharmacist and the physician in the nursing home: roles, relationships, and a recipe for succes. Consult Pharm 2007;22(1):71-82.
- (4) Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician 2007 May 15;75(10):1487-1496.
- (5) Armijo JA, Gonzalez Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. In: Farmaindustria, editor. El ensayo clínico en España Barcelona; 2001. p. 161-162,190.
- (6) Garcia Cebrian F. La seguridad del paciente y la colaboración entre médicos y farmacéuticos. SEMERGEN - Medicina de Familia 2006;32(2):55-57.
- (7) COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm 2007;48(1):5-17.
- (8) Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso. 2008;Madrid.
- (9) Martin MT, Codina C, Tuset M, Carbé X, Nogué S, Ribas J. Drug related hospital admissions. Medicina clínica 2002;118(6):205-10.

- (10) Steinman MA, Seth Landefeld C, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1516-1523.
- (11) Gómez Carracedo A, Baztán Cortés JJ. Métodos de evaluación de la función renal en el paciente anciano: fiabilidad e implicaciones clínicas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2009 10;44(5):266-272.
- (12) Bonal J, Bonafont X. Ajustament de la dosi de medicaments en els malats amb insuficiència renal. *BIT* 2007;19(4):19-24.
- (13) Bayes B, Romero C. Cardiovascular disease and chronic renal failure or vice versa. *Med Clin (Barc)* 2008;131(2):60-62.
- (14) Fernandez-Vega F, Marin Iranzo R. Función renal en el anciano: el pago del tiempo. 2009.
- (15) Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
- (16) Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28(3):273-282.
- (17) Fontseré Baldellou N, Bonal i Bastons J, Romero González R. Métodos para la estimación de la función renal. *Medicina Clínica* 2007 10;129(13):513-518.
- (18) Jabary NS, Martín D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrologia* 2006;26(1):64-73.
- (19) Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related Problems in CKD. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2010 9;17(5):404-412.
- (20) Hepler C, Strand L. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-543.
- (21) Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. 2001;Madrid.
- (22) Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Travé P, Peñarrubia-María MT, Ruiz M, March- Pujol M. Community pharmacist intervention in depressed primary care patients (PRODEFAR study): randomized controlled trial protocol. *BMC Public Health* 2009;9:284.
- (23) Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrologia* 2006;26(6):658-665.
- (24) Alvarez Arroyo L, Climent Grana E, Bosacoma Ros N, Roca Merono S, Perdigüero Gil M, Ordovas Baines JP, et al. Assessment of a pharmaceutical interventional programme in patients on medications with renal risk. *Farm Hosp* 2009 May 1;33(3):147-154.
- (25) Abajo del Álamo C, García Rodicio S, Casado Pérez J, Ausín Pérez ML, Catalá Pindado MA. Prevención de acontecimientos adversos mediante ajuste posológico renal en pacientes ancianos institucionalizados. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2009 1;44(1):34-37.
- (26) Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2009 Oct;43(10):1598-1605.
- (27) Patel HR, Pruchnicki MC, Hall LE. Assessment for chronic kidney disease service in high-risk patients at community health clinics. *Ann Pharmacother* 2005 Jan;39(1):22-27.
- (28) Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Oct;22(10):2894-2899.
- (29) Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2009 Dec;38(12):1095-1103.
- (30) Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm* 2009 Jan 15;66(2):154-161.
- (31) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH,3rd. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008 Aug;6(3):153-160.
- (32) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH,3rd. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2009 Nov;86(5):468-470.
- (33) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH,3rd. Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: implications for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Mar 15;64(6):652-660.
- (34) Peña Porta JM, Blasco Oliete M, de Vera Floristan CV. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en atención primaria. *Atención Primaria* 2009 11;41(11):600-606.
- (35) Gómez Navarro R. Función renal en hipertensos y/o diabéticos mayores de 65 años. *SEMERGEN - Medicina de Familia* 2008 4;34(4):167-172.
- (36) Gómez-Marcos MA, Cea Calvo L, Marcos Rodríguez A, Ollauri Nevares A, Rodríguez Ávila Z, García-Ortiz L. Prevalencia de lesión renal en pacientes hipertensos atendidos en las consultas de Atención Primaria. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2010 10;27(5):187-194.
- (37) Parody Rúa E, Segú Tolosa JL. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. *Atención Primaria* 2005 5; 35(9):472-477.
- (38) Federación Internacional Farmacéutica (FIP). Declaración de Política de la FIP sobre Práctica Farmacéutica de colaboración Interprofesional (Práctica Colaborativa Farmacéutica). Available at: www.fip.org/statements, 2010.

