

Adherencia al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

Adherence to treatment with erythropoiesis stimulating agents

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0858>

C. Pérez Díez¹, H. Navarro Aznárez¹, L.M. Lou Arnal²

RESUMEN

Fundamento. Determinar la adherencia al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica (ERC), y valorar su relación con la respuesta frente a estos AEE.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, observacional, de una cohorte de 198 pacientes con ERC que iniciaron tratamiento con epoetina- β o darbepoetina- α , seguidos durante dos años. Se registraron variables basales, de efectividad (% de consecución de objetivos de hemoglobina (Hb), incremento porcentual de Hb) y adherencia (tasa de posesión de medicación). Se consideró no adherente al paciente cuya adherencia fue <90%.

Resultados. La adherencia global fue 89,6%, ligeramente superior en darbepoetina- α que en epoetina- β ; el 8,6% de los pacientes fueron no adherentes. El 87% cumplió el objetivo de Hb. Los valores de respuesta a AEE no variaron en función del grado de adherencia al tratamiento.

Conclusiones. La adherencia al tratamiento con AEE fue buena, sin diferencias según la respuesta.

Palabras clave. Anemia. Enfermedad renal crónica. Adherencia terapéutica. Eritropoyetina. Epoetina alfa.

ABSTRACT

Background. To establish adherence to treatment with erythropoiesis stimulating agents (ESA) in patients with anemia associated to chronic kidney disease (CKD), and analyze its relationship to response to ESA.

Methods. Retrospective study of a cohort of 198 patients with CKD who started treatment with epoetin- β or darbepoetin- α , followed for two years. Basal characteristics, effectiveness (% of hemoglobin (Hb) target attainment, percentage increase of Hb) and adherence (medication possession rate) were registered. A non-adherent patient was one whose mean adherence was <90%.

Results Average global adhesion was 89.6%, slightly higher in treatment with darbepoetin- α than with epoetin- β ; 8.6% of patients were non-adherents. Hb target was accomplished in 87% cases. Level of response to ESA treatment was independent of the degree of adherence to treatment.

Conclusions Adherence to ESA treatment was good, without differences related to degree of response.

Keywords. Anemia. Chronic kidney failure. Therapeutic adherence. Erythropoietin. Epoetin alfa.

An. Sist. Sanit. Navar. 2020; 43 (1): 81-85

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
2. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Recepción: 12/01/2020

Aceptación provisional: 05/03/2020

Aceptación definitiva: 25/03/2020

Correspondencia:

Cristina Pérez Díez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50005 Zaragoza
E-mail: cperezd@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) que se asocia a una disminución de la calidad de vida de los pacientes y se vincula con una mayor morbilidad. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son medicamentos biológicos que inducen la eritropoyesis, incrementando los niveles de hemoglobina (Hb), reduciendo el número de transfusiones sanguíneas necesarias y en la medida de lo posible, mejorando la calidad de vida de los pacientes¹⁻³. En el sistema sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón, los dos AEE que se estaban utilizando en el momento del estudio eran epoetina β (que presenta semividas cortas y un régimen de administración óptimo de dos o tres veces por semana por vía intravenosa o subcutánea⁴) y darbepoetina α (cuya semivida prolongada permite una menor frecuencia de administración: una o dos veces cada dos semanas en pacientes estables, y mensual en pacientes con ERC no diálisis estables durante un intervalo de dos semanas⁵).

El mayor grado de adherencia al tratamiento con AEE se relaciona con una mayor corrección parcial de la anemia, que se asocia con una reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de la mortalidad de estos pacientes^{4,5}. Por el contrario, la falta de adherencia al tratamiento con AEE es una de las causas más comunes de hiporrespuesta a la eritropoyetina (EPO)^{6,7}. Los mayores grados de resistencia se han asociado con un incremento en la mortalidad, por lo que es importante prevenir y detectar de forma precoz la hiporrespuesta a AEE y corregir sus causas⁸.

La utilización de los registros de dispensación resulta un método indirecto factible para calcular la adherencia terapéutica a los medicamentos dispensados de forma centralizada en las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) de los Servicios de Farmacia (SF) hospitalarios. Este método de medida es relativamente económico y permite establecer registros de forma rutinaria e informatiza-

da con un seguimiento longitudinal de los pacientes^{9,10}.

Por tanto, en este estudio nos planteamos determinar la adherencia al tratamiento con AEE en pacientes con anemia asociada a ERC mediante registros de dispensación y la relación del cumplimiento terapéutico con la respuesta a AEE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de cohortes, retrospectivo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con diagnóstico clínico de ERC en seguimiento por el Servicio de Nefrología, que iniciaron tratamiento con epoetina β o darbepoetina α entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015, dispensado desde la UFPE del SF de un hospital de tercer nivel. Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, en tratamiento renal sustitutivo (TRS) mediante hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP), pacientes con trasplante renal funcionante, pacientes que no cumplieron un mínimo de tres meses de tratamiento con un AEE o que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento (desde el inicio del tratamiento con AEE hasta el 31 de diciembre de 2017).

Se recogieron distintos tipos de variables para su estudio:

- sociodemográficas: sexo, edad.
- enfermedad renal: estadio de ERC según las guías KDIGO 2012¹¹.
- comorbilidades: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, insuficiencia cardiaca.
- tratamiento farmacológico: tipo de AEE, dosis de AEE semanal (UI de epoetina β o μ g de darbepoetina α) y frecuencia de administración.
- efectividad: valores medios de hemoglobina (Hb) en g/dL; porcentaje (%) de pacientes que alcanza el objetivo terapéutico según ficha técnica ($10,0 \text{ g/dL} \leq \text{Hb} \leq 12,0 \text{ g/dL}$)^{4,5} y porcentaje de incremento de Hb (ΔHb) con respecto a la Hb basal.

A partir de los registros de dispensación (fechas de dispensación), se calculó

como medida del grado de adherencia la *tasa de posesión de la medicación*, que es la relación entre la cantidad dispensada y la cantidad teórica necesaria para completar el tratamiento en un periodo de tiempo determinado. Se incluyeron las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación. Las *tasas medias de adherencia global y por tipo de AEE* se calcularon a partir de las medidas de adherencia de cada paciente en base a las dispensaciones realizadas durante el periodo de seguimiento. Se consideró que un paciente era adherente al tratamiento con AEE si mostraba adherencias promedio $\geq 90\%$.

Los datos se obtuvieron del programa de dispensación a pacientes externos de la base de datos informatizada del SF (Farmatools®), en el que se registra la medicación dispensada (AEE prescrito y posología) a cada paciente, y del sistema informatizado de historias clínicas de Aragón. Este estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Se realizó la estadística descriptiva calculando las proporciones (frecuencias absolutas y relativas) de las variables cualitativas; las medias con sus correspondientes desviaciones estándar (DE) y medianas junto con los valores mínimos y máximos, en el caso de las variables cuantitativas. Para comparar medias entre grupos independientes se utilizó el test t-Student cuando las variables cuantitativas a estudio seguían una distribución normal y un contraste no paramétrico, el test U Mann-Whitney, cuando no la seguían. El nivel de confianza fijado en las comparaciones fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 198 pacientes, con predominio de varones, la mayoría en estadio 3b de ERC; la comorbilidad más presente fue la HTA (Tabla 1). La administración quince-

nal fue la más frecuente para los pacientes tratados con darbepoetina α (71,2%) y la semanal para los que recibieron epoetina β (28,8%) (Tabla 2).

Tabla 1. Características sociodemográficas y comorbilidades de los 198 pacientes incluidos en el estudio

VARIABLES	n (%)
Edad (años)*	75,3 (12,4)
Sexo	
Varón	117 (59,1)
Mujer	81 (40,9)
Estadio ERC	
3a	4 (2,3)
3b	33 (18,6)
4	107(60,5)
5	29 (16,4)
Comorbilidades	
HTA	170 (85,9)
Dislipemia	99 (50,0)
DM	96 (48,5)
IC	50 (25,3)

*: media (desviación estándar); ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Características del tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

	Darbepoetina α (n=141, 71,2%)	Epoetina β (n=57, 28,8%)
Dosis inicial semanal*	18,7 (4,7-100,0 μg)	6.000,0 (466,7-20.000,2 UI)
	n (%)	n (%)
Frecuencia de AEE		
Semanal	2 (1,4)	35 (61,4)
2 veces/semana	-	10 (17,5)
3 veces/semana	1 (0,7)	6 (10,5)
4 veces/semana	2 (1,4)	-
Cada 10 días	-	1 (1,8)
Cada 15 días	94 (66,7)	3 (5,3)
Cada 21 días	19 (13,5)	-
Mensual	7 (5,0)	2 (3,5)
Tasa media de adherencia*	92,4 (11,9)	86,7 (9,2)

*: mediana (mínimo-máximo); AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Respecto a la efectividad del tratamiento, la Hb media basal (10,2 g/dL, DE: 1,2) incrementó significativamente a los 24 meses de tratamiento con AEE (11,2 g/dL, DE: 1,2; $p < 0,001$). El 86,9% de los pacientes alcanzó valores objetivo de Hb con un Δ Hb medio del 12,1% (DE: 17,5).

La tasa media de adherencia global fue del 89,6% (DE: 9,2). Diecisiete pacientes (8,6%) mostraron una tasa media de adherencia $< 90\%$, por lo que se consideraron no adherentes al tratamiento. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa media de adherencia por tipo de AEE (Tabla 2, $p = 0,513$). No existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de Hb alcanzados ni en el Δ Hb en función del grado de adherencia al tratamiento con AEE.

DISCUSIÓN

La tasa media de adherencia al tratamiento con AEE (89,6%) es superior a las observadas en otras condiciones médicas crónicas como DM, HTA, dislipemia u osteoporosis. Así, en el estudio de Yeaw y col, entre un 46 y un 82% de los pacientes en tratamiento crónico con antidiabéticos orales, antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), estatinas o bifosfonatos no fueron adherentes al tratamiento farmacológico¹². Esto podría deberse a que el paciente presenta una mejoría de su calidad de vida cuando inicia el tratamiento con un AEE¹⁻³.

También, la tasa de adherencia a AEE en nuestros pacientes, todos ellos en prediálisis, es considerablemente mayor que para los pacientes en DP del estudio de Wazny y col, entre el 58 y el 74%, dependiendo del método de medida utilizado¹³. El hecho de que esté disponible una consulta específica de ERC avanzada en el Servicio de Nefrología, con soporte de una consulta de enfermería especializada, es una buena herramienta para potenciar la adherencia a los tratamientos farmacológicos, la preparación y planificación de la TRS. Puede que los pacientes en prediálisis, que empiezan a recibir información sobre las posibles téc-

nicas de TRS (DP, HD) por parte del nefrólogo, sean más adherentes al tratamiento con AEE para intentar retrasar al máximo el tiempo de iniciación de la TRS.

Aunque son necesarios más estudios para confirmar si la utilización de eritropoyetinas con semividas más prolongadas, como metoxi-polietilenglicol epoetina β (CERA), incrementan la adherencia al tratamiento¹⁴, hemos observado una tasa media de adherencia a darbepoetina α mayor que para epoetina β , aunque no de forma significativa, que podría explicarse porque darbepoetina α tiene un régimen simple de dosificación y es generalmente bien tolerada con mínimos efectos adversos¹⁵.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en los valores de Hb alcanzados en función del grado de adherencia. Esto podría explicarse porque el bajo porcentaje de pacientes considerados no adherentes (8,6%) en comparación con otros estudios^{12,13} y porque se tomó como umbral de adherencia valores superiores al 90%. Dado que el umbral de adherencia para el tratamiento con AEE no se conoce, se tomó el valor para otras patologías crónicas, teniendo en cuenta que, para obtener un buen resultado terapéutico, se consideran aceptables grados de adherencia superiores al 80%, a excepción de los antirretrovirales que necesitan un grado superior al 95%^{9,10}.

Para próximos estudios, como el método ideal de estimación de la adherencia no existe, sería recomendable combinar el análisis del registro de dispensaciones junto con el empleo de cuestionarios y/o entrevista clínica al paciente. La dispensación centralizada de medicamentos desde las UFPE de los SF hospitalarios permite disponer de los datos de dispensación de la medicación prescrita al paciente y estimar el porcentaje de posesión de la medicación de los tratamientos crónicos como medida de adherencia. Sin embargo, la utilización de este método como medida de la adherencia terapéutica presenta algunas limitaciones. Por un lado, la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto (de hecho, la tendencia a acumular la medicación sobrestima la ad-

herencia con este método) y, por otro, no detecta los motivos del incumplimiento ni los patrones de adherencia^{9,10}.

En conclusión, la adherencia al tratamiento con AEE, determinada a partir de los datos de registros de dispensación, es buena y no mostró diferencias en relación con la respuesta obtenida frente a ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. CASES A, EGOCHAGA MI, TRANCHEC 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; 3: 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.nfro.2017.09.004>
2. GOROSTIDI M, SANTAMARÍA R, ALCÁZAR R, FERNÁNDEZ-FRESNEDO G, GALCERÁN JM, GOICOECHEA M et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34: 302-316. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>
3. LÓPEZ GÓMEZ JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28: 63-66.
4. Ficha técnica de Aranesp®. Breda: Amgen Europe 2006. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185083/FT_01185083.html
5. Ficha técnica de Neorecormon®. Grenzach-Wyhlen: Roche Registration GmbH 2007. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031032/FT_97031032.html
6. JOHNSON DW, POLLOCK CA, MACDOUGALL IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology* 2007; 12: 321-330. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x>
7. CHAN K, MORAN J, HLATKY M, LAFAYETTE R. Protocol adherence and the ability to achieve target haemoglobin levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1956-1962. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn780>
8. LO WK. Latest strategy in renal anemia management in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2008; 28: S76-80.
9. RODRÍGUEZ-CHAMORRO MA, GARCÍA-JIMÉNEZ E, AMARILES P, RODRÍGUEZ-CHAMORRO A, FAUS MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2017; 49: 459-64. <https://doi.org/10.1157/13125407>
10. PAGÉS-PUIGDEMONT N, VALVERDE-MERINO MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* 2018; 59: 163-172. <http://doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387>
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2012; 2: 279-335. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
12. YEAW J, BENNER JS, WALT JG, SIAN S, SMITH DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 728-740. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2009.15.9.728>
13. WAZNY LD, STOJIMIROVIC BB, HEIDENHEIM P, BLAKE PG. Factors influencing erythropoietin compliance in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 623-628. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34925>
14. ALBERO MOLINA MD, LÓPEZ-MENCHERO MARTÍNEZ R, DEL POZO FERNÁNDEZ C, ÁLVAREZ FERNÁNDEZ L, SÁNCHEZ RODRÍGUEZ L. Eficiencia de la administración mensual subcutánea de metoxi-polietilenglicol epoetina β (Mircera®) en pacientes estables en hemodiálisis previamente tratados con eritropoyetina semanal. *Dial Traspl* 2013; 34: 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.dialis.2012.08.005>
15. ROSSERT J, LEVIN A, ROGER SD, HORL WH, ROUQUERAY B, GASSMANN-MAYER C et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 738-750. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.02.170>

