

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FÍSICO QUÍMICA**



**EVALUACIÓN E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
MEDIANTE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO A
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

TESIS DOCTORAL

Esdrás J. Arismendi Arismendi

Granada, 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Esdrás J. Arismendi Arismendi
D.L.: GR 1052-2013
ISBN: 978-84-9028-521-3

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FÍSICO QUÍMICA**



**EVALUACIÓN E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
MEDIANTE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO A
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Tesis Doctoral presentada por:
Esdrás J. Arismendi Arismendi

Directores:

Dr. Fernando Martínez Martínez
Dra. Amparo Torres Antiñolo
Dr. Manuel Gálvez Ibáñez

Granada, noviembre de 2012

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FÍSICO QUÍMICA**

**PROGRAMA OFICIAL DE POSTGRADO EN CIENCIAS
FARMACÉUTICAS**



**EVALUACIÓN E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
MEDIANTE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO A
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Tesis Doctoral presentada por:
Esdrás J. Arismendi Arismendi

Directores:

Dr. Fernando Martínez Martínez
Dra. Amparo Torres Antiñolo
Dr. Manuel Gálvez Ibáñez

Granada, noviembre de 2012

El doctorando ESDRAS J. ARISMENDI ARISMENDI y los directores de la tesis FERNANDO MARTINEZ MARTINEZ, AMPARO TORRES ANTIÑOLO y MANUEL GALVEZ IBAÑEZ y, Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada 26 de Noviembre de 2012

Directores de la Tesis

Dr. D. Fernando Martínez Martínez

Dra. D^a Amparo Torres Antiñolo

Dr. D. Manuel Gálvez Ibáñez

Doctorando

D^a Esdrás Arismendi Arismendi

*A mis adoradas Karen y Geri,
por darle valor a todo lo que hago*

*A mi querida mamá,
por estar siempre...*

*Que Dios nos dé sabiduría a los hombres,
para que algún día
devolvamos la luz a esas mentes....*

AGRADECIMIENTOS

Nada de lo que hacemos en la vida es obra única y totalmente nuestra. Siempre hubo alguien que creyó en nosotros, que nos apoyó o que por el contrario, que nos enseñó a sortear dificultades; con quien aprendimos o quien nos cerró puertas para que pudiéramos encontrar el verdadero camino; con quien reímos y con quien lloramos, y quien nos dejó en introspección toda la noche, para que nosotros mismos encontráramos las respuestas....A todos, mil gracias!

Mi más profundo agradecimiento:

- *A mi tutor, Fernando Martínez, por su inmensa calidad humana, su empatía, su apoyo incondicional en todo momento y por encaminarme siempre en las direcciones correctas.*
- *A Manuel Gálvez y Amparo Torres, mis inmejorables directores de tesis, por su gran apoyo y solidaridad, por su consejo siempre oportuno y por permitirme aprender de su experiencia y conocimientos.*
- *A María Ángeles García, Raquel Díaz, y al personal del Distrito Sanitario de Granada, por su gran apoyo al facilitar el acceso a los pacientes.*
- *A Juan de Dios Fernández, Vicente Alegría, y al personal del Servicio de Neurología del Hospital Universitario San Cecilio, por permitirme iniciar el camino hacia esta experiencia de vida.*
- *A José Cabezas y el personal del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario San Cecilio, por su apoyo y por “abrir caminos”... esa es la gente que nos gusta conocer.*
- *A Francisco Guerrero, al equipo médico y al personal de la Unidad de Gestión Clínica Gran Capitán, por su confianza y por permitirme aprender de sus pacientes.*
- *A Manuela Expósito y miembros de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por las muchas horas de trabajo compartidas y su invaluable ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.*
- *A mis amigos Luis y Miriam, por su amistad y por hacer más llevaderos tantos momentos.*
- *A Marisol, María José, Asun, Cecilio, Carlos, Paco, Mónica y Jaime, por ser mi familia mientras estuve lejos de casa.*
- *A los cuidadores y los pacientes que participaron, por la confianza depositada y por permitirme llegar a los rostros detrás de la enfermedad.*
- *A la Universidad de Granada, por honrarme con un título y a mi alma mater, la Universidad Central de Venezuela y al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV, por hacer todo esto posible...*

Gracias!

RESUMEN

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer, es una condición neurodegenerativa que produce deterioro cognitivo de carácter incapacitante, y se estima que su prevalencia aumente al aumentar la esperanza de vida de la población.

Objetivos

Evaluar el impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

Metodología:

Estudio cuasi-experimental pretest-postest, en el cual se llevó a cabo seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con Alzheimer, durante 6 meses. Se hicieron intervenciones farmacéuticas aplicando el método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico para detectar y eliminar RNM, y se midieron variaciones en el tiempo de cumplimiento terapéutico (Morisky-Green y Batalla) y calidad de vida de los pacientes (SF-12 y EQ-5D). Para el análisis estadístico se consideró significativo un valor $p < 0.05$ (SPSS v. 19.0).

Resultados:

El 93% presentó algún RNM con $3,31 \pm 2,41$ RNM/paciente, siendo el 87% problemas de inseguridad y el 95% eran evitables. Los RNM se relacionaron con el número de medicamentos ($p < 0,001$) y con problemas de salud ($p = 0,014$) y se resolvieron el 62%. Se hicieron $4,22 \pm 2,17$ intervenciones/paciente, y el 84% fue de educación al paciente en medidas no farmacológicas y modificación actitud hacia el tratamiento. Fueron aceptadas el 96%. El cumplimiento terapéutico fue de 86%, y aumentó en el tiempo de forma significativa ($p < 0,001$), relacionándose con el número de intervenciones ($p < 0,001$) y fue independiente de otras variables (análisis estratificado). La CVRS percibida fue de 49,61, se relacionó con el sexo ($p = 0,01$) y tipo de cuidador ($p = 0,018$), y aumentó en el tiempo tras la intervención ($p = 0,007$). La salud física disminuyó en el tiempo ($p = 0,008$) y la salud mental aumentó a menor RNM y disminuyó con mayor RNM ($p = 0.03$).

Conclusiones:

La intervención farmacéutica a través del seguimiento farmacoterapéutico, tuvo un impacto positivo en el paciente con Alzheimer, disminuyendo RNM, aumentando significativamente el cumplimiento y mejorando aspectos de la CVRS.

INDICE GENERAL

	Pág
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
INDICE GENERAL	
INDICE DE TABLAS	
INDICE DE FIGURAS	
ABREVIATURAS	
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Enfermedad de Alzheimer	1
1.1.1 Definición	1
1.1.2 Signos y síntomas	2
1.1.3 Fisiopatología	3
1.1.4 Posibles factores etiológicos y de riesgo	5
1.1.5 Diagnóstico	10
1.1.6 Epidemiología	13
1.1.7 Aspectos socio-sanitarios y socio-económicos	16
1.1.8 Tratamiento	19
1.1.9 Pronóstico	23
1.2 El paciente con Enfermedad de Alzheimer	24
1.2.1 Paciente geriátrico con enfermedad de Alzheimer	24
1.2.2 El cuidador del paciente con Alzheimer	27
1.2.3 Intervención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico	29
1.2.4 Resultados negativos asociados a la medicación	34
1.2.5 Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico	39
1.2.6 Adherencia al tratamiento	42
1.2.7 Calidad de vida relacionada con la salud	44
2 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO E HIPÓTESIS	47
2.1 Justificación del estudio	47
2.2 Objetivos	50
2.2.1 Objetivo general	50
2.2.2 Objetivos específicos	50
2.3 Hipótesis	51
2.3.1 Hipótesis conceptual	51
2.3.3 Hipótesis operativa	51
3 METODOLOGÍA	52
3.1 Diseño	52
3.2 Ámbito y período de estudio	52
3.3 Población	52

3.3.1	Criterios de inclusión	53
3.3.2	Criterios de exclusión	53
3.3.3	Criterios para abandonar el estudio	53
3.3.4	Selección de la muestra	54
3.4	Definición operacional de variables.....	54
3.4.1	Variables dependientes o resultado	55
3.4.1.1	Problemas relacionados con los medicamentos	55
3.4.1.2	Resultados negativos a la medicación	55
3.4.1.3	Evitabilidad	57
3.4.1.4	Adherencia al tratamiento	59
3.4.1.5	Calidad de vida relacionada con la salud	60
3.4.2	Variables independientes	67
3.4.2.1	Edad	67
3.4.2.2	Años desde el diagnóstico	67
3.4.2.3	Cuidador	67
3.4.2.4	Sexo	67
3.4.2.5	Problemas de salud	67
3.4.2.6	Medicamentos utilizados	68
3.4.2.7	Intervenciones farmacéuticas	69
3.5	Procedimiento en la práctica asistencial	71
3.6	Recogida de los datos.....	73
3.7	Análisis estadístico y tamaño muestral.....	75
3.7.1	Análisis estadístico de los datos.....	75
3.7.2	Tamaño muestral.....	76
3.8	Aspectos éticos y legales.....	76
3.9	Limitaciones del estudio.....	77
4	RESULTADOS	78
4.1	Desarrollo de la muestra.....	78
4.2	Descripción general de la muestra.....	79
4.3	Resultados que dan respuesta al primer objetivo específico: Resultados negativos asociados a la medicación.....	85
4.3.1	Descripción de los RNM.....	85
4.3.2	Relación de los RNM con otras variables	89
4.4	Resultados que dan respuesta al segundo objetivo específico: Intervenciones farmacéuticas.....	94
4.5	Resultados que dan respuesta al tercer objetivo específico: Adherencia al tratamiento y conocimiento de la enfermedad	97
4.5.1	Valores iniciales de cumplimiento terapéutico y conocimiento de la enfermedad.....	97
4.5.2	Análisis del cumplimiento terapéutico y el conocimiento, tras la intervención farmacéutica.....	102
4.5.3	Correlaciones de las variaciones de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, con las diferentes variables.....	106

4.5.3.1	Relación con el N° de intervenciones.....	106
4.5.3.2	Relaciones con el N° de RNM.....	109
4.5.3.3	Análisis estratificado.....	112
4.6	Resultados que dan respuesta al cuarto objetivo específico: Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).....	115
4.6.1	Valores iniciales de CVRS.....	115
4.6.2	Análisis de la CVRS, tras la intervención farmacéutica.....	118
4.6.3	Correlaciones de los cambios en el tiempo de seguimiento, con otras variables.....	124
4.6.3.1	Relación con el N° de intervenciones.....	124
4.6.3.2	Relaciones con el N° de RNM.....	128
5	DISCUSIÓN.....	134
5.1	Diseño del estudio.....	134
5.2	Validez interna.....	135
5.3	Datos descriptivos de los pacientes.....	139
5.4	Discusión de los resultados que dan respuesta al primer objetivo específico: Resultados negativos asociados a la medicación.....	147
5.4.1	Medicamentos involucrados en los RNM.....	149
5.4.2	Tipos de RNM encontrados.....	150
5.4.3	Causas de RNM (PRM).....	151
5.4.4	Evitabilidad	153
5.4.5	Resolución de RNM tras la intervención farmacéutica	154
5.5	Discusión de los resultados que dan respuesta al segundo objetivo específico: Intervenciones farmacéuticas	157
5.5.1	Tipos de intervenciones farmacéuticas	158
5.5.2	Intervenciones aceptadas	164
5.6	Discusión de los resultados que dan respuesta al tercer objetivo específico: Adherencia al tratamiento y conocimiento de la enfermedad	166
5.6.1	Relación con otras variables	171
5.6.2	Variaciones en el tiempo tras la intervención farmacéutica	173
5.7	Discusión de los resultados que dan respuesta al cuarto objetivo específico: Calidad de vida relacionada con la salud	177
5.7.1	Variaciones en el tiempo tras la intervención farmacéutica	180
5.7.2	Relación de los cambios en el tiempo de la CVRS con otras variables	181
6	CONCLUSIONES	184
7	REFLEXIONES y RECOMENDACIONES	186

8 BIBLIOGRAFÍA	188
9 ANEXOS	215
Anexo 1: Documentos de recolección de datos (Método Dáder) .	216
Anexo 2: Estado de situación (Método Dáder)	219
Anexo 3: Hoja de información y consentimiento	220
Anexo 4: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica, del Hospital Universitario Virgen de la Nieves	222
Anexo 5: Aprobación por la Comisión de investigación Sanitaria, del Distrito Sanitario de Granada	223

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Diferentes escenarios de atención y lo que puede encontrar el profesional al prestar esa atención.....	36
Tabla 2	Listado de PRM del Foro de Atención Farmacéutica.....	55
Tabla 3	Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).....	56
Tabla 4	Clasificación ATC.....	57
Tabla 5	Criterios de evitabilidad.....	58
Tabla 6	Test de Morisky-Green	59
Tabla 7	Test de Batalla (aplicado a enfermedad de Alzheimer)	60
Tabla 8	SF-12 Sobre el estado de salud	61
Tabla 9	Dimensiones del cuestionario SF-12 v2	63
Tabla 10	Clasificación internacional de las enfermedades, CIE-10 ...	68
Tabla 11	Clasificación de intervenciones farmacéuticas	70
Tabla 12	Descripción de las características sociodemográficas de la muestra.....	80
Tabla 13	Descripción de las características clínicas de la muestra ...	80
Tabla 14	Tipo de desencadenantes de los síntomas	81
Tabla 15	Medicamentos con indicación para la enfermedad de Alzheimer	83
Tabla 16	Porcentaje de formas farmacéuticas de los medicamentos para el Alzheimer	84
Tabla 17	Distribución de RNM manifiestos y potenciales	85
Tabla 18	Distribución de RNM por tipo	86
Tabla 19	Variaciones del N° RNM con respecto al sexo de los pacientes	89
Tabla 20	Correlaciones de las variables cualitativas con el N° de RNM	90
Tabla 21	Correlaciones de las variables cuantitativas con el N° de RNM	91
Tabla 22	Distribución de RNM resueltos/controlados, en la muestra.....	91
Tabla 23	Distribución porcentual de RNM potenciales resueltos y no resueltos por tipo	93

Tabla 24	Distribución de las intervenciones farmacéuticas por categoría	94
Tabla 25	Distribución de las intervenciones aceptadas y no aceptadas según su categoría	96
Tabla 26	Relación de las diferentes variables cuantitativas con el porcentaje de cumplimiento terapéutico (test de Morisky-Green)	99
Tabla 27	Relación de las diferentes variables cualitativas con el porcentaje de cumplimiento terapéutico (test de Morisky-Green).....	99
Tabla 28	Relación de las diferentes variables cuantitativas con el porcentaje de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)	101
Tabla 29	Relación de las diferentes variables cualitativas con el porcentaje de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)	101
Tabla 30	Variaciones en el tiempo de seguimiento, del cumplimiento terapéutico (test Morisky) y conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)	102
Tabla 31	Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	106
Tabla 32	Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico, en el tiempo de seguimiento, en relación al número de intervenciones aceptadas	107
Tabla 33	Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	108
Tabla 34	Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al número de intervenciones aceptadas	108
Tabla 35	Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	109
Tabla 36	Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	110
Tabla 37	Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico y de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos.....	111
Tabla 38	Resultados de análisis estratificado de relación de variaciones de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, con N° de intervenciones, por tipo de cuidador.....	113
Tabla 39	Resultados de análisis estratificado de relación de variaciones de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, con n° de intervenciones, por sexo	114
Tabla 40	Correlaciones de las variables cualitativas con los valores de EVA EQ-5D	116

Tabla 41	Correlaciones con las variables cuantitativas con los valores de EVA EQ-5D.....	116
Tabla 42	Resultados de dominios y niveles de salud física del SF-12.	117
Tabla 43	Resultados de dominios y niveles de salud mental del SF-12	118
Tabla 44	Variaciones en la calidad de vida EVA (EQ-5D) en el tiempo de seguimiento	119
Tabla 45	Variaciones en el tiempo de seguimiento, de los diferentes dominios y sus niveles del cuestionario EQ-5D	120
Tabla 46	Variaciones en el tiempo, de los valores de componente físico y componente mental del SF-12	122
Tabla 47	Variaciones en el tiempo de los diferentes dominios y sus niveles del cuestionario SF-12	122
Tabla 48	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	124
Tabla 49	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones aceptadas	125
Tabla 50	Variaciones de los porcentajes del componente de salud física del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	126
Tabla 51	Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	127
Tabla 52	Variaciones de los porcentajes del componente de salud física del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones aceptadas	129
Tabla 53	Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones aceptadas	128
Tabla 54	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	129
Tabla 55	Variaciones de los porcentajes de salud física en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	130
Tabla 56	Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RMN	131
Tabla 57	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida (EVA EQ-ED), salud física y salud mental (SF-12) en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos	132

INDICE DE FIGURAS

		Pág
Figura 1	Estimación del número de personas con demencia (2010, 2030 y 2050) por región mundial	14
Figura 2	Crecimiento en número de personas con demencia (en millones) en países de renta baja, media y alta	17
Figura 3	Coste social mundial del Alzheimer y otras demencias, en 2005	18
Figura 4	Procedimiento para el seguimiento farmacoterapéutico	32
Figura 5	Diagrama de flujo del proceso del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico	41
Figura 6	EQ-5D. Cuestionario de Salud. Versión en español	65
Figura 7	Esquema básico para llevar a la práctica el Seguimiento Farmacoterapéutico	71
Figura 8	Esquema de desarrollo de la muestra	78
Figura 9	Problemas de salud presentados por los pacientes según clasificación CIE-10 (%)	81
Figura 10	Categorías de medicamentos utilizados, según clasificación ATC (%)	82
Figura 11	Frecuencia de uso de los diferentes medicamentos indicados para la enfermedad de Alzheimer	84
Figura 12	Distribución porcentual de RNM por categoría y por tipo	86
Figura 13	Distribución porcentual de categorías ATC de los medicamentos implicados en los RNM	87
Figura 14	Causas de los RNM (PRM)	88
Figura 15	Porcentaje de criterios de evitabilidad de los RNM Presentes	89
Figura 16	Distribución porcentual de RNM manifiestos resueltos y no resueltos, por tipo y categoría	92
Figura 17	Distribución de las intervenciones farmacéuticas por categoría y por tipo	95
Figura 18	Distribución del número de intervenciones farmacéuticas aceptadas y no aceptadas, por tipo	96
Figura 19	Porcentaje de respuestas al test de cumplimiento terapéutico de Morisky-Green	98
Figura 20	Porcentaje de respuestas al test de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)	100
Figura 21	Variaciones en el tiempo de seguimiento, del cumplimiento terapéutico (test Morisky-Green) y del conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)	103
Figura 22	Variaciones de respuesta del test de Morisky-Green, en el tiempo de seguimiento	104

Figura 23	Variaciones de respuestas de test de Batalla, en el tiempo de seguimiento	105
Figura 24	Variaciones del porcentaje de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, en relación al número de intervenciones	107
Figura 25	Variaciones del porcentaje de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	108
Figura 26	Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico al tratamiento en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	109
Figura 27	Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	110
Figura 28	Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico y de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos	112
Figura 29	Representación porcentual de los resultados de los diferentes dominios del EQ-5D y sus niveles	115
Figura 30	Variaciones en el tiempo de seguimiento de los valores de calidad de vida percibida del EVA (EQ-5D)	119
Figura 31	Variaciones en el tiempo, de los valores de componente salud física y salud mental del SF-12	122
Figura 32	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	125
Figura 33	Variaciones de los porcentajes del componente de salud física del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	126
Figura 34	Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones	127
Figura 35	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	129
Figura 36	Variaciones de los porcentajes de salud física en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM	130
Figura 37	Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RMN.....	131
Figura 38	Variaciones de los porcentajes de calidad de vida (EVA EQ-ED), salud física y salud mental (SF-12) en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos	133

ABREVIATURAS

ACh	Acetil colina
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
EQ-5D	European Questionary- 5 dimentions
EVA	Escala visual analógica
EVA EQ-5D	Escala visual analógica del EQ-5D
IF	Intervención farmacéutica
PRM	Problema relacionado con los medicamentos
RNM	Resultado negativos asociado a la medicación
RMNm	Resultado negativos asociado a la medicación, manifiesto
RNMp	Resultado negativos asociado a la medicación, potencial
SF-12	Short Form -12 cuestionario de salud general
SFT	Seguimiento farmacoterapéutico

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.1.1 Definición

La Enfermedad de Alzheimer es una condición neurodegenerativa progresiva de comienzo insidioso, caracterizada por un deterioro cognitivo, principalmente de la memoria, por una disminución en la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria, y por una serie de síntomas conductuales y neuropsiquiátricos, por los cuales se pierden facultades mentales que se habían adquirido y se ejecutaron durante largo tiempo de forma cotidiana⁽¹⁾.

Es la forma más común de las demencias neurodegenerativas en personas mayores. El deterioro cognitivo, conductual y funcional en estos pacientes constituye un problema de salud pública y una carga emocional y económica para la familia, debido al carácter incapacitante de la enfermedad, y se estima que su prevalencia aumente al aumentar la esperanza de vida de la población⁽²⁾.

Las causas que lo provocan no están esclarecidas, y tanto su aparición como el progreso de la enfermedad actualmente son desconocidos, por lo que no se tiene tratamiento curativo ni preventivo, y constituye una de las principales causas de muerte en personas mayores de 65 años⁽²⁾.

1.1.2 Signos y síntomas

La Enfermedad de Alzheimer se caracteriza por signos y síntomas tanto cognitivos, conductuales y funcionales.

- Los principales síntomas cognitivos son:
 - alteraciones de la memoria
 - incapacidad para procesar nueva información y para el pensamiento abstracto
 - alteraciones y dificultades en el lenguaje (afasia)
 - falta de criterio y de la capacidad de razonamiento (alteración de la ejecución)
 - deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras (apraxia)
 - fallo en el reconocimiento o identificación de objetos de la vida cotidiana (agnosia)
 - desorientación espacial
- Entre los conductuales o psiquiátricos:
 - trastornos sicóticos: ideas delirantes, alucinaciones, agitación y agresividad
 - síntomas depresivos
 - ansiedad
 - trastornos del comportamiento y cambios de personalidad
- Los síntomas funcionales son trastornos neurovegetativos, como:
 - alteraciones del sueño, apetito, deglución y actividad sexual

- conductas motoras anómalas, síntomas extrapiramidales, rigidez marcada, trastornos de la marcha y bradicinesia ⁽³⁾.

1.1.3 Fisiopatología

Desde el punto de vista **morfopatológico**, la Enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la disminución de la masa cerebral, y la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en el hipocampo y en el neocórtex⁽⁴⁾.

Hay una evidente atrofia cerebral con reducción del tamaño de las circunvoluciones cerebrales y con importante pérdida de neuronas corticales⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Los ovillos neurofibrilares son masas fibrilares cuyo elemento fundamental es la proteína tau, que se forman en el citoplasma perinuclear de las neuronas en ciertas zonas cerebrales⁽⁴⁾⁽⁷⁾.

Las placas neuríticas son estructuras ovales que contienen neuritas anormalmente distendidas que rodean un núcleo de proteína amiloide β ⁽⁸⁾, la cual ha demostrado que resulta tóxica para las células nerviosas y juega un papel importante en los daños cerebrales que se producen en la enfermedad de Alzheimer⁽⁹⁾.

La presencia de la proteína tau y de la proteína β amiloide, en estas estructuras, han sido estudiadas con fines diagnósticos⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Estos cambios en las estructuras cerebrales provocan deterioro, destrucción y aislamiento de las neuronas de los diferentes lóbulos del córtex, por lo que se ven afectadas las funciones que son regidas en dichas zonas, y muchos de los síntomas clínicos y señales de la enfermedad se deben a la destrucción de áreas de asociación del cerebro, provocando que las diferentes áreas pasen a funcionar de manera desconectas, principalmente en la zona en los diferentes lóbulos del córtex, en los cuales se encuentran las estructuras responsables de las diferentes funciones⁽⁹⁾.

Así, daños en el lóbulo frontal, afecta la comprensión, la planificación y organización, al igual que determina la personalidad y la iniciativa; en los lóbulos temporales, que es uno de los primeros en dañarse, se afecta la memoria, procesamiento e interpretación de los sonidos y formación y comprensión del habla; en los lóbulos parietales, se afecta el área de entrada de los sentidos de la visión, tacto y oído, y en el lóbulo occipital, el procesamiento de la visión. Igualmente daños en el cerebelo, produce alteraciones en los procesos de movimiento, sobre todo en las fases finales de la enfermedad⁽⁷⁾.

Desde un punto de vista **bioquímico**, en la Enfermedad de Alzheimer se encuentran alterados distintos sistemas de neurotransmisores centrales, existiendo una amplia disfunción neuroquímica que afecta a múltiples sistemas de neurotransmisión, principalmente en el córtex parietofrontotemporal e hipocampo, sin excluirse los sistemas relacionados con funciones neurovegetativas, neuroendocrinas y neuroinmunes⁽¹²⁾.

Entre ellos los más extensamente estudiados son el colinérgico, catecolaminérgico, serotoninérgico, neuropeptidérgico y las vías glutamatérgicas, todos los cuales son interdependientes unos con otros.

La alteración neuroquímica más notable en la Enfermedad de Alzheimer es la disminución de la acetil colina (ACh) por una deficiencia grave de la enzima acetilcoliniltransferasa, responsable de su síntesis, y que presenta en estos pacientes una reducción de actividad cortical de 50 a 90%. Según la “hipótesis colinérgica”, esta deficiencia de ACh, es la responsable de las deficiencias cognitivas más importantes observadas en el paciente, y actualmente base de la farmacoterapéutica del Alzheimer⁽¹²⁾.

1.1.4 Posibles factores etiológicos y de riesgo:

Se han estudiado gran cantidad de aspectos que posiblemente inciden en la aparición de la enfermedad e igualmente existe mucha investigación intentando relacionar posibles factores de riesgo con la aparición de la enfermedad. Sin embargo, aparte de la edad y la predisposición genética, los resultados de tales estudios no han reportado evidencias contundentes sobre otros posibles factores predisponentes para dicha enfermedad ⁽¹³⁾.

Factores genéticos: este factor ha sido ampliamente estudiado y se ha establecido relación principalmente en los casos de la llamada Enfermedad de

Alzheimer precoz, con un fuerte componente familiar, en la que la enfermedad se presenta antes de los 65 años ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Factores proteicos: que indican que en las estructuras que caracterizan la enfermedad de Alzheimer, existe una deposición anómala de proteína β amiloide y tau entre otros, las cuales se han asociado a procesos degenerativos de las neuronas corticales y son motivo de estudio como biomarcadores diagnósticos ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

Factores infecciosos, la Enfermedad de Alzheimer ha sido asociada a la presencia de virus neurotróficos como el virus del herpes simple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiforme bovina y otros, debido a que en la enfermedad se encuentran dañadas áreas límbicas en las que podrían alojarse estos virus ⁽¹⁹⁾.

Factores neurotóxicos, se ha encontrado alta concentración cerebral de metales considerados tóxicos ambientales como aluminio, hierro, plomo, mercurio, manganeso y cobre en el cerebro de pacientes con Alzheimer, por lo que se ha estudiado la exposición a los mismos como factor de riesgo de la enfermedad ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

Factores metabólicos: en ciertas regiones del cerebro de pacientes con Alzheimer, el metabolismo cerebral de glucosa está marcadamente reducido ⁽²²⁾ con reducción del flujo cerebral y un claro desbalance entre oxígeno y glucosa.

⁽²³⁾ hecho que ha sido ampliamente estudiado por su posible influencia en el desarrollo de la enfermedad ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Factores neuroinmunes: hay estudios que involucran aspectos neuroinmunes con la etiopatogenia de la enfermedad, dado que el proceso de envejecimiento está asociado a un deterioro de la función inmune y a un incremento de las enfermedades autoinmunes ⁽²⁷⁾.

Neurotransmisores: se ha demostrado un marcado deterioro de varios sistemas de neurotransmisión, en especial el colinérgico lo que ha dado lugar a la teoría colinérgica del manejo del Alzheimer ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾, y este aspecto constituye la base de la actual terapia farmacológica de la enfermedad ⁽³⁰⁾.

Factores de riesgo:

- **Edad:** importante factor de riesgo y único firmemente establecido, mediante el cual la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer se duplica cada 4,5 años hasta la edad de 95 años ⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾.
- **Sexo y raza:** hay estudios que muestran índices de enfermedad de Alzheimer mayor en mujeres que en hombres, ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾ y en los que colocan una frecuencia mayor de demencia en negros que en blancos, sin embargo otros estudios mantienen lo contrario, ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ no llegando a conclusiones contundentes.
- **Factores psicosociales:** desde la perspectiva sociocultural, se ha afirmado que la educación y la estimulación de las funciones cognitivas, constituye un factor de protección directa e indirecta frente la

enfermedad, en la base de que ambas podrían acentuar la capacidad plástica del cerebro⁽³⁸⁾, y que aunque no previene la enfermedad, en ciertos casos pudiera retrasar su aparición⁽³⁹⁾.

Desde una perspectiva psicológica, se han considerado como factores de riesgo personalidad premórbida, sujetos con inteligencia limítrofe, aislamiento, hacinamiento familiar incluso privación sensorial, estrés, los cuales pudieran influir no sólo en la aparición de la Enfermedad de Alzheimer, sino en la inducción de diagnósticos positivos erróneos⁽⁴⁰⁾.

Sin embargo ninguno de estos factores de riesgo sicosocial ha sido probado, aunque no se descartan como potenciales factores agravantes de los síntomas una vez que aparecen.

- **Historia familiar:** es uno de los factores de riesgo más importantes y aumenta 4 veces el riesgo de contraer la enfermedad. Estudios epidemiológicos demuestran alta incidencia de Enfermedad de Alzheimer en parientes en primer grado, específicamente la que se manifiesta a una edad relativamente temprana (entre los 40 y 50 años), llamada Enfermedad de Alzheimer familiar, y afecta a varias generaciones⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾.
- **Enfermedades asociadas:** numerosos estudios han encontrado mayor incidencia de ciertas comorbilidades en pacientes con Enfermedad de Alzheimer⁽⁴³⁾, como síndrome de Down en familias con EA precoz⁽⁴⁴⁾; trastornos de visión, audición⁽⁴⁵⁾, herpes zoster⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾, trastornos alérgicos, tuberculosis⁽⁴⁸⁾, pielonefritis, pero en muchos no se ha podido

comprobar la asociación. También la mayor incidencia hacia la morbilidad psiquiátrica⁽⁴⁹⁾, problemas cardiovasculares⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾, constipación, disfunciones tiroideas y diabetes⁽⁵²⁾, esta última muy controvertida.

- **Factor traumático:** los traumatismos craneales al contribuir con la aceleración de la muerte neuronal, se ha señalado en muchos estudios como factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer⁽¹³⁾⁽⁵³⁾,
- **Factores geográficos y ambientales:** al igual que muchos aspectos, todos con resultados contradictorios. Hay estudios que indican mayor o menor incidencia de en zonas rurales y urbanas; la nutrición⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾, especialmente aquellos alimentos generadores de radicales libres por la acción de estos últimos a nivel de muerte celular; ciertos analgésicos como fenacetina; exposición crónica a disolventes orgánicos; déficit de calcio a nivel plasmático; exposición a la anestesia general⁽⁵⁷⁾; y el uso prolongado de instrumentos vibratorios en el medio laboral⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾.

Igualmente se han estudiado como agentes con posibles “efecto protector” el uso de tabaco, el vino, años de estudio, los estrógenos, las vitaminas⁽⁵⁴⁾, los ácidos grasos omega 3⁽⁶⁰⁾, los antioxidantes, dieta⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾ compuestos fenólicos del aceite de oliva⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾, antiinflamatorios no esteroideos⁽⁶⁵⁾, entre otros⁽⁶⁶⁾.

Todos estos factores han sido motivo de extensos e innumerables estudios con miras a establecer la causas y el progreso fisiopatológico

de la enfermedad, y aunque a parte de la edad, ninguno ha arrojado resultados contundentes como para establecer la relación con la enfermedad, se ha generado una intensa investigación al respecto durante los últimos 20 años, con el objetivo de mejorar las formas de manejo de la enfermedad y encontrar alternativas terapéuticas efectivas, que permitan la prevención, la remisión de los síntomas y evitar el progreso definitivo de la enfermedad ⁽⁵⁷⁾⁽⁶³⁾.

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se basa en la demostración de las lesiones morfológicas que caracterizan y definen el proceso de la enfermedad, que son la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles neuríticas en la formación del hipocampo y en el neocórtex, para lo cual sería necesario hacer biopsia cerebral, situación que en la práctica clínica no se lleva a cabo, a menos que se realice durante el tratamiento quirúrgico de otros procesos ⁽⁶⁷⁾.

A pesar de los esfuerzos por establecer un diagnóstico precoz y se han desarrollado técnicas para estudios neurosicológicos, electroencefalográficos, de resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada, tomografía de emisión protónica, flujo sanguíneo cerebral, o neuroquímicos, ⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾ y recientemente al uso de diferentes marcadores biológicos para el diagnóstico temprano de la enfermedad, el diagnóstico positivo final y de certeza sólo puede alcanzarse con estudios anatomopatológicos *postmortem* o biópsicos *antemortem* ⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾.

Sin embargo, estas expresiones anatomopatológicas no son específicas ni patognómicas de la Enfermedad de Alzheimer, puesto que aparecen en el cerebro de pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, como en casos de hidrocefalia, retraso mental, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis, algunos tipos de epilepsia con traumatismo craneal repetitivo, enfermedades priónicas, otros tipos de demencias, así como en cerebros de los ancianos sanos sin problemas cognitivos, y la diferencia parece ser mas cuantitativa que cualitativa, provocando cambio en una proporción mucho mayor, por lo que la Enfermedad de Alzheimer puede verse como una aceleración del envejecimiento del cerebro⁽⁷⁹⁾.

Esta inespecificidad de las formaciones morfológicas que caracterizan la enfermedad hace difícil el diagnóstico de certeza, y de allí la necesidad de diseñar y desarrollar marcadores diagnósticos neurobiológicos, neurosicológicos, neurofisiológicos, neuroradiológicos, neuroquímicos, neuropatológicos, genéticos e inmunológicos específicos y fiables, que complementen a los marcadores genéticos y clínicos, y poder establecer estrategias terapéuticas que bloqueen la expresión de la enfermedad⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾.

Igualmente importante y necesarios son los estudios epidemiológicos, a través de los cuales se pueda detectar de forma significativa, los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, y crear programas de salud pública para el control de la misma⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾.

Por esta razón, a la fecha, el diagnóstico médico de la enfermedad se realiza por la clínica del paciente y por exclusión, tomando en cuenta resultados obtenidos de las pruebas aplicadas y utilizando los medios diagnósticos disponibles.⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾

Por ello es importante contar con criterios definidos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad se utilizan 3 criterios de diagnóstico ampliamente utilizados que son: la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE-10⁽⁸⁸⁾), el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)⁽⁸⁹⁾, entre los que no existen diferencias fundamentales, y los del *National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke and the Alzheimer's* (NIMCDS-ADRDA)⁽⁹⁰⁾, este último utilizado en investigación principalmente.

A partir de estos criterios, se establecen protocolos, con los cuales se pretende sistematizar el diagnóstico para evitar errores. En este sentido, según la Guía Oficial para la Práctica Clínica en Demencias, de la Sociedad Española de Neurología⁽⁹¹⁾, el protocolo el diagnóstico en vida de la Enfermedad de Alzheimer es de "probabilidad", y se realiza a través de:

- la historia clínica y perfil clínico
- la exploración neuropsicológica, alteraciones conductuales, capacidad funcional y estadio de la demencia⁽⁹²⁾
- los estudios complementarios, tales como estudios analíticos, determinación de biomarcadores, estudios de imagen estructural y

funcional, con los cuales se pretende descartar que los síntomas se presente como consecuencia de otras patologías⁽⁶⁸⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁹³⁾.

- Pruebas de cribado, que aunque no son pruebas diagnósticas tienen importancia en el contexto del resto de la información. Entre las más ampliamente utilizadas están el *Mini-Mental-Status-Examination* (MMSE), test del reloj, escala *Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive* (ADAS-cog)⁽⁹⁴⁾.

1.1.6 Epidemiología

La enfermedad de Alzheimer constituye los 2/3 de los casos totales de demencia. Siendo el principal factor de riesgo de la enfermedad es la edad, que el riesgo aumenta duplicándose cada 4,5 años y tomando en cuenta que durante los últimos años las mejoras en la nutrición, las medidas de salud pública para prevenir enfermedades y dolencias, y los avances en la medicina han evitado muertes prematuras, estamos ante una población cuyas perspectivas de vida han aumentado y por lo tanto los mayores de 65 años formarán un amplio sector de la población mundial, aumentando la susceptibilidad a contraer las enfermedades propias de la edad, como aquellas degenerativas, tal como la Enfermedad de Alzheimer.

Según el Informe Mundial de Alzheimer 2009, se estima que 35,6 millones de personas en todo el mundo sufrirán de demencia en 2010, y se calcula que esta cifra se duplique cada 20 años, hasta los 65,7 millones en 2030, y los 115,4 millones en 2050⁽⁹⁵⁾.

Debido al crecimiento de la población y el envejecimiento demográfico, se estima que durante los siguientes 20 años, el número de personas con demencia se incrementen en un 40% en Europa, un 63% en Norteamérica, un 77% en el cono sur de Latinoamérica y un 89% en los países desarrollados de Asia Pacífico, y por lo tanto la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer aumentará proporcionalmente, convirtiéndose en un problema de salud pública que deberá enfrentar la sociedad. (Figura 1) ⁽⁹⁵⁾.

Figura 1: Estimación del número de personas con demencia (2010, 2030 y 2050) por región mundial

Región GBD (Carga Mundial de Morbilidad)	Población mayor de 60 (millones)	Prevalencia preliminar estimada (%)	Número de personas con demencia (millones)			Incrementos proporcionales (%)	
	2010	2010	2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
ASIA	406,55	3,9	15,94	33,04	60,92	107	282
Australasia	4,82	6,4	0,31	0,53	0,79	71	157
Asia Pacífico	46,63	6,1	2,83	5,36	7,03	89	148
Oceanía	0,49	4,0	0,02	0,04	0,10	100	400
Asia central	7,16	4,6	0,33	0,56	1,19	70	261
Asia oriental	171,61	3,2	5,49	11,93	22,54	117	311
Asia meridional	124,61	3,6	4,48	9,31	18,12	108	304
Sudeste asiático	51,22	4,8	2,48	5,30	11,13	114	349
EUROPA	160,18	6,2	9,95	13,95	18,65	40	87
Europa occidental	97,27	7,2	6,98	10,03	13,44	44	93
Europa central	23,61	4,7	1,10	1,57	2,10	43	91
Europa oriental	39,30	4,8	1,87	2,36	3,10	26	66
LAS AMÉRICAS	120,74	6,5	7,82	14,78	27,08	89	246
Norteamérica	63,67	6,9	4,38	7,13	11,01	63	151
Caribe	5,06	6,5	0,33	0,62	1,04	88	215
Latinoamérica andina	4,51	5,6	0,25	0,59	1,29	136	416
Latinoamérica central	19,54	6,1	1,19	2,79	6,37	134	435
Latinoamérica meridional	8,74	7,0	0,61	1,08	1,83	77	200
Latinoamérica tropical	19,23	5,5	1,05	2,58	5,54	146	428
ÁFRICA	71,07	2,6	1,86	3,92	8,74	111	370
Norte de África / Oriente Medio	31,11	3,7	1,15	2,59	6,19	125	438
África Subsahariana central	3,93	1,8	0,07	0,12	0,24	71	243
África Subsahariana oriental	16,03	2,3	0,36	0,69	1,38	92	283
África Subsahariana meridional	4,66	2,1	0,10	0,17	0,20	70	100
África Subsahariana occidental	15,33	1,2	0,18	0,35	0,72	94	300
MUNDO	758,54	4,7	35,56	65,69	115,38	85	225

Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2009. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Espanol.pdf>

Esto generará individuos que sufrirán un deterioro progresivo de su función mental, hasta el punto que no serán capaces de cuidar de sí mismos y dependerán por completo de los demás para su atención, higiene personal alimentación y asistencia médica. Ello supondrá una tremenda carga para los sistemas de asistencia sanitaria nacional, así como una responsabilidad abrumadora tanto desde el punto de vista práctico como emocional para los cuidadores y familiares, lo cual se erigirá como un desafío social, médico y económico en el sector sanitario.

A nivel mundial, han surgido movimientos y organizaciones que se han abocado no solo a prestar asistencia sanitaria institucional y ambulatoria a las personas afectadas y apoyo a sus familiares y cuidadores, sino a la investigación de nuevas formas de detección temprana y de tratamientos cada vez más eficaces, con miras a encontrar terapias preventivas y curativas y a mejorar la calidad de vida del paciente con Enfermedad de Alzheimer⁽⁹⁶⁾.

En España, se crean la Fundación Alzheimer España y el Proyecto Alzheimer, a través de los cuales no sólo se pretende ayudar y mejorar la calidad de vida tanto de las personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer, como a sus cuidadores y otros miembros de su familia y de su entorno propio, sino también la promoción de investigación y estudio en esta área, con el objeto de conseguir avances en el manejo y tratamiento de la enfermedad⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾.

1.1.7 Aspectos socio-sanitarios y socio-económicos:

La enfermedad de Alzheimer constituye un problema real y potencial de salud pública debido al Incremento demográfico de la población geriátrica, el costo económico y el desconocimiento de la etiología por lo que no puede ser prevenida⁽⁹⁹⁾.

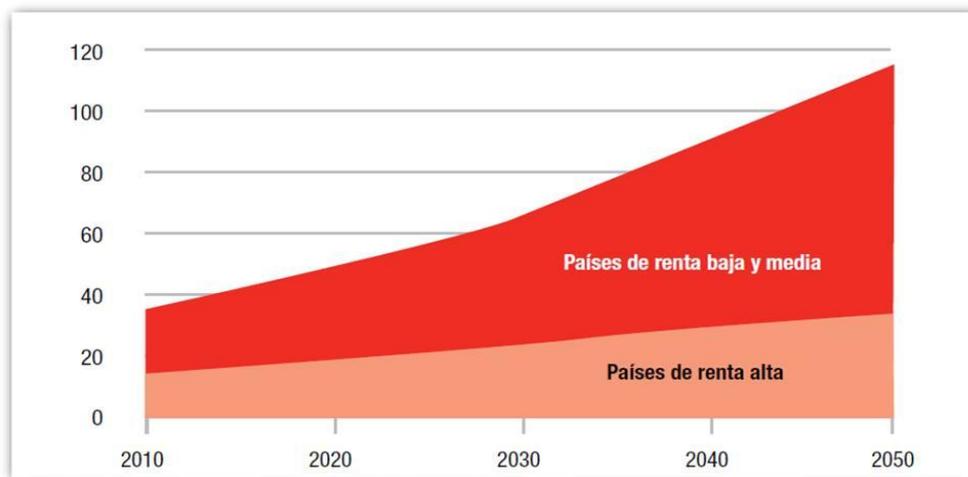
Desde el punto de vista socio-sanitario se hace necesario entrenar al personal para cuidador personales (familia, voluntarios, profesionales), mejorar los sistemas de soporte sociosanitarios en casos agudos y crónicos, potenciar las investigaciones básicas y clínicas relativas a la enfermedad y educar a futuras generaciones para hacer frente al problema desde una óptica socio-sanitaria y socio-económica⁽⁹⁹⁾.

A corto plazo es necesario preservar la independencia de los pacientes, facilitar los cuidado institucionales y familia a mediano y largo plazo, coordinar acciones entre la familia y los medios sanitarios, preservar la dignidad de los enfermos, reducir la intensidad de los síntomas, tratar adecuadamente aquellos cuadros que puedan agravar las demencias, reducir la progresión de los síntomas incapacitantes, mantener la integridad de las familias afectadas y distribuir equitativamente el capital disponible para afrontar la carga social de la población con Enfermedad de Alzheimer.

Por tanto la inversión económica para el manejo de esta enfermedad es alta y desestabilizadora de los presupuestos de salud, sobre todo de aquellos países

de menores ingresos y en vías de desarrollo, en los cuales el crecimiento de esta población es mayor (Figura 2)⁽⁹⁹⁾.

Figura 2: Crecimiento en número de personas con demencia (en millones) en países de renta baja, media y alta



Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2009. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Espanol.pdf>

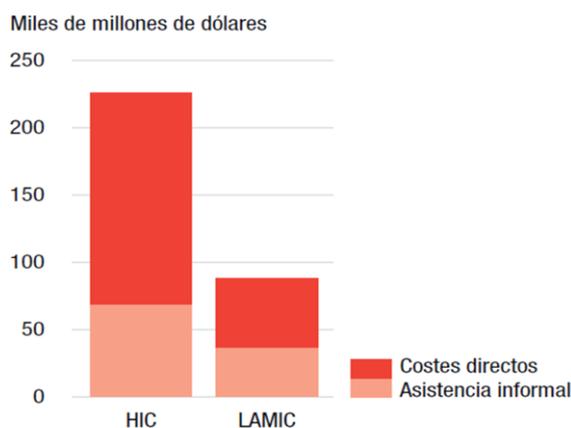
El capital disponible es insuficiente para cubrir las necesidades de los afectados, tanto enfermo como familia. Una vez que se establece el diagnóstico, el seguimiento del enfermo, el tratamiento biomédico, las atenciones asistenciales institucionales o ambulatorias y los servicios de salud, suponen un alto costo adicional para cualquier economía⁽⁹⁹⁾.

Entre un 70 y un 90% de los enfermos reciben cuidados informales por largos períodos de tiempo en casa o en instituciones públicas como asilos y centros de día, aumentando con ello gastos de difícil cuantificación objetiva. El 30% de las familias autofinancian el importe de la asistencia personal de los enfermos, el 28% de las mujeres se ven obligadas a abandonar sus trabajos remunerados

para hacerse cargo del cónyuge afectado y la cronicidad intrínseca del cuadro y su irreversibilidad actual, aumentan el consecuente gasto terapéutico en psicofármacos y terapias complementarias.

El coste mundial de la demencia en 2005 asciende a 315 mil millones de dólares al año, de los que el 72% es invertido por países de renta alta y el 28% por países de renta baja y media (figura 3), siendo la asistencia informal más frecuente en países pobres en recursos y de renta media (56% y 42% respectivamente, donde los servicios sanitarios o sociales formales disponibles son escasos. al 31% en países de renta alta ⁽⁹⁹⁾.

Figura 3: Coste social mundial del Alzheimer y otras demencias, en 2005



Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2009. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Espanol.pdf>

Un diagnóstico temprano de la enfermedad, permitiría retardar el declive y deterioro del enfermo, manteniéndolo su independencia por más tiempo y reduciendo los gastos asistenciales del mismo, y aumentando la calidad de

vida no solo del paciente sino de sus familiares y entorno, por lo que todas las acciones que tome la sociedad y las autoridades sanitarias para detectar la enfermedad en sus etapas iniciales, redundará en beneficio incalculables para todas las partes implicadas⁽¹⁰⁰⁾.

Por todas estas razones, se hace necesario que la sociedad y las autoridades sanitarias, asuma los retos y se coordinen acciones para poder hacer frente a esta enfermedad, verdadero problema de salud pública en cualquier contexto.

1.1.8 Tratamiento

En la actualidad, no existe tratamiento curativo ni preventivo de la enfermedad, ya que se desconocen sus causas, por lo que el tratamiento es básicamente sintomático, buscando disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

El tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer requiere tanto del tratamiento farmacológico como de intervenciones no farmacológicas, y debido a la naturaleza progresiva e incapacitante de la enfermedad, es necesario la revisión periódica de las necesidades terapéuticas del paciente, de manera de implementar los cambios requeridos, ya que los objetivos terapéuticos dependerán del estadio en que se encuentra la enfermedad⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾⁽¹⁰³⁾.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, internacionalmente se han establecido pautas para el manejo de estos pacientes, de acuerdo al estadio de

la enfermedad en que se encuentre, y se tienen estudios en los cuales se ha reportado resultados positivos en el paciente, a través del desarrollo de terapias, ejercicios y actividades orientadas hacia el área emocional, de estimulación sensorial, área cognitiva y de comportamiento⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾, basados en la capacidad del cerebro de formar nuevas conexiones nerviosas, a lo largo de toda la vida, en respuesta a información nueva, conocida como neuroplasticidad⁽¹⁰⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾.

Igualmente el apoyo a los familiares y cuidadores es de suma importancia, ya que es sobre ellos en quienes recae el mayor peso del manejo del paciente, no solo en cuanto al tratamiento sino en cuanto a la detección de cambios, que pudieran requerir intervenciones del personal sanitario, y la mayoría de las veces se hace necesario brindar apoyo emocional para que puedan ejercer su ardua labor⁽¹¹⁰⁾⁽¹¹¹⁾.

Se han realizado estudios en los que se han postulado ciertos medicamentos con efectos neurotrópicos, como los estrógenos, que fomentan el desarrollo de las neuronas e incrementan tanto el flujo sanguíneo al cerebro, como las cantidades de ACh; antioxidantes como la vitamina E, por su efecto contra los radicales libres, que intervienen en la destrucción neuronal; analgésicos antiinflamatorios (AINES), asumiendo como posible causa de la enfermedad, la inflamación cerebral, su efecto sería beneficioso; ginkgo biloba, extracto natural usado por sus propiedades para mejorar la memoria y capacidades cognitivas, probablemente por acciones antioxidantes, y han sido usados como coadyuvante en el tratamiento farmacológico del Alzheimer⁽⁷⁾⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾⁽¹¹⁵⁾⁽¹¹⁶⁾.

Los medicamentos aprobados por las autoridades sanitarias internacionales, con indicación para la enfermedad de Alzheimer, tratan los síntomas cognitivos de la misma, que son los que fundamentalmente caracterizan la enfermedad y son los primeros en aparecer. Para los trastornos conductuales y neurológicos, el tratamiento igualmente será sintomático y de soporte, y dependerá del tipo y gravedad de los síntomas que presente el paciente. En todos los casos la farmacoterapia debe ser individualizada.

El tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad, que determinará los síntomas⁽⁷⁾⁽²⁸⁾⁽¹¹⁷⁾. En este sentido, en los estadios iniciales se busca retrasar el avance del deterioro cognitivo, básicamente los problemas de memoria, pérdida de la capacidad intelectual, de razonamiento y comprensión, que son los primeros signos en aparecer, y enlentecer en lo más posible el avance de la enfermedad.

En etapas intermedia, el énfasis es preservar las funciones, mantener la seguridad del paciente y retardar en lo que sea posible la institucionalización del paciente, por lo que se hace muy importante el soporte que se le dé a la familia.

En las etapas más avanzadas de la enfermedad, generalmente aparecen o se agravan los síntomas conductuales y los trastornos neuropsiquiátricos, por lo que el objetivo de la terapia será paliar este tipo de síntomas asociados a la enfermedad tales como síntomas psicóticos, afectivos, alteraciones de la

personalidad, alteraciones de la actividad motriz, alteraciones de la conducta sexual, problemas en el sueño y alteraciones en la conducta alimentaria⁽²⁾⁽¹¹⁸⁾.

Los medicamentos de primera línea usados en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y aprobados para tal fin son los anti colinesterásicos, formulados en diferentes formas farmacéuticas para cubrir las necesidades de los pacientes⁽²⁸⁾⁽¹¹⁹⁾⁽¹²⁰⁾, de los cuales los comercializados en España con indicación para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer son el Donepezilo, la Rivastigmina, y la Galantamina,⁽¹²¹⁾⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾⁽¹²⁴⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾ (indicados principalmente en las fases leve y moderada de la enfermedad. Igualmente la Memantina⁽¹²⁷⁾, que es un agente glutamatérgico, que ha mostrado efectividad en casos moderado a grave de la enfermedad, y según estudios, presenta efectos sinérgicos cuando se combina con los anticolinesterásicos, por lo que es frecuente ver terapias combinadas⁽¹²⁸⁾⁽¹²⁹⁾⁽¹³⁰⁾.

Estudios de meta análisis realizados con estos medicamentos, han demostrado que son efectivos en relación al placebo, para mejorar los síntomas principalmente cognitivos, y enlentecer el progreso de la enfermedad, con pocos y tolerables efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, que generalmente no requieren la suspensión del tratamiento⁽¹³¹⁾⁽¹³²⁾⁽¹³³⁾.

Igualmente, estos estudios indican que los inhibidores de la colinesterasa aportan también un beneficio moderado pero estadísticamente significativo a los síntomas neuropsiquiátricos y en la reducción del deterioro funcional en pacientes con Enfermedad de Alzheimer en estadios de leve a moderado, lo

cual es importante en el tratamiento ya que los síntomas neuropsiquiátricos y funcionales que son los que más contribuyen a la pérdida de la autonomía por parte del paciente, a la morbilidad y a la necesidad de cuidados profesionales especiales ambulatorios⁽¹³⁴⁾⁽¹³⁵⁾.

Para el tratamiento de los síntomas no cognitivos conductuales, la terapéutica dependerá de los síntomas y la clínica que presente el paciente y en general se prescriben antipsicóticos, antidepresivos, anticomiciales, ansiolíticos, hipnóticos, siempre tomando en cuenta los criterios establecidos de estos medicamentos para ser usados en personas mayores⁽¹³⁶⁾⁽¹³⁷⁾.

1.1.9 Pronóstico:

Aunque la evolución de la enfermedad varía de una persona a otra, en los últimos estadios de la enfermedad, el daño en el tejido cerebral conduce a una debilidad progresiva y a la inmovilidad del paciente, y son los efectos de esa creciente debilidad e inmovilidad lo que acelera y finalmente provoca el fallecimiento de los pacientes, pues esto trae como consecuencia que se pierda la capacidad de andar y de deglutir, pudiendo quedar encamado y aumentando el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos (trombos), úlceras de decúbito e infecciones⁽⁴⁾

La imposibilidad de deglutir también puede traer como consecuencia malnutrición y neumonía, debido a que se aspire alimento hacia el interior de los pulmones. De esta manera el paciente con Enfermedad de Alzheimer

puede fallecer de neumonía, y complicaciones derivadas de infecciones urinarias o a las úlceras por decúbito⁽¹³⁸⁾.

La mayoría de los autores estiman un pronóstico de unos 8 a 9 años desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente, aunque puede oscilar desde 1 hasta 20 años, lo cual dependerá más de los factores concomitantes tales como las comorbilidades presentes y el soporte asistencial y terapéutico, más que de la enfermedad de Alzheimer en sí⁽¹³⁸⁾.

Dado que la enfermedad no solo afecta al paciente que la padece sino a todas las personas que rodean al enfermo, en la mayoría de los casos el mejorar la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, pasa a ser la meta fundamental del manejo de esta condición⁽⁴²⁾.

1.2 EL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.2.1. Paciente geriátrico con enfermedad de Alzheimer

Debido a que la enfermedad de Alzheimer se presenta en personas mayores, este paciente es un paciente geriátrico, por lo tanto, hay que tomar en cuenta todas las características y modificaciones fisiológicas que presentan este tipo de pacientes y que pueden influir en su estado de salud general y sobre todo en su respuesta al tratamiento, por lo que tienen una mayor demanda de atención socio-sanitaria⁽¹³⁹⁾.

En general en el paciente geriátrico hay un aumento de la prevalencia de enfermedades con tendencia a la cronicidad (pluripatológico), y por lo tanto, un elevado consumo de medicamentos (polimedicado), usados de manera prolongada y prescritos, muchas veces, por diferentes especialistas, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas⁽¹⁴⁰⁾.

La automedicación y el uso de productos naturales y fármacos psicoactivos, también está aumentado en los pacientes geriátricos, en los que además es frecuente trastornos de hidratación y nutrición, con un deterioro más rápido que en edades tempranas, y con presentaciones atípicas de las enfermedades y problemas de salud, lo que hace más complicado el manejo de las mismas. Por otro lado no todos los medicamentos son adecuados para su uso en este tipo de pacientes, lo que conlleva a un mayor riesgo de problemas de seguridad y de interacciones medicamentosas⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴¹⁾.

Debido a las modificaciones fisiológicas, se presentan cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que condicionan la utilización y efectos de los medicamentos, comprometiendo parámetros importantes como la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos, y haciendo que el proceso farmacoterapéutico en estos pacientes requiera más atención por parte del sistema sanitario⁽¹⁴²⁾.

En estos pacientes todos los procesos farmacocinéticos están modificados, pero sobretodo los procesos de eliminación, que en general están disminuidos, debidos a posibles problemas renales y hepáticos, comunes a esa edad. ⁽¹⁴²⁾

Estos cambios en el metabolismo y excreción de los medicamentos, produce en muchos casos aumento de la biodisponibilidad de los mismos, lo que presupone mayor tendencia a efectos adversos relacionados por la acumulación de los fármacos en el organismo, hecho muy importante sobre todo en aquellos de estrecho margen terapéutico y que se metabolizan o eliminan por esas vías⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁵⁾.

Desde el punto de vista de la farmacodinamia, se sabe que en el envejecimiento se puede modificar el número de receptores en los órganos blanco, la sensibilidad y especificidad de los receptores a los fármacos, los mecanismos de transducción de señal, incluso pueden ocurrir cambios en las estructuras de órganos y tejidos, por lo que en estos pacientes se puede encontrar respuesta a los fármacos, distintos a los esperados⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴¹⁾.

El riesgo de reacción adversa a un fármaco aumenta de forma exponencial con el número de fármacos administrados y con la pluripatología del paciente geriátrico, a la vez que aumenta la posibilidad de interacciones⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾.

El uso de productos y remedios herbolarios sin ningún control y con desconocimiento de sus efectos farmacológicos, pueden provocar problemas de reacciones adversas e interacciones, por lo que hay que tomar en cuenta estos hechos en el momento de evaluar los tratamientos⁽¹⁴⁶⁾.

Otro factor es el incumplimiento de la terapia y la falta de adherencia al tratamiento, sobre todo en pacientes que viven solos, toman varios medicamentos o llevan un régimen alimenticio complicado⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴⁷⁾.

1.2.2 El cuidador del paciente con Alzheimer

En el paciente con enfermedad de Alzheimer, además de todos estos factores, hay que añadir que los problemas propios de la enfermedad, en especial los cognitivos como la memoria, pueden afectar negativamente no solo el cumplimiento de la farmacoterapia y de las recomendaciones tendientes a mejorar su estado de salud, sino incluso la comprensión total de cualquier indicación relacionada con su enfermedad y tratamiento⁽¹⁴⁸⁾.

En las fases iniciales de la enfermedad, los pacientes conservan su independencia y muchos son capaces de reconocer sus limitaciones. Sin embargo también se establece de forma precoz la pérdida de capacidad introspectiva y de valorar adecuadamente las implicaciones de su enfermedad, por lo que se hace necesario el apoyo del núcleo familiar y la presencia de un cuidador⁽¹⁴⁹⁾⁽¹⁵⁰⁾⁽¹⁵¹⁾⁽¹⁵²⁾.

El cuidador es la persona que se encarga de cubrir las necesidades básicas del paciente en cuanto a su estado general y su salud, convirtiéndose así en el “nexo” entre el paciente y su entorno, y en los estadios más avanzados de la enfermedad, volviéndose imprescindible para su supervivencia⁽¹⁵³⁾.

En España generalmente es una mujer, hijas o cónyuge del enfermo, que actúa generalmente en solitario, y va asumiendo paulatinamente la mayor parte de las tareas del cuidar y atender al enfermo, llegando muchas veces a afectar su propia salud por el profundo desgaste emocional y físico por cuidar a un enfermo crónico incurable, como el enfermo de Alzheimer, quien se vuelve totalmente dependiente de su cuidador⁽¹⁵⁴⁾⁽¹⁵⁵⁾⁽¹⁵⁶⁾.

De allí que la figura del cuidador se convierte en figura clave y parte importante y en muchos aspectos, protagonista, no solo en el manejo y suministro de cuidados, tratamientos y atenciones al paciente con Alzheimer sino en la ejecución de todas las actividades de la vida diaria del paciente⁽¹⁵⁷⁾.

Por lo tanto en el abordaje del paciente con Alzheimer hay que tomar en cuenta el “cuidado del cuidador” como parte de las prioridades, por lo que las políticas institucionales y de estado deben tender a llevar a cabo programas de ayudas profesionales, económicas e institucionales, para preservar su calidad de vida al igual que la del enfermo⁽¹⁵⁸⁾⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁶⁰⁾.

Dadas las características del paciente con Enfermedad de Alzheimer, y el alto potencial de que presenten problemas de salud asociados al uso de los medicamentos, se hace necesario utilizar estrategias que contribuyan a la consecución de los mejores resultados con la utilización de los medicamentos, como es el caso del *Seguimiento Farmacoterapéutico*⁽¹⁴⁰⁾.

1.2.3 Intervención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico

Actualmente la sociedad demanda del farmacéutico una mayor implicación asistencial en beneficio de la salud, ya que a pesar de que el desarrollo y uso de medicamentos ha logrado aumentar la esperanza de vida de los pacientes, evitando muertes prematuras, controlando síntomas y mejorando calidad de vida, muchas veces no se consiguen los objetivos terapéuticos debido a problemas generados por los propios medicamentos⁽¹⁶¹⁾.

El aumento tanto de ingresos hospitalarios debido a resultados negativos por el uso de medicamentos como de visitas a urgencias relacionadas con los mismos, sobre todo cuando en el 75% de los casos pudo haberse evitado, indican claramente la necesidad de cambios en la práctica profesional del farmacéutico⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁴⁾.

Esta necesidad social implica que el farmacéutico se responsabilice de los resultados de la farmacoterapia a través del seguimiento de la misma, de manera que se alcancen los objetivos terapéuticos en los pacientes, sobre todo en aquellos más susceptibles de presentar resultados negativos en salud debido al uso de medicamentos, como es el caso del paciente geriátrico⁽¹⁶⁵⁾⁽¹⁶⁶⁾⁽¹⁶⁷⁾⁽¹⁶⁸⁾.

Tomando en cuenta que el paciente con Enfermedad de Alzheimer, es un paciente geriátrico con las particularidades fisiopatológicas propias de su edad, generalmente con pluripatología y polimedicado, y por lo tanto más propenso

a sufrir de problemas relacionados con los medicamentos, se hace necesaria la conjunción de un equipo interdisciplinario para tratarlo y lograr los objetivos terapéuticos, y para ello se requiere de la participación armónica e interdependiente de los diferentes profesionales implicados, ya que se requiere de la presencia de un equipo con objetivos comunes y relaciones continuadas⁽¹⁶⁹⁾⁽¹⁷⁰⁾⁽¹⁷¹⁾⁽¹⁷²⁾⁽¹⁷³⁾.

La intervención del farmacéutico como parte del equipo de salud, en la atención del paciente geriátrico, parte del principio básico y esencial de que la atención farmacéutica es competente en el uso apropiado de los medicamentos por parte del paciente, a los efectos de ayudar a alcanzar los objetivos terapéuticos propuestos, evitar la aparición de resultados negativos asociados a la medicación y retrasar en la medida de lo posible el declive funcional de estos pacientes, mejorando su calidad de vida⁽¹⁷⁴⁾⁽¹⁷⁵⁾⁽¹⁷⁶⁾⁽¹⁷⁷⁾.

En este sentido el farmacéutico puede:

- Dar información amplia y completa sobre los medicamentos a los pacientes y cuidadores
- Controlar el uso correcto de los medicamentos
- Vigilar el cumplimiento de la prescripción farmacológica y no farmacológica
- Hacer seguimiento de la terapia con el fin de prevenir, identificar y resolver los problemas relacionados con la medicación y los resultados negativos de los mismos
- Dar educación sanitaria a estos pacientes y sus cuidadores

- Mantener contacto directo con el médico a fin de alertar sobre cualquier problema relacionado con la medicación, buscando el objetivo común del bienestar del paciente⁽¹⁴²⁾⁽¹⁷⁸⁾⁽¹⁷⁹⁾.

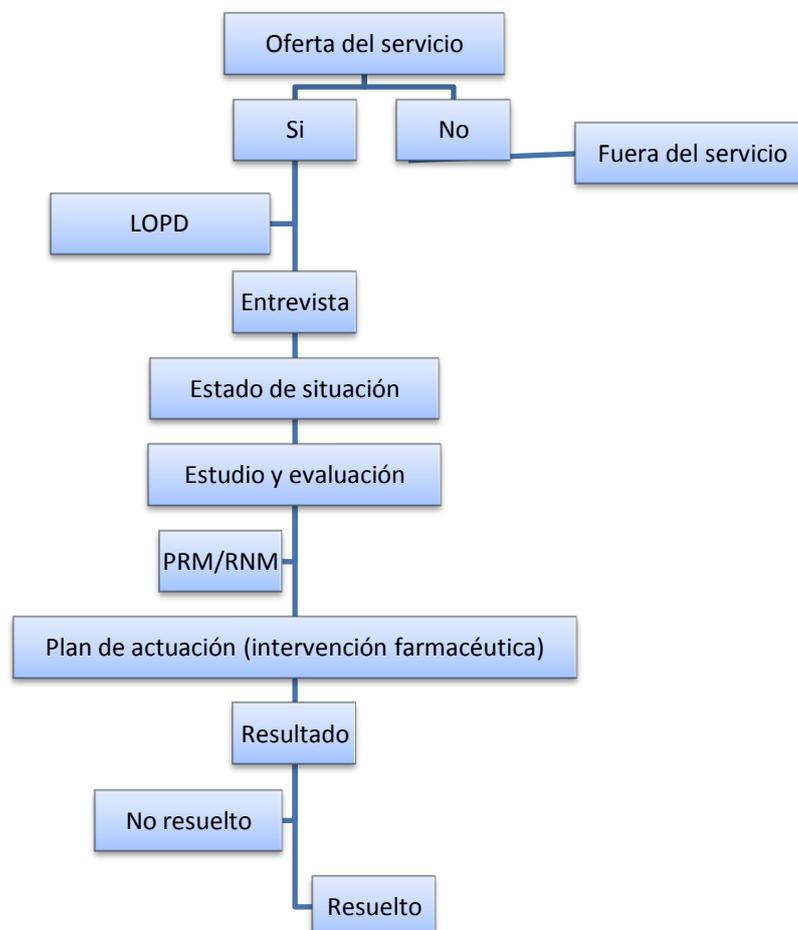
Estas acciones las realiza el farmacéutico cuando lleva a cabo el servicio asistencial de Seguimiento Farmacoterapéutico, la cual constituye una necesidad asistencial del los pacientes, y se define como el servicio profesional farmacéutico que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de los resultados negativos asociados a la medicación (RNM), y la cual debe proveerse de forma sistematizada, continua y documentada, en colaboración con el paciente y los demás profesionales de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejore la calidad de vida del paciente⁽¹⁶⁴⁾⁽¹⁸⁰⁾.

Esta práctica trae beneficios para todos los sectores involucrados: en el paciente, mejorando el servicio recibido, con miras a mejorar los resultados de tratamiento y por lo tanto de su calidad de vida; para la sociedad, procurando una utilización óptima de los medicamentos, racionalizando el uso de los mismos, y al farmacéutico como profesional sanitario, implicándose e integrándose al equipo multidisciplinario que tiene el objetivo común de mejorar la salud⁽¹⁶⁴⁾.

Para llevar a la práctica el seguimiento farmacoterapéutico se establece un protocolo de actuación, que involucra una secuencia de entrevistas personales de manera de generar una relación profesional, centrada en la fármacoterapia y

en los problemas de salud referidos por el paciente, para conseguir resultados óptimos con la misma. Para ello hay que tomar en cuenta una serie de pasos como son: la oferta del servicio, una toma inicial de datos a través de una entrevista, una fase de análisis y evaluación de los datos, la elaboración de un plan de actuación para ese paciente en particular y una evaluación de los resultados⁽¹⁶³⁾. (Figura 4)

Figura 4: Procedimiento para el seguimiento farmacoterapéutico



Fuente: Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso, 2008

El seguimiento farmacoterapéutico como práctica clínica pretende monitorizar y evaluar la fármacoterapia del paciente, contribuyendo de esta forma a evitar los fallos de la misma, y por ende previniendo resultados negativos asociados a la medicación, y es considerado entre las actividades y servicios de atención farmacéutica, el de mayor nivel de efectividad en la obtención de resultados positivos en salud, cuando se utilizan medicamentos⁽¹⁸¹⁾⁽¹⁸²⁾.

Para ello, el farmacéutico estudia la información, verificando si los problemas de salud presentes pueden deberse a la medicación, detectando posibles PRN y RNM, analiza aspectos como duración del problema, medicamentos utilizados, cualquier situación fisiológica especial, hábitos de vida y datos biomédicos disponibles, y en función de la información recogida, establecerá actuaciones o intervenciones tendientes a resolver o evitar tales RNM, las cuales son actuaciones dirigidas a modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo utiliza, o de las condiciones de uso, y que tiene como objetivo resolver los PRM/RNM⁽¹⁶⁴⁾.

Estas intervenciones del farmacéutico pueden ser sobre la cantidad de medicamento, la estrategia farmacológica y la educación al paciente,⁽¹⁸³⁾ y son propuestas en concordancia con su médico tratante, en especial aquellos que involucren cambios en medicamentos prescritos, y consensuadas con el paciente, tomando en cuenta todos los aspectos involucrados, ya que las mismas deben estar guiadas por el juicio clínico, basada en el mejor conocimiento científico disponible, pero atendiendo siempre que sea posible, a

la voluntad expresada por el paciente y a sus preferencias explícitas, siempre con el objetivo de evitar PRM/RNM⁽¹⁸⁴⁾ y optimizar los resultados de la terapia.

La bibliografía reporta gran cantidad de estudios en los cuales la participación e intervención del farmacéutico través del seguimiento farmacoterapéutico, ya sea promoviendo hábitos de vida sanos⁽¹⁸⁵⁾⁽¹⁸⁶⁾⁽¹⁸⁷⁾⁽¹⁸⁸⁾, haciendo educación sanitaria⁽¹⁸⁹⁾⁽¹⁹⁰⁾⁽¹⁹¹⁾⁽¹⁹²⁾, optimizando los resultados de la terapia⁽¹⁹³⁾⁽¹⁹⁴⁾⁽¹⁹⁵⁾⁽¹⁹⁶⁾⁽¹⁹⁷⁾, ha tenido resultados positivos en el logro de los objetivos terapéuticos, en diferentes ámbitos asistenciales⁽¹⁹⁸⁾⁽¹⁹⁹⁾⁽²⁰⁰⁾⁽²⁰¹⁾⁽²⁰²⁾, con diferentes grupos de pacientes⁽²⁰³⁾⁽²⁰⁴⁾⁽²⁰⁵⁾⁽²⁰⁶⁾ y en diferentes patologías⁽²⁰⁷⁾⁽²⁰⁸⁾⁽²⁰⁹⁾⁽²¹⁰⁾⁽²¹¹⁾.

En todos los casos el objetivo es siempre garantizar un resultado óptimo de la farmacoterapia para lograr los objetivos terapéuticos del paciente.

1.2.4 Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)

Se han diseñado algoritmos para clasificar, identificar si existe o no problemas relacionados a la medicación y sugerir la acción que debería llevarse a cabo en esos casos⁽²¹²⁾⁽²¹³⁾⁽²¹⁴⁾⁽²¹⁵⁾⁽²¹⁶⁾⁽²¹⁷⁾⁽²¹⁸⁾⁽²¹⁹⁾. En España, después del primer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos⁽²²⁰⁾, se creó un algoritmo simple que permite la identificación y clasificación de un resultado negativo, el cual ha sido actualizado para incorporar las modificaciones del Segundo Consenso⁽²²¹⁾ y Tercer Consenso de Granada⁽²²²⁾, y utilizado sobre un formulario específicamente diseñado, permite evaluar

la situación del paciente identificando todos los resultados clínicos negativos que sufre o está en riesgo de sufrir ⁽²¹⁶⁾.

En el Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos a la Medicación. (RNM), se definen los PRM como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos, causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación y los RNM como cualquier situación de salud que presenta el paciente, no adecuado a los objetivos de la farmacoterapia, asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos que está tomando en ese momento, ambos indeseables en el proceso de obtener los objetivos terapéuticos propuestos para ese paciente en particular.

Si los problemas de salud de los pacientes son causados por el uso de medicamentos, los primeros son resultados de la farmacoterapia, y por tanto responsabilidad del profesional farmacéutico, lo que constituye el “nuevo paradigma” o nuevo papel del farmacéutico, que es el profesional especialista y que dispensa, por lo que debe responsabilizarse de los resultado del uso de los mismos⁽²¹⁸⁾.

Durante el seguimiento farmacoterapéutico el farmacéutico puede identificar tanto los factores de riesgo que pueden conducir en el futuro a resultados negativos, para prevenirlos, como, identificar resultados negativos reales que estén afectando la capacidad funcional del paciente de forma manifiesta, identificados midiendo los parámetros necesarios, y deben ser monitoreados.

(Tabla 1). De allí que su intervención puede basarse en eliminar la causa de problemas potenciales o en mejorar el resultado real de modo sintomático, por lo que se hace necesario separar los problemas de proceso y los de resultado.

(218)

Tabla 1: Diferentes escenarios de atención y lo que puede encontrar el profesional al prestar esa atención

	Proceso	Resultado en salud	Intervención	Resultado de intervención
Escenario Ideal	Bueno	Positivo	Ninguna	
Escenario Proactivo	FACTOR DE RIESGO 	Riesgo de resultado negativo	Preventiva	Eliminación del factor de riesgo
Escenario reactivo	Causa 	RESULTADO NEGATIVO	Reactiva	Eliminación de resultado negativo

Fuente: Fernandez-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. Seguimiento Farmacoterapéutico 2005;3:167-188.

Los PRN son considerados las causas de origen medicamentoso, que producen resultado negativos en salud, RNM, que pueden presentarse en el paciente en el transcurso de la farmacoterapia, y de acuerdo al aspecto que involucre, estos últimos pueden ser de:

- Necesidad: ocasionados por que el paciente necesite un medicamento que no está recibiendo, o porque está tomando un medicamento que no necesita
- Efectividad: ocasionado porque el paciente recibe el medicamento que estando indicado para su problema de salud, no es el adecuado para él en particular, o con una dosis, pauta o duración inferior a la que realmente necesita

- Seguridad: ocasionado porque el paciente recibe el medicamento adecuado pero a una dosis, pauta o duración superior a la que realmente necesita, o porque el paciente usa un medicamento que le provoque una reacción adversa al medicamentos ⁽²¹⁵⁾⁽²²¹⁾

En este sentido, los PRM son elementos de proceso, entendiendo como tal todo lo que acontece antes del resultado, los cuales suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Igualmente se define como “sospecha de RNM” la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM y que una vez identificados podrán ser modificados en la práctica clínica ⁽²²²⁾.

Debido a que muchas veces “la causa” medicamentosa del resultado negativo en salud puede ser multifactorial, resulta imposible establecer una verdadera clasificación de los PRM que cumpla con todas las condiciones para que sea universal, unívoca, y que tenga, categorías mutuamente excluyentes. De allí que se han establecido lista de posibles PRM, ninguno de los cuales es excluyente ⁽¹⁶⁴⁾.

Así se establece en el Documento de Consenso del Foro de Atención Farmacéutica ⁽¹⁶⁴⁾, basado en diversos organismos internacionales como la OMS, el Consejo de Europa, y la Federación Farmacéutica Internacional, y confirmado en la reciente Ley de garantías y uso racional de los medicamentos

y productos sanitarios, que en las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad y a garantizar el cumplimiento terapéutico⁽²²³⁾.

En este sentido la implementación de seguimiento farmacoterapéutico representa una oportunidad de colaboración entre diferentes profesionales sanitarios para la mejora de la salud de los pacientes.

La participación del farmacéutico en el manejo del paciente con Enfermedad de Alzheimer, como parte del equipo de salud, ha sido destacada en la bibliografía, en diferentes ámbitos de los servicios sanitarios, tanto en la mejora de la calidad de vida del paciente, como del entorno familiar y las implicaciones económicas para el sistema de salud, estableciendo que su participación jugaría un papel importante no solo en la derivación temprana de los pacientes con problemas de memoria y por lo tanto permitir al paciente buscar la intervención médica en forma oportuna, sino que una vez que los pacientes han sido diagnosticados e iniciado la terapia farmacológica, los farmacéuticos pueden jugar un papel fundamental en la supervisión de la eficacia y los parámetros de seguridad del tratamiento y la adherencia al mismo⁽¹⁷⁰⁾.

Igualmente está reportado que los farmacéuticos comunitarios pueden desempeñar un papel importante en el manejo de estos pacientes ambulatorios que residan con sus familiares y que están etapas tempranas de la enfermedad, desempeñando un papel asesor con respecto a la farmacoterapia, al igual que en aquellos casos de pacientes que se encuentran en residencias y hogares de cuidado diario, de manera de optimizar la relación riesgo/beneficio asociado a las intervenciones farmacológicas, que generalmente en estos pacientes son múltiples⁽¹⁷⁰⁾.

Para llevar a cabo este procedimiento por parte del farmacéutico, se han desarrollado métodos y protocolos, entre los cuales destaca el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico.

1.2.5 Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico (SFT)

El Método Dáder de SFT se basa en un procedimiento operativo que permite realizar seguimiento a cualquier paciente en cualquier ámbito asistencial de forma sistematizada, continuada y documentada; y su desarrollo permite, a través de una serie de pautas, registrar, monitorizar y evaluar los efectos de la farmacoterapia que utiliza un paciente⁽²²⁴⁾.

Fue diseñado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada en el año 1999, y ha sido utilizado en distintos países por cientos de farmacéuticos asistenciales en miles de pacientes⁽²²⁴⁾.

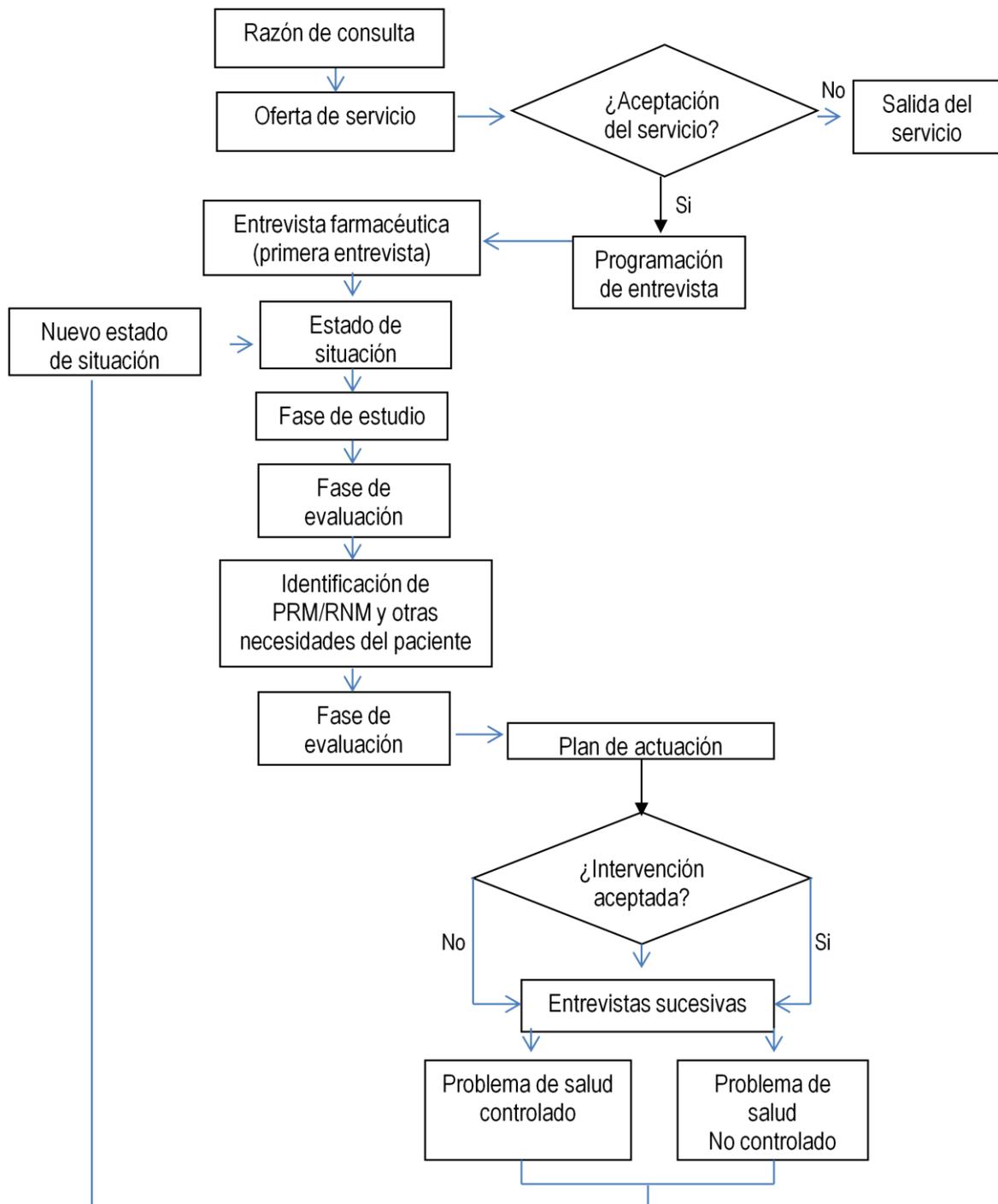
El método Dáder SFT tiene un procedimiento concreto (figura 5), que se basa en la obtención de información sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente de manera de tener un perfil o historia farmacoterapéutica del mismo, esto es los problemas de salud que presenta y los medicamentos que utiliza ⁽²²⁴⁾.

Esta historia farmacoterapéutica promueve el registro de la información del paciente durante el desarrollo del seguimiento farmacoterapéutico, lo que constituye el punto de partida y la base del trabajo del farmacéutico ⁽²²⁵⁾.

Con esos datos se elabora un estado de situación objetivo del paciente a una fecha determinada, el cual se analiza y evalúa para identificar los posibles PRM y RNM que el paciente pueda estar padeciendo ⁽²²⁵⁾.

Tras esta identificación se realizan las intervenciones farmacéuticas necesarias para resolver los PRM/RNM, en las que cada profesional clínico, conjuntamente con el paciente y su médico, decida qué hacer en función de sus conocimientos y las condiciones particulares que afecten al caso, estableciendo un plan de actuación con el paciente, que refleje todas aquellas intervenciones farmacéuticas que se consideren oportunas para mejorar o preservar el estado de salud del paciente. ⁽²²⁶⁾

Figura 5: Diagrama de flujo del proceso del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico



Fuente: Faus Dáder MJ, Amariles Muñoz P, Martínez Martínez F. Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos, 2008

Este método ha sido ampliamente usado en diferentes ámbitos asistenciales ⁽²²⁶⁾⁽²²⁷⁾⁽²²⁸⁾⁽²²⁹⁾, validado y adaptado a diferentes patologías ⁽²³⁰⁾⁽²³¹⁾⁽²³²⁾⁽²³³⁾ siempre con el fin de mejorar los resultados de la terapia.

Basado en el Método Dáder de SFT, se ha desarrollado una guía de Seguimiento Farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer, que recopila información sobre esta patología, y aspectos relevante a tomar en consideración en el momento de manejar este tipo de paciente y de hacer seguimiento de su terapia medicamentosa, constituyéndose una herramienta valiosa, que facilita la labor del farmacéutico para mejorar el resultado de la terapia y sobre todo mejorar en lo posible la calidad de vida relacionada con la salud, lo cual constituye uno de los principales objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas para la cual en este momento no se tiene tratamiento curativo, como es la enfermedad de Alzheimer. ⁽²³⁴⁾

1.2.6 Adherencia al tratamiento

La adherencia terapéutica se define como la magnitud con que el paciente sigue las Instrucciones médicas en relación con la toma de la medicación o la modificación de su estilo de vida, y es una medida en que la conducta del paciente coincide con las indicaciones dadas por su médico ⁽²³⁵⁾.

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico, es un problema relevante en la práctica clínica, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas y aunque la tasa de incumplimiento puede variar mucho según

la patología, se estima que, en general, un 20-50% de los pacientes no toma sus medicaciones como están prescritas.

En el contexto de las enfermedades crónicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios⁽²³⁶⁾.

La adherencia terapéutica, es un proceso complejo que está influido por múltiples factores ampliamente estudiados, relacionados tanto con el paciente como con el profesional, con el sistema sanitario, con la enfermedad y con los propios fármacos siendo una de las posibles causas del fracaso de la terapia⁽²³⁷⁾. Cada medicamento requiere gran esfuerzo e inversión que se diluye si el enfermo, finalmente, no lo utiliza correctamente⁽²³⁸⁾.

Al igual que en el resto de las patologías, la efectividad del tratamiento depende de que la medicación sea administrada tal como fue prescrita, por lo que la adherencia es crítica para que los pacientes con Alzheimer reciban el mayor de los beneficios de la terapia que en este caso, enlentece el deterioro que caracteriza la enfermedad y mejora su calidad de vida⁽²³⁹⁾.

La adherencia, resalta por encima de todo la participación activa del paciente en la toma de decisiones, de allí que en el paciente con enfermedad de Alzheimer, la adherencia al tratamiento constituye un problema que solo puede ser manejado a través de otra persona que se haga cargo de hacer cumplir las

indicaciones del médico en relación a la farmacoterapia. Por esta razón las intervenciones para mejorar la adherencia deben ir dirigidas al cuidador, por lo que es en éste que recaen los esfuerzos por parte de los profesionales sanitarios para aumentarla, a través de educación sanitaria y estrategias diseñadas para ello.

1.2.7 Calidad de vida relacionada con la salud

La ausencia de tratamientos efectivos y el alto grado de dependencia de los pacientes, hace necesario buscar indicadores de impacto de la enfermedad en el paciente⁽²⁴⁰⁾⁽²⁴¹⁾⁽²⁴²⁾.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), o “salud percibida”, enmarca todos los aspectos del bienestar del paciente, y la OMS la define como “la percepción personal que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive, en relación con sus objetivos, expectativas, normas, valores, intereses e inquietudes”⁽²⁴³⁾, y está relacionada con la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno⁽²⁴⁴⁾⁽²⁴⁵⁾.

La CVRS evalúa el impacto de la enfermedad y el tratamiento, en la vida del paciente, y las relaciones entre estado de ánimo y procesos patológicos e inmunológicos⁽²⁴⁶⁾. Va más allá de la medición de parámetros biomédicos, e investiga cómo el paciente percibe y experimenta estas manifestaciones a diario,

como le afectan en el desarrollo de su vida habitual, y es aplicable en los pacientes con enfermedades crónicas⁽²⁴⁷⁾, sobre todo en aquellas degenerativas, como el Alzheimer⁽²⁴⁸⁾.

Está relacionada con la capacidad para realizar actividades importantes para el individuo, y el grado de satisfacción de la persona con su salud física, estado emocional, vida social, familiar y grado de dependencia⁽²⁴⁹⁾⁽²⁵⁰⁾.

Su evaluación incluye todas las áreas de la vida impactadas por la enfermedad o su tratamiento: la física, la psicológica, la social y la espiritual, y pone de manifiesto que el estado de salud de los pacientes no siempre se corresponde con las medidas biológicas utilizadas para su evaluación clínica, y los instrumentos utilizados para su medición, deben abarcar dichos aspectos y basarse en el paciente como fuente de información, reflejando su opinión⁽²⁴⁴⁾.

Sin embargo en estos pacientes, la propia enfermedad interfiere en la capacidad de autoevaluarse, y con su capacidad para expresarse, debido a los trastornos cognitivos, de memoria, atención, razonamiento, juicio y dificultades en la comunicación, por lo que se hace necesario la participación de un informador fiable, quien constituye su cuidador principal⁽²⁵¹⁾⁽²⁵²⁾⁽²⁵³⁾, cuya percepción sobre el bienestar del paciente estará influenciada por factores relacionados tanto con él mismo como con el paciente⁽²⁵⁴⁾⁽²⁵⁵⁾.

En España, el 80% de los enfermos de Alzheimer están en su domicilio principalmente asistidos por un cuidador informal, generalmente un familiar, quien es la persona encargada de ayudar en las necesidades básicas e instrumentales de la vida diaria del paciente durante la mayor parte del día ⁽²⁵⁶⁾⁽²⁵⁷⁾.

El farmacéutico como parte del equipo de salud, a través del seguimiento farmacoterapéutico y desde los diferentes niveles de atención, puede detectar aspectos que pudieran mejorar la calidad de vida de los mismos, y a través de sus intervenciones ⁽²⁵⁸⁾⁽²⁵⁹⁾ y el consejo al paciente en relación a su enfermedad y farmacoterapia, como parte de la gestión del tratamiento, ha demostrado ser efectivo de mejorar la calidad de vida ⁽²⁶⁰⁾⁽²⁶¹⁾⁽²⁶²⁾⁽²⁶³⁾.

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La necesidad de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Alzheimer, se justifica ya que al ser pacientes geriátricos, suelen:

- ser pacientes polimedicados debido a la pluripatología presente;
- el riesgo de sufrir problemas relacionados con los medicamentos y consecuentemente resultados negativos a la medicación recibida son mayores;
- generalmente sus enfermedades son crónicas con tendencia a la aparición de incapacidades;
- la frecuencia de las reacciones adversas en los ancianos es mayor que en los adultos;
- tienen dificultades añadidas en la comprensión de la enfermedad y en el manejo de los medicamentos debido a una autonomía limitada (problemas audiovisuales, de movimiento, de percepción etc.);
- las peculiaridades fisiológicas y farmacológicas (farmacodinamias y farmacocinéticas) propias de la vejez que afectan la respuesta a los medicamentos;
- un porcentaje elevado depende de otras personas que deben ser informadas e implicadas en el proceso de utilización de medicamentos, especialmente en la administración de los mismos para evitar riesgos de incumplimiento.

A parte, dado el deterioro cognitivo que caracteriza la Enfermedad de Alzheimer, aumenta las posibilidades de problemas de adherencia al tratamiento, y los síntomas conductuales generalmente conllevan el uso de al menos un medicamento psicoactivo, que dadas las características fisiológicas, hacen más difícil el manejo óptimo de la farmacoterapia.

El tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer, ya sea para mejorar y retrasar el avance del deterioro cognitivo, o paliar los síntomas de los trastornos neuropsiquiátricos, implica el uso de medicamentos que potencialmente pueden producir reacciones adversas, y por las características del paciente, es más propenso a sufrir de problemas relacionados con los medicamentos, lo cual complica el cuadro existente.

En este sentido, la participación de un profesional de la salud, experto en medicamentos que haga un análisis de la situación particular de cada paciente, tomando en cuenta su tratamiento farmacológico, relacionando la fisiología particular de este tipo de pacientes al igual que sus necesidades en relación a su medicación, y de esta forma evitar que eventos negativos empeoren la comprometida situación de salud que presenta este paciente, sumaría esfuerzos para lograr la mejora de la calidad de vida de este paciente, que en muchos casos es el principal objetivo terapéutico.

Igualmente el hecho de que el farmacéutico monitorice los resultados de la medicación de estos pacientes, puede prevenir ingresos de emergencia a centros asistenciales por problemas en el uso de sus medicamentos, situación

muy común en estos pacientes, y que deterioran más su estado general de salud.

En base a esto, se llevó a cabo un estudio en el cual a través de la intervención del farmacéutico haciendo seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Enfermedad de Alzheimer, se buscó incidir en la mejora de los resultados de su medicación, ayudando a lograr los objetivos terapéuticos, mejorando la adherencia al tratamiento y por ende su calidad de vida.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general:

Evaluar el impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer atendidos en Atención Primaria en la ciudad de Granada.

2.2.2 Objetivos específicos:

- Analizar los resultados negativos asociados a la medicación que presentan los pacientes con Alzheimer, su evitabilidad y resolución.
- Describir los tipos de intervenciones farmacéuticas llevadas a cabo en estos pacientes.
- Estudiar el cumplimiento terapéutico en pacientes con Alzheimer antes y después de la intervención farmacéutica.
- Evaluar la calidad de vida de estos pacientes antes y después de la intervención farmacéutica.

2.3 HIPÓTESIS DEL TRABAJO

2.3.1 Hipótesis conceptual:

La intervención del farmacéutico a través del seguimiento farmacoterapéutico, tiene una influencia positiva en la salud de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

2.3.2 Hipótesis operativa:

Si la intervención del farmacéutico a través del seguimiento farmacoterapéutico tiene una influencia positiva en la salud de los pacientes con Alzheimer, entonces, al hacer seguimiento farmacoterapéutico en estos pacientes, podríamos disminuir los resultados negativos asociados a la medicación, aumentar el cumplimiento terapéutico y mejorar aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO

Estudio cuasi-experimental pretest-posttest, en el cual se llevaron a cabo intervenciones en todos los pacientes incluidos en el mismo, que así lo requerían, siendo cada paciente su propio control.

3.2 ÁMBITO Y PERÍODO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la Unidad de Gestión Clínica Gran Capitán de la ciudad de Granada, España, que es un centro de atención primaria que cuenta con 24 médicos de familia, 3 pediatras y que atiende a una población media de 40.000 pacientes. El período de estudio comprendió de mayo de 2011 a diciembre de 2011.

3.3 POBLACIÓN

La población estuvo constituida por pacientes ambulatorios diagnosticados previamente de deterioro cognitivo tipo Alzheimer, que cumplieran con los criterios de inclusión, y que asistían a la consulta externa de los médicos de atención primaria de la Unidad de Gestión Clínica Gran Capitán.

3.3.1 Criterios de inclusión

- Paciente ambulatorio, hombre o mujer, con diagnóstico médico de enfermedad de Alzheimer, atendido en la consulta de atención primaria del centro de salud.
- Paciente en tratamiento con al menos uno de los cuatro medicamentos aprobados oficialmente con indicación para el Alzheimer: Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina y Memantina.
- Paciente que contó con un cuidador, que constituyó su “informador fiable”.

3.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de demencia diferente a la Enfermedad de Alzheimer.
- Pacientes con tratamiento en que el medicamento indicado para la enfermedad fuera un producto natural.
- Que el paciente y/o su cuidador no estuvieran capacitados para llevar a cabo la entrevista y/o dar el consentimiento informado.

3.3.3 Criterios para interrumpir el estudio

Se retiraron del estudio aquellos pacientes que:

- Voluntariamente manifestaron su deseo de retirarse del mismo.
- Fueron institucionalizados de manera definitiva, dejando de ser pacientes ambulatorios.

3.3.4 Selección de la muestra

Los pacientes que cumplían los criterios geográficos y temporales del estudio y utilizando los criterios de inclusión especificados en el protocolo, fueron seleccionados a través del programa informático de registro de dispensaciones del Distrito Sanitario de Granada, por el personal del mismo, con la aprobación de las autoridades sanitarias y una vez cumplidos los requisitos para ello.

La muestra fue seleccionada a través de un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, en el que, conocido el listado de la población elegible, cada paciente tuvo la misma probabilidad de ser seleccionado, y por lo tanto favoreció la representatividad de la muestra extraída.

3.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Las variables independientes, estuvieron constituidas por aquellas variables tanto descriptoras de los sujetos participantes, como aquellas modificadoras del efecto, inherentes a las comorbilidades presentes y la farmacoterapia, y fueron obtenidas durante la entrevista con el cuidador, a través de la hoja de recogida de datos del Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico⁽²²⁴⁾.

Las variables dependientes o variables respuesta, fueron aquellas inherentes a los resultados de la participación del farmacéutico. El impacto de la intervención del farmacéutico, vino dada por la evaluación de las variables resultado incidencia de RNM, resolución de RNM, adherencia al tratamiento,

conocimiento de la enfermedad y calidad de vida de los pacientes, antes y después de la intervención farmacéutica.

3.4.1 Variables dependientes

- 3.4.1.1 Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM): variable cualitativa policotómica, definida como todas aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación, y son considerados como causas de los mismos. Se midió porcentaje de PRM por tipo y para su clasificación se utilizó el Listado de PRM, propuesto por el Foro de Atención Farmacéutica⁽¹⁶⁴⁾ en enero de 2008. (Tabla 2).

Tabla 2: Listado de PRM del Foro de Atención Farmacéutica

Listado de PRM
Administración errónea del medicamento
Características personales
Conservación inadecuada
Contraindicación
Dosis, pauta y/o duración no adecuada
Duplicidad
Errores de dispensación
Errores de prescripción
Incumplimiento
Interacciones
Otros problemas de salud que afecten al tratamiento
Probabilidad de efectos adversos
Problema de salud insuficientemente tratado
Otros

Fuente: Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso, 2008

- 3.4.1.2 Resultado negativo asociado a la medicación (RNM), es una variable cualitativa policotómica, definida como un problema de salud

que presenta el paciente, no adecuado a los objetivos de la farmacoterapia, y asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos que está tomando en ese momento. Se clasificaron en los 6 tipos existentes y agrupándolos en 3 categorías: necesidad, efectividad y seguridad, según el Tercer Consenso de Granada⁽²²²⁾. (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación

Necesidad
Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad
Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad
Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Fuente: Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM Ars Pharm 2007; 48:5-17.

En relación a los RNM se determinó: proporción de pacientes con al menos un RNM; número de RNM por paciente; tipo de RNM, según estuvieran relacionados con necesidad de tratamiento, efectividad y

seguridad del mismo y medicamentos implicados en los RNM encontrados, según clasificación ATC⁽²⁶⁴⁾. (Tabla 4)

Tabla 4: Clasificación ATC

A.- Aparato digestivo y metabolismo
B.- Sangre y órganos hematopoyéticos
C.- Sistema cardiovascular
D.- Medicamentos Dermatológicos
G.- Aparato genitourinario y hormonas sexuales
H.- Preparado hormonales sistémicos excluida las hormonas sexuales
J.- Antiinfecciosos en general para uso sistémico
L.- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M.- Sistema músculo esquelético
N.- Sistema nervioso
P.- Productos antiparasitarios
R.- Sistema respiratorio
S.- Órganos de los sentidos
V.- Varios

Fuente: Clasificación según ATC: BOE 264: 38972, 2003 Anexo 1 del RD 1348/2003

Igualmente se te determinó RNM intervenidos, es decir, aquellos sobre los que se actuó para resolverlos, y RNM resueltos, cuando el problema de salud desaparece, o evitados tras la intervención, cuando no se manifiesta el problema de salud; RNM evitables, si los RNM presentados pudieron haber sido evitados o no antes de presentarse, según los criterios reportados en la bibliografía por Baena et al. en 2002⁽²⁶⁵⁾.

- 3.4.1.3 Evitabilidad de los RNM es una variable cualitativa, policotómica, definida como la posibilidad de haber prevenido antes de que ocurriera, y se determinó aplicando criterios de evitabilidad de Baena y col⁽²⁶⁵⁾, (tabla 5) que consiste en una batería de 13 preguntas a las que someter cada RMN para determinar si pudo haberse evitado o no, y la respuesta

afirmativa de una o más preguntas con respecto a cada RNM, indicó que el mismo puede ser evitado.

Se midieron tanto el porcentaje de RNM que pudieron haberse evitado, como los posibles aspectos que pudieron haberse tomado en cuenta para ello.

Tabla 5: Criterios de evitabilidad de RNM, según Baena y col.

1. ¿El tiempo de evolución del problema de salud que presenta el paciente, es el suficiente para recibir tratamiento, y aun así, no tiene prescrito o indicado el/los medicamentos que necesita?
2. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento no necesario?
3. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una inefectividad prolongada a pesar de estar tratado con dosis terapéuticas recomendadas para su situación clínica?
4. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una interacción medicamentosa?
5. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar dosis de medicamento inadecuadas (altas o bajas) por incumplimiento del paciente?
6. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tener prescrita una dosis no adecuada del medicamento (alta o baja) para su edad, índice de masa corporal o estado clínico?
7. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una duración de tratamiento distinta a la recomendada para la condición clínica del paciente (mayor o menor)?
8. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una automedicación incorrecta?
9. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de un error en la administración del medicamento por parte del paciente?
10. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento (bien de estrecho margen terapéutico, bien de efectos adversos prevenibles) que requiere monitorización o control de laboratorio, el cual no se lleva a cabo?
11. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar medicamentos contraindicados para sus características o su patología subyacente?
12. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una reacción adversa al medicamento, previamente manifestada por el paciente?
13. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de no tomar tratamiento profiláctico para una reacción adversa, cumpliendo criterios para recibirla?

Fuente: Baena MI, Martínez Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharm Care Esp* 2002;4:393-396

3.4.1.4 La adherencia al tratamiento, que es una variable cuantitativa continua, y se refiere al cumplimiento por parte del paciente, de las indicaciones, recomendaciones y pautas prescritas sobre su tratamiento, para poder lograr los objetivos terapéuticos. Para su medición se utilizaron cuestionarios previamente establecidos y validados: el test de Morisky-Green y el test de Batalla⁽²⁶⁶⁾.

Test de Morisky-Green (tabla 6), validado en la población española para diferentes enfermedades crónicas mide el cumplimiento terapéutico y valora si se adoptan actitudes favorables respecto al cumplimiento. Consta de una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica si/no, a través de las cuales se refleja la conducta del enfermo respecto al tratamiento farmacológico. Tiene la ventaja que proporciona información sobre las causas del incumplimiento⁽²⁶⁶⁾.

Tabla 6: Test de Morisky-Green

¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?:
¿Los toma a las horas indicadas?:
Cuándo se encuentra bien ¿deja de tomar la medicación?:
Si alguna vez le sienta mal, ¿deja de tomarla?:
Fuente: Morisky DE et al. Current and predictive validity of self reported measure of medication compliance. Med Care 1986; 24:67-74

Se considera que el paciente es adherente al tratamiento farmacológico cuando responde en forma correcta a las 4 preguntas del test, es decir no/si/no/no; y el paciente no es adherente al tratamiento si contesta incorrectamente a una o más preguntas. ⁽²⁶⁷⁾.

Test de Batalla, que mide el conocimiento del paciente sobre su enfermedad, asumiendo que un mayor conocimiento de la enfermedad representa un mayor grado de cumplimiento, y considera incumplidor al paciente que falla en alguna de las preguntas⁽²³⁹⁾⁽²⁶⁸⁾. (tabla 7).

Tabla 7: Test de Batalla (aplicado a enfermedad de Alzheimer)

¿El Alzheimer es una enfermedad para toda la vida?:
¿Se puede controlar con medicación?:
¿Qué órganos están afectados por tener Enfermedad de Alzheimer?:
Fuente: Adherencia Terapéutica: Estrategias Prácticas De Mejora. Notas farmacoterapéuticas. Salud Madrid.2006;13(8)

Los resultados son reportados como porcentaje de adherencia para el test de Morisky-Green y porcentaje de conocimiento de la enfermedad, para el test de Batalla.

3.4.1.5 Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que es una variable cuantitativa continua, y se refiere en una forma global, al impacto que una enfermedad y su consecuente tratamiento, tienen sobre la percepción del paciente de su bienestar⁽²⁶⁹⁾⁽²⁷⁰⁾⁽²⁷¹⁾.

Se determinó a través de dos cuestionarios, ambos en su versión traducida al español y validada: Short Form 12 v2 (SF-12), que valora estado de salud general del paciente, y el European Quality 5D (EQ-5D), que siendo un cuestionario genérico, tiene propiedades psicométricas en deterioro cognitivo.

Para su cálculo estadístico se utiliza un software informático específico. Los resultados se muestran como valor absoluto para cada uno de los 2 componentes: salud física y salud mental.

Tabla 9: Dimensiones del cuestionario SF-12 v2

INDICES SUMARIOS	DIMENSIONES	ITEMS	Nº del Ítem
SALUD FÍSICA	Salud general	Salud en general	1
	Función física	Esfuerzos moderados	2
		Subir varios pisos	3
	Rol físico	Menos de lo deseado	4
		Dejar tareas	5
Dolor corporal	Dolor dificulta el trabajo	8	
SALUD MENTAL	Vitalidad	Energía	10
	Función social	Social-frecuencia	12
	Rol emocional	Menos de lo deseado	6
		No tan cuidadoso	7
	Salud mental	Calmado y tranquilo	9
Desanimado y triste		11	

Fuente Vilagut G, Ferrer M, Raimil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19:135-50.

El cuestionario EQ-5D es un instrumento genérico con propiedades psicométricas en deterioro cognitivo y ha sido utilizado en personas con demencia en España, y puede usarse tanto en pacientes directamente como con cuidadores, y en fases tanto moderadas como severas de la enfermedad⁽²⁷³⁾.

Consta de una parte descriptiva con 5 dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades diarias, dolor/malestar y ansiedad/depresión, cada una con 3 niveles: sin problemas, con problemas moderados o con problemas severos, y una Escala Visual Analógica (EVA) (figura 6), en la cual la persona marca el valor que considera, en una escala del 0 al 100, indicando la autopercepción de

su salud, siendo 0 el peor estado de salud y 100 el mejor estado de salud imaginable, y que puede ser utilizada como medida cuantitativa de los resultados en salud autopercebida ⁽²⁷⁵⁾.

Los resultados del cuestionario EQ-5D fueron presentados como variaciones del perfil de salud, mostrando las frecuencias encontradas para los diferentes niveles de cada dimensión, mientras que los valores de la escala EVA se muestran como variaciones del valor global⁽²⁷⁶⁾.

Figura 6: EQ-5D. Cuestionario de Salud. Versión en español

Marque con una cruz como esta la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

No tengo problemas para caminar

Tengo algunos problemas para caminar

Tengo que estar en la cama

Cuidado-Personal

No tengo problemas con el cuidado personal

Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo

Soy incapaz de lavarme o vestirme solo

Actividades de Todos los Días (*ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre*)

No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días

Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días

Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días

Dolor/Malestar

No tengo dolor ni malestar

Tengo moderado dolor o malestar

Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

No estoy ansioso/a ni deprimido/a

Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a

Estoy muy ansioso/a o deprimido/a

2

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

Su estado
de salud
hoy

Mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Peor estado
de salud
imaginable

3.4.2 Variables independientes

- 3.4.2.1 Edad: variable cuantitativa continua, definida como número de años de vida cumplidos por el paciente.

- 3.4.2.2 Años desde el diagnóstico: variable cuantitativa continua, definida como número de años transcurridos desde que se le diagnosticó la enfermedad, hasta la fecha.

- 3.4.2.3 Cuidador: variable cualitativa policotómica, definida como la persona que se ocupa de atender las necesidades del paciente en cuanto a cuidado personal, de su salud y responsable de su medicación, en relación tanto al nexo con el paciente como a su formación para tal actividad.

- 3.4.2.4 Sexo: variable cualitativa dicotómica, definida como el género de la persona y se estableció como masculino (M) si el paciente es hombre o femenino (F) si el paciente es mujer.

- 3.4.2.5 Problema de salud: variable definida como situación en la cual el paciente presenta un problema negativo relacionado con su salud. Se determinaron tanto el número de problemas de salud, siendo ésta una variable cuantitativa discreta, como el tipo, dependiendo del sistema del cuerpo afectado, siendo una variable cualitativa policotómica.

A los fines de este estudio, los problemas de salud serán clasificados según la clasificación CIE-10⁽²⁷⁷⁾ (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud). (Tabla 10)

Tabla 10: Clasificación internacional de las enfermedades, CIE-10

1. Enfermedades Infecciosas y parasitarias
2. Neoplasmas
3. Enfermedades de la sangre y del sistema inmunológico
4. Enfermedades endocrinas
5. Desórdenes mentales
6. Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos sensoriales
7. Enfermedades de los sentidos
8. Enfermedades del sistema circulatorio
9. Enfermedades del sistema respiratorio
10. Enfermedades del aparato digestivo
11. Enfermedades de la piel
12. Enfermedades del aparato locomotor
13. Enfermedades del aparato genitourinario
14. Enfermedades de embarazo, parto y puerperio
15. Enfermedades el feto y el recién nacido
16. Enfermedades congénitas, malformaciones y alteraciones cromosómicas
17. Síntomas y observaciones clínicas o de laboratorio anormales no clasificadas en otra parte
18. Lesiones, heridas, intoxicaciones y otros factores externos
19. Otras causas de mortalidad o morbilidad
20. Caídas, golpes y accidentes diversos
21. Efectos secundarios
22. Factores que afectan el estado sanitario

Fuente: Clasificación Internacional de la Enfermedades, ICD-10.
<http://www.ms.gba.gov.ar/EstadodeSalud/cie10/cie10.pdf>

- 3.4.2.6 Medicamentos usados por el paciente: definidos como todos los medicamentos, en su denominación genérica, que estaba tomando el paciente en el momento de hacer el estudio, ya sea prescrito por el médico o no. Se midieron tanto el número total de medicamentos (variable cuantitativa discreta), como el grupo al cual pertenecen, según clasificaciones oficiales (variable cualitativa policotómica).

Los medicamentos usados por el paciente, fueron agrupados según la clasificación ATC⁽²⁶⁴⁾.

- 3.4.2.7 La Intervención farmacéutica, a través del seguimiento farmacoterapéutico, es una variable cualitativa de tipo policotómica, y que consiste en todas las acciones que llevó a cabo el farmacéutico relacionadas con la farmacoterapia, ya sea de educación sanitaria, intervención en la estrategia farmacológica o de derivación a otro profesional de la salud, para evitar o eliminar resultados negativos en salud, derivado del uso de medicamentos, que constituyen la base del seguimiento farmacoterapéutico, y a través de los cuales se pretende lograr los objetivos terapéuticos en ese paciente en particular. Se midieron número y tipo de intervenciones, intervenciones aceptadas y vía de intervención.

Para el reporte de los tipos de intervenciones farmacéuticas en el seguimiento farmacoterapéutico, y para disminuir o prevenir los RNM, se utilizó la clasificación de Sabater y col.⁽¹⁸³⁾, que clasifica las mismas de acuerdo a, sobre qué parámetro recae la intervención. (Tabla 11)

Tabla 11: Clasificación de intervenciones farmacéuticas

Categoría	Intervención	Definición
Intervención sobre cantidad de medicamento	Modifica dosis	Ajuste de cantidad del fármaco que se administra de una vez
	Modificar dosificación	Cambio de la frecuencia y/o duración del tratamiento
	Modificar pauta de administración	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo del día
Intervención sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento	Incorporación de un nuevo medicamento a los que ya usa el paciente
	Retirar un medicamento	Abandono de la administración de un determinado medicamento de los que utiliza el paciente
	Sustituir un medicamento	Reemplazo de algún medicamento de los que utiliza el paciente por otro de composición diferente o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración
Intervención sobre la educación al paciente	Educación en el uso del medicamento (disminuir el incumplimiento involuntario)	Educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento
	Modificar aptitudes respecto al medicamento (disminuir el incumplimiento voluntario)	Refuerzo de la importancia de la adherencia del paciente a su tratamiento
	Educación en medidas no farmacológicas	Educación al paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos
No está clara: se remite al médico para que éste valore la situación del paciente y lleva a cabo la acción más adecuada		

Fuente: Sabater y Col. Tipo de intervenciones farmacéuticas. En: Seguimiento farmacoterapéutico. Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico, 3 ed. Granada: 2007

3.5 PROCEDIMIENTOS EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL

El reclutamiento de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se llevó a cabo contactando a sus cuidadores por vía telefónica, a partir de los datos suministrados por el propio centro de salud.

Al cuidador se le explicaba brevemente la naturaleza del estudio y se le invitaba a participar voluntariamente, y en caso afirmativo se concertaba una cita en el propio centro salud para una entrevista, donde se haría la recolección inicial de los datos, si aceptaban participar en el estudio.

Dado que el estudio no formaba parte de la práctica asistencial de rutina, a cada cuidador que aceptó participar y cumplía con los criterios de inclusión, se le ofreció el consentimiento informado, que firmaron una vez leído y entendido en qué consistiría su participación en el estudio.

La recogida de los datos se hizo utilizando el Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico⁽²²⁴⁾, procedimiento validado y ampliamente utilizado.

Es importante señalar que dadas las características propias de la enfermedad, fue necesaria la participación del cuidador como condición imprescindible, y tanto la oferta del servicio, las entrevistas, la información suministrada sobre el plan de actuación, las intervenciones, los compromisos y para llevar a cabo el seguimiento de las mismas, se hicieron a través del cuidador y no directamente con el paciente⁽²⁷⁸⁾.

En aquellos casos en que las condiciones cognitivas del paciente y su estado de salud lo permitieron, el mismo paciente intervino, siempre en presencia de su cuidador, quien confirmaba sus respuestas.

La intervención en educación sanitaria y las recomendaciones no farmacológicas, se realizaron desde la primera entrevista, y en cada uno de los contactos, y las recomendaciones relacionadas con posibles o manifiestos RNM se realizaron a partir del primero contacto telefónico. El seguimiento y evaluación de los resultados se hicieron a los 2, 4 y 6 meses, igualmente vía telefónica.

En cada contacto se revisaba cualquier cambio en el tratamiento y en los casos que así lo requerían se elaboraba un nuevo estado de situación, revisando así todas las variables que pudieran influir en los resultados,

Se analizaron los datos y se determinaron posibles resultados negativos asociados a la medicación, tomando en cuenta criterios de necesidad, efectividad y seguridad, y se elaboró un plan para ese paciente en particular, estableciendo objetivos terapéuticos específicos para prevenir o resolver dicho problema de salud, describiendo las intervenciones que se llevarían a cabo para abordar tales problemas, haciendo hincapié en los beneficios que para la salud del paciente tendría seguir las recomendaciones y acciones propuestas.

Previamente se acordó con el conjunto de médicos del centro de salud, una vez aprobado el proyecto, que cualquier sugerencia de cambio de tratamiento debería contar con la autorización del médico tratante de dicho paciente.

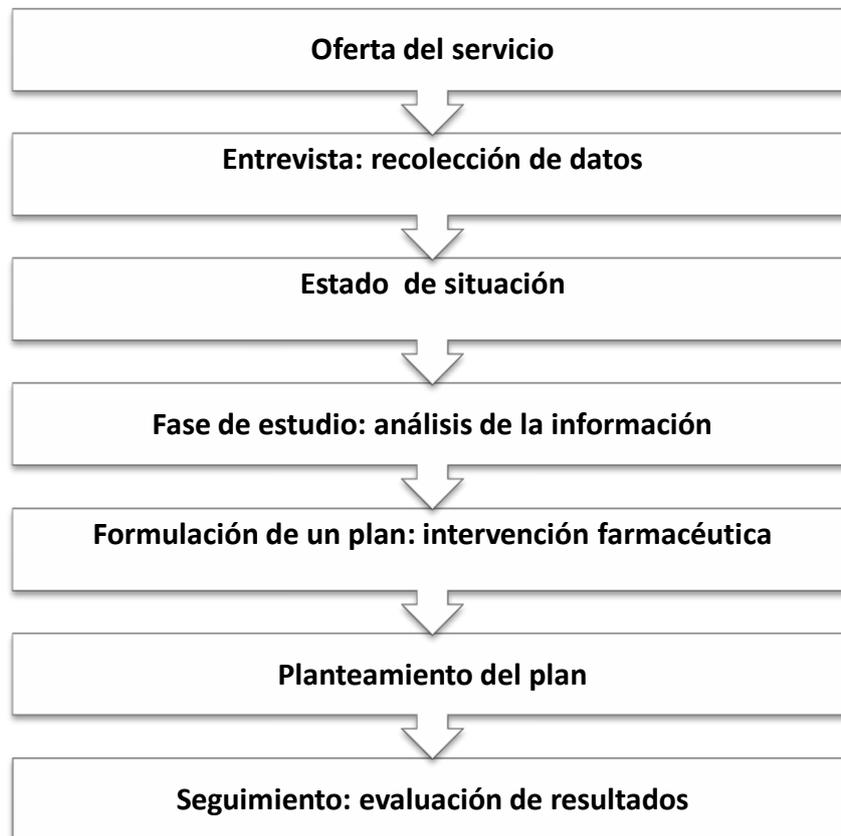
Una vez hechas las recomendaciones, se llevó a cabo el seguimiento del paciente, para monitorizar los resultados y evaluar los progresos del mismo, contactando por vía telefónica con el cuidador aproximadamente cada 2 meses por 6, para control y evaluación de los resultados.

3.6 RECOGIDA DE LOS DATOS

La información de la historia farmacoterapéutica fue recogida en instrumentos de recolección de datos, validados y ampliamente utilizados, propio del Método Dáder® para seguimiento farmacoterapéutico (Anexo 1), y fue ordenada en un documento tipo cuestionario estructurado, denominado “estado de situación” (Anexo 2), el cual permite visualizar los datos recogidos para favorecer y sistematizar el proceso de seguimiento farmacoterapéutico⁽²²⁶⁾.

Siguiendo con la metodología Dáder, en la primera entrevista se obtuvieron datos personales socioeconómicos y problemas de salud del paciente al igual que revisión y registro de todos los medicamentos que usaba en ese momento, y se aplicaron los test de adherencia y calidad de vida relacionada con la salud. (Figura 7)

Figura 7: Esquema básico para llevar a la práctica el Seguimiento Farmacoterapéutico



Fuente: Foro De Atención Farmacéutica. Documento De Consenso. 2008

En los contactos sucesivos, además de la información del plan y establecimiento de compromisos, se monitorizaron los resultados de las intervenciones, se revisó el cumplimiento del plan de acción, estado de salud del paciente, posibles incidencias, estado del logro de los objetivos terapéuticos planteados y elaboración de nuevos estados de situación en aquellos casos que así lo requirieron. Los cuestionarios de adherencia y calidad de vida se pasaron a los pacientes en la entrevista inicial, a los 3 y a los 6 meses.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y TAMAÑO MUESTRAL

3.7.1 Análisis estadístico de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables recogidas. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, mínimo, máximo, mediana y cuartiles). Para las cualitativas, se determinaron frecuencias absolutas y relativas (n y %). Para comparar la normalidad de las variables se utilizó en test de Shapiro-Wilks. Se realizaron las representaciones gráficas correspondientes.

Para analizar las variables que se relacionaban con el número de RNM se utilizó el test t de Student o ANOVA para muestras independientes en el caso de las variables numéricas y Chi-cuadrado de Pearson o Fisher para las cualitativas. En los casos en los que no se cumplió la hipótesis de normalidad, y el tamaño de muestra en cada grupo fue inferior a 20, se aplicó el test de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis cuando el número de grupos fue mayor de 2. El mismo análisis se realizó para contrastar las variables relacionadas con la adherencia al tratamiento (test Morisky-Green) y el grado de conocimiento sobre la enfermedad (test de Batalla).

Para estudiar las diferencias en las variables resultado (adherencia, conocimiento y calidad de vida) antes y después de la intervención, se utilizó un modelo lineal general de medidas repetidas, considerando como factor intra-sujetos el tiempo y como factor inter-sujetos los grupos formados por las

variables de interés estratificado según los valores de la mediana, número de RNM $< o >3$, número de RNM resueltos, número de intervenciones $< o >4$ y número de intervenciones aceptadas).

Para todos los análisis se considerará significativo un valor $p < 0.05$. El software estadístico utilizado fue el SPSS v. 19.0

3.7.2 Tamaño muestral

Partiendo de datos previos referidos en la bibliografía, según Baquero et al 2009, nuestros pacientes tienen una calidad de vida (CVRS) de 53.5% (basándonos en los resultados del cuestionario EQ-5D). Se estimó que tras la intervención, la CVRS aumentaría al menos en el 50%, alcanzando al menos el 80.2%.

Basándonos en esta información, para conseguir una potencia del 80,0% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: p_1 = p_2$ mediante una prueba de McNemar para dos muestras relacionadas, y teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, será necesario incluir 53 pacientes en el estudio. A esta cantidad se añadió un 10% por posibles pérdidas, por lo que se incluyeron un total de al menos 58 pacientes.

3.8 APECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio fue a probado por la Comisión de Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario de Granada, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía,

para ser desarrollado en centros de salud del Distrito Sanitario de Granada, previo cumplimiento de los requisitos de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio, del investigador, de los medios disponibles, el consentimiento informado y criterios de confidencialidad y protección de los datos, según las leyes. (Anexo 3).

El proyecto del presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Virgen de las Nieves, previo cumplimiento de todos los requisitos de ley. (Anexo 4)

Todos los sujetos participantes, fueron informados por el investigador responsable sobre la naturaleza del estudio, sus objetivos y su forma de participación, que la misma era voluntaria y que podían retirarse en cualquier momento que así lo decidieran, y una vez aceptado participar, firmaron el consentimiento informado, previa lectura del mismo. (Anexo 5)

3.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

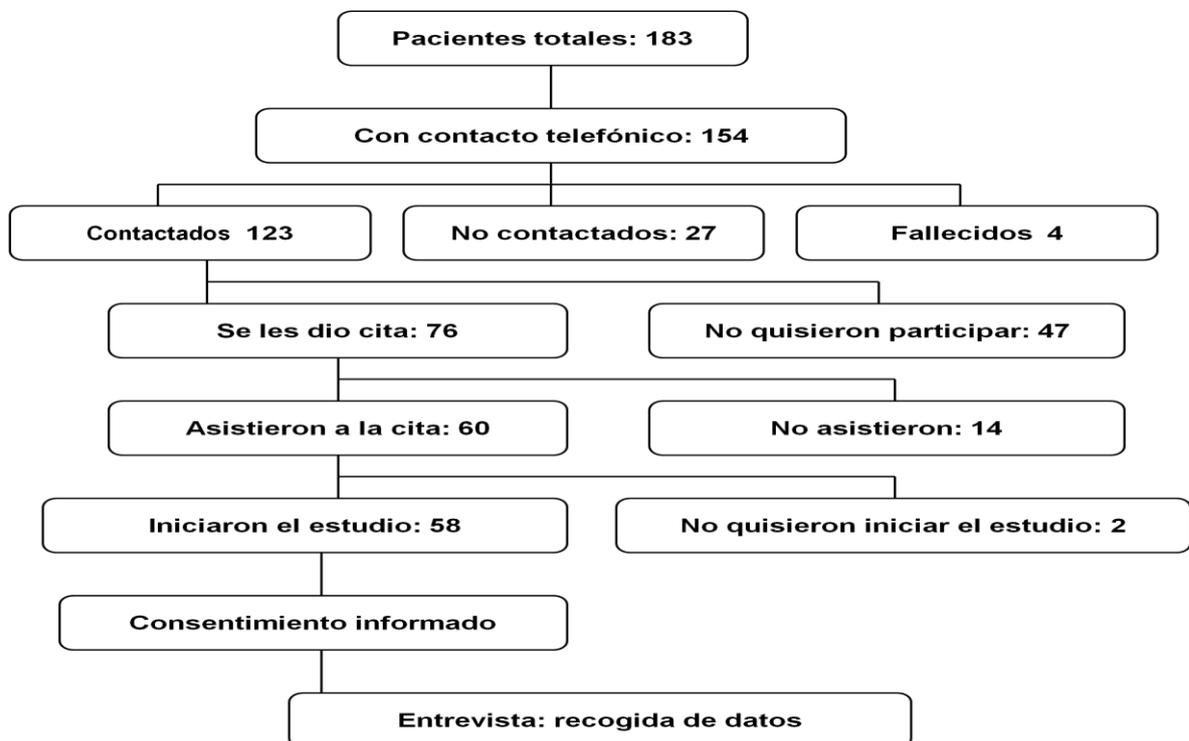
Las dificultades en utilizar a los cuidadores como informantes fiables, y que ha sido reseñada por otros autores⁽²⁷⁰⁾. es que los mismos pueden no concordar con los pacientes en cuanto a la percepción de la enfermedad en sus evaluaciones, perdiéndose probablemente aspectos subjetivos que solo el paciente pudiera dar, ocasionando este hecho un sesgo de información. Sin embargo dadas las características propias de la enfermedad, era la forma más idónea de obtener la información.

4. RESULTADOS

4.1 DESARROLLO DE LA MUESTRA

De 183 pacientes que cumplieron los criterios temporales y geográficos y los criterios de inclusión, iniciaron el estudio 58, todos ellos aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. (Figura 8)

Figura 8: Esquema de desarrollo de la muestra



Datos propios.

4.2 DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA

Iniciaron el estudio 58 pacientes, de los cuales 4 fallecieron antes de finalizar el seguimiento, 2 no pudieron ser contactados y 1 no continuó por voluntad propia, por lo que culminaron el estudio 51 pacientes, con una pérdida de unidades muestrales durante el estudio equivalente al 12% con respecto al total de la muestra inicial y de 3,7% en relación al tamaño de muestra mínimo calculado (53).

El 63% de los pacientes fueron mujeres y la edad promedio fue de 81 años \pm 6,3. En la mayoría de los casos (63,8%) el cuidador era un familiar diferente al cónyuge, generalmente hijo, solo un 34% asistía a centros de día donde recibían estimulación cognitiva y en la mayoría de los casos (43,1%), el paciente no asistía casi nunca personalmente al médico.

El 44,82% tenía algún antecedente familiar de enfermedades del sistema nervioso central (código G del CIE-10) como Alzheimer, Parkinson, o de desórdenes mentales (código F del CIE-10) como depresión, psicosis; y el 67,24% de ellos se había sometido al menos a 1 intervención quirúrgica con anestesia general.

El tiempo que tenían desde el diagnóstico varió de 6 meses a 20 años, presentaron un promedio de 4,6 problemas de salud por paciente y con una media de de 6,8 medicamentos diferentes por paciente. Las características tanto sociodemográficas como clínicas se resumen en las tablas 12 y 13:

Tabla 12: Descripción de las características sociodemográficas de la muestra

		%
Género	H	36,2
	M	63,8
Tipo de cuidador	Cónyuge	36,2
	Otro familiar	60,4
	Cuidador no familia	3,4
Estimulación cognitiva en centros de día	Si	34,5
	No	65,5
Frecuencia de visitas al médico	Nunca	41,4
	Casi nunca	43,1
	Algunas veces	12,0
	Muchas	3,4
Antecedentes familiares de enfermedades del SNC o DM	Si	44,82
	No	55,18
Intervenciones quirúrgicas	Si	67,24
	No	32,76

SNC= Sistema Nervioso Central

DM=Desórdenes Mentales

Datos propios

Tabla 13: Descripción de las características clínicas de la muestra

	Valor mínimo	Valor máximo	Media	DT
Edad	63	92	81,2	6,3
Años con diagnóstico	0,5	20	5,7	3,9
Nº problemas de salud/paciente	01	09	4,6	1,7
Nº medicamentos/paciente	02	13	6,8	2,9

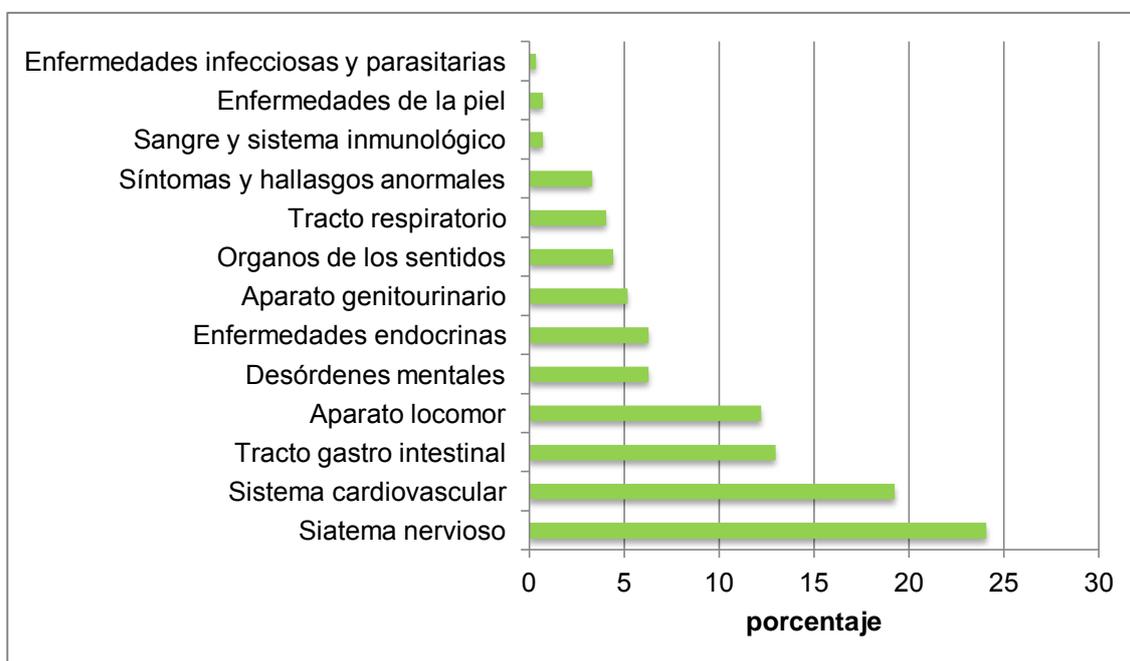
Datos propios

En el 22,4% de los casos los cuidadores indicaron que los síntomas se agravaron o tuvieron un cambio evidente después de un suceso en particular en la vida del paciente, y las causas reportadas fueron la muerte del cónyuge o de un hijo, un ictus, intervenciones quirúrgicas o traumatismos y la jubilación temprana, según sus cuidadores, de sus actividades laborales. (tabla 14)

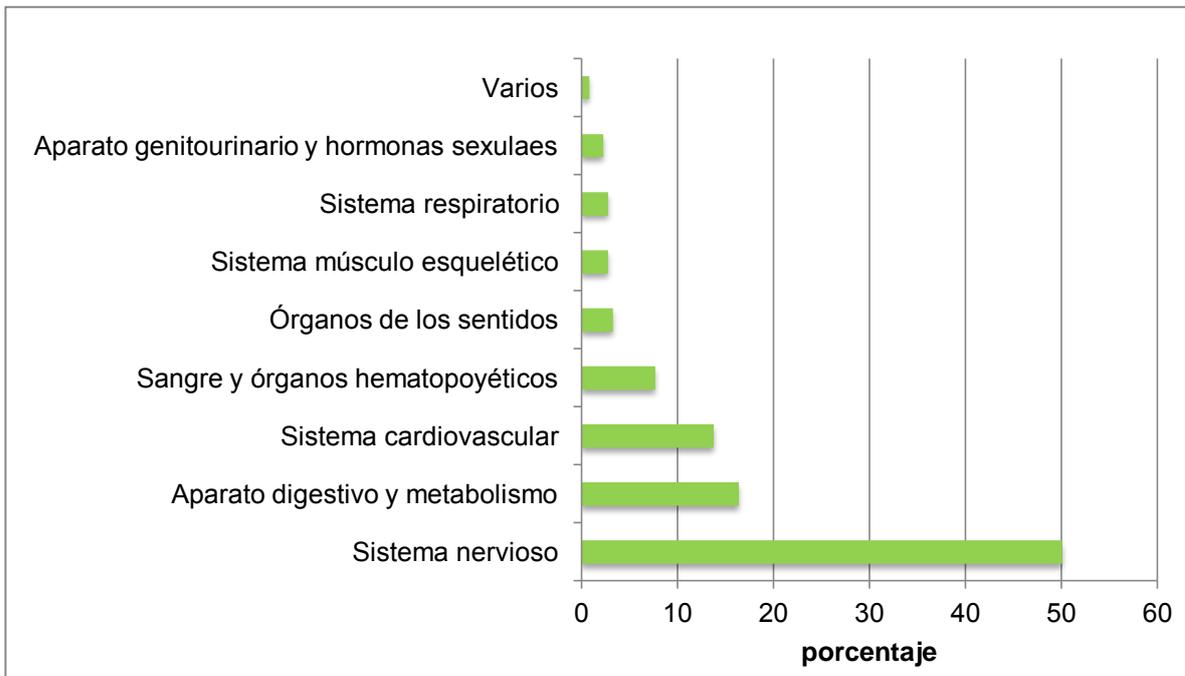
Tabla 14: Tipo de desencadenantes de los síntomas

Tipo de desencadenante	%
Muerte de cónyuge o hijo	46,15
Jubilación de sus actividades laborales	15,38
Ictus, traumatismos, operaciones quirúrgicas	38,46

Los principales problemas de salud presentados fueron del sistema nervioso central, seguidos por sistema cardiovascular, y del sistema digestivo y aparato locomotor, estos dos últimos en casi igual proporción. (figura 9)

Figura 9: Problemas de salud presentados por los pacientes según clasificación CIE-10 (%)

La categoría de medicamentos más utilizada en los pacientes fueron aquellos que actúan en el sistema nervioso central con más de un 50%, seguidos por aparato digestivo y metabolismo y sistema cardiovascular con un 16,4% y 13,4% respectivamente. (figura 10)

Figura 10: Categorías de medicamentos utilizados, según clasificación ATC (%)

En el arsenal terapéutico los medicamentos con indicación oficial para la enfermedad de Alzheimer, se presentan en diferentes formas farmacéuticas, sólidas como cápsulas, comprimidos, tabletas bucodispersables, líquidas y transdermales en parches.

Estos medicamentos y sus presentaciones, comercializados actualmente en el mercado español, se muestran en la tabla 15:

Tabla 15: Medicamentos con indicación para la enfermedad de Alzheimer

Principio activo	Nombre Comercial	Forma farmacéutica	Concentración
Donepezilo	Aricept® (Pfizer)	Comprimidos recubiertos	5mg, 10mg
	Aricept® flas (Pfizer)	Comprimidos bucodispersables	5mg, 10mg
Rivastigmina	Exelon® (Novartis)	Cápsulas	1,5mg , 3mg. 4,5mg, 6mg
		Parches	4,6mg, 9,5mg
		Solución	2mg/ml
	Prometas® (Esteve)	Cápsulas	1,5mg , 3mg. 4,5mg, 6mg
		Parches	4,6mg, 9,5mg
Galantamina	Reminyl® (Janssen-Cilag)	Cápsulas de liberación controlada	8mg, 16mg, 24mg
		Solución	4mg/ml
Memantina	Axura® (Andrómaco)	Comprimidos	10mg
		Gotas	10mg/g
	Ebixa® (Lundbeck España)	Comprimidos	10mg
		Gotas	10mg/g

Fuente: Centro de Información de medicamentos. AEMPS.

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

De los 4 principios activos, el más prescrito a los pacientes fue la memantina con un 34,7%, seguido de donepezilo en un 32% y en menor proporción la rivastigmina y la galantina. Las formas farmacéuticas más utilizadas en todos los casos son las formas sólidas cápsulas y tabletas, como se muestra en las figuras 11 y la tabla 16

Figura 11: Frecuencia de uso de los diferentes medicamentos indicados para la enfermedad de Alzheimer

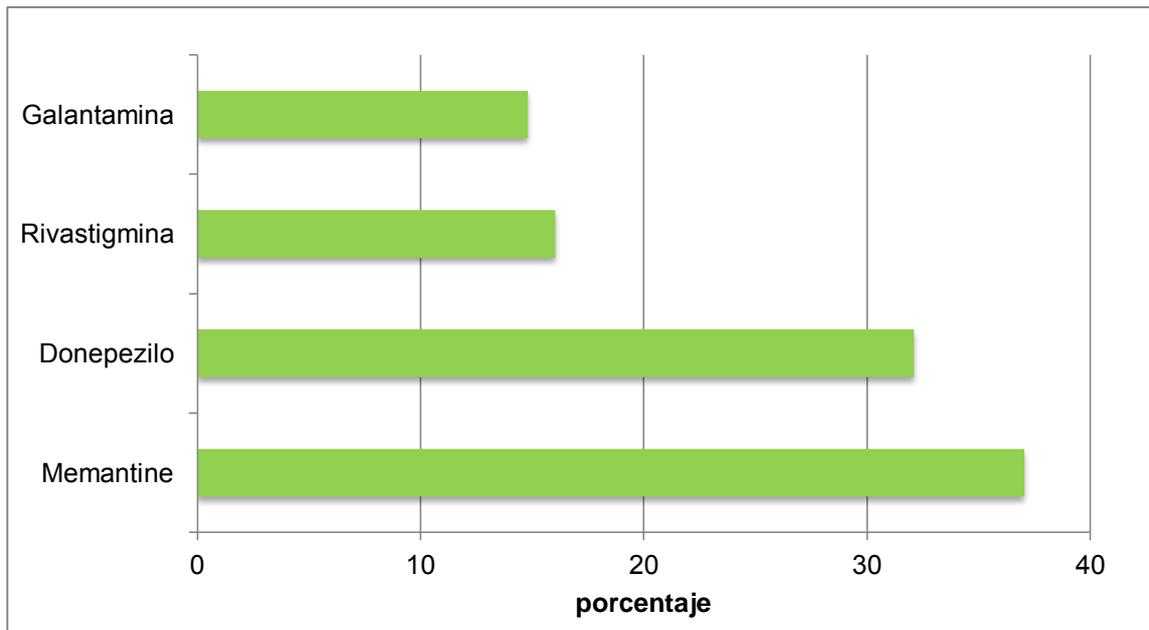


Tabla 16: Porcentaje de formas farmacéuticas de los medicamentos para el Alzheimer

Forma farmacéutica	%
Sólida: cápsula, comprimido	79,0
Tabletas bucodispersables	7,4
Solución	6,2
Parches transdérmicos	7,4

4.3 Resultados que dan respuesta al primer objetivo específico:

RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN

4.3.1 Descripción de los RNM:

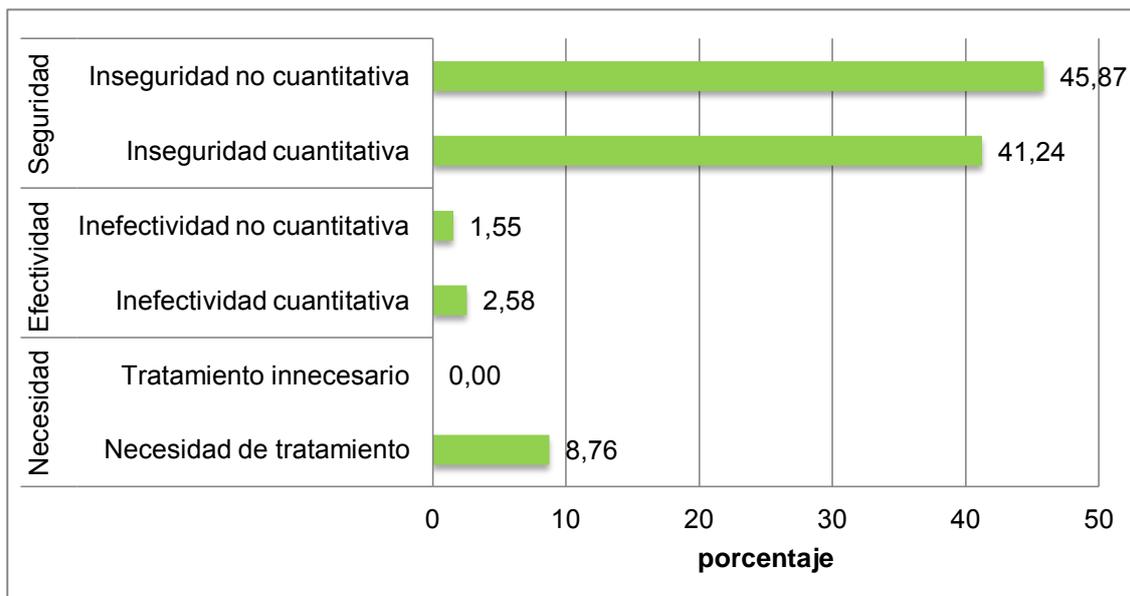
De los 51 pacientes que concluyeron el estudio, el 93% presentó algún RNM con un promedio de RNM por paciente de 3.31 ± 2.41 . El total de RNM presentados fue de 169 de los cuales 72 (42,6%) estaban manifiestos (RNMm) y 97 (57,4%) eran potenciales (RNMp), según se muestra en la tabla 17.

Tabla 17: Distribución de RNM manifiestos y potenciales

	N	%	Media	DT	Min	Max
RNM totales	169	93,0	3,31	2,41	1	11
RNMm	72	42,6	1,41	1,37	0	8
RNMp	97	57,4	1,90	2,13	0	9

Datos propios

El 87% del total de los RNM encontrados fueron de inseguridad (figura 12), y la distribución según tipo de RNM indicó que en promedio cada paciente presenta una media de 1,38RNM de inseguridad cuantitativa y 1,65 RNM de inseguridad no cuantitativa, según muestra la tabla 18:

Figura 12: Distribución porcentual de RNM por categoría y por tipo**Tabla 18:** Distribución de RNM por tipo

	N	%	Min	Max	Media	DT
RNM 1	14	8,28%	0	3	0,27	0,77
RNM 2	0	0,00%	0	0	0,00	0,00
RNM 3	6	3,55%	0	2	0,11	0,35
RNM 4	2	1,18%	0	1	0,03	0,23
RNM 5	63	37,28%	0	6	1,24	1,38
RNM 6	84	49,70%	0	8	1,65	2,06

Datos propios

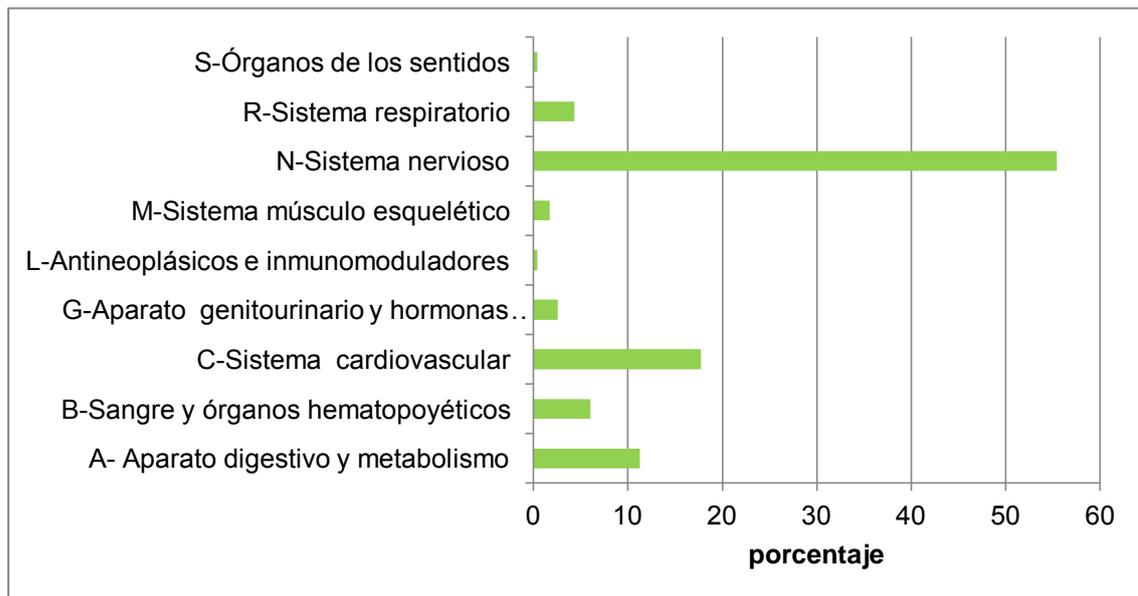
RNM 1: necesidad de tratamiento; RNM 2: tratamiento innecesario; RNM 3: inefectividad cuantitativa; RNM 4: inefectividad no cuantitativa; RNM 5: inseguridad cuantitativa; RNM 6: inseguridad no cuantitativa

El número de medicamentos implicados en los RNM que presentaron los 49 pacientes con algún RNM, fue de 209, siendo el promedio por paciente es de 4,27 medicamentos implicados en las RNM encontradas.

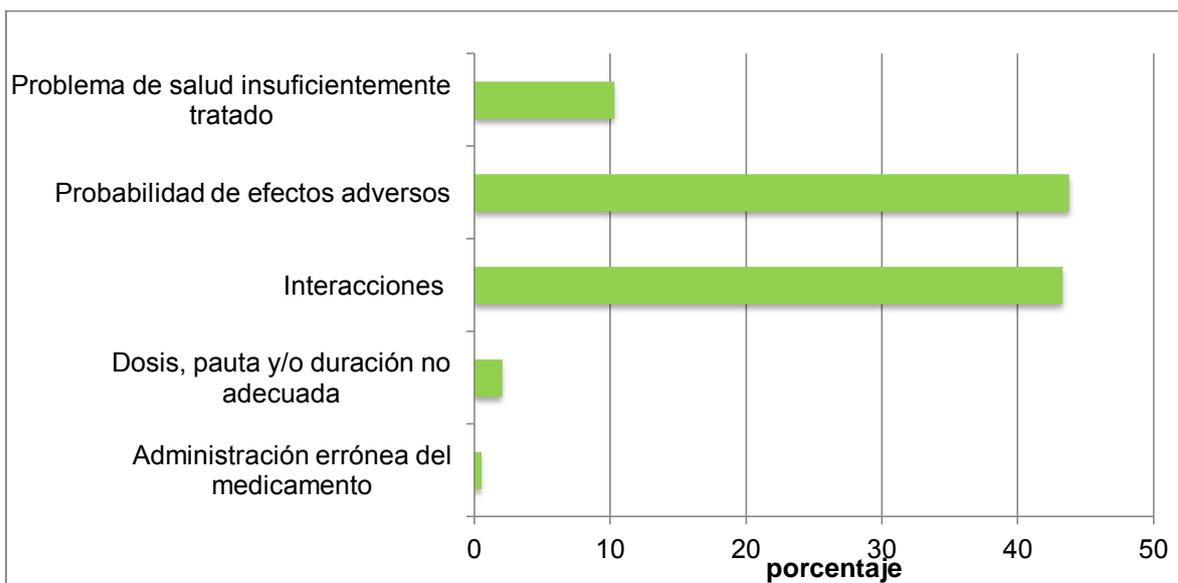
De acuerdo a la clasificación ATC, los grupos implicados con mayor frecuencia fueron el grupo N-Sistema Nervioso con un 55,41%, el C-Sistema

Cardiovascular con 17,75% y el A-Aparato digestivo y metabolismo con 11,26%, según se observa en la figura 13:

Figura 13: Distribución porcentual de categorías ATC de los medicamentos implicados en los RNM

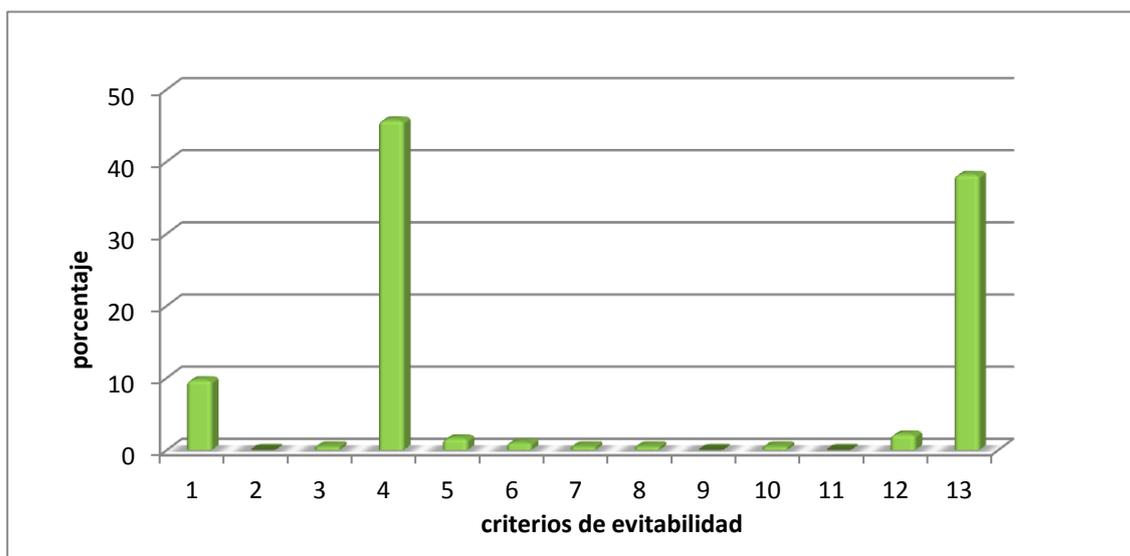


Las principales causas (PRM) de los RNM, fueron: posibilidad de efectos adversos a la medicación e interacciones medicamentosas, casi en igual proporción (43,81% y 43,3% respectivamente) como se muestra en la figura 14:

Figura 14: Causas de los RNM (PRM)

Del total de causas de los RNM manifiestos, el 95,88% pudieron ser evitables, cumpliendo con al menos uno de los 13 criterios para ello, según Baena y col⁽²⁶⁵⁾.

Ese 95,88% de RNM evitables, cumplen principalmente que: “el problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una interacción medicamentosa (Nº 4)” y que “el problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de no tomar tratamiento profiláctico para una reacción adversa, cumpliendo criterios para recibirla” (Nº 13), con un porcentaje de 45,7% y 38,17% respectivamente. Figura 15:

Figura 15: Porcentaje de criterios de evitabilidad de los RNM presentes

4.3.2 Relación de los RNM con las diferentes variables:

De acuerdo al sexo, el promedio de RNM para los hombres es de $3.06 \pm 1,67$, frente a $3,44 \pm 2,72$ de las mujeres. Las diferencias no son estadísticamente significativas (test t de Student, $p=0,599$), comprobado también con el test no paramétrico de Mann-Whitney, siendo la relación la misma ($p=0,960$). Tabla 19:

Tabla 19: Variaciones del N° RNM con respecto al sexo de los pacientes

	Sexo	N	Media	DT	
N° RNM	Hombre	17	3,0588	1,67	p=0,599
	Mujer	34	3,4412	2,72	

Datos propios
Test T de student

Para determinar las correlaciones y como influyen las diferentes variables en el número de RNM por paciente, se categorizaron los valores de RNM menores o iguales (\leq) a 3RNM y valores mayores ($>$) a 3RNM, tomando en cuenta que la mediana o posición central del número de RNM es 3, por lo que el conjunto de

datos menores o iguales que 3RNM representa el 50% de los mismos, y los que sean mayores de 3, representan el otro 50%.

Al relacionar las variables cualitativas (tabla 20) y cuantitativas (tabla 21) con el número de RNM, se encontró relación con el número de problemas de salud ($p=0,014$) y el número de medicamentos utilizados por el paciente ($p<0,001$).

Tabla 20: Correlaciones de las variables cualitativas con el N° de RNM

		≤3RNM	>3RNM	p
Sexo	H	71,4%	28,6%	0,670
	M	62,2%	37,8%	
Tipo de Cuidador	Cónyuge/pareja	73,7%	26,3%	0.257
	Otro cuidador	57,1%	42,9%	
Frecuencia de visita al Médico	Nunca	61,9%	38,1%	0.952
	Muy poco	65,2%	34,8%	
	Varias/muchas	60,0%	40,0%	
Estimulación Cognitiva	Si	70,6%	29,4%	0,629
	No	59,5%	40,5%	

Datos propios

Test Chi-cuadrado

Tabla 21: Correlaciones de las variables cuantitativas con el N° de RNM

	N° RNM	Media	DT	p
Edad del paciente	≤3	81,32	6,09	0,605
	>3	80,4	6,63	
Años con diagnóstico	≤3	5,61	3,72	0,977
	>3	5,65	4,39	
N° problemas de salud	≤3	4,29	1,54	0,014
	>3	5,45	1,73	
N° medicamentos usados	≤3	5,60	2,26	<0,001
	>3	8,90	2,67	
N° medicamentos usados para EA	≤3	1,42	0,50	0,607
	>3	1,35	0,49	
Años con el tratamiento para EA	≤3	5,07	3,41	0,201
	>3	3,95	2,58	
% Adherencia (test Morisky)	≤3	86,84	19,91	0,911
	>3	86,25	17,15	
% Conocimiento de la enfermedad (test Batalla)	≤3	85,94	21,42	0,482
	>3	89,98	19,09	
CVRS (EVA del EQ-5D)	≤3	52,63	22,62	0,054
	>3	41,00	18,60	

EA=Enfermedad de Alzheimer

CVRS=calidad de vida relacionada con la salud

EVA del EQ-5D= escala visual analógica del test EQ-5D

Datos propios

Test T student

De los 72 RNMM encontrados, el 62,5% fueron resueltos tras la intervención farmacéutica, con un promedio de RNMM resuelto por paciente de $0,88 \pm 1,01$, mientras que los RNMP, el 98,9% se controlaron evitándose que presentaran manifestaciones durante el período de estudio, según se muestra en la tabla 22

Tabla 22: Distribución de RNM resueltos/controlados, en la muestra

	N(%)	Media±DT	Min-Max	RNM resueltos/controlados	RNM no resueltos/controlados
RNMM	72(42,6%)	1,41±1,37	0-8	45(62,5%)	27(37,5%)
RNMP	97(57,4%)	1,90±2,13	0-9	96(98,9%)	1(1,1%)

Datos propios

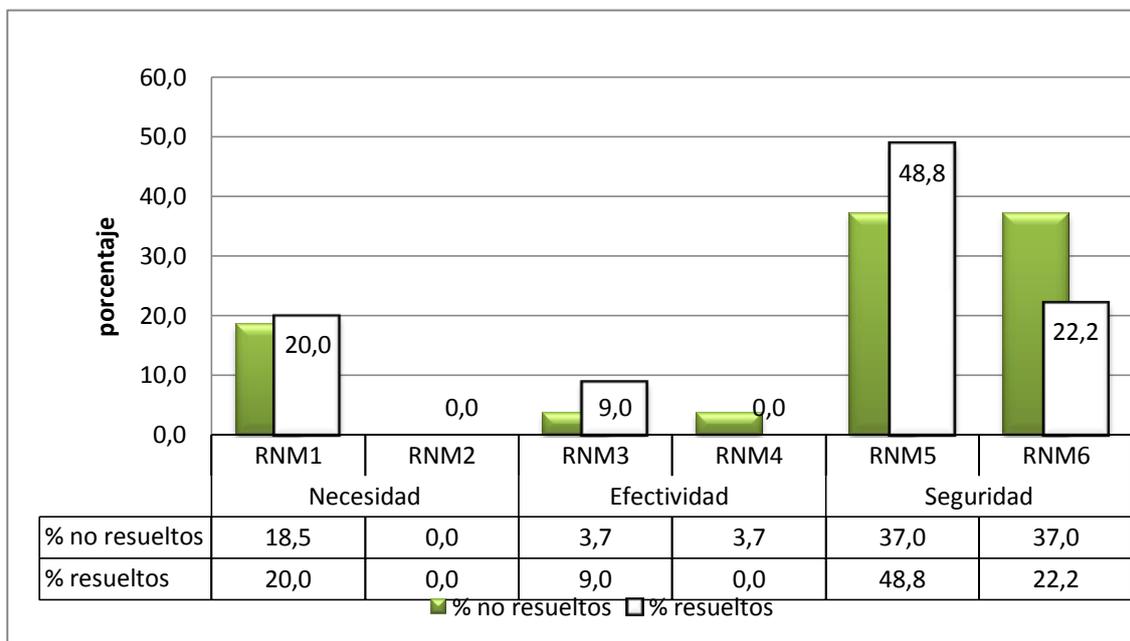
N=169

RNMM= RNM manifiestos

RNMP= RNM potenciales

Los RNMM resueltos fueron, en el 71% de los casos de inseguridad principalmente cuantitativa (48,8%), y los no resueltos igualmente presentaron la misma relación. Figura 16:

Figura 16: Distribución porcentual de RNM manifiestos resueltos y no resueltos, por tipo y categoría



Datos propios

RNM 1: necesidad de tratamiento; RNM 2: tratamiento innecesario; RNM 3: ineffectividad cuantitativa; RNM 4: ineffectividad no cuantitativa; RNM 5: inseguridad cuantitativa; RNM 6: inseguridad no cuantitativa

En cuanto a los RNMP o riesgo de presentar un problema de salud debido a un problema con la medicación, que no estaba manifiesto, durante el seguimiento, la mayoría (98,9%) permaneció sin manifestar el problema. La distribución por tipo de los RNM p que permanecieron controlados sin síntomas indican que el 71% fueron de inseguridad, principalmente de inseguridad no cuantitativa con un 68,75% en relación a un 30,21% de inseguridad cuantitativa, y se muestran en la tabla 23:

Tabla 23: Distribución porcentual de RNM potenciales resueltos y no resueltos por tipo

%	RNM1	RNM2	RNM3	RNM4	RNM5	RNM6
RNMp controlados	0	0	1,04	0	30,21	68,75
RNMp no controlados	0	0	0	0	1,04	0

Datos propios

RNM 1: necesidad de tratamiento; RNM 2: tratamiento innecesario; RNM 3: ineffectividad cuantitativa; RNM 4: ineffectividad no cuantitativa; RNM 5: inseguridad cuantitativa; RNM 6: inseguridad no cuantitativa

4.4 Resultados que dan respuesta al segundo objetivo específico:

INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS

Durante el seguimiento, se llevaron a cabo un total de 221 intervenciones farmacéuticas, haciendo un promedio de $4,33 \pm 2,27$ intervenciones por paciente, con un mínimo de 1 y un máximo de 10. La clasificación, según la categoría se muestra en la tabla 24:

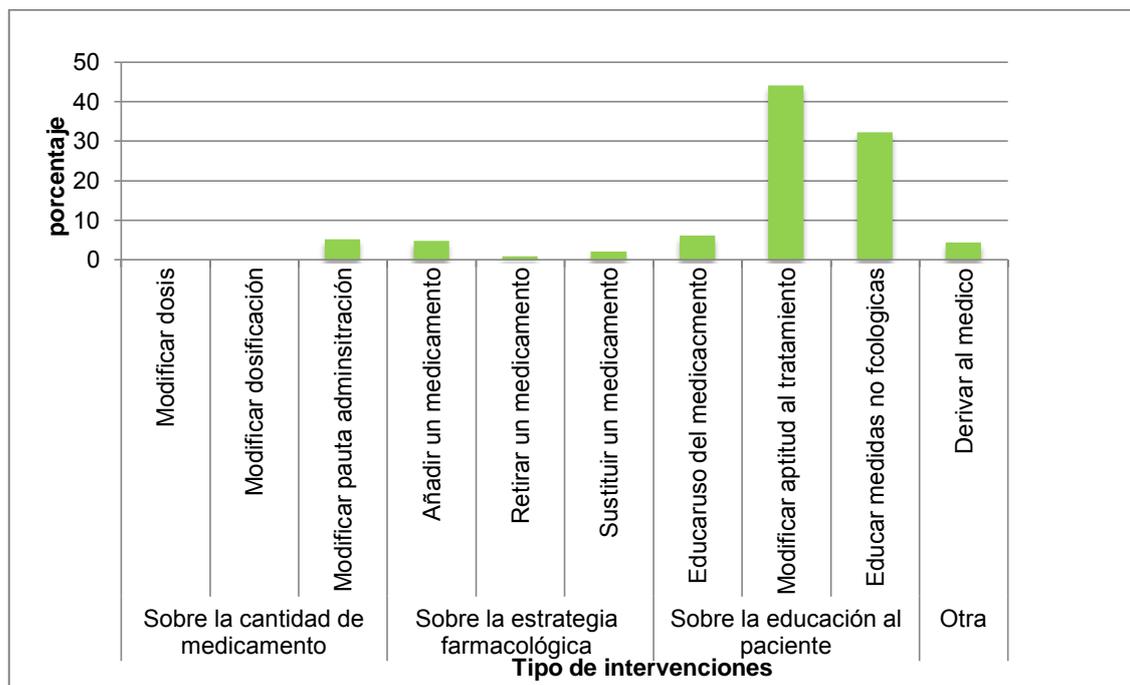
Tabla 24: Distribución de las intervenciones farmacéuticas por categoría

Categoría de intervención	N	%	Media	DT	Max-min
Sobre la cantidad de medicamento	12	5,43	0,24	0,55	0-2
Sobre la estrategia farmacológica	16	7,24	0,31	0,58	0-2
Sobre la educación al paciente	186	84,16	3,65	1,97	0-8
Otros (Derivar al médico)	7	3,16	0,14	0,45	0-2

Datos propios

La educación al paciente constituye el 84,2% del total de todas las intervenciones, principalmente la educación sobre medidas no farmacológicas con un 54% y sobre modificaciones de la actitud frente al tratamiento con un 21%, como muestra la figura 17:

Figura 17: Distribución de las intervenciones farmacéuticas por categoría y por tipo



De las 221 intervenciones fueron aceptadas el 96,83%, con un promedio de intervención aceptada por paciente de $4,19 \pm 2,28$. La categoría de intervenciones mayormente aceptada fue la “educación al paciente” con un 85,51% (tabla 25) y por tipo, la educación en cuanto a medidas no farmacológicas fueron aceptadas en un 56,07%, seguidos de educación para modificar actitud sobre el tratamiento y educación sobre el uso correcto de los medicamentos, con un 21,96% y 7,48%, respectivamente (figura 17).

De las intervenciones no aceptadas por el paciente el 28,57% eran relativas a derivaciones al médico para que hiciera cambios en la medicación (tabla

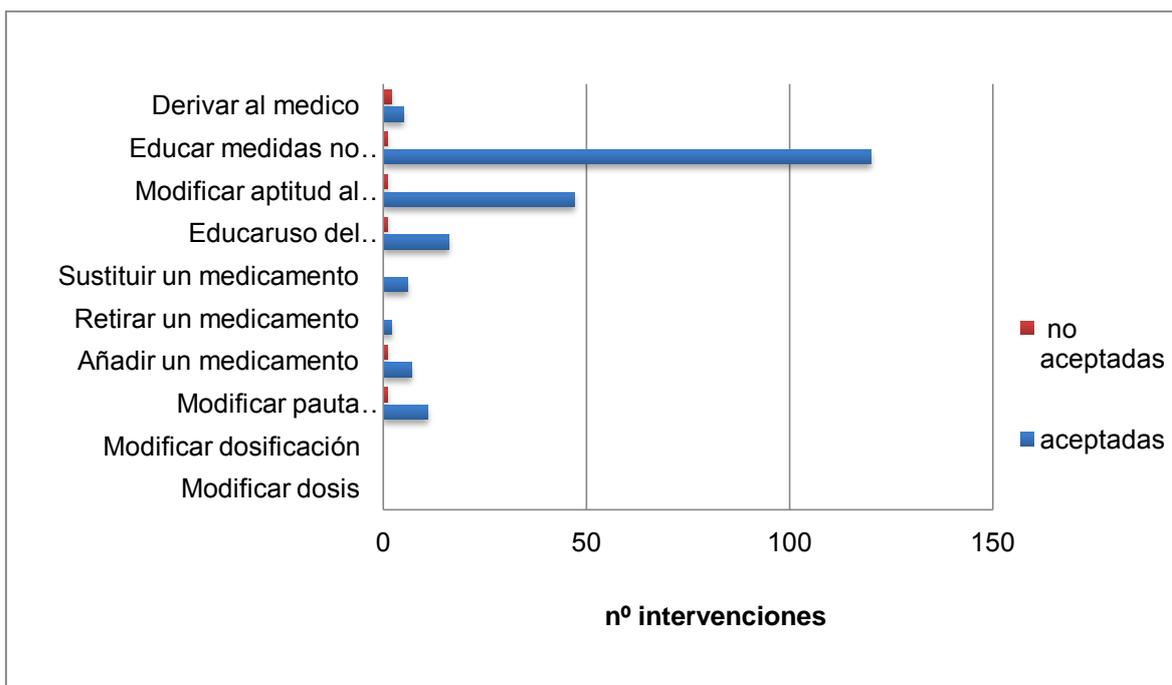
25), y aquellas “sobre la educación al paciente”, tanto en medidas no farmacológicas, como en uso correcto de medicamentos y modificación de aptitud ante el tratamiento, con un 14,29% en cada caso. (Figura 18)

Tabla 25: Distribución de las intervenciones aceptadas y no aceptadas según su categoría

	N	CAT I	CAT II	CAT III	CAT IV
Aceptadas	214	11(5,14%)	15(7,01%)	183(85,51%)	5(2,33%)
No aceptadas	7	1(14,28%)	1(14,28%)	3(42,85%)	2(28,85%)

CAT I= Sobre cantidad de medicamento; CAT II= Sobre estrategia farmacológica; CAT III= Sobre educación paciente; CAT IV=Derivar al médico

Figura 18: Distribución del número de intervenciones farmacéuticas aceptadas y no aceptadas, por tipo



4.5 Resultados que dan respuesta al tercer objetivo específico:

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, es el cuidador y no el propio paciente, quien se encarga del control de su medicación, hecho que hay que tomar en cuenta al evaluar adherencia al tratamiento. Por los tanto en este caso en lugar de referirnos al términos de “adherencia” que implica compromiso del propio paciente que se responsabiliza por el auto-cuidado de su salud, hablaremos de “cumplimiento terapéutico”, al ser otra persona diferente al enfermo quien “cumple” con las indicaciones médicas y con las pautas de tratamiento.

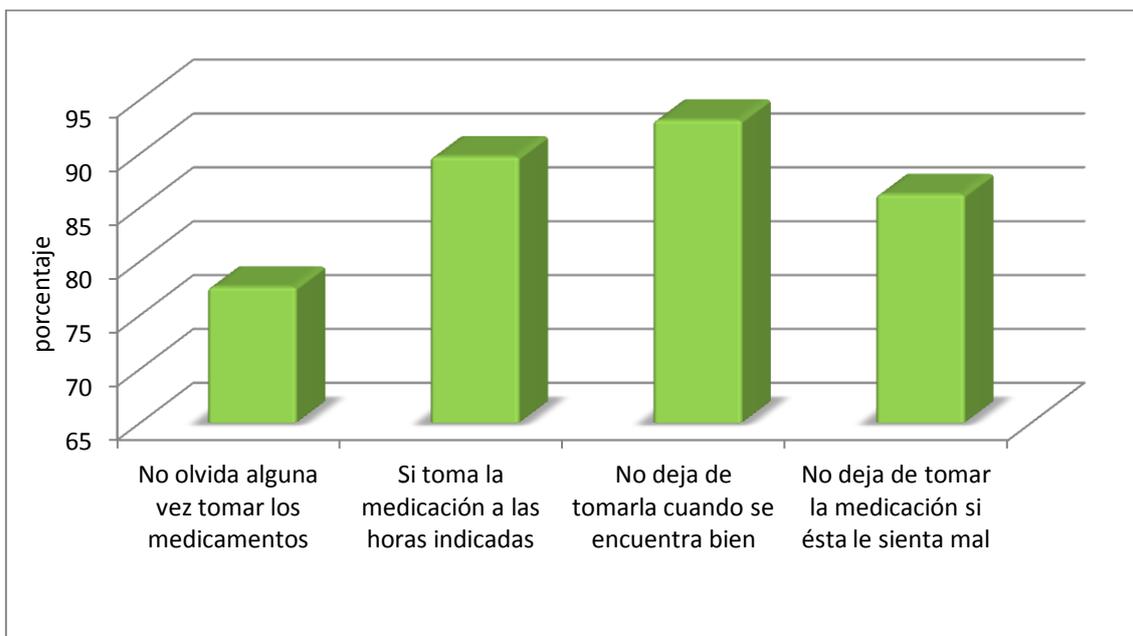
De igual forma, siendo el cuidador del paciente el “informante fiable” al realizar los test de conocimiento de la enfermedad, ésta se refiere al conocimiento que posee el cuidador sobre ella y no el del propio paciente.

4.5.1 Valores iniciales de cumplimiento terapéutico y conocimiento de la enfermedad

Al determinar cumplimiento terapéutico a través del test de Morisky-Green se encontró inicialmente un porcentaje de del $86.6\% \pm 18,85$.

El 77,6% no se olvidan de tomar la medicación para la enfermedad, el 89% la toma a las horas indicadas, el 93% no dejan de tomarla si se encuentran bien y el 86,2% no deja de tomar la medicación si nota que le sienta mal. (Figura 19).

Figura 19: Porcentaje de respuestas al test de cumplimiento terapéutico de Morisky-Green



Se relacionaron distintas variables cuantitativas y cualitativas que pudieran influir en el cumplimiento terapéutico, no encontrándose relación en ninguno de los casos. Los resultados se muestran en las tablas 26 y 27. La categorización de las variables cuantitativas, se hizo en cada caso, a mayor o menor del valor de la mediana.

Tabla 26: Relación de las diferentes variables cuantitativas con el porcentaje de cumplimiento terapéutico (test de Morisky-Green)

		Media (%)	DT	p
Edad	<82	83,92	21,74	0,338
	≥82	89,16	15,65	
Nº de medicamentos	<7	86,60	22,02	0,991
	≥7	86,66	15,72	
Nº de problemas de salud	<4	92,85	11,72	0,158
	≥4	84,65	20,32	
Años con el diagnóstico EA	<5	83,33	24,07	0,266
	≥5	88,97	14,02	
Nº RNM encontrados	<3	86,84	19,91	0,911
	≥3	86,25	17,16	

Datos propios
Test T student

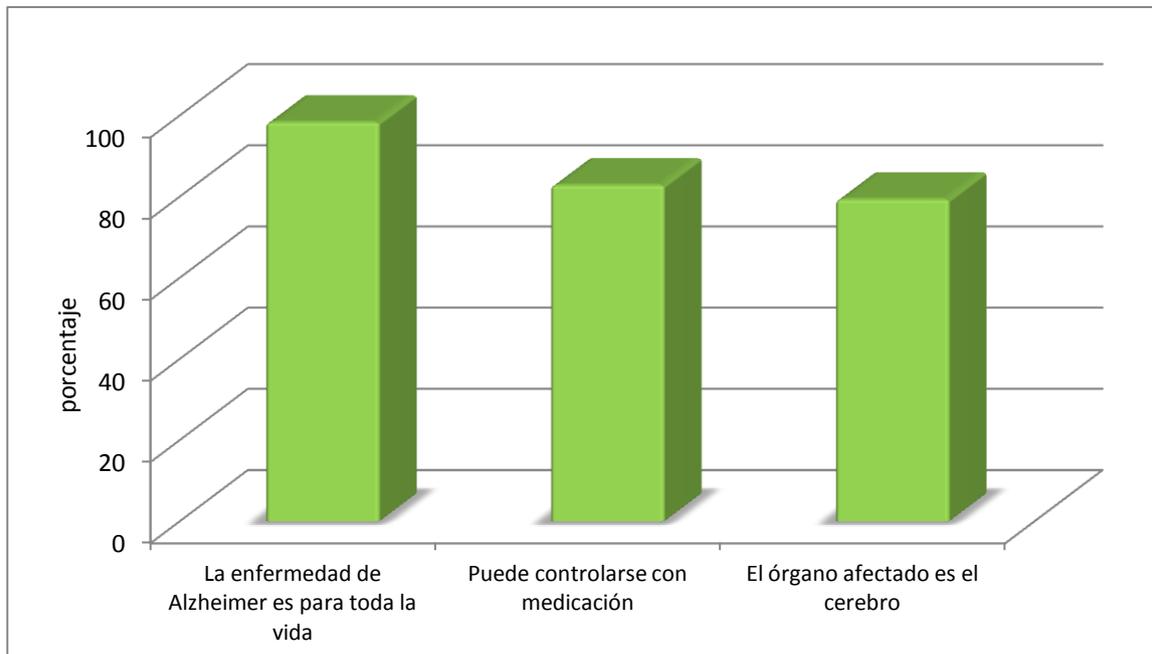
Tabla 27: Relación de las diferentes variables cualitativas con el porcentaje de cumplimiento terapéutico (test de Morisky-Green)

		Media (%)	DT	p
Sexo	H	86,90	16,99	0,936 (T student)
	M	86,48	20,06	
Frecuencia de visita al médico	Nunca	91,30	12,17	0,312 (ANOVA)
	Pocas	83,33	22,24	
	Algunas/mucho	87,50	17,67	
Tipo de cuidador	Cónyuge	88,09	16,99	0,648 (ANOVA)
	Familiar o cuidador no especializado	86,42	20,42	
	Cuidador especializado	75,00	0,00	

Datos propios

Al evaluar el conocimiento sobre la enfermedad a través del test de Batalla, el porcentaje medio inicial fue del 87,33% ±20,57, de los cuales el 98,30% sabe que el Alzheimer es una enfermedad para toda la vida, el 82,8% piensa que se puede controlar con medicación y el 79,3% sabe que el órgano del cuerpo afectado en la enfermedad es el cerebro, según se muestra en la figura 20:

Figura 20: Porcentaje de respuestas al test de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)



Al relacionar variables cuantitativas y cuantitativas con el conocimiento de la enfermedad, se encontró que el mismo se relaciona con la CVRS ($p=0,036$), y que era mayor cuanto menor es la CVRS percibida. (Tablas 28 y 29)

Tabla 28: Relación de las diferentes variables cuantitativas con el porcentaje de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)

		Media (%)	DT	P
Edad	<82	86,87	16,61	0,871
	≥82	87,76	23,97	
Nº de medicamentos	<7	89,28	22,32	0,491
	≥7	85,52	19,00	
Nº de problemas de salud	<4	83,33	28,49	0,408
	≥4	88,61	17,57	
Años con el diagnóstico EA	<5	84,69	24,06	0,416
	≥5	89,20	17,76	
Nº RNM encontrados	<3	85,94	21,42	0,482
	≥3	89,98	19,09	
CVRS percibida (EQ-5D)	<50	93,80	13,25	0,036
	≥50	81,70	24,12	

Datos propios
test T student

Tabla 29: Relación de las diferentes variables cualitativas con el porcentaje de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)

		Media (%)	DT	P
Sexo	H	88,85	16,15	0,676 (T student)
	M	86,47	22,87	
Frecuencia de visita al médico	Nunca	88,37	16,27	0,929 (ANOVA)
	Muy Pocas	86,85	23,50	
	Algunas/mucho	83,33	23,57	
Tipo de cuidador	Cónyuge	80,91	24,90	0,136 (ANOVA)
	Familiar o cuidador no especializado	90,46	17,32	
	Cuidador especializado	100,00	0,00	

Datos propios

4.5.2 Análisis del cumplimiento terapéutico y el conocimiento, tras la intervención farmacéutica

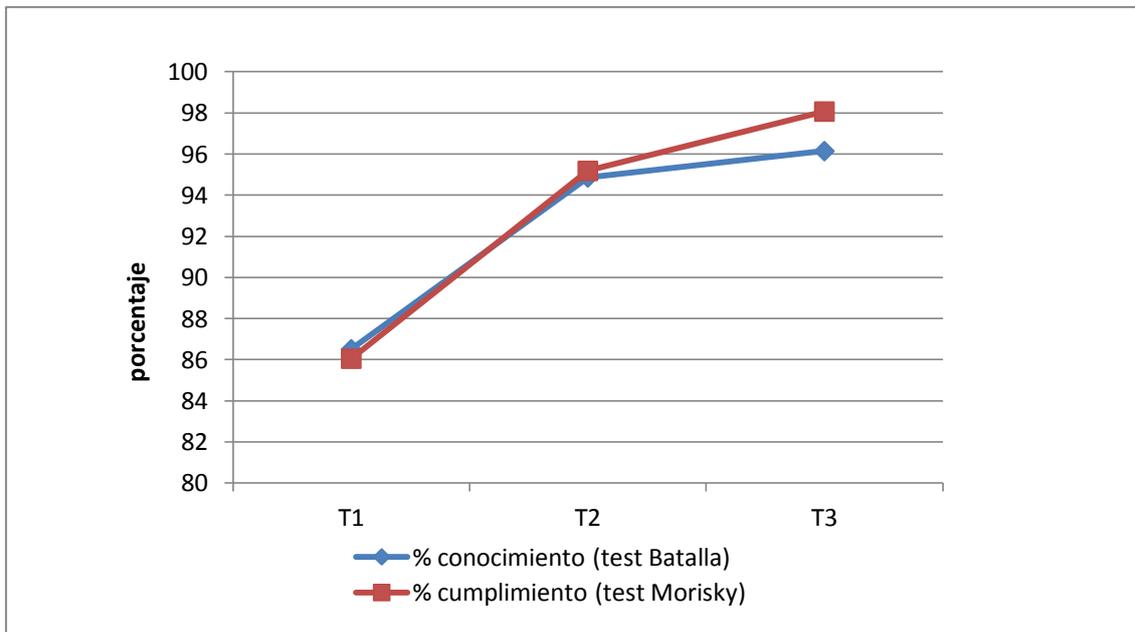
Durante el seguimiento, tras la intervención farmacéutica, se midieron las variaciones en el tiempo de los valores de los test de Morisky-Green y test de Batalla (tabla 30). En ambos casos, los porcentajes de cumplimiento terapéutico y conocimiento aumentaron tras la intervención, de forma estadísticamente significativas: test Morisky-Green $p < 0,001$ y test de Batalla $p = 0,001$. (Figura 21).

Tabla 30: Variaciones en el tiempo de seguimiento, del cumplimiento terapéutico (test Morisky) y conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)

	t1	t2	t3	p
% test Morisky-Green	86,06±19,43	95,19±13,13	98,08±8,35	<0,001
% test Batalla	86,52±21,17	94,87±12,14	96,15±10,75	0,001

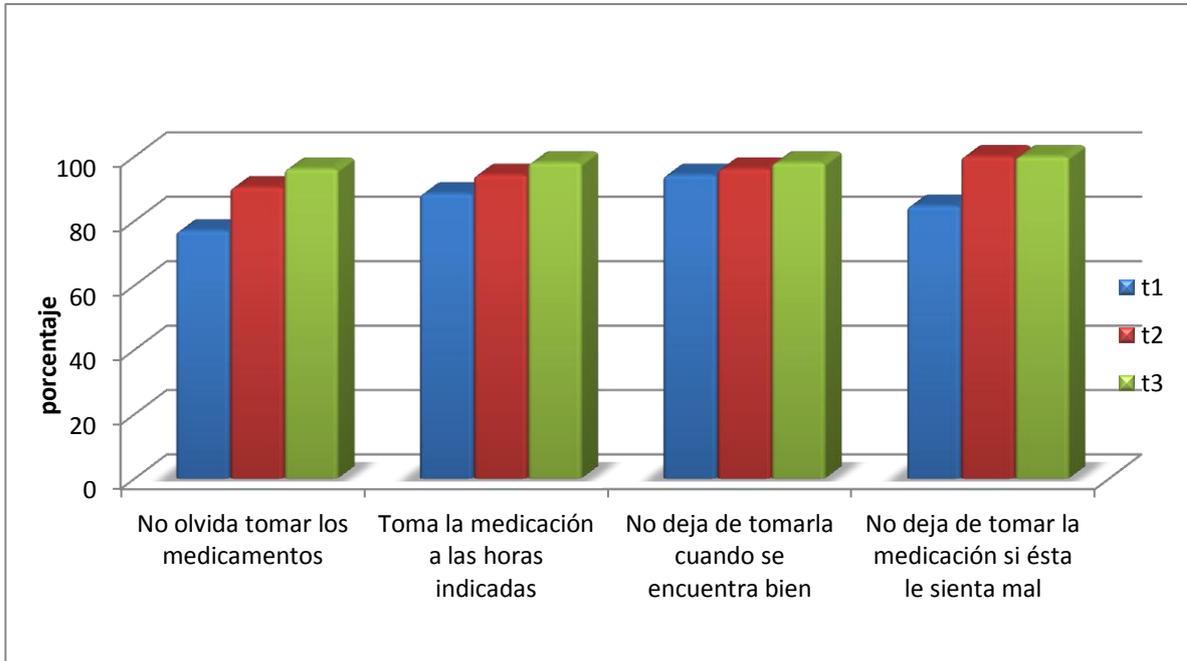
Datos propios
MGL medidas repetidas

Figura 21: Variaciones en el tiempo de seguimiento, del cumplimiento terapéutico (test Morisky-Green) y del conocimiento de la enfermedad (test de Batalla)



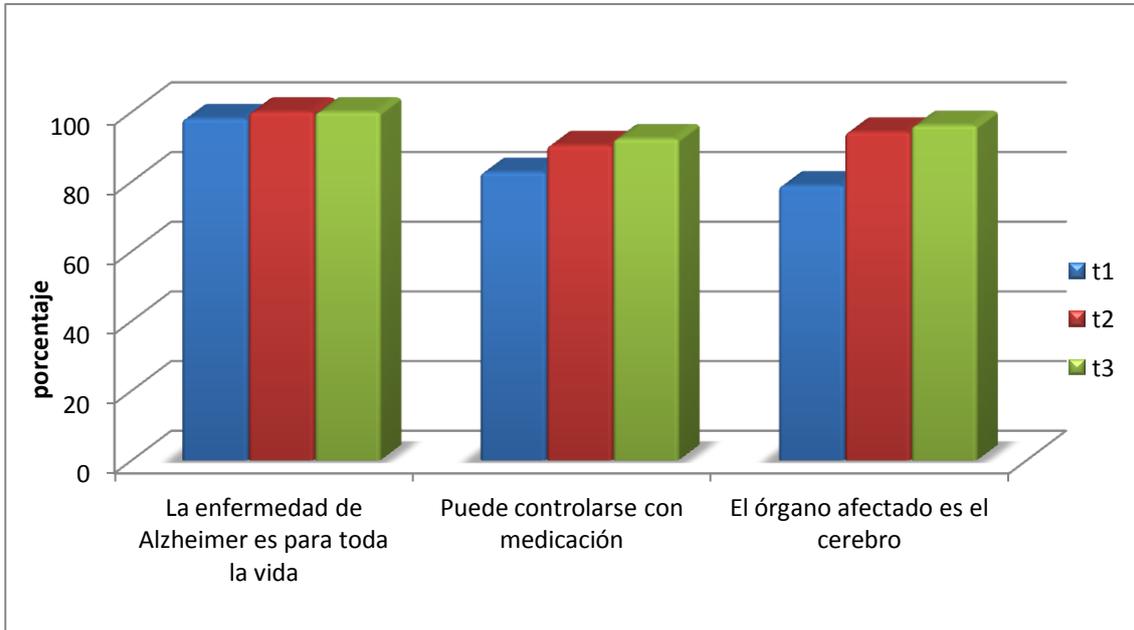
Las variaciones en el tiempo, de cada una de las respuestas de los tests de Morisky-Green y de Batalla, que indican aumento de la adherencia y conocimiento de la enfermedad, se muestran en las figuras 22 y 23:

Figura 22: Variaciones de respuesta del test de Morisky-Green, en el tiempo de seguimiento



En el test de Morisky-Green se observa una mayor variación tras la intervención en las respuestas a las preguntas 1 y 4 (¿olvida alguna vez tomar la medicación? Y ¿deja de tomar la medicación cuando se encuentra mejor?) en comparación a las 2 y 3, siendo la variación en las 2 primeras de un 20%, y en las otras 2 de un 7%.

Figura 23: Variaciones de respuestas de test de Batalla, en el tiempo de seguimiento



En cuanto a las variaciones en las respuestas al test de Batalla, se observa que los mayores cambios fueron en las respuestas referidas a que si la enfermedad puede controlarse con medicación, con un 10% de diferencia hacia la respuesta correcta, y la pregunta sobre cuál es el órgano afectado por la enfermedad, en un 18%. En el 98% de los casos los cuidadores conocían que la enfermedad es para toda la vida, por lo que el aumento en esa respuesta fue de solo un 2%.

4.5.3. Correlaciones de las variaciones de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, con las diferentes variables:

4.5.3.1 Relación con el N° de intervenciones:

Al relacionar las variaciones de los valores de cumplimiento terapéutico (test Morisky-Green) en el tiempo, con el número de intervenciones farmacéuticas (tabla 31), se encontró que el aumento del cumplimiento terapéutico fue mayor para los pacientes que tuvieron mayor número de intervenciones y que dicho aumento fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$), estableciéndose relación entre las 2 variables, según se muestra en la figura 24.

/

En concordancia, el aumento de los valores de cumplimiento terapéutico (test Morisky-Green) en el tiempo, fue mayor en aquellos pacientes con mayor número de intervenciones aceptadas, y dicho aumento también fue significativo desde el punto de vista estadístico ($p < 0.001$), según se muestra en la tabla 32

Tabla 31: Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

N° intervenciones	t1	t2	t3	p
≤4	94,64±10,44	97,32±7,87	99,10±4,72	<0,001
>4	76,08±23,20	93,47±17,21	96,73±11,44	

Datos propios
MGL medidas repetidas

Figura 24: Variaciones del porcentaje de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, en relación al número de intervenciones

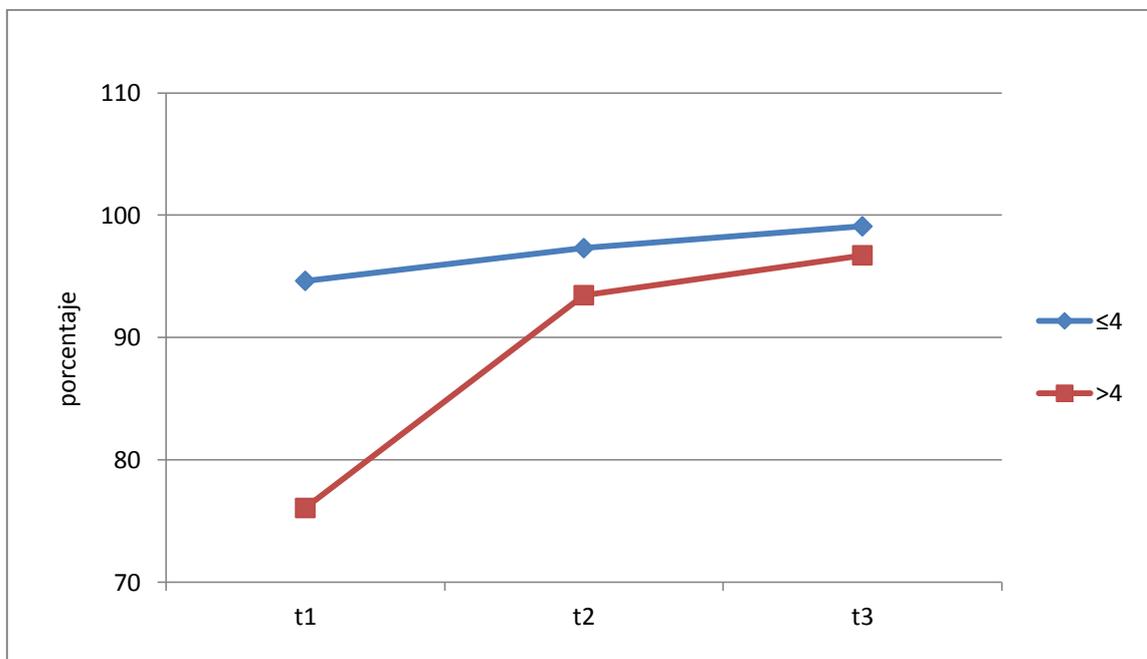


Tabla 32: Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico, en el tiempo de seguimiento, en relación al número de intervenciones aceptadas

Nº Intervenciones aceptadas	t1	t2	t3	p
≤4	94,16±10,74	97,50±7,62	99,16±4,56	<0,001
>4	75,00±23,71	92,85±17,92	96,42±11,95	

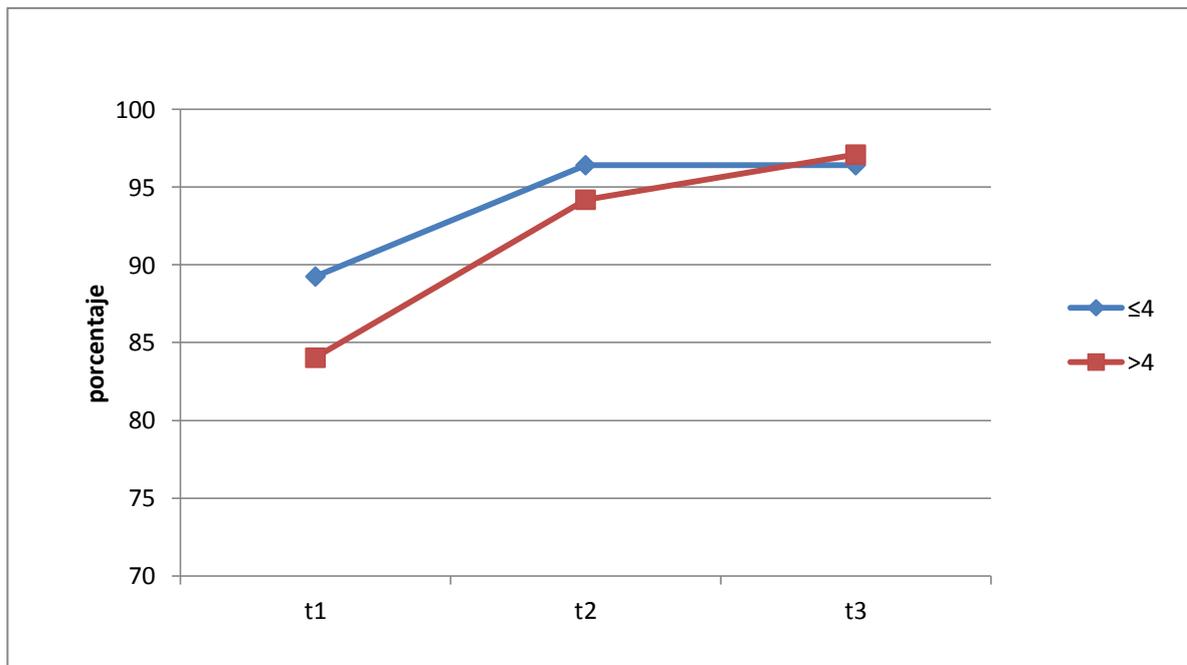
Datos propios
MGL medidas repetidas

Al relacionar las variaciones de los valores de conocimiento de la enfermedad (test de Batalla) en el tiempo, con el número de intervenciones farmacéuticas realizadas y aceptadas (tablas 33, 34 y figura 25), no se encontró relación entre las variables.

Tabla 33: Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

N° intervenciones	t1	t2	t3	P
≤4	89,26±15,89	96,42±10,50	96,42±10,50	0,372
>4	84,04±26,37	94,20±12,92	97,10±9,60	

Datos propios
MGL medidas repetidas

Figura 25: Variaciones del porcentaje de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones**Tabla 34:** Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al número de intervenciones aceptadas

N° Intervenciones aceptadas	t1	t2	t3	P
≤4	89,97±15,57	96,66±10,17	96,66±10,17	0,240
>4	82,52±27,15	93,64±13,41	96,82±10,01	

Datos propios
MGL medidas repetidas

4.5.3.2 Relaciones con el N° de RNM

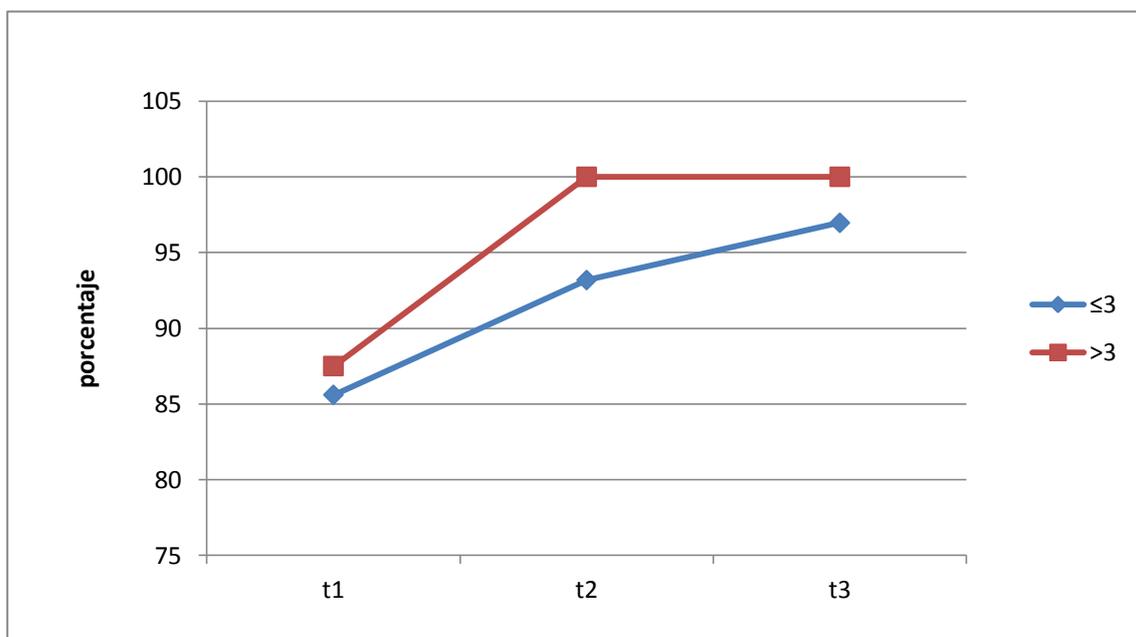
En relación al número de RNM que presentaron los pacientes, se encontró que los valores de cumplimiento terapéutico aumentan en los diferentes momentos de tiempo de forma significativa ($p < 0.001$), pero no hubo relación con el n° de RNM ($p = 0.387$). (Tabla 35 y figura 27)

Tabla 35: Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

N° RNM	t1	t2	t3	P
≤3	85,60±20,75	93,18±15,65	96,96±10,37	0,387
>3	87,50±17,67	100,00±0	100,00±0	

Datos propios
MGL medidas repetidas

Figura 26: Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico al tratamiento en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM



Con respecto a las variaciones en el tiempo de los valores de conocimiento de la enfermedad, en relación al N° de RNM, hubo un aumento en los diferentes momentos de forma significativa ($p=0.003$), pero no hubo relación con el N° de RNM ($p=0.323$). (Tabla 36 y figura 27)

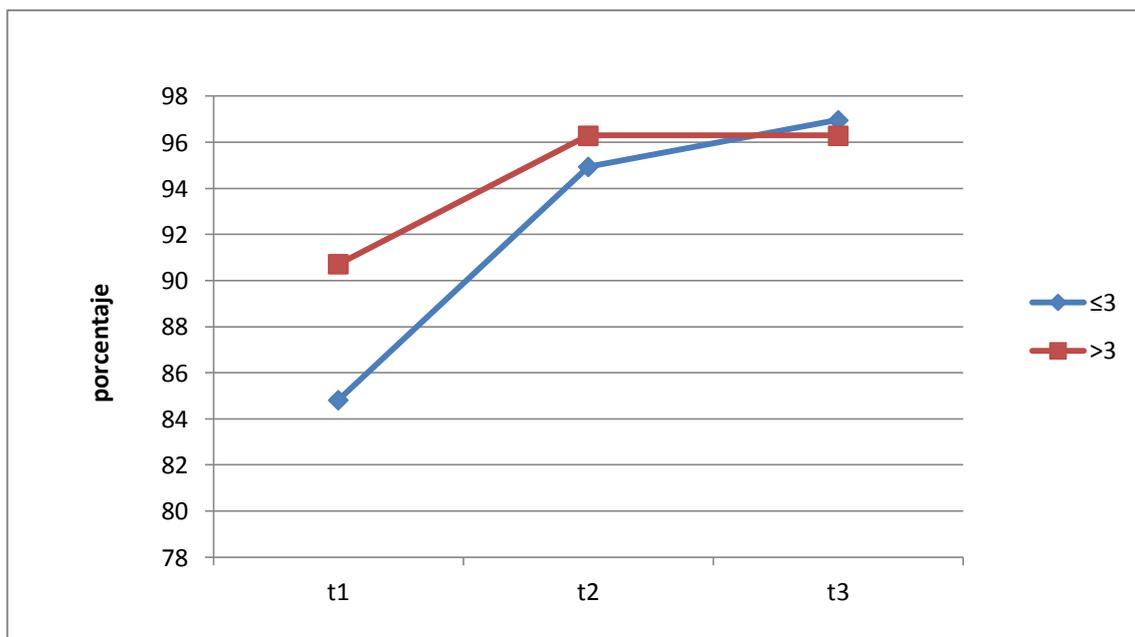
Tabla 36: Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

N° RNM	t1	t2	t3	P
≤3	84,82±22,20	94,94±12,13	96,96±9,73	0,323
>3	90,72±19,21	96,29±10,78	96,29±10,78	

Datos propios

MGL medidas repetidas

Figura 27: Variaciones de los porcentajes de conocimiento de la enfermedad, en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM



Para evaluar la relación entre el cumplimiento terapéutico (Morisky-Green), el conocimiento de la enfermedad (Batalla) y el N° de RNM resueltos, se categorizaron estos últimos de acuerdo a su mediana, en “ninguno” para referirse a pacientes con RNM a los cuales no se le resolvió ninguno, y ≥ 1 , aquellos que se le resolvieron al menos 1 RNM de los que tenía manifiestos (RNMm).

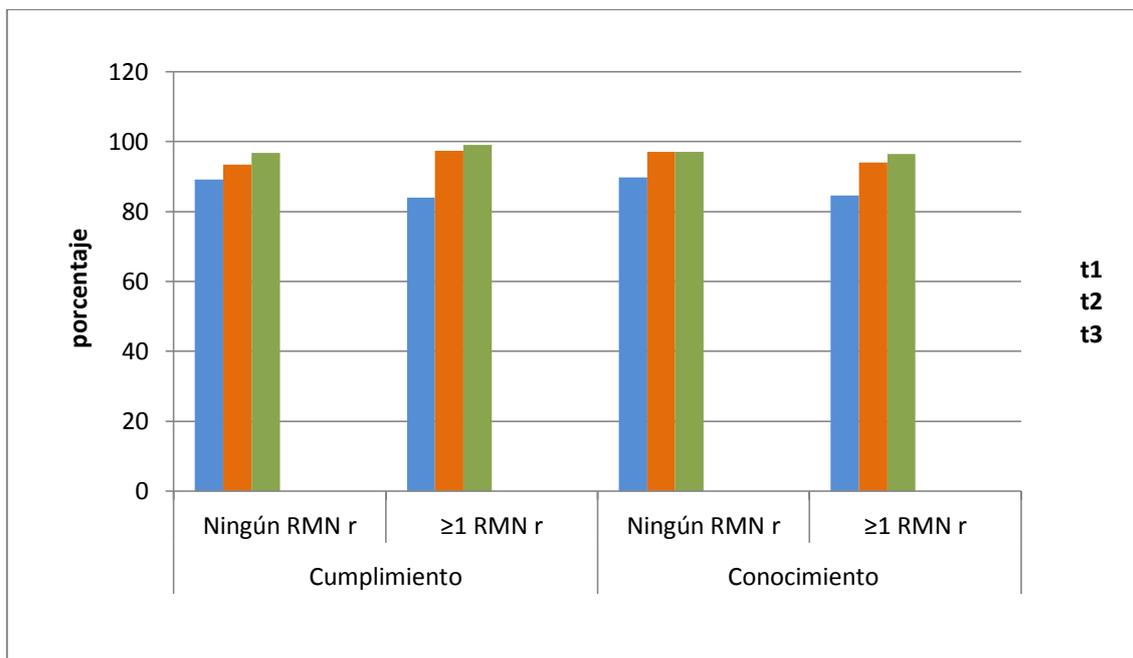
Con respecto a las variaciones de cumplimiento terapéutico, se encontró que la misma aumentó de forma significativa en el tiempo de seguimiento ($p < 0,001$) y relación con el número de RNMm resueltos estuvo cerca de ser estadísticamente significativa ($p = 0,054$). De forma similar, las puntuaciones del test de Batalla, aumentaron en el tiempo de forma significativa ($p = 0,001$), pero el aumento no se relacionó con el número de RNM resueltos ($p = 0,492$). Tabla 37 y figura 28.

Tabla 37: Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico y de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos

	N° RNM resueltos	t1	t2	t3	p
Adherencia (Morisky- Green)	Ninguno	89,13±22,39	93,47±17,21	96,73±11,44	0,054
	≥ 1	83,92±16,96	97,32±7,87	99,10±4,72	
Conocimiento (Batalla)	Ninguno	89,82±15,73	97,10±9,60	97,10±9,60	0,492
	≥ 1	84,51±24,84	94,04±13,00	96,42±10,50	

Datos propios
MGL medidas repetidas

Figura 28: Variaciones de los porcentajes de cumplimiento terapéutico y de conocimiento de la enfermedad en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos



4.5.3.3 Análisis estratificado:

Para asegurar la validez interna del estudio, y evitar sesgos de confusión, se realizó un análisis estratificado de posibles variables confusoras.

Como hay diferencias significativas, entre las variaciones de los valores de cumplimiento terapéutico en el tiempo y el N° de intervenciones, se analizaron como posibles factores de confusión el tipo de cuidador, sexo del paciente y número de problemas de salud.

Tabla 38: Resultados de análisis estratificado de relación de variaciones de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, con N° de intervenciones, por tipo de cuidador

N° intervenciones	Cónyuge			
	t1	t2	t3	p
≤4	93,75±11,30	97,91±7,21	100,00±0,00	0,028
>4	75,00±25,00	100,00±,00	100,00±0,00	
	Otro familiar			
	t1	t2	t3	p
≤4	95,31±10,07	96,87±8,53	98,43±6,25	<0,001
>4	76,38±23,43	91,66±19,17	95,83±12,86	

Los valores de cumplimiento terapéutico aumentan de forma significativa en el tiempo ($p=0.002$ y aumenta más en el grupo de >4 intervenciones, de forma significativa ($p=0.028$) cuando el cuidador es el **cónyuge**.

Cuando el cuidador es **otro familiar** también aumentan de forma significativa en el tiempo ($p<0.001$) y aumenta más en el grupo de >4 intervenciones, de forma significativa ($p<0.001$). Por lo tanto, la relación significativa entre las variaciones de cumplimiento terapéutico y el n° de intervenciones es independiente del tipo de cuidador.

Tabla 39: Resultados de análisis estratificado de relación de variaciones de cumplimiento terapéutico en el tiempo de seguimiento, con n° de intervenciones, por sexo

N° intervenciones	Hombre			
	t1	t2	t3	p
≤4	92,30±12,00	98,07±6,93	98,07±6,93	0,008
>4	68,75±23,93	100,00±0,00	100,00±0,00	
	Mujer			
	t1	t2	t3	p
≤4	96,66±8,79	96,66±8,79	100,00±0,00	0,001
>4	77,63±23,41	92,10±18,73	96,05±12,53	

Los valores de cumplimiento terapéutico aumentan de forma significativa en el tiempo ($p < 0.001$) y aumenta más en el grupo de >4 intervenciones, de forma significativa ($p = 0.008$) cuando el paciente es **hombre**. Cuando el paciente es **mujer**, también aumentan de forma significativa en el tiempo ($p < 0.001$) y aumenta más en el grupo de >4 intervenciones, de forma significativa ($p = 0.001$). Por lo tanto, la relación significativa entre las variaciones de cumplimiento terapéutico y el n° de intervenciones también es independiente del sexo del paciente.

Al realizar la estratificación por número de problemas de salud, también resultó que la relación entre las variaciones de los valores de cumplimiento terapéutico y el número de intervenciones es independiente del N° de problemas de salud.

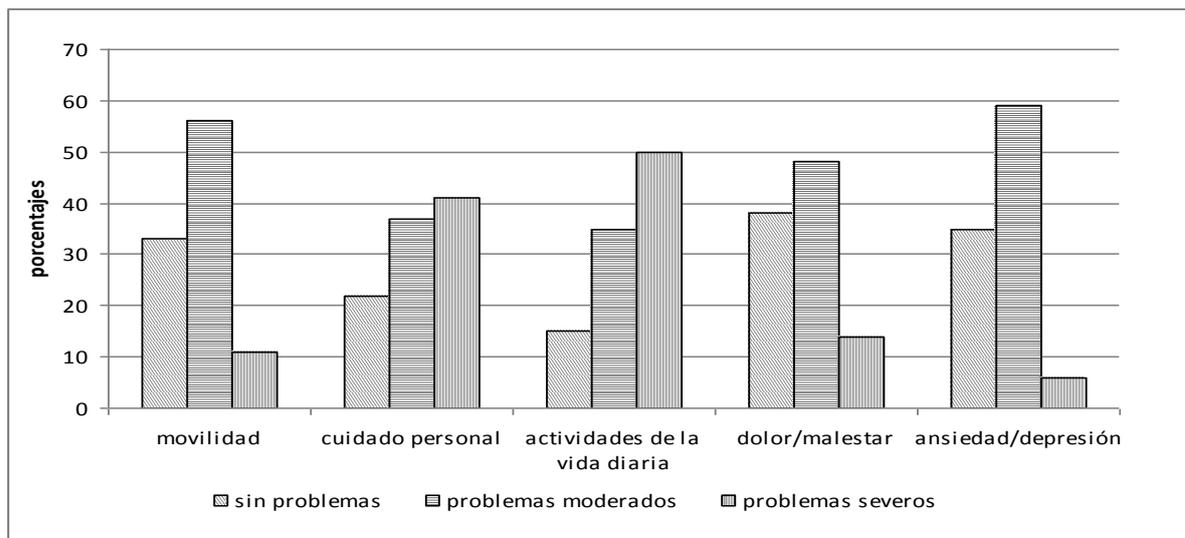
4.6 Resultados que dan respuesta al cuarto objetivo específico:

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

4.6.1. Valores iniciales de cumplimiento terapéutico y conocimiento de la enfermedad

La CVRS percibida inicialmente por los cuidadores a través de la Escala Visual Analógica del cuestionario EQ-5D (EVA EQ-5D) fue de $49,61 \pm 20,95$. Los dominios evaluados fueron: movilidad, cuidado personal, actividades de la vida diaria, dolor/malestar y ansiedad/depresión, cada uno de los cuales con tres niveles. Los resultados para cada uno de los dominios se representan en la figura 29:

Figura 29: Representación porcentual de los resultados de los diferentes dominios del EQ-5D y sus niveles



El 67% presentó problemas de movilidad, el 78% tuvo dificultad para llevar a cabo su aseo y cuidado personal y el 41% fue incapaz de realizarlo por sí solo,

mientras que el 37% necesitaba ayuda. El 85% presentó problemas para realizar actividades de la vida diaria y el 50% no fue capaz de realizar ninguna de ellas. El dolor afectaba al 72% de los pacientes y el 14% presentó mucho dolor. El 65% tenía problemas de ansiedad o depresión, siendo moderado en el 59%.

Al relacionar las variables cualitativas (tabla x) y cuantitativas (tabla x) con los valores del la EVA (EQ-5D), se encontró relación con el sexo del paciente ($p=0,01$), y el tipo de cuidador, ($p=0,018$). Tablas 40 y 41:

Tabla 40: Correlaciones de las variables cualitativas con los valores de EVA EQ-5D

		MEDIA	DT	p
Sexo	H	58,25	20,53	0,01
	M	42,8378	20,90124	
Antecedentes de EA	Si	46,8	21	0,66
	No	49,37	21,81	
Tipo de cuidador	Cónyuge	57,5	19,7	0,018
	otro familiar	43,28	22,22	
Estimulación cognitiva	si	45,78	21,87	0,675
	No	48,37	21,31	

Datos propios

DT: Desviación Estándar

Test T student

Tabla 41: Correlaciones con las variables cuantitativas con los valores de EVA EQ-5D

	EVA	EDAD	AÑOS CON DIAGNÓSTICO	Nº PROBLEMAS D SALUD	Nº MEDICAMENTOS
Coefficiente de correlación	1,000	-,177	-,159	-,009	-,117
Sig. (bilateral)	.	,187	,238	,945	,384

Datos propios

Rho de Spearman

La CVRS relacionada con el estado de salud general, evaluada con el cuestionario SF-12, arroja resultados en 2 componentes: salud física y salud mental, con valores de $39,17 \pm 9,42$ y $41 \pm 10,62$ respectivamente.

La distribución para cada uno de los 8 dominios: salud general, función física, rol físico, dolor corporal (componente salud física), y salud mental, vitalidad, función social y rol emocional (componente salud mental), se muestran en las tablas 42 Y 43:

Tabla 42: Resultados de dominios y niveles de salud física del SF-12

SALUD GENERAL	Muy buena	Buena	Regular	Mala	
Su salud actual es:	9%	36%	38%	17%	
FUNCIÓN FÍSICA	Si, mucho	Si, Poco	No		
Su salud le limita hacer esfuerzos moderados?	64%	29%	7%		
Su salud, le limita subir varios pisos por escalera?	64%	19%	17%		
ROL FÍSICO	Si	No			
Hizo menos de lo que hubiera querido a causa de su salud física?	38%	62%			
Dejó de hacer sus actividades cotidianas a causa de su salud física?	38%	62%			
DOLOR CORPORAL	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
El dolor ha dificultado las actividades habituales?	59%	9%	9%	7%	16%
Datos propios					

Tabla 43: Resultados de dominios y niveles de salud mental del SF-12

SALUD MENTAL	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Alguna vez	Nunca
Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?	18%	28%	12%	32%	5%	5%
Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?	7%	12%	11%	39%	10%	21%
VITALIDAD	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Alguna vez	Nunca
Cuánto tiempo tuvo mucha energía?	2%	6%	10%	21%	12%	49%
FUNCIÓN SOCIAL	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Alguna vez	Nunca	
Con qué frecuencia la salud física o emocional dificultó actividades sociales?	47%	19%	5%	3%	26%	
ROL EMOCIONAL	Si		No			
Hizo menos, a causa de algún problema emocional?	26%		74%			
No hizo sus actividades tan cuidadosamente causa de algún problema emocional	24%		76%			

4.6.2 Análisis de la CVRS, tras la intervención farmacéutica:

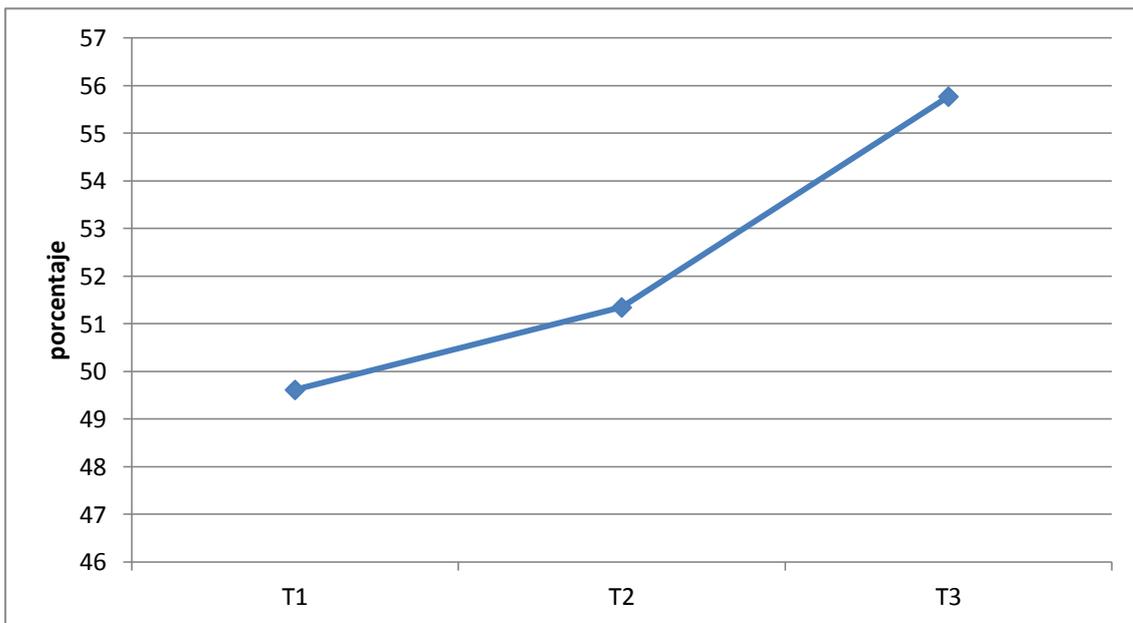
Durante el seguimiento, tras la intervención farmacéutica, se midieron las variaciones en el tiempo, a los 3 y 6 meses, de los valores de EVA y los 5 dominios del EQ-5D, al igual que de los dos componentes, salud física y salud mental del SF-12, a través de un Modelo General Lineal de medidas repetidas (MLG medidas repetidas).

Los valores de calidad de vida percibida, EVA (EQ-5D), aumentaron en el tiempo tras la intervención farmacéutica (tabla 44), y las diferencias detectadas fueron estadísticamente significativas ($p=0,007$), como se muestra en la figura 30.

Tabla 44: Variaciones en la calidad de vida EVA (EQ-5D) en el tiempo de seguimiento

	Media	DT	P
T1	49,62	20,96	0,007
T2	51,35	18,13	
T3	55,77	18,51	

Datos propios
MGL medidas repetidas

Figura 30: Variaciones en el tiempo de seguimiento de los valores de calidad de vida percibida del EVA (EQ-5D)

EVA (EQ-5D)= Escala visual analógica del test EQ-5D

Las variaciones en el tiempo de los niveles de los diferentes dominios del EQ-5D se muestran en la tabla 45:

Tabla 45: Variaciones en el tiempo de seguimiento, de los diferentes dominios y sus niveles del cuestionario EQ-5D

	T1	T2	T3
Movilidad	%	%	%
1. Sin problemas para caminar	36,54	44,23	44,23
2. Algunos problemas para caminar	59,62	48,08	48,08
3. Tiene que estar en cama	3,84	7,69	7,692
Cuidado-Personal			
1. Sin problemas con el cuidado personal	25,00	30,77	26,92
2. Algunos problemas para lavarse/vestirse	42,31	42,31	42,31
3. Incapaz de lavarse/vestirse solo	32,69	26,92	30,77
Actividades de todos los días			
1. Sin problemas para realizarlas	17,31	13,46	11,54
2. Algunos problemas	40,38	34,62	36,54
3. Incapaz de realizarlas	42,31	51,92	51,92
Dolor/Malestar			
1. Sin dolor	36,54	40,39	40,38
2. Dolor moderado	50,00	48,08	46,15
3. Mucho dolor	13,46	11,55	13,46
Ansiedad/Depresión			
1. Sin ansiedad/depresión	34,62	48,08	48,08
2. Moderadamente ansioso/deprimido	59,62	46,15	46,15
3. Muy ansioso/deprimido	5,769	5,769	5,769

Datos propios

En cuanto a las variaciones de las respuestas de los diferentes dominios en el tiempo, se observa que en el caso de la movilidad, aumentó el porcentaje de pacientes “sin problemas” para caminar (8%), pero también aumentó el porcentaje de aquellos que “tenían que estar en cama” (4%).

En su cuidado personal, los porcentajes se mantuvieron con pocas variaciones, predominado aquellos que tenían “algunos problemas” para lavarse o vestirse solos (42%).

Disminuyó el porcentaje de pacientes “sin problemas” (4%) y con “algunos problemas” (4%) para realizar actividades cotidianas, y aumentó el de aquellos que eran incapaces de realizarlas (10%).

Con respecto al dolor, aquellos que no tenían dolor aumentaron discretamente y aquellos que tenían un dolor moderado disminuyeron, mientras que los que tenían mucho dolor o malestar permaneció igual (13%).

De forma similar, en cuanto a la ansiedad y depresión, aumentó el porcentaje que no estaban ansiosos ni deprimidos, disminuyeron aquellos moderadamente ansiosos o deprimidos y los que estaban muy ansiosos y deprimidos, permanecieron en igual proporción (5%).

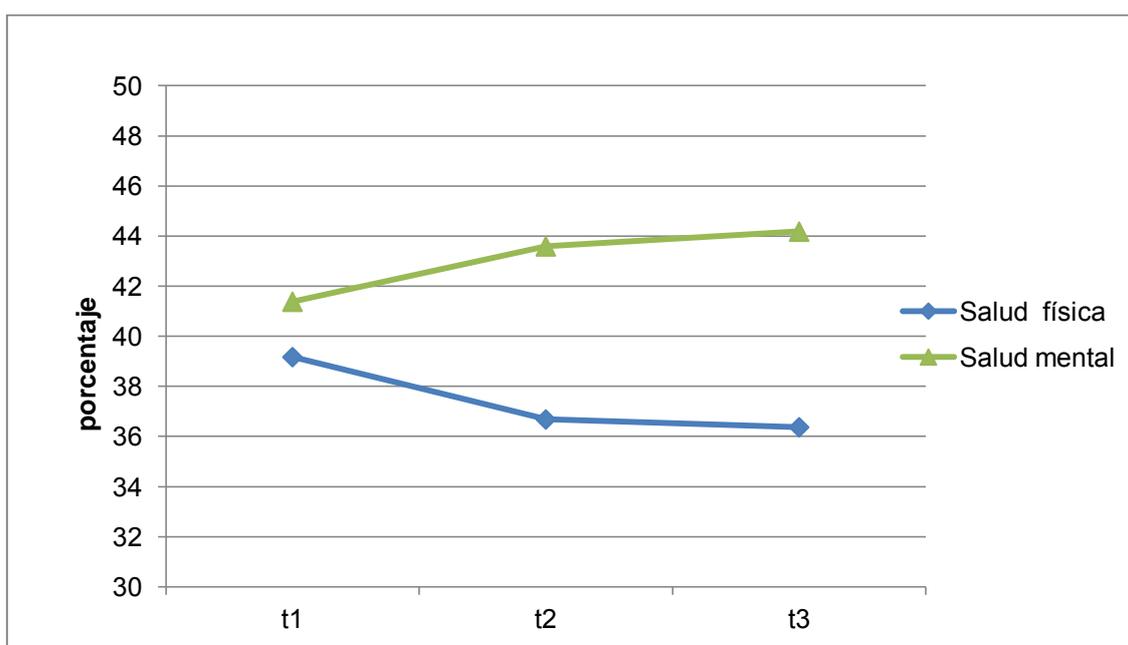
Al comparar la variación en el tiempo de los componentes de salud física y salud mental del cuestionario de salud general SF-12, se encontró que hubo una disminución en el tiempo, de los valores promedio del componente de salud física del cuestionario y un aumento de los valores promedio del componente salud mental (tabla 46), habiendo significancia estadística en la primera ($p=0,008$). (Figura 31).

Tabla 46: Variaciones en el tiempo, de los valores de componente físico y componente mental del SF-12

Componente	T1	T2	T3	P
Salud física	39,17±9,42	36,68±10,2	36,37±9,42	0,008
Salud mental	41,38±10,62	43,59±12,12	44,18±11,64	0,123

Datos propios

MGL medidas repetidas

Figura 31: Variaciones en el tiempo, de los valores de componente salud física y salud mental del SF-12

Las variaciones en el tiempo de los niveles de los diferentes dominios del SF-12, por pregunta, se muestran en la tabla 47:

Tabla 47: Variaciones en el tiempo de los diferentes dominios y sus niveles del cuestionario SF-12

Pregunta	T1	T2	T3
En general su salud es:	%	%	%
1-Excelente	0	0	0
2-Muy buena	7,69	5,76	5,76
3-Buena	40,38	38,46	44,23
4-Regular	34,61	46,15	42,30
5-Mala	17,30	9,61	7,69

Su salud actual ¿le limita hacer esfuerzos moderados?			
1-Me limita mucho	61,53	59,61	61,53
2-Me limita poco	30,76	26,92	26,92
3-No me limita	7,69	13,46	11,53
Su salud actual ¿le limita subir varios pisos por escalera?			
1-Me limita mucho	59,61	50	51,92
2-Me limita poco	21,15	34,61	36,53
3-No me limita	19,23	15,38	11,53
El último mes ¿Hizo menos de lo que quería a causa de su salud física?			
1-Si	34,61	55,76	59,61
2-No	65,38	44,23	40,38
El último mes ¿dejó de hacer sus actividades a causa de su salud física?			
1-Si	36,53	57,69	59,61
2-No	63,46	42,30	40,38
El último mes ¿Hizo menos de lo que quería a causa de su problemas emocionales?			
1-Si	28,84	34,61	34,61
2-No	71,15	65,38	65,38
El último mes ¿dejó de hacer sus actividades a causa de problemas emocionales?			
1-Si	26,92	34,61	34,61
2-No	73,07	65,38	65,38
El último mes ¿hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo o sus actividades cotidianas?			
1-Nada	59,61	34,61	34,61
2-Un poco	9,61	21,15	26,92
3-Regular	9,61	28,84	25
4-Bastante	7,69	7,69	9,61
5-Mucho	13,46	7,69	3,84
El último mes ¿Cuánto tiempo ha estado tranquilo?			
1-Siempre	15,38	26,92	25
2-Casi siempre	26,92	25	34,61
3-Muchas veces	13,46	21,15	13,46
4-Algunas veces	30,76	17,30	15,38
5-Solo alguna vez	5,76	5,76	7,69
6-Nunca	7,69	3,84	3,84
El último mes ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?			
1-Siempre	1,92	1,92	0
2-Casi siempre	5,76	3,84	5,76
3-Muchas veces	13,46	9,61	11,53
4-Algunas veces	23,07	19,23	17,30
5-Solo alguna vez	11,53	15,38	13,46

6-Nunca	44,23	50	51,92
El último mes ¿Cuánto tiempo estuvo desanimado y triste?			
1-Siempre	7,69	7,69	7,69
2-Casi siempre	13,46	11,53	9,61
3-Muchas veces	11,53	15,38	11,53
4-Algunas veces	40,38	30,76	32,69
5-Solo alguna vez	9,61	5,76	7,69
6-Nunca	17,30	28,84	30,76
El último mes ¿con que frecuencia su salud física o emocional ha dificultado sus actividades sociales?			
1-Siempre	44,23	25	25
2-Casi siempre	17,30	19,23	19,23
3-Algunas veces	5,76	9,61	9,61
5-Solo alguna vez	3,84	13,46	13,46
6-Nunca	28,84	32,69	32,69

Datos propios

4.6.3 Correlaciones de los cambios en el tiempo de seguimiento, con otras variables:

4.6.3.1 Relación con el N° de intervenciones farmacéuticas:

Al relacionar las variaciones de la calidad de vida (EVA del EQ-5D) en el tiempo, con el número de intervenciones farmacéuticas (tabla 48), se encontró que aunque el aumento en el tiempo fue estadísticamente significativo ($p=0,008$), no hubo relación según el número de intervenciones ($p=0,827$), (figura 32), ni con las intervenciones aceptadas ($p=0.878$). (Tabla 49)

Tabla 48: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

	t1	t2	t3	P
≤4	55,00±20,54	56,42±18,99	60,53±20,33	0,827
>4	43,04±20,434	45,21±15,70	50,00±14,92	

Datos propios

Figura 32: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

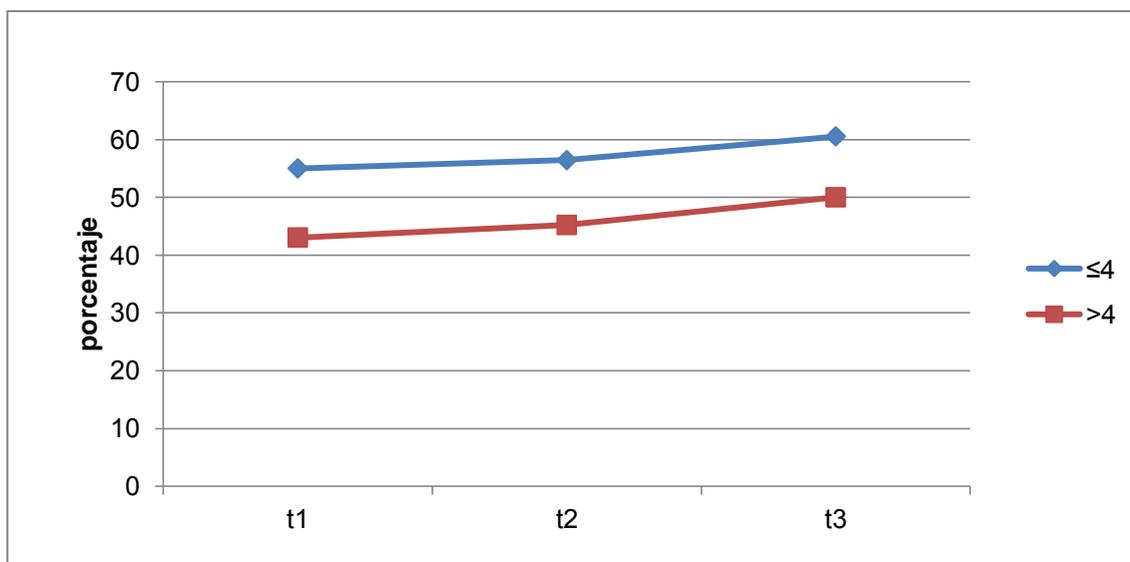


Tabla 49: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones aceptadas

N° intervenciones aceptadas	t1	t2	t3	P
≤4	53,00±22,22	54,66±19,69	59,50±20,05	0,878
>4	44,76±19,00	46,6667±15,35	50,47±15,48	

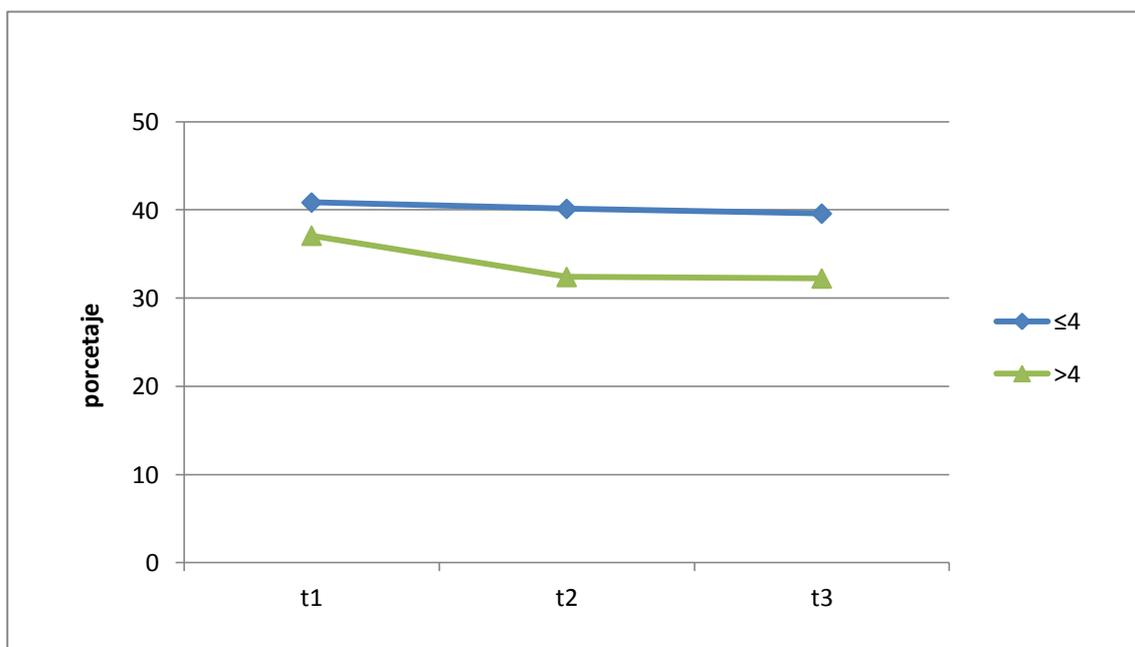
Datos propios

Al relacionar el componente salud física con el número de intervenciones (tabla 50 y figura 33), se observa un descenso estadísticamente significativo en las puntuaciones en el tiempo ($p=0,004$), la cual no se relacionó con el número de intervenciones ($p=0,069$)

Tabla 50: Variaciones de los porcentajes del componente de salud física del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

N° intervenciones	t1	t2	t3	P
≤4	40,86±9,98	40,14±9,79	39,60±9,14	0,069
>4	37,10±8,64	32,42±9,34	32,25±8,50	

Datos propios

Figura 33: Variaciones de los porcentajes del componente de salud física del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

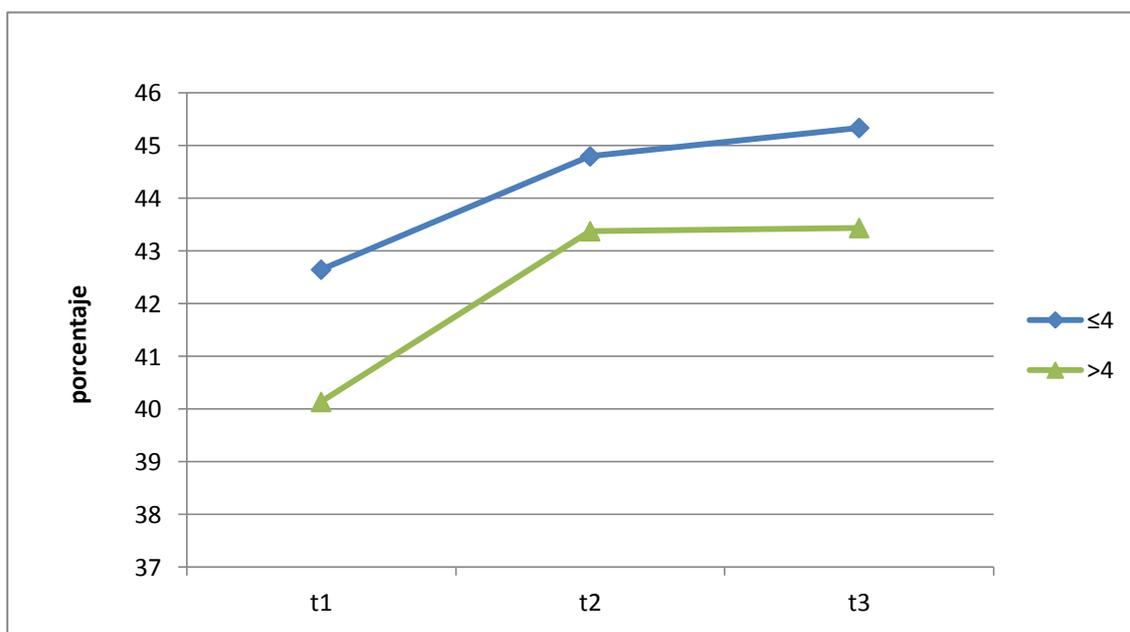
En relación a las variaciones en el tiempo de la salud mental con respecto al número de intervenciones, hubo un aumento en los valores de salud mental ($p=0,107$), pero no hubo relación con el número de intervenciones ($p=0,189$), según los valores de la tabla 51 y se muestran en la figura 34:

Tabla 51: Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones

N° intervenciones	t1	t2	t3	p
≤4	42,65±9,76	44,80±11,43	45,34±11,45	0,819
>4	40,14±11,79	43,38±11,73	43,44±11,76	

Datos propios

Figura 34: Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones



De igual forma, al relacionarla con las intervenciones que fueron aceptadas (tabla 52), también hubo un descenso en los valores del componente físico en el tiempo, el cual fue estadísticamente significativo ($p=0,002$), pero no se relacionó con el número de intervenciones ($p=0,070$).

Tabla 52: Variaciones de los porcentajes del componente de salud física del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones aceptadas

N° intervenciones	t1	t2	t3	p
≤4	40,34±9,86	39,43±9,94	39,01±9,19	0,070
>4	37,51±8,92	32,71±9,60	32,40±8,78	

Datos propios

Para el componente mental, según se muestra en la tabla 53, las puntuaciones aumentaron de forma no significativa ($p=0.096$), y tampoco hubo relación con el número de intervenciones ($p=0.623$)

Tabla 53: Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de intervenciones aceptadas

N° intervenciones	t1	t2	t3	p
≤4	42,64±9,53	44,39±11,27	45,04±11,18	0,623
>4	39,90±12,24	43,85±12,04	43,71±12,23	

Datos propios

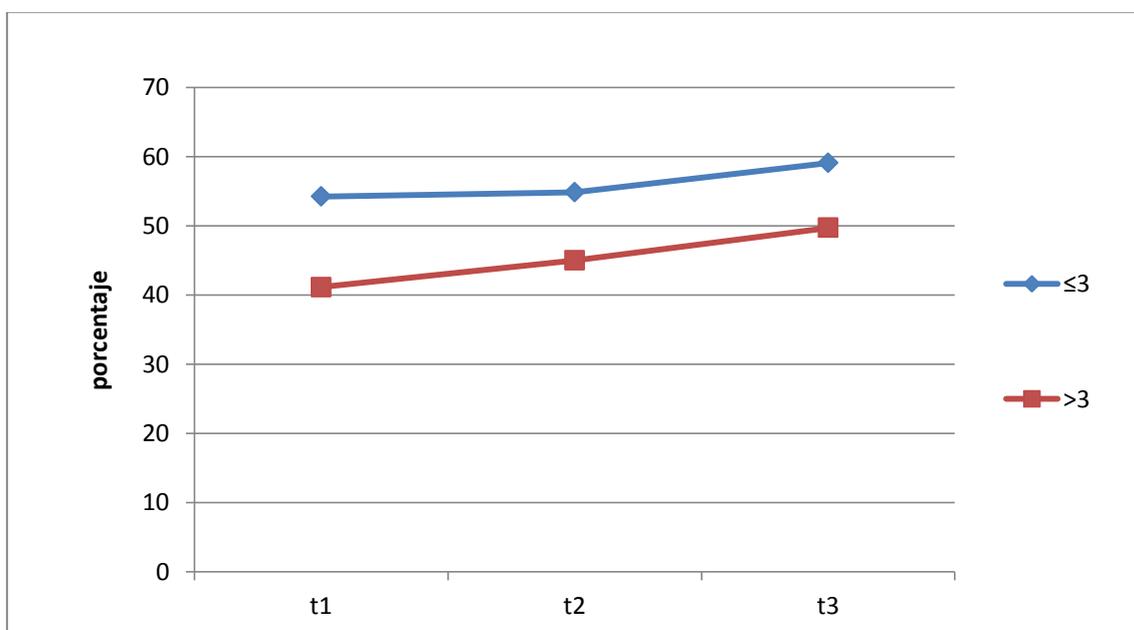
4.6.3.2 Relación con el N° de RMN:

Con respecto a la relación de la calidad de vida con el número de RMN, (tabla 54), se encontró que las puntuaciones de EVA (EQ-5D), aumentaron en el tiempo de forma significativa ($p=0.006$), pero no hubo relación con el N° de RMN ($p=0.460$) (Figura 35)

Tabla 54: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

N° RNM	t1	t2	t3	P
≤3	54,24±20,92	54,84±19,94	59,09±20,21	0,460
>3	41,11±19,36	45,00±13,06	49,72±14,08	

Datos propios

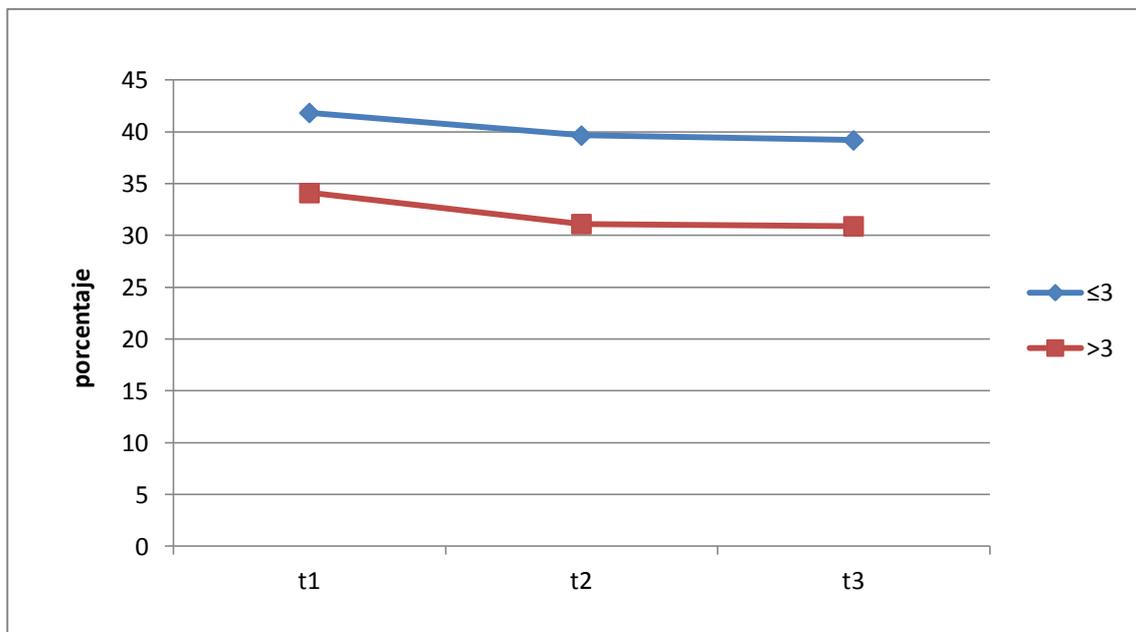
Figura 35: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

Al relacionar las variaciones del componente salud física del SF-12 en el tiempo, con el número de RNM de los pacientes, se encontró que la salud física disminuye en el tiempo de forma significativa ($p=0,011$) (tabla 55), pero la disminución no está relacionada con el N° de RNM ($p=0,871$). Figura 36:

Tabla 55: Variaciones de los porcentajes de salud física en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

N° RNM	t1	t2	t3	P
≤3	41,84±9,05	39,65±9,59	39,19±9,23	0,871
>3	34,10±8,42	31,11±9,34	30,89±7,66	

Datos propios

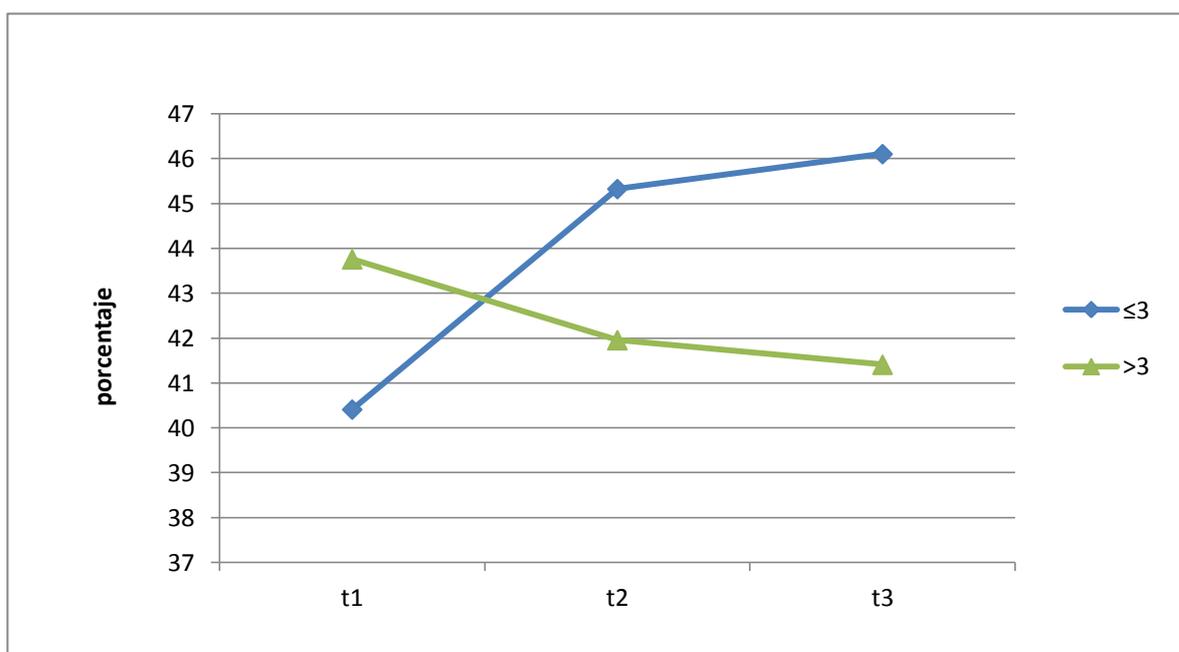
Figura 36: Variaciones de los porcentajes de salud física en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

Para el componente de salud mental (tabla 56 y figura 36), se encontró que el mismo disminuyó en el grupo de pacientes con mayor número de RNM (>3 RNM) y aumentó en aquellos con menor número de RNM (≤3 RNM), y estas variaciones fueron estadísticamente significativas tanto en el tiempo como entre los grupos ($p=0,035$).

Tabla 56: Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

N° RNM	t1	t2	t3	P
≤3	40,41±11,56	45,32±12,04	46,10±11,91	0,035
>3	43,75±8,54	41,95±10,24	41,40±10,31	

Datos propios

Figura 37: Variaciones de los porcentajes del componente de salud mental del SF-12 en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM

Para evaluar la relación entre la calidad de vida (EVA EQ-5D), el estado de salud física (SF-12), el estado de salud mental (SF-12) y el N° de RNM resueltos, se categorizaron estos últimos de acuerdo a su mediana, en “ninguno” para referirse a pacientes con RNM a los cuales no se le resolvió ninguno, y ≥ 1 , aquellos que se le resolvieron al menos 1 RNM de los que tenía manifiestos (RNMM).

Con respecto a las variaciones de la calidad de vida, se encontró que la misma aumentó de forma significativa en el tiempo ($p=0,007$) aunque no hubo relación con el N° de RNMM resueltos ($p=0.569$).

Los valores del estado de salud física del SF-12, disminuyeron en el tiempo de forma significativa ($p=0.012$), pero no se relacionó N° de RNMM resueltos ($p=0.380$). Mientras que la salud mental aumentó de forma significativa en el grupo con uno o más RNM resueltos, y se mantuvo igual en el grupo con ningún RNM resueltos. No hubo relación significativas ($p=0.093$). Los resultados se muestran en la tabla 57 y figura 38

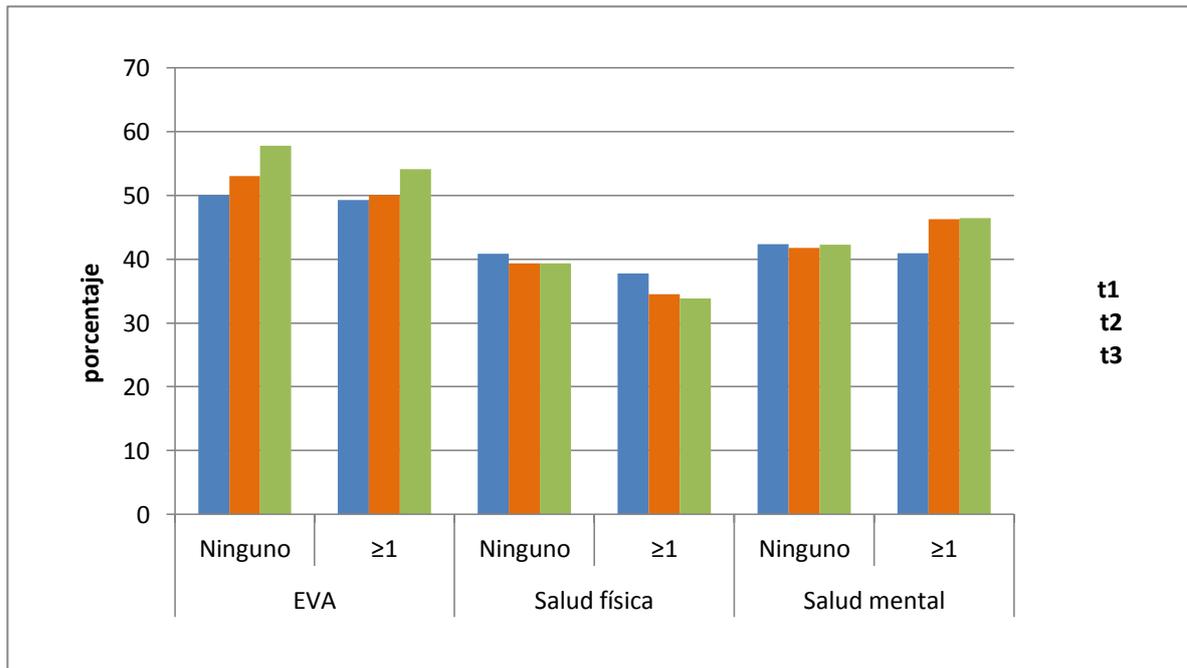
Tabla 57: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida (EVA EQ-ED), salud física y salud mental (SF-12) en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos

	N° RNM resueltos	t1	t2	t3	p
EVA	Ninguno	50,00±21,74	53,04±19,69	57,82±19,76	0,569
	≥1	49,28±21,06	50,00±17,32	54,10±17,95	
Salud física	Ninguno	40,86±9,20	39,37±9,15	39,32±8,90	0,380
	≥1	37,79±9,71	34,51±10,78	33,85±9,45	
Salud mental	Ninguno	42,31±8,69	41,73±12,66	42,28±11,90	0,093
	≥1	40,89±12,22	46,26±10,12	46,39±11,045	

Datos propios

MGL medidas repetidas

Figura 38: Variaciones de los porcentajes de calidad de vida (EVA EQ-ED), salud física y salud mental (SF-12) en el tiempo de seguimiento, en relación al N° de RNM resueltos



5. DISCUSIÓN

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para dar respuesta a la pregunta de investigación y lograr el objetivo de evaluar el impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, se escogió un estudio cuasi-experimental, con el cual se pretendía llevar a cabo esta intervención concreta, para valorar los resultados que se producían en los pacientes.

En la medición de los resultados en los pacientes, no hubo un grupo control sino que se midieron las variaciones intra sujeto, evaluándose el cambio entre el antes y después de realizarse la intervención farmacéutica, por lo que se trató de un estudio cuasi-experimental pretest-posttest, donde cada paciente actuó como su propio control.

Las mediciones se realizaron a lo largo de un período de tiempo preestablecido en el protocolo, por lo que fue un estudio longitudinal, y como el seguimiento se llevó a cabo hasta producirse los hechos en el futuro, fue de tipo prospectivo.

5.2 VALIDEZ INTERNA

La validez interna de un estudio habla del grado en que el resultado refleja y explica la verdadera situación analizada, es decir, que los resultados de la investigación tienen sólo una interpretación, en este caso, que la intervención farmacéutica como variable independiente, es la responsable de los cambios en el tiempo de las variables dependientes: disminución de RNM, aumento del cumplimiento terapéutico y conocimiento de la enfermedad, y el aumento en la calidad de vida del paciente.

Para garantizar esta validez interna es necesario eliminar o minimizar los sesgos o errores sistemáticos que pueden producirse durante el estudio y que son identificables o definidos y pueden producir una distorsión de los resultados, a la vez que señalan fallas en el diseño o el análisis. Estos sesgos que comprometen la validez interna pueden ser minimizados a través de un diseño metodológico que controle las variables o situaciones que induzcan ambigüedad en las conclusiones o explicaciones alternativas⁽²⁷⁹⁾.

5.2.1 Sesgo de selección

Para eliminar los sesgos de selección, la muestra fue seleccionada a través de un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, en el que, conocido el listado de la población elegible, que cumplía los criterios geográficos y temporales del estudio: pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer atendidos en la Unidad de Gestión Clínica Gran Capitán de la ciudad de

Granada por un período de tiempo específico, y utilizando los criterios de inclusión especificados en el protocolo: que fuera paciente ambulatorio, en tratamiento con medicamentos que tienen indicación oficial para dicha enfermedad y que tuviera un cuidador, cada paciente tuvo la misma probabilidad de ser seleccionado, y por lo tanto favoreció la representatividad de la muestra extraída.

El trabajar con pacientes cuyos médicos de cabecera pertenecen a dicho centro de salud, los mismos son pacientes cautivos y no eventuales, lo que favorece la continuidad durante el seguimiento, y para asegurar lo más posible la permanencia de la corte inicial y obtener la mayor tasa de respuesta de la muestra hasta finalizar el seguimiento, solamente la entrevista inicial se llevó a cabo en persona con los cuidadores; para los contactos siguientes se hicieron llamadas telefónicas, de manera que el cuidador no tuviera que trasladarse al centro de salud, facilitando su prosecución en el estudio

De acuerdo a los objetivos del estudio, la intervención se llevó a cabo en todos los sujetos de la muestra, por lo que cada paciente era su propio control, eliminándose diferencias sistemáticas entre grupos control y grupo intervención.

5.2.2 Sesgo de clasificación

Para evitar los sesgos de clasificación o de información, se utilizaron instrumentos de recolección de datos previamente validados, traducidos al castellano en los casos necesarios, usados previamente en población española o propios de la metodología utilizada y validada, el método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico, ya que el uso de cuestionarios no validados es fuente de sesgo de información. Igualmente para el análisis de los datos se utilizaron soportes informáticos específicos, en aquellos instrumentos que contaban con ello, como el SF-12.

Se utilizaron los algoritmos de decisión existentes para otorgar a un problema de salud la categoría de resultado negativo a la medicación, disminuyendo en lo posible el sesgo.

Un solo investigador recogió la información de todos los pacientes, usando procedimientos estandarizados y protocolizados en la metodología usada, disminuyendo el sesgo del entrevistador o del personal que recoge la información.

El sesgo de memoria, en este caso con altas posibilidades de presentarse en los pacientes, se minimizó utilizando al cuidador como informante fiable en lugar del propio paciente. Las características del cuestionario estructurado usado, igualmente estimula la memoria a través de estructuras de “repaso” en sus preguntas.

5.2.3 Sesgos de confusión

Los sesgos de confusión, se producen cuando los resultados pueden deberse a terceras variables o factores de confusión que pueden ser las que realmente expliquen la relación. Este sesgo se puede controlar tanto en el diseño con técnicas de emparejamiento o en la restricción en la selección de los sujetos, o durante el análisis mediante el análisis multivariante o análisis estratificado.

En este estudio los sesgos de confusión se disminuyeron durante el análisis de los datos, utilizando el análisis estratificado para determinar que las relaciones eran atribuibles a las intervenciones realizadas y no a otras variables de confusión, que pudieran estar ocasionando los resultados obtenidos.

De esta forma, al minimizar los sesgos, ya sea en el diseño o durante el análisis, se aumentaba la validez interna del estudio.

5.3 DATOS DESCRIPTIVOS DE LOS PACIENTES

En el presente estudio se evaluó el impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Enfermedad de Alzheimer, atendidos en la Unidad de Gestión Clínica Gran Capitán de la ciudad de Granada, España, y los resultados obtenidos fueron analizados y comparados con estudios previos similares, tanto nacionales como internacionales.

En la muestra estudiada, los datos descriptivos generales coinciden con estudios realizados previamente sobre este tipo de pacientes.

Hubo un mayor porcentaje de mujeres (63%), que algunos autores relacionan con el hecho de una mayor longevidad, una mayor facilidad para solicitar tratamiento médico y que una vez aparecida la enfermedad, la supervivencia sea mayor en mujeres, y no a una relación del sexo con la enfermedad⁽³⁴⁾.

La edad promedio fue de 81,2±6,3 años, ligeramente superior a la reportada en estudios similares donde la media fue de 76 años⁽¹²⁶⁾⁽²⁵¹⁾⁽²⁵⁷⁾⁽²⁸⁰⁾, siendo la edad avanzada el factor de riesgo más firmemente establecido, aunque estudios como el de von Gunten y col⁽³¹⁾ concluyen que para la novena década de vida, el riesgo de desarrollar la enfermedad disminuye.

El mayor porcentaje de cuidadores (60%) corresponde a “otro familiar” generalmente los hijos del paciente⁽²⁷⁹⁾, lo que coincide con lo reportado en otros estudios similares, con porcentajes de 54% como en el caso de Osorio⁽²⁸¹⁾.

En estos casos el cuidador debía compartir sus actividades familiares y laborales, con el cuidado del paciente, por lo que en el 34% de los casos, el paciente asistía a centros de cuidado diario, y realizaba actividades de estimulación cognitiva, lo cual ha tenido un efecto favorable tanto en el área cognitiva como en la conductual, como es reportado en otras investigaciones⁽¹⁰⁵⁾⁽²⁵⁷⁾⁽²⁸²⁾⁽²⁸³⁾. En los casos en los que no utilizaban este recurso, que era en la mayoría (65%), se debía generalmente a la negativa por parte del propio paciente.

Cuando el cuidador era el cónyuge (36%), reportaban que ellos mismos tenían muchos problemas de salud y que el cuidado de la pareja constituía una gran carga física y emocional⁽²⁸⁴⁾, por cuanto al ser contemporáneos con el paciente, presentaban los problemas de salud propios de la edad, tal como se reporta en los trabajos de Badía y col.⁽²⁵⁶⁾, Di Mattei y col⁽²⁸⁰⁾ y Gil García y col.⁽¹⁵³⁾ sobre la sobrecarga del cuidador de pacientes crónicos y con enfermedades degenerativas como el Alzheimer.

Se sabe que el factor genético juega un papel importante en la aparición de la enfermedad⁽¹⁴⁾⁽²⁸⁵⁾ sobre todo en los casos de aparición temprana de la misma, y el 42% de los pacientes tenían antecedentes familiares de la enfermedad de Alzheimer o de algún desorden mental o enfermedad del sistema nervioso

central. En algunos casos el cuidador informaba que familiares que ya habían fallecido, aunque no tenían un diagnóstico médico, si habían tenido manifestaciones de demencia o desorden mental, lo que probablemente establezca una relación.

En la mayoría de los casos (43%) casi nunca los pacientes asistían personalmente al médico sino era el cuidador quien le veía e informaba sobre el estado del paciente, y solo en casos de extrema necesidad iba el propio paciente. Esto pudiera adjudicarse entre otras causas, a que en los casos en que la salud física del paciente está muy comprometida, el traslado se hace difícil, incluso en ciertos casos la única forma de movilizarlo era utilizando grúas ortopédicas; en otros el paciente estaba encamado o se alteraba mucho cuando salía del entorno que le era familiar, lo cual es propio de la enfermedad, por lo que resultaba más conveniente que fuera el cuidador quien informara al médico.

En algunos casos, el cuidador familiar era un profesional de la enfermería, por lo que se encargaba no sólo de atender el cuidado diario del paciente, sino que lo asistía al en las necesidades de salud que requería, evitando traslados innecesarios.

La mayoría de los autores estiman un pronóstico de unos 8 a 9 años desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, hasta la muerte del paciente, aunque puede oscilar desde 1 hasta 20 años. Generalmente el momento del

diagnóstico coincide con el momento en que los síntomas de la enfermedad, que probablemente venía manifestándose de forma insidiosa, comienzan a interferir en las actividades de la vida diaria del paciente.

En la muestra, el promedio de años con el diagnóstico fue de 5,7 años $\pm 3,9$ y los límites van desde 6 meses a 20 años, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía⁽¹³⁷⁾. Esta diferencia podría adjudicarse en gran medida a que otros factores concomitantes presentes en el paciente, tales como las comorbilidades presentes y el soporte asistencial y terapéutico, se relacionan con la supervivencia, y no solo la enfermedad de Alzheimer en sí.

En el 22,4% de los casos los cuidadores indicaron que los síntomas de la enfermedad que venían observándose de manera progresiva en el transcurso de los últimos años, tuvieron un cambio evidente después de un suceso en particular en la vida del paciente, principalmente la muerte del cónyuge o de un hijo, un ictus, intervenciones quirúrgicas o traumatismos y en algunos casos, la jubilación temprana, según sus cuidadores, de sus actividades laborales.

Se ha reportado en la bibliografía que trastornos como la depresión por diversas causas, pudieran estar relacionados con la aparición o desencadenar los síntomas, en aquellas personas susceptibles o con algún antecedente que los predisponga, debido a cambios en los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico, dopaminérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos, aunque no

está claro si la depresión es un pródromo o un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer⁽²⁸⁶⁾.

De igual forma, estudios en neuroinflamación, como el de Grammas, 2011⁽⁵¹⁾, han propuesto que la inflamación crónica se asocia estrechamente no solo con la enfermedad cardiovascular, así con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, por lo que traumatismos craneoencefálicos, intervenciones quirúrgicas o accidentes cerebro vasculares, pudieran estar involucrados, sin embargo se requiere más estudios al respecto como para asignar una causalidad a estos y otros factores.

Los pacientes presentaron un promedio 4,6 problemas de salud por paciente, y utilizaban un promedio de 6,8 medicamentos por paciente, donde el mayor porcentaje de enfermedades eran del sistema nervioso central y desórdenes mentales, probablemente debido a la presencia de los síntomas tanto cognitivos como conductuales y funcionales de la enfermedad de base. A parte del Alzheimer, los problemas de salud coincidían con morbilidades propias de personas de edad avanzada⁽¹³⁹⁾, tales como enfermedades del sistema cardiovascular, del sistema digestivo y aparato locomotor.

En concordancia, para tratar el tipo de problemas de salud que presentaban, la categoría de medicamentos mas utilizada fue la de aquellos que actúan en el sistema nervioso central con mas de un 50%, seguidos por aparato digestivo y metabolismo y sistema cardiovascular. En estos pacientes polimedicados con

un promedio de casi 7 medicamentos por pacientes y con un alto porcentaje de medicamentos psicoactivos, los índices de morbimortalidad están incrementados⁽¹⁴³⁾, por lo que la implicación del farmacéutico en estos pacientes permitiría la optimización de la prescripción y podría prevenir problemas de salud como resultado del uso de medicamentos.

En relación a los medicamentos para el Alzheimer, la Memantina es el que más prescripciones tiene (34,7%), y en el 40% de los casos el médico la prescribe en terapia combinada junto con alguno de los tres anticolinésterásicos, de manera de potenciar el efecto, aprovechando que la Memantina tiene un mecanismo de acción diferente, y que se ha demostrado que tiene efectos sinérgicos con los anticolinesterásicos⁽⁴⁾.

Estudios sobre la utilización de medicamentos antideencia en atención primaria, como el de Carracedo, 2009⁽²⁸⁷⁾, muestran el uso de terapia combinada en un 25% de los casos, y la combinación siempre es de Memantina con alguno de los anticolinesterásicos principalmente con Donepezilo (13%).

La Memantina es un potente antagonista no competitivo del receptor n-metil-d-aspartato, cuya activación por el glutamato da lugar a una excitotoxicidad, lo que conlleva a procesos de apoptosis, por lo que se ha comprobado que la inhibición por parte de la Memantina produce una acción neuroprotectora en las neuronas colinérgicas, involucradas en la enfermedad de Alzheimer,

probablemente por esa razón la terapia combinada haya sido en gran porcentaje la opción de elegir para estos pacientes⁽¹²⁶⁾.

De los 3 anticolinesterásicos, el Donepezilo fue el más utilizado (32%), combinado o como monoterapia, probablemente por ser de los tres el más estudiado⁽²⁹⁾, su efectividad es similar a la Rivastigmina y Galantamina pero en estudios realizados, ha demostrado mejor perfil de efectos adversos y mayor tolerancia en los pacientes⁽¹²³⁾. Esto concuerda con el estudio de Carracedo 2009⁽²⁸⁷⁾, en el cual el Donepezilo fue el más utilizado como monoterapia (29%) y en combinación con Memantina (13%).

Los 4 medicamentos se presentan en diferentes formas farmacéuticas, siendo la forma sólida la más prescrita (79%), probablemente por ser más cómoda para el paciente, siempre que no tenga problemas para deglutir, lo cual puede ser frecuente en estos pacientes.

En caso de presentar problemas para deglutir, la forma líquida es mejor opción al igual que la forma bucodispersable⁽²⁸⁸⁾, que tiene buena aceptación por parte del paciente, mejora de la biodisponibilidad del principio activo con respecto a la forma sólida y suponen una alternativa para mejorar la adherencia al tratamiento.

Los parches transdérmicos son prescritos casi en igual porcentaje que la solución y los comprimidos bucodispersables, han demostrado eficacia similar a las formas sólida del mismo principio activo⁽¹²⁴⁾, pero pudiera presentar

reacciones en el sitio de aplicación como dermatitis de contacto⁽¹³¹⁾, por lo que hay que darle instrucciones precisas al paciente de la correcta forma de utilizarlo para evitar estos efectos adversos.

5.4 Discusión de los resultados que dan respuesta al primer objetivo específico:

RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN

Para la detección y clasificación de los RNM, se utilizó el método Dáder, propuesto por el Consenso de Granada, previamente validado⁽²⁸⁹⁾ y luego de su tercera revisión en 2005, con la que se buscó darle a) universalidad, de manera que fuera un estándar de práctica, que pueda ser utilizado por cualquier farmacéutico trabajando con cualquier paciente, sea cual fuese su tratamiento, su enfermedad; y b) simplificación, ya que para que un procedimiento se pueda extender y convertirse en una práctica generalizada, debe ser lo más simple posible, sin que por ello pierda el rigor de un procedimiento operativo normalizado⁽²⁹⁰⁾.

Los pacientes estudiados usaban un promedio de $6,8 \pm 2,9$ medicamentos cada uno, con un mínimo de 2 y hasta 13 medicamentos. Este alto índice de polifarmacia en pacientes de edad avanzada, independientemente de la enfermedad base que presente, favorece la aparición de RNM, y efectivamente el 93% de los pacientes presentaron al menos un RMN ya sea manifiesto o potencial, con un promedio por paciente de $3,31 \pm 2,4$ RMN.

Al hacer las correlaciones con las diferentes variables, se encontró que el número de RMN estaba relacionado de forma significativa con el número de medicamentos utilizados, al igual que el número de problemas de salud que presenta el paciente.

Este resultado coincide con estudios similares realizados en diferentes ámbitos, como el de Farrell y col, en 2011⁽²⁹¹⁾, que analizaron la farmacoterapia de pacientes de una residencia geriátrica, con una media de 81 años de edad, que usaban un promedio de 15 medicamentos por pacientes, encontrándose que presentaban 8,9 RNM por paciente, y en este caso también hubo una relación significativa entre el número de RNM y el número de medicamentos usados; igualmente Stafford y col⁽²⁹³⁾, en un estudio en una residencia geriátrica, en el que encontraron un promedio de $4,6 \pm 2,2$ problemas relacionados a los medicamentos por paciente.

En estudios realizados en los servicios de urgencia hospitalaria, Baena y col⁽²⁹³⁾, reportaron que en aquellos pacientes con más de 5 medicamentos el porcentaje de PRM encontrado fue del 63%; Ramos y col⁽²⁹⁴⁾, encontró que 33% de los pacientes evaluados acudió a urgencias por un RNM y estos se relacionaban con el sexo femenino, con la edad y con mayor consumo de fármacos. Otro estudio realizado en el departamento de emergencia de 10 hospitales en Francia⁽²⁹⁵⁾, también reportó que la presencia de eventos adversos a la medicación era mayor en aquellos pacientes de mayor edad y con mayor número de medicamentos y que la relación en ambos casos era significativa. Tenni y col⁽²¹³⁾, evaluaron pacientes ambulatorios con un promedio de $11,7 \pm 4,2$ medicamentos por paciente y presentaron $4,9 \pm 2$ RNM.

.A través de un programa protocolizado de farmacéuticos comunitarios, de revisión de la medicación en pacientes ambulatorios suizos de 56 a 75 años de

edad, con problemas cardiovasculares⁽²⁹⁶⁾, el 91% presentó al menos un problema relacionado con los medicamentos. El estudio demostró que el control de los factores de riesgo cardiovascular y la calidad de vida, esta estadísticamente relacionado con la presencia de problemas relacionados con los medicamentos.

5.4.1 Medicamentos involucrados en los RNM

De los medicamentos implicados en los RNM, que fueron en total 209 con un promedio por paciente de 4,27 medicamentos, el grupo implicado con mayor frecuencia fue el Sistema Nervioso. Este hecho puede adjudicarse a que la enfermedad de base de los pacientes (enfermedad de Alzheimer), afecta a este sistema, y los signos y síntomas de la misma están relacionados a problemas del sistema nervioso, ya sean los síntomas cognitivos, conductuales o neurológicos, por lo que la mayoría de los medicamentos usados son para tratar tales síntomas.

Se sabe que el uso de muchos de los medicamentos psicoactivos, está restringido para este tipo de paciente, según las recomendaciones de medicamentos para edad avanzada, como los criterios de Beers⁽²⁹⁷⁾, debido a que estos pacientes son más susceptibles a sufrir reacciones con los medicamentos.

Los medicamentos que actúan en el Sistema Cardiovascular, Aparato digestivo y metabolismo también estuvieron implicados en los RNM, debido a que esos actúan en enfermedades que se presentan frecuentemente en los pacientes geriátricos.

En general, el tipo de medicamentos implicados en los RNM dependerá de factores como el grupo etario, morbilidades, ámbito donde se realiza la evaluación de la medicación y por supuesto de las características del medicamento, sus propiedades farmacocinéticas y su perfil de seguridad entre otros.

En el estudio realizado en el departamento de emergencia de hospitales franceses⁽²⁹⁵⁾, el tipo de medicamentos mayormente implicados fueron: psicotrópicos 20,5%, medicamentos cardiovasculares 15,4%, analgésicos incluyendo AINES 13,9%, diuréticos 11,7%, y anticoagulantes 9,3%.

5.4.2 Tipos de RNM encontrados

Un gran porcentaje de los RNM (87%) encontrados fueron de inseguridad. Esto podría explicarse por razones inherentes al propio paciente o a los medicamentos.

Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren en el paciente geriátrico, lo condicionan a que su respuesta a los fármacos esté alterada:

problemas hepáticos y renales pudieran afectar los procesos de metabolismo y eliminación de fármacos, igualmente cambios en las proteínas plasmáticas, pudiera aumentar las concentraciones séricas con posibilidad de tener dosis tóxicas del mismo; la composición corporal del paciente se modifica por lo que la distribución del medicamentos también. Los cambios en órganos y los sistemas de receptores, condiciona respuestas droga-receptor y por tanto los efectos pueden ser diferentes a lo esperado.

Por otro lado, los perfiles de seguridad de los medicamentos usados en las patologías comunes en esa edad, hace que resulten en muchos casos, no apropiados o requieren modificaciones de dosis y monitorización de niveles plasmáticos que no siempre se realizan.

5.4.3 Causas de RNM (PRM)

Las causas de los RNM, principalmente fueron interacciones medicamentosas y reacciones adversas. En aquellos casos en que el número de medicamento es alto (13) la posibilidad de interacción aumenta, sin embargo en gran porcentaje eran riesgo de RNM pues no tenían manifestaciones.

En esos casos, se le hacía seguimiento y se le daba información al cuidador sobre signos de alarma; en muchos casos, alguno de los medicamentos involucrados fue retirado por el médico y en la mayoría, se mantuvieron controlados.

Los medicamentos involucrados en las interacciones mayormente fueron aquellos que modifican el metabolismo hepático, los que aumentan la sedación, los que producen depresión respiratoria e hipotensión, los que alteran el balance electrolítico, aquellos con efecto vagotónico, los que afectan algún factor de coagulación aumentando posibilidad de sangrado y los que aumentan niveles de serotonina (síndrome serotoninérgico).

En estudios similares, Cremades y col⁽²⁹⁸⁾, registraron 417 interacciones medicamentosas potenciales en 2 farmacias comunitarias, con un promedio por paciente de $1,31 \pm 0.72$. Algunos de los medicamentos involucrados coinciden con los de nuestro estudio: acenocoumarol, sales de calcio, hidroclorotiazida y ácido alendrónico. Las principales interacciones potenciales fueron entre sales de calcio y bisfosfonatos, antidiabéticos orales y diuréticos tiazídicos, antidiabéticos y glucosa y anticoagulantes orales y paracetamol. Se observaron resultados negativos relacionados a la medicación en el 0.96% de los casos de interacciones potenciales.

Igualmente en un estudio realizado con pacientes geriátricos⁽²⁹⁹⁾, el 66,6% presentaba al menos 1 interacción y en el 10% de los casos ésta fue considerada de alta significancia clínica.

La posibilidad de interacciones y el número de interacciones por paciente fue mayor en aquellos que tenían prescritos más de 6 medicamentos.

Fiss y col en 2010, en un programa de revisión domiciliaria de la farmacoterapia en Alemania, cuyo objetivo es identificar problemas relacionados con los medicamentos en el domicilio de los pacientes de edad avanzada (estudio AGNES 2+3) el farmacéutico detectó interacciones medicamentosas en el 45% de los pacientes⁽³⁰⁰⁾.

5.4.4 Evitabilidad

Los RNM encontrados pudieron ser evitados en un 95%, porque los efectos eran predecibles en su mayoría. Las interacciones son datos conocidos de los medicamentos, consecuencia de características farmacocinéticas y farmacodinámicas. En cuando a las reacciones adversas en la mayoría de los casos son resultado de los mismos efectos farmacológicos y están reportados en la bibliografía, y siempre hay la posibilidad de alternativas terapéuticas o de manejar las dosis siempre que se mantenga el efecto terapéutico.

En estudios en el área de urgencias, Cubero y col⁽³⁰¹⁾, encontró que una parte importante de los pacientes que ingresan en el área de observación lo hace como consecuencia de un PRM, que en el 69,50% pudieron ser evitables. Igualmente en el área de urgencias, Baena y col⁽³⁰²⁾, al evaluar los problemas relacionados con la medicación determinó que el 73% habrían sido evitables.

Los criterios de evitabilidad con más frecuencia fueron, que el problema de salud que presentaba el paciente, era consecuencia de una interacción medicamentosa y que el problema de salud que presenta el paciente era

consecuencia de no tomar tratamiento profiláctico para una reacción adversa, cumpliendo criterios para recibirla.

Una revisión crítica de la farmacoterapia, disminuiría la aparición de RNM y por lo tanto las consecuencias negativas en la salud del paciente.

5.4.5 Resolución de RNM tras la intervención farmacéutica

El 62,5% de los RNMM fueron resueltos tras la intervención farmacéutica (a tratar en punto 5.5), mientras que los RNMP, el 98,9% se mantuvieron controlados evitándose que se manifestaran durante el período de estudio.

En concordancia con los tipos de RNM encontrados, los RNMM resueltos fueron, en el 71% de los casos de seguridad, y los no resueltos igualmente presentaron la misma relación.

En cuanto a los RNMP o riesgo de presentar un problema de salud debido a un problema con la medicación, que no estaba manifiesto, durante el seguimiento, la mayoría permaneció sin síntomas. 71% fueron de seguridad, principalmente de inseguridad no cuantitativa y en la mayoría de los casos debido a potenciales interacciones medicamentosas.

En varios casos, el cuidador informaba que la medicación había sido cambiada muchas veces, y tuvo que ser titulada según los efectos adversos que

presentaban en el paciente, generalmente efectos conductuales, por lo que si el paciente se encontraba medianamente controlado, decían que preferían no tocar la medicación.

Con respecto a la efectividad del tratamiento para el Alzheimer, algunos cuidadores sentían que el medicamento no era efectivo porque el paciente no había mejorado. En esos casos el papel del farmacéutico fue importante en aclarar las expectativas que se tenía sobre el tratamiento farmacológico, y adaptarlas a la situación específica del paciente, haciendo hincapié en los aspectos de control de la enfermedad.

En 2 casos reportaron que les habían retirado la medicación para el Alzheimer porque no estaba siendo efectiva, sin embargo al quitarle el medicamento el paciente tuvo un retroceso considerable en sus funciones, como dejar de hablar o dejar de controlar los esfínteres, que una vez reinstaurado el tratamiento, no fueron recuperadas.

Con este tipo de paciente, la visión de salud se centraba más hacia calidad de vida. Los objetivos terapéuticos no necesariamente coinciden con lo que usualmente se plantean.

Muchas veces y dependiendo del estadio de la enfermedad, las prioridades eran el bienestar básico del paciente, es decir que estuviera tranquilo, que comiera, que durmiera en las noches y permitiera descansar al resto de la

familia, que pudiera andar, que no tuviera brotes sicóticos si en algún momento lo había tenido y que permitiera que lo atendiesen.

De allí que las intervenciones farmacéuticas en estos pacientes deben adaptarse a las características y necesidades de ese paciente en particular, siendo ese el pilar de la atención farmacéutica.

5.5 Discusión de los resultados que dan respuesta al segundo objetivo

específico: INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS

Se hicieron un promedio por paciente de 4,33 intervenciones, de las cuales el 84% fueron sobre la educación al paciente, principalmente la educación sobre medidas no farmacológicas (54%) y sobre modificaciones de la actitud frente al tratamiento (21%).

Dependiendo del ámbito donde se desarrolle el estudio, el tipo de patología y los objetivos propuestos, las intervenciones farmacéuticas irán dirigidas en unos casos más hacia el paciente o más hacia el personal sanitario, al igual que el tipo de intervenciones efectuadas.

Este hecho se refleja en trabajos realizados, como el de Sabater y col⁽²⁰⁶⁾, en el ámbito de atención primaria, donde era el médico quien ofrecía a los pacientes al servicio de SFT para participar en el estudio, el 79% de las intervenciones fueron sobre la estrategia farmacológica como añadir o sustituir medicamentos, seguidos de intervenciones sobre educación al paciente para aumentar la adherencia en un 11% y sobre la cantidad de medicamentos sugiriendo cambios de dosis, un 4%; como el de Lam y col⁽³⁰³⁾, donde reportan resultados positivos en la intervención farmacéutica desde farmacias comunitarias, en pacientes hipertensos, para el autocontrol de los factores de riesgo, a través de educación al paciente.

En el estudio de Langebrake y col en Alemania ⁽¹⁹⁷⁾, farmacéuticos clínicos participaron en las rondas de sala del Departamento de Trasplante De Células Madre Y Cuidador Intensivos, y las intervenciones fueron dirigidas al personal médico, actuando principalmente sobre la cantidad de medicamento como modificaciones en la dosis, cambios de intervalos de uso, ajuste de dosis por problemas renales o hepáticos; y sobre la estrategia farmacológica, como la adición, retiro o cambios de medicamentos.

Khalili y col en 2009⁽³⁰⁴⁾, llevaron a cabo un estudio en el área de enfermedades infecciosas de un hospital de referencia en Tehran, Iran, en el cual un grupo de farmacéuticos clínicos luego de un estudio de intervención, elaboraron una guía interna para la prescripción de anticoagulantes y profilaxis de trombosis venosa profunda, que mejoró la profilaxis en estos pacientes.

5.5.1 Tipos de intervenciones farmacéuticas

En nuestro estudio dirigido a pacientes ambulatorios, el mayor porcentaje de intervenciones fueron en educación sanitaria, educación sobre el uso de los medicamentos y sobre todo en medidas de soporte no farmacológico.

Estos pacientes cuidados casi en su totalidad en sus casas por sus familiares pero en el 34% de los casos asistían a centros de día, donde además de realizar actividades de estimulación cognitiva, muchos eran monitorizados por el personal del propio centro, haciendo controles periódicos según sus

problemas de salud e indicaciones médicas, y sus cuidadores eran quienes iban a médico para informar sobre su progreso y recibir indicaciones respecto a la medicación.

En muchos casos, como se menciona anteriormente, habían tenido muchos cambios de tratamiento tanto de aquellos para tratar los síntomas cognitivos, buscando el compromiso entre la tolerabilidad y la efectividad, como de aquellos para los síntomas conductuales o psiquiátricos, mucho más difíciles de titular, debido a la dificultad de controlar los síntomas sorteando los potenciales efectos adversos. El descontrol de estos síntomas conductuales, desestabilizan mucho al entorno familiar⁽³⁰⁵⁾, porque hace que el cuidado del paciente sea muy difícil de llevar y en muchos casos son causa de la institucionalización de los mismos.

Por otro lado, al ser el Alzheimer una enfermedad degenerativa y progresiva, para la cual no hay tratamiento curativo y los medicamentos utilizados para el control de sus síntomas tienen una efectividad moderada y limitada, incluso cuestionada en algunos estudios como el de Qaseem y col⁽³⁰⁶⁾, cuando el paciente está medianamente estable, y está controlado en sus funciones básicas como para que resulte viable su cuidado por sus familiares, generalmente los cuidadores no están muy abiertos a sugerencias respecto a modificaciones del tratamiento, aunque algunos de los problemas de salud pudieran estar relacionados con su uso, probablemente por temor a regresar a situaciones de descontrol del paciente⁽³⁰⁶⁾.

En estos casos, las intervenciones en cuanto a: recomendaciones no farmacológicas, educación o información sobre la enfermedad y los medicamentos que toma, recomendaciones dietéticas y de hábitos que mejoren la calidad de vida de los pacientes, recomendaciones para mejorar la comprensión del proceso de la enfermedad y la acción de los medicamentos y que mejoren la actitud frente al tratamiento farmacológico, son de gran ayuda y bien aceptados por el cuidador que se siente en confianza de preguntar dudas sobre el cuidado del paciente.

Muchas veces la educación en salud debía ir dirigida a resaltar la importancia de los controles de los indicadores o factores de riesgo de los problemas de salud, porque en algunos casos los cuidadores comentaron que dados los problemas que tiene el paciente en cuanto a su manejo diario debido a la enfermedad, el control de otros aspectos (dislipemias, glicemia etc.) parecían tener menor importancia.

Cuando aspectos muy básicos y cotidianos de la vida diaria se convierten en verdaderos problemas difíciles de manejar, las expectativas de salud para estos pacientes cambian diametralmente: cuando la funcionabilidad está comprometida o los síntomas conductuales no están controlados es difícil para los cuidadores no cambiar la perspectiva.

En algunos casos los cuidadores comentaban que, medicamentos que habían sido prescritos para tratar situaciones puntuales, eran usados de forma rutinaria

para poder controlar al paciente, tomando en algunos casos decisiones en respecto a la medicación, que debe ser potestad del médico, con el riesgo que esto implica.

En este sentido, las intervenciones en educación sanitaria, información sobre la medicación pueden en muchos casos mejorar la actitud de los cuidadores con respecto a la enfermedad y al manejo farmacológico.

De las intervenciones sobre la cantidad de medicamentos, (5,4% del total de intervenciones), la totalidad fue sobre:

- la modificación de la pauta de administración, en aquellos casos de medicamentos que ejercen mejor su efecto a determinadas horas, o que eran prescritos como tratamiento de mantenimiento y se usaban “a demanda”, o que producían efectos adversos como insomnio o somnolencia, o que producían diuresis, y que eran tomados en momentos inadecuados del día, afectando la calidad de vida del paciente y de los que convivían con él, se le daba la recomendación al cuidador.

En cuanto a las intervenciones sobre la estrategia metodológica (7% del total), se intervino:

- añadiendo algún medicamento sin prescripción, generalmente analgésicos y polivitamínicos, adecuado para su caso en particular.

- Retirando un medicamento sin prescripción, analgésicos no adecuados para ese paciente, algún producto natural o herbolario que estuviera interactuando con su medicación habitual.
- Sustituyendo un medicamento, generalmente los analgésicos, cuando se usaba alguno no apropiado para ese paciente, como en el caso de los AINES en pacientes con antecedentes de gastritis o úlceras, o en tratamiento con antihipertensivos, o con terapia anticoagulante que pudiera aumentar el riesgo de sangrado; o analgésicos que pudieran producir discrasias sanguíneas, como el Metamizol. Generalmente se sustituía por paracetamol si no había ninguna contraindicación.

En relación a las intervenciones sobre la educación al paciente, que fueron el 84%, se intervino tanto en el uso correcto de los medicamentos, como en mejorar actitud respecto al tratamiento y educación en medidas higiénico dietéticas que favorecían la consecución de los objetivos terapéuticos. En este sentido se hicieron intervenciones:

- Respecto al uso correcto de medicamentos, de los cuales hay estudios previos similares. Se hicieron intervenciones de educación respecto al uso de parches transdérmicos, inhaladores de corticoides⁽²⁰⁸⁾⁽³⁰⁷⁾, medicamentos a base de fibra, administración con estómago vacío o con las comidas, medicamentos para usar solo en crisis agudas, combinaciones de analgésicos, uso de gotas oftálmicas.

- En relación a modificación de actitudes hacia al tratamiento: se educó en la importancia de hacerse la monitorización de sus problemas de salud, como se reportan en estudios similares⁽³⁰⁰⁾, controles dependiendo de los problemas de salud que presentaron o del tipo de medicamentos que pudieran producir un riesgo de efectos adversos o interacciones medicamentosas, parámetros de efectividad de los tratamientos usados, signos de alarma en ciertos problemas potenciales (como interacciones no manifiestas), importancia de seguir las indicaciones respecto al uso de los medicamentos, información sobre la enfermedad y el tratamiento farmacológico y recomendaciones para mejorar la adherencia, como se ha descrito en otros estudios⁽²⁰⁷⁾⁽²⁰⁹⁾.
- Respecto a educación en medidas no farmacológicas: dependiendo de los problemas de salud que presentara se hicieron recomendaciones dietéticas, alimentos a evitar, alimentos a incluir, hábitos para controlar factores de riesgo de la enfermedades, higiene del sueño, actividades que estimularan áreas cognitivas entre muchas, siempre personalizando y tomando en cuenta las características del paciente en particular, su estado de salud actual y, sus condiciones generales⁽²⁰⁰⁾.

Las recomendaciones con respecto a derivaciones al médico, fueron básicamente en relación al control de sus problemas de salud, y en aquellos casos que se sugirió revisión de la medicación por un posible RNM manifiesto o potencial, el cuidador no se mostró favorable a la idea si el paciente se encontraba “estable” en relación a otros momentos de su enfermedad.

En uno de los casos, en el que había indicación para derivar al médico para revisión de su tratamiento, el paciente fue cambiado a otro centro de salud por mudarse a otra ciudad, pero en contacto con su cuidador, se le entregó un informe con el resultados del análisis de su tratamiento y la sugerencia a su médico de revisión de la medicación.

5.5.2 Intervenciones aceptadas

Casi la totalidad de las intervenciones fueron aceptadas (96%) por los pacientes, y en concordancia con las proporciones por tipo, las mayormente aceptadas fueron las de educación al paciente, especialmente las de educación en medidas no farmacológicas.

La actitud del cuidador frente a las intervenciones y recomendaciones fue de apertura, siempre relacionando la actuación con un beneficio para el paciente en relación a su salud y su calidad de vida. Los contactos telefónicos de seguimiento fueron bien recibidos, y el cuidador aprovechaba para aclarar dudas o comentar situaciones con respecto al paciente.

Se aplicaron técnicas de comunicación asertiva y sobre todo comunicación empática, para compensar la falta de contacto directo, dedicando a cada uno el tiempo que fuera necesario, de manera de crear un ambiente propicio para que una vez captada su atención, apertura y cierta relación de confianza, poder intervenir mas efectivamente, dar recomendaciones, y darle la oportunidad no solo de dar la mayor información posible para actuar de la forma más

conveniente para el paciente, sino de que el cuidador pudiera valorar la importancia de esta práctica asistencial.

El hecho de que el contacto fuera por teléfono, eliminaba el inconveniente de la falta de tiempo para trasladarse y permitía ver el seguimiento como algo en beneficio para su paciente y que no interfiere con sus actividades cotidianas, pero que sí representaba un beneficio real al que tenía acceso, convirtiendo de esta forma, una posible debilidad, en una fortaleza del diseño.

Las intervenciones no aceptadas por el paciente fueron pocas, principalmente como ya se mencionó, las que involucraban alguna derivación al médico para revisión de la terapia, en muchos casos probablemente por la relación de confianza establecida de años con su médico, y también por el temor a desestabilizar al paciente, como se hizo referencia anteriormente.

Estas intervenciones, como en estudios similares⁽³⁰⁸⁾, estuvieron relacionadas con la resolución de RNM, con el aumento del cumplimiento terapéutico y con el aumento ciertos aspectos de la calidad de vida, estos dos últimos de forma significativa. En los casos que se precisaron, se aplicaron las pruebas estadísticas para eliminar posibles causas alternativas que pudieran actuar como confusoras.

5.6 Discusión de los resultados que dan respuesta al tercer objetivo específico : ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La adherencia es un aspecto imprescindible para a que un tratamiento sea efectivo. Un diagnóstico puede ser correcto, la prescripción puede ser la adecuada y en las cantidades y pautas más convenientes, el medicamento puede estar disponible para el paciente, pero si no lo usa correctamente, si por alguna razón no sigue las instrucciones recibidas, todo el proceso se cae y la terapia falla, porque el paciente no lo utilizó de forma correcta.

Su importancia, desde un punto de vista de la práctica clínica y con referencia a patologías crónicas, viene dada por dos aspectos fundamentales: la frecuencia con que ocurre y su repercusión en el seguimiento y control de dichos procesos⁽³⁰⁸⁾.

Hay muchos estudios que relacionan el aumento de la adherencia con la mejoría clínica de los pacientes, como el de Lim y col⁽³⁰⁹⁾, en pacientes diabéticos, en el que se produjo mejorías significativas en los niveles de HbA1c, glucosa y colesterol LDL, después de una intervención farmacéutica para mejorar la adherencia. Igualmente el de Bouvy y col⁽³¹⁰⁾, en pacientes con insuficiencia cardíaca y el Lee y col⁽³¹¹⁾ en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial e hiperlipidemias, en los cuales el aumento de la adherencia de 61.2% a 96.9% en 6 meses, estuvo asociada a una mejora significativa en los valores de la tensión arterial sistólica.

El incumplimiento de los tratamientos farmacológicos es un comportamiento evitable tanto en enfermedades agudas como crónicas. La participación del farmacéutico en los diferentes ámbitos asistenciales, pueden ser facilitadora para promover la adhesión a la medicación. El sistema sanitario debería evolucionar en este sentido para atender mejor las necesidades específicas de los pacientes⁽³¹²⁾.

En este estudio, todos los pacientes con Alzheimer, tenían un cuidador, quien por lo general era el que se encargaba de controlar su medicación.

En la muestra estudiada, se parte de valores altos cumplimiento terapéutico (86%), que fueron incrementando en el tiempo de forma significativa, tras la intervención farmacéutica, y fueron medidos a través del test de Morisky-Green, muy utilizado en la práctica médica⁽³¹³⁾.

Estos valores altos de cumplimiento terapéutico, podrían adjudicarse a que es el cuidador y no el propio paciente el encargado de “cumplir” las indicaciones del médico; que en el 96% de los casos ese cuidador es un familiar, (generalmente hijo o cónyuge), por lo que hay un nexo afectivo fuerte con el paciente. Cuando el cuidador es el cónyuge, generalmente es contemporáneo con el paciente, y en la mayoría de los casos está en casa jubilado, por lo que hay más tiempo disponible para controlar que la medicación se administre según las indicaciones. En muchos casos, los mismos cuidadores tienen sus propios problemas de salud y sus propios tratamientos, por lo que algunos

comentaban que parte de su día, era estar pendiente de la medicación de ambos.

Cuando el cuidador era un hijo, que probablemente tenía familia y compromisos laborales, el paciente muchas veces asistía a centros de día donde pasaba gran parte de la jornada, y mientras estaba allí, era el personal del centro quien administraba la medicación, según las indicaciones médicas. Por otro lado hay estudios⁽³¹⁴⁾, que afirman que una vez que está establecido el tratamiento y el paciente llega a estabilizarse con la dosis, estos pacientes son moderadamente adherentes al tratamiento y continúan con la terapia.

Al evaluar las respuestas, el 22% reconoció que algunas veces olvidaba administrar la medicación. En estos casos probablemente los propios problemas de salud del cuidador, al igual que la sobrecarga física que generalmente presentan al atender este tipo de pacientes, puede influir en esos olvidos⁽³¹⁵⁾.

En ocasiones el cuidador reportaba que le “dejaba” la medicación para que le paciente se la tomara, y luego la conseguía intacta. En esos casos se les sugería no irse hasta que el paciente realmente tomara la medicación.

Más del 86% de los cuidadores decían que siempre administraban la medicación a las horas indicadas, y que nunca dejaban de dárselas cuando les sentaba mal ni cuando se sentían bien o sin ningún síntoma, lo que se tradujo

en valores altos, demostrando en gran medida el compromiso con la salud del paciente.

Este tipo de test de adherencia, que involucran una entrevista personalizada o autocuestionario, tienen la ventaja de ser sencillos y útiles en la práctica médica diaria, pero tienen la desventaja de que los resultados dependen del cuestionario usado y que puede ser alterables por el paciente al manipular sus respuestas⁽²³⁷⁾.

En estudios similares, con los de Schneider y col⁽³¹²⁾, y Borah y col⁽²³⁹⁾, junto con el cuestionario, se utilizan otras técnicas directas para comprobar la adherencia como el uso de empaques que distribuyan la medicación por día (pastilleros), de manera de obtener información sobre la auto-administración /adecuada; control de la recogida de las dispensaciones, o uso de envases de dosis unitarias, práctica que se utiliza no solo para mejorar la adherencia a la medicación, sino también para prevenir uso inapropiado de medicamentos, y optimizar el tratamiento farmacológico⁽³¹⁶⁾.

Por ello el farmacéutico debe observar entre otras cosas, el lenguaje corporal del entrevistado y hacer preguntas entremezcladas durante la conversación como sugieren algunos autores⁽³¹⁷⁾, y no en forma consecutiva, para comprobar la veracidad de las respuestas. Esta técnica, se utilizó durante las entrevistas, y en aquellos casos que había alguna duda con alguna respuesta, se repetía la misma en otro momento de la entrevista.

Junto con el test de Morisky-Green se aplicó el test de Batalla, que mide conocimiento sobre la enfermedad relacionada con el uso de los medicamentos, ya que se considera que un mayor conocimiento de la enfermedad implica un mayor cumplimiento terapéutico⁽³¹⁷⁾. En general la información que se le suministra a los cuidadores debería proporcionarle una imagen clara de los beneficios, y las limitaciones y riesgos de los medicamentos, y aclarar las expectativas con respecto a la enfermedad y la medicación, y dependerá de lo que el paciente y el cuidador requieran para tomar decisiones, por lo que muchas veces los prospecto solos, no cubren esa necesidad de información⁽³¹⁸⁾.

Cuando se le preguntaba si la enfermedad de Alzheimer podía controlarse con medicación, la respuesta estaba condicionada a la experiencia propia con su paciente.

En aquellos casos en que el paciente había empeorado, probablemente como consecuencia de una evolución más agresiva de la enfermedad, o porque comenzó la medicación cuando ya había un deterioro importante, respondían que los medicamentos no eran efectivos, y a veces que, eran una forma de los laboratorios farmacéuticos para obtener beneficios económicos.

En esos casos se le explicaba el verdadero alcance de la eficacia de la medicación de manera de acercar sus expectativas a la realidad, y que en algunos casos en que pareciera que el tratamiento no estaba siendo efectivo y

se le retiró el medicamento, el paciente empeoró, mostrando que realmente si estaba tratando la enfermedad.

Igualmente el resaltar los aspectos positivos presentes en la evolución de enfermedad, como en aquellos pacientes que no tenían problemas psiquiátricos, o que tenían cierta independencia en cuanto a sus actividades, o que reconocían a la familia, o que se podía conversar con ellos, hacia que la actitud y la percepción del cuidador hacia la enfermedad y el tratamiento fueran más positivas.

5.6.1 Relación con otras variables:

No se encontró relación con ninguna de las variables cualitativas y cuantitativas estudiadas con el cumplimiento terapéutico ni con el conocimiento de la enfermedad.

Sin embargo en la muestra estudiada, los valores de cumplimiento terapéutico fueron mayores en pacientes de más edad, probablemente porque mientras más edad tenga, se hace más dependiente y por tanto tenga mayor atención y cuidados por parte de su cuidador.

Cuanto más años con el diagnóstico tenía el paciente, el cumplimiento terapéutico fue mayor, lo que podría explicarse por el hecho que ya el tratamiento esté estabilizado por llevarlo más tiempo y su control sea más sencillo para el cuidador.

Aquellos pacientes cuidados por sus familiares, tuvieron mayores valores de cumplimiento terapéutico, siendo mayor cuando el cuidador es el cónyuge, probablemente porque el nexo crea mayor compromiso y por lo tanto, mayor cuidado con la medicación.

En aquellos pacientes con más edad, más problemas de salud, más años con el diagnóstico y mas RNM, el porcentaje de conocimiento en los cuidadores era mayor, lo que podría adjudicarse al hecho de que un mayor tiempo en contacto con la enfermedad el cuidador ha tenido que aprender más sobre ella, ya sea porque se haya documentado o por la experiencia con su paciente.

En aquellos pacientes que asisten menos a la visita del médico, también el conocimiento fue mayor, probablemente porque el cuidador, haya tenido que aprender más sobre la enfermedad para poder ser el enlace entra el médico y su paciente y que los contactos con el médico fueran más efectivos.

El conocimiento era mayor en aquellos cuidadores que eran familiares no cónyuge, que generalmente era los hijos de los pacientes, lo que podría explicarse por el hecho de tener más acceso a fuentes de información electrónica como el uso de internet, en comparación a los cónyuges que probablemente por la edad, utilicen menos esos recursos, y por lo tanto tengan

menos posibilidad de acceder a la gran cantidad de información que existe y que está disponible.

5.6.2 Variaciones en el tiempo tras la intervención farmacéutica:

Tanto el cumplimiento terapéutico como el conocimiento de la enfermedad aumentaron en el tiempo de manera significativa, durante los 6 meses de seguimiento y tras la intervención farmacéutica.

Hubo un aumento de los cuidadores que no olvidaban dar el medicamento a sus pacientes ni dejaban de dárselos por su cuenta, si le sentaba mal.

De igual forma aumentó el conocimiento sobre el control de la enfermedad y las expectativas través de la medicación y cuál era el órgano afectado en la enfermedad, ya que en muchos casos decían que estaba afectado “todo el cuerpo”, porque asumían el deterioro global de las funciones del paciente.

En estos casos la estrategia fue la educación al paciente, dándole más información sobre los medicamentos y su efectividad, sobre sus posibles efectos y sobre la evolución de la enfermedad, lo que representaba signos de control de la enfermedad, y también en qué casos debían acudir al médico.

En muchos casos se les recomendaron ayudas para mejorar el cumplimiento dependiendo de cuáles eran las posibles causas detectadas durante la entrevista (usos de pastillero o similares, localización del medicamento etc.).

Pero en definitiva la estrategia más importante fue modificar actitudes frente a la enfermedad y el tratamiento, y crear conciencia de la importancia del cumplimiento para el bienestar del paciente y el control de la enfermedad, y para ello se les hacía hincapié en los aspectos positivos que tenía sus pacientes a pesar de sus problemas de salud.

Hay estudios como el de McDonal y col⁽³¹⁹⁾, que reportan combinaciones de estrategias para aumentar la adherencia, sobre todo en seguimientos a largo plazo, como atención más personalizada, información, asesoramiento, recordatorios, refuerzos para el autocontrol, terapia familiar y otras formas de supervisión⁽³¹⁹⁾. Igualmente se han desarrollado programas de intervención basados en el modelo de sistemas de la OMS para adherencia⁽³²⁰⁾⁽³²¹⁾. Las estrategias incluyeron diferenciar los distintos tipos de no-adherencia, modelos de estados de cambio, auto-eficacia, narrativas, estrategias de entrevistas motivadoras, y técnicas de entrenamiento⁽³²²⁾.

Hay estudios que sugieren que en los reportes de incumplimiento en los pacientes, pueden estar implícitos indicadores psicológicos como malestar emocional o ansiedad ante la enfermedad, y que podría ser visto por parte del equipo sanitario, como una estrategia para solicitar apoyo⁽³²³⁾. En todo caso, el seguimiento al paciente sigue siendo la vía para detectar problemas relacionados con la medicación y los factores que pudieran estar involucrados.

Los resultados indican que el aumento del cumplimiento terapéutico está relacionada de forma significativa con las intervenciones farmacéuticas realizadas y con aquellas aceptadas por el paciente, encontrándose que hubo mayor aumento en aquellos casos donde la intervención fue mayor.

Este hecho muestra la importancia de la intervención farmacéutica en mejorar los resultados de la farmacoterapia en los pacientes con Alzheimer al mejorar tanto el cumplimiento terapéutico como el conocimiento sobre la enfermedad, lo que se traduce en un mayor logro de los objetivos terapéuticos en estos pacientes.

Para evitar sesgos con otras variables relacionadas que pudieran estar ocasionando el aumento de adherencia, se hicieron análisis estratificados, que corroboraron la relación significativa entre el cumplimiento terapéutico y las intervenciones farmacéuticas.

En cuanto a las variaciones de % de conocimiento, se encontró un mayor aumento en aquellos pacientes donde hubo más intervenciones farmacéuticas, pero no hubo relación entre las variables.

De igual forma hubo aumento en los porcentajes de cumplimiento terapéutico y conocimiento proporcionales al número de RNM encontrados y RNM manifiestos que se resolvieron, posiblemente porque en estos pacientes hubo más información y más oportunidades de intervenir y de seguir los resultados de la terapia para eliminar los RNM, y ello repercutió en un mayor conocimiento y mayor cumplimiento terapéutico.

Aunque en estos casos no tuvo significancia estadística, si representó un beneficio al paciente al aumentar el cumplimiento terapéutico y por ende, los resultados del tratamiento, como ha sido demostrado en muchos estudios.

5.7 Discusión de los resultados que dan respuesta al cuarto objetivo específico: CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)

La evaluación de la CVRS permite a los pacientes con Alzheimer y a los cuidadores, expresar el grado de impacto de un determinado tratamiento y/o intervención, y brinda a los profesionales sanitarios la oportunidad de incorporar a su evaluación, el sistema de valores de los pacientes y sus cuidadores⁽²⁴²⁾.

El cuidador constituye una pieza clave en el sostenimiento de la persona con Alzheimer, sobre todo en sociedades, como la de nuestro país, en las que la atención al paciente está fundamentalmente en manos de cuidadores informales, que son en su mayoría familiares. El cuidador asume un gran coste personal por su dedicación al paciente, en términos económicos, laborales, sociales y de salud psíquica y física, y en este estudio, es quien valora la CVRS de los pacientes⁽²⁵⁰⁾⁽²⁵⁷⁾⁽²⁷⁸⁾⁽³⁰⁵⁾.

La CVRS percibida inicialmente por los cuidadores a través del EVA (EQ-5D) fue de 49,61%. Estos resultados concuerdan con Wolf y col⁽⁸⁶⁾ y con Baquero y col⁽²⁵¹⁾ en pacientes con deterioro cognitivo grave, mientras que al compararlos con enfermos con deterioro leve a moderado, nuestros resultados indican una menor calidad de vida, lo que pudiera adjudicarse a que el estudio de Baquero, la muestra fue estratificada por grado de deterioro.

Sólo un porcentaje bajo de cuidadores, consideraba que la salud de los pacientes era mala; la mayoría (38%) la percibía como regular y un alto porcentaje incluso, buena, ya que el paciente, a pesar de que perdía funciones cognitivas, tenía pocas comorbilidades, que en muchos casos ellos sí tenían. Cuando no existían problemas conductuales, la ausencia de comorbilidades, les hacía percibir al paciente como con buena salud a pesar del fuerte deterioro cognitivo.

La dificultad para realizar esfuerzos moderados, eran atribuibles a la edad del paciente y sus comorbilidades, y no a la enfermedad base. El dolor, era considerado como moderado, y solo resultaba incapacitante en aquellos pacientes con problemas osteoartrotríticos. En relación a la movilidad de los pacientes, aunque la mayoría consideraba que tenía algunos problemas, solo eran tan severos que impedían al paciente levantarse de la cama, en los casos más avanzados de la enfermedad, lo que concuerda con Wolf y col⁽⁸⁶⁾, donde la mayoría presentaban algunos problemas para caminar pero solo una baja proporción debían permanecer en cama.

Por el contrario, en lo referente al cuidado personal y realización de las actividades diarias, al igual que actividades sociales, estaban afectadas en gran medida debido a la enfermedad, y en los cuestionarios, fueron los dominios donde se detectaron más problemas de deterioro de la CVRS y de dependencia, y se corresponden con Baquero y col⁽²⁵¹⁾.

La capacidad para llevar a cabo actividades de cuidado personal y tareas cotidianas, implica habilidades que se van deteriorando con el progreso de la enfermedad⁽³⁵⁾. Los cuidadores reportan este hecho como principal causa de sobrecarga y desgaste físico y emocional, y es mayor cuanto mayor es el grado de dependencia del paciente⁽¹⁵⁸⁾⁽²⁵⁶⁾.

La ansiedad y depresión están presentes en la mayoría de los pacientes lo que coincide con que estos son síntomas conductuales usuales en pacientes con Alzheimer.

Las mujeres presentaron, de manera significativa, una menor CVRS que los hombres, lo que coincide con estudios previos⁽²⁴⁵⁾⁽³²⁴⁾⁽³²⁵⁾, y que ha sido relacionado a una mayor exposición a problemas emocionales, mayor número de problemas de salud y menores oportunidades de mejorar su calidad de vida, lo que se traduce en un mayor deterioro subjetivo tanto global como en las distintas dimensiones estudiadas.

En los pacientes cuidados por su cónyuge, los valores de CVRS fueron significativamente mayores que cuando eran cuidados por otros familiares, como los hijos, lo cual concuerda con Conde-Salas et. al⁽⁴⁰⁾.

Probablemente la contemporaneidad del cuidador/cónyuge, hace que las expectativas de vida sean similares, y la convivencia previa, produzca mayor tolerancia y una percepción más positiva de la situación. En los hijos, las responsabilidades propias, tanto familiares como laborales, probablemente

produzcan mayor cansancio y sensación de angustia, lo que puede influir en una peor percepción de la CVRS del paciente.

Los pacientes de más edad y con más tiempo con el diagnóstico tienen una menor CVRS probablemente porque se les suman los problemas propios del deterioro físico y mental normales debido a la edad, lo cual es confirmado con el hecho que presentan mayor número de problemas de salud y toman mayor número de medicamentos, lo que probablemente suma problemas relacionados con los medicamentos, y aunque no tuvo significancia estadística si tiene significancia clínica, lo que concuerda con Casado y col⁽²⁴⁵⁾.

5.7.1. Variaciones en el tiempo tras la intervención farmacéutica:

Los valores de calidad de vida percibida, EVA (EQ-5D), aumentaron en el tiempo tras la intervención farmacéutica, y se relaciona con esta de manera significativa.

En cuanto a las variaciones de las respuestas de los diferentes dominios en el tiempo, se observa que en el caso de la movilidad, aumentó el porcentaje de aquellos que “tenían que estar en cama”.

En su cuidado personal, predominaron aquellos que tenían “algunos problemas” para lavarse o vestirse solos y en cuanto a actividades cotidianas, aumentó el porcentaje de aquellos que eran incapaces de realizarlas. De igual forma, las variaciones en el tiempo del componente de salud física del

questionario SF-12, indican un deterioro físico de los pacientes y de forma significativa.

Estos resultados concuerdan con lo esperado en cuanto al deterioro progresivo de los pacientes con Alzheimer, sobre todo en aquellos aspectos que requieren procesos cognitivos, principales síntomas de la enfermedad y que determinan el aumento de la dependencia. Por lo tanto aunque aumente la percepción de salud general por parte de los cuidadores, el progreso del deterioro propio de la enfermedad, continúa.

En cuanto al componente de salud mental, que involucra aspectos como vitalidad, función social, rol emocional y salud mental, hubo un aumento en el tiempo, el cual fue significativo, y este aumento probablemente sea adjudicable a la resolución de algún problema de salud relacionado con la farmacoterapia luego de la intervención farmacéutica, que mejoró la percepción de salud de los pacientes.

5.7.2 Relaciones de los cambios en el tiempo de la CVRS con otras variables:

Al relacionar los cambios de calidad de vida percibida (EVA EQ-5D) con el número de intervenciones en el tiempo, se encontró que hubo un aumento de forma significativa y que aquellos pacientes que necesitaron mayor número de intervenciones tenían menos calidad de vida, como era de esperarse ya que había más problemas de salud que resolver, pero el aumento fue

independiente al aumento en el número de intervenciones, tanto realizadas como aceptadas.

De forma similar, al relacionar la de calidad de vida percibida con el número de RNM encontrados, igualmente se tiene que a mayor número de RNM menor es la calidad de vida, debido a que a los problemas de salud que presenta el paciente, se le suman los problemas provocados por la farmacoterapia, pero hubo aumento en el tiempo de la calidad de vida aunque también fue independiente del número de RNM encontrados y resueltos.

El componente de salud física disminuyó en el tiempo, y aquellos pacientes con más intervenciones, igualmente tenían menos calidad de vida, porque había más problemas de salud que intervenir. Pero la disminución del componente salud física fue independiente del número de intervenciones realizadas y aceptadas. Al relacionarlo con el número de RNM encontradas y resueltos, se encontró una relación similar: a mayor número de RNM menor salud física, pues se sumaban los problemas provenientes de la farmacoterapia, y en el tiempo hubo una disminución de la salud física que no se relacionó con el número de RNM encontrados ni resueltos.

Al estudiar las variaciones en el tiempo del componente de salud mental, y relacionarlo con otras variables se encontró que inicialmente, a menor número de intervenciones necesarias, la salud mental fue mayor, por razones similares a los casos anteriores, y en el tiempo hubo un aumento de salud mental en relación a las intervenciones pero no llegó a ser significativa.

En relación al número de RNM, ese aumento de salud mental en el tiempo se relacionó de manera significativa con el número de RNM tanto encontrados como resueltos. Probablemente la resolución o control de problemas conductuales, haya mejorado los síntomas involucrados a esas funciones, y el paciente este más tranquilo, más manejable lo que aumenta la percepción de salud por parte de su cuidador.

En la práctica asistencial, y sobre todo en enfermedades degenerativas como el Alzheimer, para las que no se cuenta con tratamientos que detengan la enfermedad, los resultados no pueden ser medidos solo por constantes bioquímicas o pruebas estadísticas sino que deben tender también hacia el bienestar del paciente y su entorno, pilar del concepto de calidad de vida relacionado con la salud, y su estudio y análisis nos puede dar información de que aspectos pueden ser modificados para darle a este paciente, la mejor calidad de vida posible, pese a su enfermedad.

CONCLUSIONES

En relación a los objetivos específicos:

- Durante el seguimiento farmacoterapéutico, se detectaron problemas de salud asociados a la medicación (RNM), tanto manifiestos como potenciales en el 93% de los pacientes. Estos RNM fueron principalmente, de inseguridad, y más del 80% fueron debidos a reacciones adversas a los medicamentos y a interacciones medicamentosas. El principal factor relacionado fue el elevado número de medicamentos utilizados por los pacientes, que en alguno de los casos fue de 13, y en un 95% de los casos, pudieron haberse evitado. El 63 % de los RNM fueron resueltos tras la intervención farmacéutica.
- Las intervenciones farmacéuticas más frecuentes y más valoradas por los cuidadores fueron aquellas sobre la educación al paciente, tanto aquellas sobre el uso correcto de los medicamentos, las que promueven el aumento del cumplimiento terapéutico y sobre todo las recomendaciones higiénico dietéticas dirigidas lograr los objetivos terapéuticos de ese paciente y que podían incidir en la mejora de su calidad de vida.

- El cumplimiento terapéutico, y el conocimiento sobre la enfermedad, aumentaron de forma significativa tras la intervención farmacéutica, lo que implica una optimización de la farmacoterapia y una mayor posibilidad de lograr los objetivos terapéuticos.
- La intervención farmacéutica a través del seguimiento farmacoterapéutico, mejoró la calidad de vida de los pacientes, en aquellos aspectos de salud emocional, en la cual la actitud del cuidador hacia el tratamiento y la enfermedad tiene gran influencia en el paciente, y al eliminar problemas de salud relacionados con el uso de los medicamentos.

En relación a la hipótesis y objetivo general del estudio:

La intervención farmacéutica mediante el seguimiento farmacoterapéutico, tiene un impacto positivo en el paciente con Alzheimer, tanto de manera directa como indirecta. De forma directa, ya que contribuye a eliminar y evitar problemas de salud relacionados con la medicación, que se sumarían a la ya afectada condición del paciente, e indirecta al incidir en el cuidador aumentando el cumplimiento terapéutico, mejorando los resultados de la farmacoterapia, y promoviendo cambios de actitud frente al tratamiento y la enfermedad, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes.

REFLEXIONES Y RECOMENDACIONES

En la práctica asistencial, los farmacéuticos tenemos la tendencia general a no intervenir directamente en este tipo de pacientes ya que:

- al no haber factores de riesgo establecidos y no conocerse las causas de la enfermedad, no puede haber prevención;
- no podemos actuar directamente con el paciente sino a través de un cuidador, por lo que el desarrollo del compromiso del propio paciente por su auto-cuidado y por su enfermedad a través de su medicación, queda descartado;
- el tratamiento farmacológico en muchos casos con una efectividad limitada, y al no actuar sobre las causas sino enlentecer el proceso de la enfermedad, pareciera que tendrá pocos resultados que ofrecer;
- el hecho de ser una enfermedad degenerativa y progresiva, el paciente por lo general va empeorando en el tiempo.

Sin embargo, en base a los resultados obtenidos de esta experiencia, podemos pensar que nuestra intervención desde el punto de vista asistencial, podría mejorar la calidad de vida de estos pacientes, que en estos momentos, en que las investigaciones aun no ofrecen un tratamiento que cure la enfermedad o que revierta sus síntomas, es el principal objetivo terapéutico del manejo de los mismos.

En este sentido nuestra participación pudiera incidir en obtener mejores resultados de su tratamiento, al evitar resultados negativos inherentes a la medicación y optimizar su

farmacoterapia, y sobre todo, trabajando junto a los cuidadores, los héroes silenciosos en estos casos y quienes padecen la enfermedad aun sin tenerla, a quienes el aporte en educación sanitaria, el asesoramiento en cuanto a su tratamiento, y sobre todo el seguimiento de los pacientes, a la par de los cuidados impartidos por su médico, se podría constituir un soporte importante, como lo fue en esta experiencia.

Por esta razón se sugiere no solo realizar estudios más amplios que den soporte y otras líneas de actuación a esta tipo de intervenciones farmacéuticas, sino incluir más a los pacientes con Alzheimer, como parte de nuestros objetivos asistenciales, ya sea desde la farmacia comunitaria, a nivel de atención primaria o a nivel institucional, con la seguridad de que será en beneficio para el paciente y su entorno, objetivo de todo profesional sanitario y pilar fundamental de la Atención Farmacéutica.

BILIOGRAFÍA

1. Dubbois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau p el al. Revising the definition of alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology* 2010;9:118-27.
2. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the alzheimer type. *Epidemiologic Reviews* 2008; 30:15-34.
3. DSM IV. Criterios diagnósticos de los trastornos mentales. <http://www.psygnos.net/biblioteca/DSM/Dsmdemencia.htm> (acceso 23/11/2012).
4. Martín Carrasco M, La enfermedad de Alzheimer. Un trastorno neuropsiquiátrico. *Psiquiatría* 21. Barcelona: Ars Médica: 2004.
5. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cerebral Cortex* 2005;15:995-1001.
6. Frisoni GS, Testa C, Zorzan A, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:657-664.
7. Borda C. Alzheimer's disease and memory drugs. New York: Chelsea House Publishing; 2006.
8. Peng S, Garzon DJ, Marchese M, Klein W, Ginsberg SD, Francis BM et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor depends on amyloid aggregation state in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29:9321-9329.
9. Savva GM, Wharton SB, Path FRC, Ince PG, Forster G, Matthews FE et al. Age, neuropathology and dementia. *N Eng J Med* 2009:2302.2309.
10. Jagust W. Validating PET amyloid imaging with autopsy. *Journal Watch* 2011 Massachusetts Medical Society.
11. Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor AR, McLean CA et al. 18F-THK523: A novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011:1-12.
12. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:137-147.

13. Patterson C, Feightner JW, García A, Robin Hsiung GY, Mac Knight C, Dessa Sadovnick A. Diagnosis and treatment of dementia: 1. risk assessment and primary prevention of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2008;178:548-556.
14. Schutte DL. Alzheimer's disease and genetic: anticipating the questions. *Am J Nursing* 2006;106:40-47.
15. Giaccone G, Morbin M, Moda F, Botta M, Mazzoleni G, Uggetti A et al. Neuropathology of the recessive $\epsilon 673v$ app mutation: Alzheimer disease with distinctive features. *Acta Neuropathol* 2010;120:803-812.
16. Zick C, Mathews CJ, Roberts JS, Cook-Deegan R, Pokorski RJ, Green RC. Genetic testing for Alzheimer's disease and its impact on insurance purchasing behavior. *Health Affairs* 2005; 24:483-490.
17. Castellani RJ, Zhu X, Lee HG, Smith MA, Perry G. Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: reductionist *versus* expansionist approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2009;10:1386-1406.
18. Askarova S, Yang X, Lee J. Impacts of membrane biophysics in Alzheimer's disease: from amyloid precursor protein processing to $\alpha\beta$ peptide-induced membrane changes. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011:1-12.
19. Wozniak MA, Itzhaki RF. Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future? *Ther Adv Neurol Disorders.* 2010;3:141-152.
20. Heinitz MF. Alzheimer's disease and trace elements: chromium and zinc. *Journal of Orthomolecular Medicine* 2005; 20:89-93.
21. Costa Ferreira P, Almeida Piai K, Magosso Takayanagui AM, Segura-Muñoz SI. Aluminio como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Latino-am Enfermagem* 2008;16:1-7.
22. Messier C. Glucose improvement of memory: a review. *European Journal of Pharmacology* 490 2004;33-57.
23. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *European Journal of Pharmacology* 2004;115-125.
24. Blass JP. Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *Journal of Neuroscience Research* 2001;66:851-856.
25. Schuh AF, Rieder CM, Rizzi L, Chaves M Roriz-Cruz M. Mechanisms of brain aging regulation by insulin: implications for neurodegeneration in late-onset Alzheimer's disease. *International Scholarly Research Network ISRN Neurology* 2011:1-9.

26. Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology* 2004; 97-113.
27. Weiner HL, Frenke DI Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nature Publishing Group* 2006,404-416.
28. Gandía L, Álvarez RM, Hernández-Guijo JM, González-Rubio JM, Pascual R, Rojo J et al. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2006;42:471-477.
29. Rosengarten B, Paulsen S, Molnar S, Kaschel R, Gallhofer B, Kaps M. Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J Neurol* 2006;253:58-64.
30. Fuentes P, Slachevsky A. Enfermedad de Alzheimer: actualización en terapia farmacológica. *Rev Méd Chile* 2005;133:224-230.
31. von Gunten A, Ebbing K, Imhof A, Giannakopoulos P, Kövari E. Brain aging in the oldest-old. *Current Gerontology and Geriatrics Research* 2010:1-10.
32. Mulet B, Sánchez-Casas R, Arrufat MT, Figuera L, Labad A, Rosich M. Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema* 2005;17:250.256.
33. Otero JL, Scheitler LF. Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. *Rev Med Uruguay* 2003;19:4-13.
34. Alberca R, Montes-Latorre E, Gil-Néciga E, Mir-Rivera P, Lozano-San Martín P. Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Rev Neurol* 2002;35:571-579.
35. Thompson SB. Alzheimers disease: comprehensive review of aetiology, diagnosis, assessment recommendations and treatment. *WebmedCentral Aging* 2011;2:1-42.
36. Martínez Querol C, Pérez Martínez VT, Carballo Pérez M, Varona Herrera G. Estudio clínico epidemiológico del síndrome demencial. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2005;21:3-4.
37. Lowry F. African caribbeans develop dementia more often, Earlier. *Br J Psychiatry*. 2011.
38. Capdevila Pérez V, García Orihuela M. Neuroplasticidad y enfermedad de Alzheimer. *Geroinfo. Rnps*. 2007;2:1-18.

39. Smith GE, Housen P, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW et al. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the improvement in memory with plasticity-based adaptive cognitive training (impact) study. *Journal The American Geriatrics Society* 2009;1-10.
40. Conde Sala JL. Risk factors and premorbid personality in alzheimer disease: preliminary study. (r). *Neurología de la conducta y demencias. Sociedad Española de Neurología* 1998:1-9.
41. Genetics and genomics of late-onset Alzheimer's disease and its endophenotypes. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011:1-66.
42. Molloy W, Cadwell P. *La Enfermedad De Alzheimer*. Barcelona: Paidós; 2002.
43. Formiga F, Fort L, Robles MJ, Riu S, Rodríguez D, Sabartes O. Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. *Rev Neurol* 2008;46:72-76.
44. Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista Síndrome De Down* 2010;27:63-76.
45. Gimeno-Vilar C, Cervera-Paz FJ. Enfermedad de Alzheimer y pérdida auditiva. *Rev Neurol* 2010;50:65-71.
46. Lin WR, Casas I, Wilcock, Itzhaki RF. Neurotropic viruses and Alzheimer's disease: a search for varicella zoster virus DNA by the polymerase chain reaction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;62:586-589.
47. Nicolson GL. Chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative and neurobehavioral diseases. *American Society for Clinical Pathology. Lab Med.* 2008;39:291-299
48. Broxmeyer L. Thinking the unthinkable: Alzheimer's, Creutzfeldt–Jakob and mad cow disease: the age-related reemergence of virulent, foodborne, bovine tuberculosis or losing your mind for the sake of a shake or burger. *Medical Hypotheses* 2005;64:699-705.
49. DeMichele-Sweet MA, Lopez OL, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's Disease in the National. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011.
50. Cho SJ, Scarmeas N, Jang TW, Marder K, Tang MX, Honig L. Importance of symptomatic cerebral infarcts on cognitive performance in patients with Alzheimer's disease. *J Korean Med Sci* 2011; 26:412-416.
51. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 2011;8:26.

52. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: What is the link? 2007 Alzheimer's Association. http://www.alz.org/national/documents/topicsheet_diabetes.pdf (acceso 23/11/2012)
53. Cómo convivir con la enfermedad de Alzheimer. American Health Assistant Foundation 2011.
54. Domínguez YI, Macías Matos C. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Salud Pública* 2005;31:319-26.
55. Then SM, Mazlan M, Mat Top G, Wan Ngah WZ. Is Vitamin E Toxic to Neuron Cells? *v Cell Mol Neurobiol* 2009; 29:485–496.
56. Thompson PM, Jahanshad N. Ironing out neurodegeneration. Is iron intake important during the teenage years? *Expert Rev Neurother.* 2012;12:629-631.
57. Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C, Brusa L, Panella M, Talarico G et al. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci* 2002; 23:11–14.
58. Cedazo-Mínguez A, Mustafa Ismail MA, Mateos L. Plasma cholesterol and risk for late-onset Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:495-498.
59. NIH Consensus development conference statement on preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2010;27:26–28.
60. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nature Clinical Practice Neurology* 2009;5:140-152.
61. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. food combination and alzheimer disease risk. A protective diet. *Arch Neurol.* 2010;67:699-706.
62. Feárt C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF et al. Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. *JAMA.* 2009;302:638-648
63. Pitt J, Roth W, Lacor P, Smith III AB, Blankenship M, Velasco P et al. Alzheimer's-associated $\alpha\beta$ oligomers show altered structure, immunoreactivity and synaptotoxicity with low doses of oleocanthal. *Toxicology and Applied Pharmacology* 240 2009;189–197.
64. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009;66:216-225.

65. Yao Y, Chinnici C, Tang H, Trojanowski JQ, Lee V, Praticò D. Brain inflammation and oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. *Journal of Neuroinflammation* 2004; 1:21.
66. Tung JY, Semple JF, Woo WX, Hsu WS, Sinn M, Roy EA et al. Ambulatory assessment of lifestyle factors for Alzheimer's disease and related dementias. *Computational Physiology. Papers from the AAAI* 2011:50-54.
67. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia*; 7(2)
http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2011.pdf (acceso 23/11/2012).
68. Chetelat G, Baron JC. Early Diagnosis Of Alzheimer's Disease: Contribution Of Structural Neuroimaging. *NeuroImage* 2003: 525–541.
69. Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M, Harada R, Mulligan RS, Kudo Y et al. The challenges of tau imaging. *Future Neurology*. 2012;7:409-421.
70. Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, Schöll M, Almkvist O, Mousavi M et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first pittsburgh compound b positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain* 2010:1-17.
71. Thompson PM, Hayashi KM, Zubicaray GI, Janke AL, Rose SE, Semple J et al. Mapping hippocampal and ventricular change in Alzheimer disease. *NeuroImage* 22. 2004:1754-1766.
72. Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Gómez-López MJ, Rodríguez Borja E et al. pacientes con deterioro cognitivo leve y reducción de la proteína A β_{1-42} en Icr evolucionan rápidamente a enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2012;27:28-33.
73. Gandy S. The role of cerebral amyloid β accumulation in common forms of Alzheimer disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:1121-1129.
74. Cole SL, Vassar R. The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1. *Molecular Neurodegeneration* 2007:2-22.
75. Leoni V. The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:375–383.
76. Wang A, Das P, Switzer III RC, Golde TE, Jankowsky JL. robust amyloid clearance in a mouse model of Alzheimer's disease provides novel insights into the mechanism of amyloid-immunotherapy. *The Journal of Neuroscience* 2011;31:4124–4136.

77. Shin J, Tsui W, Li Y, Lee SY, Kim SJ, Cho SJ et al. Resting-state glucose metabolism level is associated with the regional pattern of amyloid pathology in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011;1-9.
78. Hogan MJ, Carolan L, Roche RAP, Dockree PM, Kaiser J, Bunting BP et al. Electrophysiological and information processing variability predicts memory decrements associated with normal age-related cognitive decline and Alzheimer's disease (AD). *Brain Research* 1119. 2006:215–226.
79. Dementia: diagnosis and treatment Guideline 2009. Group Health Cooperative.
80. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer'S disease and other disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology* 2000;7:133-144.
81. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I et al. EFNS Guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer'S disease. *European Journal of Neurology* 2010;17:1236–1248.
82. Galvin JE, Sadowsky CH. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:367-382.
83. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:137-152.
84. Wimo A, Winbland B, Aguero-Torres H, Von Strauss E. The magnitude of dementia ocurrente in the world .*Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:63-67.
85. Guevara C, Pardo R. El déficit cognoscitivo mínimo como manifestación temprana de demencia. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26:39-51.
86. Wolf-Dieter Heiss, Cathleen Hänse. Mild cognitive impairment a preclinical state of Alzheimer's disease?. *European Neurological Disease* 2006:68-72.
87. Vandenberghe R, Tournoy J. Cognitive aging and Alzheimer's disease. *Postgrad Med J* 2005;81:343–352.
88. Criterios CIE-10 Para El diagnóstico de la demencia. <http://www.infodoctor.org/infodoc/alzheimer/articulos/criterioscie.htm> (acceso 23/11/2012).
89. Criterios DSM-IV Para El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. <http://www.infodoctor.org/infodoc/alzheimer/articulos/criteriosdsmiv.htm> (acceso 23/11/2012).

90. Criterios NINCDS.ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.
<http://www.infodoctor.org/infodoc/alzheimer/articulos/criteriosnincds.htm>
(acceso 23/11/2012).
91. Molinuevo J, Peña-Casanova J (editores). Guía oficial para la práctica clínica en demencias, de la Sociedad Española de Neurología. 2009.
92. Lindebooma J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology* 490. 2004:83-86.
93. Leifer BP. Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. *J Am Ger Soc* 2003;51:S281-S288.
94. Ladera V, Perea MV. Rastreo cognitivo en demencia. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012;12:133-150.
95. Prince M, Jackson J. (editors). World Alzheimer Report 2009.
<http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf> (acceso 23/11/2012).
96. Román García MM, Alcántara Vila V, Morrientes Carretero MT, Lorza Campanario N, Manual del cuidador de Alzheimer. Sevilla: Eduforma; 2007.
97. Fundación Alzheimer España. <http://www.fundacionalzheimeresp.org/>
(acceso 23/11/2012).
98. Proyecto Alzheimer. España. <http://www.fundacioncien.es/areas/areas>
(acceso 23/11/2012).
99. Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International.
<http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf> (acceso 23/11/2012).
100. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. Alzheimer's Disease International. .
<http://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2011.pdf> (acceso 23/11/2012).
101. Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *J Am Board Fam Med*. 2012;25:350-366.
102. Francés I, Barandiarán M, Maecellán T, Moreno L. Estimulación psicocognitiva en demencias. *An Sist Sanit Navar* 2003;26:405-422.

103. Management of patients with dementia. A National Clinical Guideline 2006. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
104. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T Et Al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161–178.
105. Pitkala KH, Raivio MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Kautiainen H, Strandberg TE. Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with Alzheimer's disease - A randomized, controlled trial. study protocol. *Trials* 2010;11:92.
106. Eggermont L, Swaab D, Luiten P, Scherder. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews* 30. 2006:562–575.
107. NICE's Formal guidance on occupational therapy interventions and physical activity interventions to promote the mental wellbeing of older people in primary care and residential care. National Institute For Health And Clinical Excellence 2008.
108. Smith GE, Housen P, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW Et Al. Cognitive Training program based on principles of brain plasticity: results from the improvement in memory with plasticity-based adaptive cognitive training (IMPACT) study. *JAGS* 2009:1-10.
109. Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, Insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *European Journal Of Pharmacology* 490. 2004:1-4.
110. Muñoz N., Mora E. *Enfermedad de Alzheimer* seguimiento y consejos farmacoterapéuticos. *Ámbito Farmacéutico: Educación Sanitaria* 2009; 28.
111. Martínez Pulleiro MC, Ramos Guzmán P, Hernández Rodríguez G, Campos Pérez X, Linares Del Río C, Yanguas Lezáun J. Modelo de centro de día de estimulación cognitiva para la atención a personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer, Confederación Española De Familiares De Enfermos De Alzheimer Y Otras Demencias. Serie de Documentos Técnicos. N° 21015, 2008
112. Li J, Wang G, Liu J, Zhou L, Dong M, Wang R Et Al. Puerarin attenuates amyloid-beta-induced cognitive impairment through suppression of apoptosis in rat hippocampus in vivo. *European Journal Of Pharmacology* 649. 2010:195-201.
113. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub2.

114. Xiao Q, Wang C, Li J, Hou Q, Li J, Ma J Et Al. Ginkgolide β protects hippocampal neurons from apoptosis induced by beta-amyloid 25–35 partly via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor. *European Journal Of Pharmacology* 647. 2010:48-54.
115. Galimberti D, Scarpini E. Disease-Modifying Treatments For Alzheimer's Disease. *Ther Adv Neurol Disorders*. 2011;4:203-216.
116. Chiappelli F, Navarro AM, Moradi DR, Manfrini E, Prolo P. Evidence-based research in complementary and alternative medicine III: treatment of patients with Alzheimer's disease. *Ecam* 2006;3:411-424.
117. Reisberg B, Franssen E. Clinical stages of Alzheimer's disease. in: *An atlas of Alzheimer's disease* 1999:11-20.
118. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M Et Al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Clinical Guidelines*. 2008;144:378-397.
119. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM Et Al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
120. Jiménez Porras V. Inhibidores de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica De Costa Rica Y Centroamerica* 2009;66:203-206.
121. FDA-Approved Treatments for Alzheimer's. 2007 Alzheimer's Association. http://www.alz.org/national/documents/topicsheet_treatments.pdf (acceso 23/11/2012).
122. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: from conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3:303–333.
123. Donepezil, Galantamine, Rivastigmine (review) and Memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 111 2009.
124. Farlow M, Veloso F, Moline M, Yardley J, Brand-Schieber E, Bibbiani F et al. Safety and tolerability of Donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease *BMC Neurology* 2011;11:57.
125. Rivastigmina parche transdérmico para Alzheimer. Comisión de Evaluación de Medicamentos. GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0 2009.

126. Birks J, Harvey RJ Donepezil para la demencia en la enfermedad de Alzheimer LaBiblioteca Cochrane Plus 2010;(1) ISSN 1745-9990.
127. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
128. Dwolatzky T, Clarfield AM .Cholinesterase inhibitors and Memantine in more advanced Alzheimer's disease. *Aging Health*. 2012;8:233-237.
129. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JL, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008.
130. Gillette P. Long-Term Treatment Of Mild To Moderate Alzheimer Disease In A 77-Year-Old Female Patient. *JABFP* 2002;15:420-422.
131. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and Memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Clinical Guidelines*. 2008;144:378-397.
132. Grieco T, Rossi M, Faina V, DeMarco I, Pigatto P, Calvieri S. An atypical cutaneous reaction to Rivastigmine transdermal patch *Journal of Allergy* 2011.
133. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, Rochon PA. Syncope and Its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169:867-873.
134. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S Et Al. Efficacy Of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta analysis. *JAMA*. 2003;289:210-216.
135. Pinto T, Lanctôt K, Herrmann N.Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer' stype, *Ageing Research reviews* 2011 (Article In Press).
136. Bains J, Birks JS, Denning TR. Antidepresivos para el tratamiento de la depresión en la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (acceso 23/11/2012)
137. Schneider LS, Dagerman k, Insel PS. . Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:3.

138. 2012 Alzheimer's disease: facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia* 8(2) http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf (acceso 23/11/2012).
139. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las personas mayores. *The Pharmaceutical Letter* 2010; XI;1-8.
140. Amariles Muñoz P, Araujo Santos JM, Garcia Corpas JP, Azpilicueta Cengotitabengoa I. Seguimiento farmacoterapéutico y educación sanitaria en pacientes de edad avanzada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.
141. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *JAGS* 2012.
142. Herrera Carranza J, Montero Terrejón JC. Atención Farmacéutica en geriatría. Madrid: Elsevier; 2005.
143. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:314-327.
144. Ascar G, Bertoldo P, Huespe C, Hernández MM. Polifarmacia en la tercera edad. *Pharmaceutical Care España* 2009;11:163-168.
145. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 2010;32:815–821.
146. Alvarado Orozco M, Mendoza Núñez VA. Prevalencia y factores de riesgo para polifarmacia en adultos mayores del Valle Del Mezquital, Hidalgo. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas* 2006;37:12-20.
147. Kocurek B. Promoting medication adherence in older adults and the rest of us. *Diabetes Spectrum* 2009;22:80-89.
148. Pinto Fontanillo JA (Coordinador). La enfermedad de Alzheimer y otras demencias: detección y cuidados en las personas mayores. Edita: Dirección General De Salud Pública Y Alimentación 2007.
149. Megret Caballero A, Naranjo Arroyo M, Fong González Y. Educación a familiares sobre el manejo del adulto mayor dependiente. *Rev Cubana Enfermer* 2002;18:43-9.
150. Ferrer Hernández ME. El aprendizaje de cuidadores familiares a pacientes con Alzheimer. Universidad De Alicante 2008. Tesis Doctoral.

151. Norton MC, Piercy KW, Rabins PV, Green RC, Breitner LCS, Østbye T et al. Caregiver-recipient closeness and symptom progression in Alzheimer disease. The cache county dementia. progression study. *Journal Of Gerontology: Psychological Sciences*, 64B:560–568.
152. Hernández MJ (compiladora). *Los rostros detrás del Alzheimer*. Fundación Alzheimer de Venezuela. Caracas: Publicidad Gráficas León; 2012.
153. Araneda Pagliotti EG, Aparicio Escobar A, Escobar Gatica P, Huaiquivil Olate G, Mendéz Astudillo K. Características del cuidador principal y su relación con la percepción de satisfacción de necesidades básicas del paciente terminal. *Cultura De Cuidados* 2006 Año X:79-86.
154. Domínguez JA, Ruíz M, Gómez I, Gallego E, Valero J, Izquierdo TM. Ansiedad y depresión en cuidadores de pacientes dependientes. *Semergen* 2012;38:16-23.
155. Alonso Babarroa A, Garrido Barrala A, Díaz Ponce A, Casquero Ruiz R, Riera Pastor M. Perfil y sobrecarga de los cuidadores de pacientes con demencia incluidos en el programa ALOIS. *Aten Primaria* 2004;33:61-8.
156. Gil García E, Escudero Carretero M, Prieto Rodríguez MA, Frías Osuna A. Vivencias, Expectativas y demandas de cuidadoras informales de pacientes en procesos de enfermedad de larga duración. *Enfermería Clínica*. 2005;15:220-6.
157. Quero Rufián A. *Los Cuidadores Familiares En El Hospital Ruiz De Alda De Granada*. Universidad De Granada 2007. Tesis Doctoral.
158. García-Calvente MM, Mateo-Rodríguez I, Maroto-Navarro G. El impacto de cuidar en la salud y la calidad de vida de las mujeres. *Gac Sanit* 2004;18(Supl 2):83-92.
159. López J, Losada A, Romero-Moreno R, Márquez-González M, Martínez-Martín P. Factors associated with dementia caregivers' preference for institutional care. *Neurología* 2012;27:83-89.
160. Torres Egea MP, Ballesteros Pérez E, Sánchez Castillo PD. Programas e intervenciones de apoyo a los cuidadores informales en España. *Gerokomos* 2008;19:9-15.
161. Sanz Granda A. Intervención En: Revisión del tratamiento farmacológico. *Farmacia práctica estudios de programas de Atención Farmacéutica* 2010;29:105-106.
162. Método Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico. Grupo De Investigación En Atención Farmacéutica De La Universidad De Granada. *Ars Pharm* 2005;46:309-337.

163. Agudelo N, Cifuentes J, Amariles P. Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín-Colombia. *Pharm Care Esp* 2003;5:1-12
164. Foro De Atención Farmacéutica. Documento De Consenso. 2008
165. Chumney E, Robinson L. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. *Pharmacy Practice* 2006;4:103-109.
166. Ruiz-López MD, Artacho Martín-Lagos R, López Martínez. Recomendaciones nutricionales para los ancianos. *Ars Pharmaceutica*, 200;41:101-113.
167. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older. A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2009;169:894-900.
168. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes-randomised controlled trial. *Age And Ageing* 2006; 35:586–591.
169. Terrie YC. The Pharmacist's role in the management of Alzheimer's disease <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2007/2007-01/2007-01-6235> (acceso 23/11/2012).
170. Chen JJ. Alzheimer's disease pharmacists' management <http://www.medscape.com/viewarticle/452342> (acceso 23/11/2012).
171. Levin G. The pharmacist's role in identifying patients at risk for Alzheimer's disease. *Review* 2005;3:136-145.
172. Meyer KS. The pharmacist's role in recognition and management of Alzheimer's. *Drug Store News* 2010;21-26.
173. Marasco R, Heely JA, Gardner M. The pharmacist's role in managing patients with Alzheimer's disease. *Patient Care*. <http://japha.org/> (acceso 23/11/2012).
174. Andrés Iglesias JC, Andrés Rodríguez NF, Fornos Pérez JA. Community pharmacy-based research in Spain (1995- 2005): a bibliometric study *Pharmacy Practice* 2007;5:21-30.
175. Bofill Pellicer C, Valenti Ardanuy MJ, Palmer Llaneras JL, Rovira Vila M, Nogareda Moreno F, Cimadevilla Miguel D et al. Intervención sobre uso racional del medicamento: experiencia piloto en centros de atención primaria y las farmacias de su entorno. *Pharmaceutical Care España* 2006;8:199-252.

176. Sabater-Hernández D, Azpilicueta I, Sánchez-Villegas P, Amariles P, Baena MI, Faus MJ. Clinical value of blood pressure measurement in the community pharmacy. *Pharm World Sci* 2010;32:552–558.
177. Müller U, Hämmerlein A, Casper A, Schulz M. Community pharmacy-based intervention to improve self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic Patients. *Pharmacy Practice* 2006;4:195-203.
178. Armour C, Brilliant M, Krass I. Pharmacists' views on involvement in pharmacy practice research: strategies for facilitating participation. *Pharmacy Practice* 2007;5:59-66.
179. Machuca M. Seguimiento Farmacoterapéutico. Madrid: Ediciones Mayo; 2008.
180. Faus Dáder MJ; Amariles Muñoz P, Martínez Martínez F. Atención Farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos. Grupo de investigación de la Universidad de Granada. Madrid: Ergon; 2008.
181. Tuneu Valls L, Silva-Castro MM. El paciente como centro del seguimiento farmacoterapéutico. *Pharmaceutical Care España* 2008;10:120-130
182. Baena MI, Martínez-Olmos J, Faus MJ, Fajardo P, Martínez-Martínez F. El seguimiento farmacoterapéutico: un componente de la calidad en la atención al paciente. *Ars Pharm* 2005;46:213-232.
183. Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3: 90-97.
184. Krähenbühl JM, Kremer B, Guignard B, Bugnon O. Practical evaluation of the drug-related problem management process in Swiss community pharmacies. *Pharm World Sci* 2008;30:777-786.
185. Philbrick AM, Newkirk EN, Farris KB, Mcdanel DL, Horner KE. effect of a pharmacist managed smoking cessation clinic on quit rates. *Pharmacy Practice* 2009;7:150-156.
186. García-Corpasa JP, Requena MJ, Piñar Moralesc M, Vázquez Almagrod A, Faus MJ. Efecto de la intervención farmacéutica en la higiene y la calidad del sueño en pacientes mayores de 65 años con insomnio. *Pharmaceutical Care España* 2008;10:81-85.
187. Scala D, D'avino M, Cozzolino S, Mancini A, Andria B, Caruso G, Tajana G, Caruso D. Promotion of behavioural change in people with hypertension: an intervention study. *Pharm World Sci* 2008;30:834–839.

188. Joyce AW, Sunderland BV, Burrows S, McManus A, Howat P, Maycock B. Community pharmacy's role in promoting healthy behaviours. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2007;37:42-44.
189. Awad A, Abahussain E. Health promotion and education activities of community pharmacists in Kuwait. *Pharm World Sci* 2010;32:146-153.
190. Hope NH, Ray SM, Franks AS, Heidel E. Impact of an educational intervention on steroid prescribing and dosing effect on patient outcomes in COPD exacerbations. *Pharmacy Practice* 2010;8:162-166.
191. Arias JL, Ruiz MA, Gallardo V. El futuro farmacéutico y el botiquín familiar: aprendiendo a realizar educación sanitaria. *Ars Pharm*, 2009;50:118-123
192. Kjome RL, Granas AG, Nerhus K, Sandberg S. Quality assessment of patients' self-monitoring of blood glucose in community pharmacies. *Pharmacy Practice* 2010;8:62-69.
193. Murray MD, Ritchey ME, Wu J, Tu W. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:757-763
194. Westerlund T, Branstad JO. Gps' views on patient drug use and the pharmacist's role in drp management. *Pharm World Sci* 2010;32:562-65.
195. Yusuff KB, Tayo F, Aina BA. Pharmacists' participation in the documentation of medication history in a developing setting: an exploratory assessment with new criteria. *Pharmacy Practice* 2010;8:139-145.
196. Ibañez-Cuevas V, Lopez-Briz E, Guardiola-Chorro MT. Pharmacist intervention reduces gastropathy risk in patients using NSAIDs. *Pharm World Sci* 2008;30:947-954.
197. Montgomery A, Kettis Linbland A, Eddy P, Söderlund E, Tully MP, Kälvemark Sporrang S. Counseling behavior and content in a pharmaceutical care service in swedish community pharmacies. *Pharm World Sci* 2010;32:455-463.
198. Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German University Hospital. *Pharm World Sci* 2010; 32:194-199.
199. Smith F. The quality of private pharmacy services in low and middle-income countries: A systematic review. *Pharm World Sci* 2009;31:351-361.
200. Sánchez Ulayar A, Gallardo Lopez S, Pons Llobet N, Murgadella Sancho A, Campins Bernadàs L, Merino Mendez R. Intervención farmacéutica al alta hospitalaria para reforzar la comprensión y cumplimiento del tratamiento farmacológico. *Farm Hosp*. 2012;36:118-123.

201. Jennings DL, Ragucci KR, Chumney ECG, Wessell AM. Impact of clinical pharmacist intervention on diabetes related quality-of-life in an ambulatory care clinic. *Pharmacy Practice* 2007;5:169-173.
202. Davidsson M, Vibe OE, Ruths S, Salvesen Blix H. A Multidisciplinary approach to improve drug therapy in nursing homes. *Journal Of Multidisciplinary Healthcare* 2011;4 9–13.
203. Pereira De Lyra D Jr, Kheir N, Palma Abriata J, Da Rocha CE, Dos Santos CB, Rosemir Pelá I. Impact of pharmaceutical care interventions in the identification and resolution of drug-related problems and on quality of life in a group of elderly outpatients in Ribeirão Preto (SP), Brazil. *Therapeutics And Clinical Risk Management* 2007;3:989-998.
204. Ciller Cortes JA, Acosta Gómez J, Azpeitia González B, Diez Arranz R, Gudiel Urbano M, Gutiérrez Poyatos P et al. Seguimiento de la salud y de la alimentación del niño en sus 2 primeros años de vida. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3:57-61.
205. La Casa García C, Martín Calero MJ, Domínguez Camacho JC, Machuca González M, García-Delgado Morente, Juárez Manzano J. Eficacia De La intervención farmacéutica en pacientes polimedicados. *Pharmaceutical Care España* 2005;7:25-31.
206. Quiroga SM, Vega EM, Uema SA. Paciente con virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida: propuestas de intervención farmacéutica. *Pharmaceutical Care España* 2007;9:169-172.
207. Sabater Hernández D, González M, Amariles P, Pintor A, Silva-Castro Llamas MM, Faus MJ. Efecto de una intervención farmacéutica en los parámetros clínicos de pacientes con síndrome metabólico: estudio piloto prospectivo «antes-después». *Pharmaceutical Care España* 2007;9:73-79.
208. Chemello C, Aguilera M, Calleja-Hernández MA, Faus MJ. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con Cinacalcet. *Farm Hosp.* 2011;36:321-327.
209. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Annemans L, Remon JP Et Al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J* 2008;310:790–799.
210. Murray MD. Implementing pharmacy practice research programs for the management of heart failure. *Pharm World Sci* 2010;32:546–548.
211. Mcdermott ME, Smith BH, Elliott AM, Bond CM, Hannaford PC And Chambers WA. The use of medication for chronic pain in primary care, and the potential for intervention by a practice-based pharmacist. *Family Practice* 2006; 23:46–52.

212. Ospina A, Benjumea DM, Amariles P. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2011; 29:329-340.
213. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Classification of drug-related problems. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127:3073-6.
214. Tenni PC, Stafford AC, Peterson GM, Jackson SL. A comparison of drug related problems identified in RMMRs And HMRs. *Pharmacist* 2007;26:414-420.
215. Van Mil F. Drug-Related Problems: A cornerstone for pharmaceutical care. *Journal Of The Malta College Of Pharmacy Practice* 2005;10:5-8.
216. Fernandez-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martinez Martinez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005;3:167-188.
217. García-Jiménez EA, Amariles PB, Machuca MC, Parras-Martín MA, Espejo-Guerrero JD, Faus MJ. Incumplimiento, problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: causas y resultados en el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm* 2008;49:145-157.
218. Strand L, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Problemas relacionados con el medicamento su estructura y función. *Pharm Care Esp* 199;1:27-32.
219. Machuca M, Oñate MB, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: PRM y riesgo de PRM. *Seguim Farmacoter* 2003;1:139-140.
220. Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos. Panel de Consenso. *Pharm Care Esp* 1999;1:107-112.
221. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos. Comité de Consenso *Ars Pharm*. 2002;43:179-187.
222. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos a la medicación (RNM). Comité de Consenso. *Ars Pharm*. 2007;48:5-17.
223. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/l29-2006.t1.html (acceso 23/11/2012).
224. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico. Grupo de Investigación de la Universidad de Granada. *Ars Pharm* 2005;46:309-337

225. Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. Programa Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3 ed. Granada: La Gráfica; 2007.
226. Fajardo PC, Baena MI, Alcaide Andrade J, Martínez Olmos J, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Adaptación del método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. Seguimiento Farmacoterapéutico 2005;3:158-164.
227. Barris D, Faus MJ. Iniciación A La Metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. Ars Pharmaceutica 2003;44:3; 225-237.
228. García Caudevilla M, García Jimenez E, Tena M, Urbon A. Seguimiento farmacoterapéutico en farmacias, por los colegios oficiales de farmacéuticos de Aragón (1): implantación del método Dáder (seguimiento farmacoterapéutico). Pharm Care Esp 2002;4:231-241.
229. Silva Castro MM, Calleja Hernández MA, Tuneu I Valls L, Faus Dáder MJ. Seguimiento Farmacoterapéutico En pacientes hospitalizados. Método Dáder. Grupo De Investigación En Atención Farmacéutica Universidad De Granada. Granada: Graficas Zaidin; 2008.
230. Flores L, Segura C, Quesada MS, Hall V. Seguimiento farmacoterapéutico con el método Dáder en un grupo de pacientes con hipertensión arterial. Seguimiento Farmacoterapéutico 2005;3:154-157.
231. Barris D, Rodríguez C, Martínez-Rey A, Sabio B, Gutierrez JL, Garrido B. Problemas relacionados con medicamentos detectados en pacientes que utilizan medicación antiasmática de una farmacia comunitaria. Pharm Care Esp 2004;6:202-209.
232. Machuca M, Machuca M, Gutiérrez L, Romero L, Rubio P, Díaz A. La metodología Dáder como herramienta para la resolución de casos complejos. Pharm Care Esp 2002;4:314-318.
233. Rodríguez MA, Ródriguez A, García-Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en seguimiento farmacoterapéutico mediante el método Dáder en dos farmacias rurales. Pharm Care Esp 2006;8:62-68.
234. Tuneu Valls L, Rojas Cano M, Sardans Marquilla M, Gaona Franco A, Paredes Pérez E. Seguimiento Farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer. Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. 2006.
235. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Información armacoterapéutica de la omarca 2011;19:1-6.
236. Orueta Sánchez R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005;29:40-48.

237. Notas Farmacoterapéuticas. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud - Comunidad De Madrid. 2006;13:9-16.
238. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el método Dáder en dos farmacias rurales. *Pharmaceutical Care España* 2006;8:62-68.
239. Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1957-65.
240. Castellanos F, Cid M, Duque P, Zurdo M. Abordaje integral de la demencia. Informe Terapéutico Del Sistema Nacional De Salud. 2011;35:39-45.
241. Quality of life outcomes care planning tool, Wisconsin Department of Health and Family Services. Wisconsin Statewide Advisory Committee on quality of life outcomes for people with Alzheimer's disease and related dementia 2004.
242. Lucas Carrasco R. Calidad de vida y demencia. *Med Clin.* 2007;128:70-5.
243. Gómez E. Un recorrido histórico del concepto de salud y calidad de vida a través de los documentos de la OMS. *TOG (Coruña).* 2009;6:1-10.
244. Arostegui Madariaga I, Núñez Antón V. Aspectos estadísticos del cuestionario de calidad de vida relacionada con salud Short Form-36 (SF-36). *Estadística Española.* 2008;50:147-192.
245. Casado JM, González N, Moraleda S, Orueta R, Carmona J, Gómez- Calcerrada RM. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ancianos en atención primaria. *Atención Primaria.* 2001;28:187-173.
246. Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Ciencia y Enfermería.* 2003;9:9-21
247. Viswanathan GN, Mayurathan G, Hildreth T, Worthley SG, Zaman AG. Health related quality of life after percutaneous coronary revascularisation in patients with previous coronary artery bypass grafts: a two years follow up study. *Applied Research Quality Life. The International Society For Quality-of-Life Studies.* 2010: 1-14.
248. Tafur Valderrama E, García Jimenez E. Aproximación del rol del farmacéutico en la calidad de vida relacionada con la salud. *Pharmacy Practice.* 2006;4:18-23.

249. Ley 39/2006 de 13 de Diciembre de Promoción de La Autonomía Personal y Atención A Las Personas En Situación De Dependencia. Disponible en: <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/legislacion/normas/doc-3383.pdf>. (acceso 23/11/2012).
250. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic Medicine*. 2002;64:510-519.
251. Baquero M, Peset V, Burguesa JA, Salazar-Cifre A, Boscá-Blasco ME, Olmo-Rodríguez A, et al. Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurología*. 2009;49:337-342.
252. Samus QM, Rosenblatt A, Steele C, Baker A, Harper M, Brandt J, et al. The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *The Gerontologist*. 200;45:19-26.
253. Riepe MW, Mittendorf T, Förftl H, Frölich L, Haupt M, Leidl R, et al. A quality of life as an outcome in Alzheimer's disease and other dementias. Obstacles and goals. *BMC Nuerology*. 2009;9:1-8.
254. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. Quality of life of patients with Alzheimer's disease: differential perceptions between spouse and child caregivers. *Dement Geriatr Cog Disord*. 2010;29:97-108.
255. Vellone E, Piras G, Talucci C, Cohen MZ. Quality of life for carevigers of people with alzheimer's disease. *J Advance Nursing*. 2008;6:222-231.
256. Badia Llach X, Lara Suriñach N, Roset Gamisans M. Calidad de vida, tiempo de dedicación y carga percibida por el cuidador principal informal del enfermo de Alzheimer. *Aten Primaria*. 2004;34:170-7.
257. Machado F, Nunes PV, Viola LF, Santos FS, Forlenza OV, Yassuda MS. Quality Of Life And Alzheimer's Disease. Influence Of Participation At A Rehabilitation Center. *Dementia & Neuropsychologia* 2009;3:241-247.
258. Descripción del instrumento cuestionario de salud SF-12. Versión española del cuestionario de salud SF-12. adaptada por J. Alonso y cols. Biblioteca Virtual de Instrumentos de Resultados Percibidos por los Pacientes. Disponible en: http://bibliopro.imim.es/PDFs/Descripcion_SF-12_BiblioPRO.pdf. (acceso 23/11/2012)
259. Fidman GA, Filinger EJ, Presman A. Atención farmacéutica en el seguimiento de pacientes ambulatorios psiquiátricos. *Pharm Care Esp*. 2006;8:11-17.

260. Leon-Salas B, Martínez_Martín P. Revisión de instrumentos de calidad de vida utilizados en personas con demencia: I. Instrumentos genéricos. *Psicogeriatría*. 2010;2:15-24.
261. Cheung K, Oemar M, Oppe M, Rabin R. EQ-5D User guide. Basic information on how to use EQ-5D Version 2.0. EuroQol 2009.
262. Thomas D, Joseph J, Francis B, Mohanta GP. Effect of patient counseling on quality of life of hemodialysis patients in India. *Pharmacy Practice*. 2009;7:181-184.
263. Hohmann C, Klotz JM, Radziwill R, Jacobs AH, Kissel T. Pharmaceutical care for patients with ischemic stroke: improving the patients quality of life. *Pharm World Sci*. 2009;31:550-558.
264. Clasificación ATC.
<http://www.cabasnet.org/descargas/1%20net%20services%20-%20documentacion%5cinterconexion%20con%20cabasnet%5c2.%20clasificaciones/clasificacion%20atc.pdf> (acceso 23/11/2012)
265. Baena MI, Martínez Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharm Care Esp* 2002;4:393-396.
266. Rodríguez Chamorro MA; García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40:413-7.
267. García Pérez AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez De La Cuesta y Alarcón F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina De Familia (And)* 2000;1:13-19.
268. E. Márquez Contreras. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico. Distrito Sanitario Huelva. Centro De Salud La Orden. Huelva. Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones. 2004;1:5-6.
269. Gómez E. Un recorrido histórico del concepto de salud y calidad de vida a través de los documentos de la OMS. *TOG (Coruña)*. 2009;6:1-10.
270. Casado JM, González N, Moraleda S, Orueta R, Carmona J, Gómez-Calcerrada RM. calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ancianos en atención primaria. *Atención Primaria*. 2001;28:187-173.
271. Vilagut G, Ferrer M, Raimil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM Et Al. El cuestionario de salud sf-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135-50.

272. Leon-Salas B, Martínez_Martín P. revisión de instrumentos de calidad de vida utilizados en personas con demencia: I. Instrumentos genéricos. *Psicogeriatría*. 2010;2:15-24.
273. Descripción del instrumento cuestionario de salud SF-12. Versión española del cuestionario de salud SF-12. Adaptada Por J. Alonso Y Cols. Biblioteca Virtual De Instrumentos De Resultados Percibidos Por Los Pacientes. Disponible En: http://bibliopro.imim.es/pdfs/descripcion_sf-12_bibliopro.pdf. (acceso 23/11/2012)
274. Badia X, Roset M. Cuestionarios Genéricos. En: *Herramientas para la medida de la calidad de vida relacionada con la salud*. Sociedad Española De Neumología Y Cirugía Torácica. Publicaciones Permanyer. 2007:11-15.
275. Cheung K, Oemar M, Oppe M, Rabin R. EQ-5D User Guide. Basic information on how to use EQ-5D Version 2.0. Euroqol 2009.
276. Mistiaen P, Poot E. Seguimiento telefónico iniciado por un profesional de la salud en el ámbito hospitalario para problemas posteriores al alta en pacientes que regresan a su domicilio (Revisión Cochrane Traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible En: <Http://Www.Update-Software.Com>. (Traducida De The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
277. Clasificación Internacional De La Enfermedades, ICD-10. <http://www.ms.gba.gov.ar/estadodesalud/cie10/cie10.pdf>. (acceso 23/11/2012)
278. Novelli M, Caramelli P. The influence of neuropsychiatric and functional changes on quality of life in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2010 March;4:47-53.
279. Andrés Iglesias JC, Fornos Pérez JA, Andrés Rodríguez NF. *Introducción a la investigación en farmacia comunitaria*. Vigo: Grupo Berbes. Aula Cofano; 2010.
280. Di Mattei VE, Prunas A, Novella L, Marccone A, Cappa SF, Sarno L. The burden of distress in caregivers of elderly demented patients and its relationship with coping strategies. *Neurol Sci*. 2008;29:383–389.
281. Osorio Lambis M, *Calidad de vida de los cuidadores familiares de los pacientes con enfermedad de alzheimer*. Trabajo Especial De Maestría En Enfermería. Universidad Nacional De Colombia. 2011.
282. Olarzan J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:161-178.

283. Frances I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognitiva en las demencias. *An Sist. Sanit Navar.* 2003;2:405-422.
284. García-Calvente MM, Mateo-Rodríguez I, Maroto-Navarro G. El impacto de cuidar en la salud y la calidad de vida de las mujeres. *Gac Sanit.* 2004;18:83-92.
285. Nilüfer Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer disease in the pre- and post-GWAS era. *Alzheimer's Research & Therapy* 2010, 2:3.
286. Arango Lasprilla JC, Fernández Guinea S. Depresión en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Latinoamericana de Psicología* 2003;35:41-54.
287. Carracedo Martínez E. Estudio sobre la utilización de medicamentos antidemencia en atención primaria. *Aten Farmacéutica* 2009;11:124-126.
288. Fernandes Tavares DF, Espada García JI, Martín Sabroso C, Gil Alegre ME, Torres Suárez AI. Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. *Ars Pharm,* 2009;50:153-167.
289. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revision: 2005). *Pharmacy Practice* 2006; 4:44-53.
290. Baena MI, Fajardo P, Luque FM, Marín R, Arcos A, Zarzuelo A et. al. Problemas Relacionados con los Medicamentos en usuarios de un servicio de urgencia hospitalario: resultados de la validación de un cuestionario. *Pharm Care Esp* 2001;3:345-357.
291. Farrell B, Szeto W, Shamji S. Drug-related problems in the frail elderly. *Canadian Family Physician* 2011;57.
292. Stafford AC, Tenni PC, Peterson GM, Jackson SL, Hejlesen A, Villesen C et al. Drug-related problems identified in medication reviews by Australian pharmacists. *Pharm World Sci* 2009; 31:216–223.
293. Baena MI, Moreno PJ, Sierra F, López E, Matas A, Zarzuelo A et al. Detección de problemas relacionados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en un servicio de urgencias hospitalario. *Aten Farmacéutica* 2002; 4:9-18.
294. Ramos Linares S, Díaz Ruiz P, Mesa Fumero J, Nuñez Díaz S, Suárez González M, Callejón Callejón et al. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp.* 2010;34:271–278.

295. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B et al. Emergency Department Visits Caused by Adverse Drug Events: Results of a French Survey. *Drug Safety* 2007;30:81-88.
296. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. *Pharm World Sci* 2010;32:512-519.
297. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-2724.
298. Cremades J, Gonzalo M, Arrebola I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes in two community pharmacies. *Pharmacy Practice* 2009;7:34-39.
299. Rohan E. Problems with medications use in the elderly: an australian perspective. *Journal of Pharmacy Practice and research* 2006;36:58-66.
300. Fiss T, Ritter CA, Alte S, Van Den Berg N, Hoffmann W. Detection Of Drug Related Problems In An Interdisciplinary Health Care Model For Rural Areas In Germany. *Pharm World Sci* 2010;32:566–574.
301. Cubero-Caballero S, Torres-Murillo JM, Campos-Pérez MA, Gómez del Río S, Calleja-Hernández MA. Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2006; 30:187-192.
302. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:387-393.
303. Lam JY, Guirguis LM. Patients' Blood Pressure Knowledge, Perceptions And Monitoring Practices In Community Pharmacies. *Pharmacy Practice* 2010;8:187-192.
304. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Hajhossein Talasaz A, Mahmoudi L, Eslami K, Tabeefer H. Is deep vein thrombosis prophylaxis appropriate in the medical wards? A clinical pharmacists' intervention study. *Pharm World Sci* 2010;32:594–600.
305. Shim IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings J. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J of Geriatric Psychiatry*. 2005;13: 469-474.

306. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Forcica MA, Hopkins R, Shekelle P et al. Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;148:370-378.
307. Lacasa C, Ayestarán A, Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). *Farm Hosp.* 2012;36:356-367.
308. Sánchez O. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2005; 29:40-48.
309. Lim PC, Lim K. Evaluation Of A Pharmacist-Managed Diabetes Medication Therapy Adherence Clinic. *Pharmacy Practice* 2010;8:250-254.
310. Bouvy MI, Heerdink Er, Urquhart J, Grobbee De, Hoe Aw, Leufkens Hgm. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *Journal Of Cardiac Failure* 2003;9:404-411.
311. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol. a randomized controlled trial. *J American Medical Association* 2006:1-8.
312. Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. *J Am Pharm Assoc.* 2008;48:58-63.
313. García Pérez AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta y Alarcón F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina de Familia* 2000;1:13-19.
314. Le Couteur F. Adherence, persistence and continuation with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Australasian Journal on Ageing* 2012;31:164-169.
315. Molinuevo JL, ArranzFJ. Evaluación de las estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica habitual en pacientes incumplidores con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol* 2012; 54:65-73.
316. Nakai K, Yamamoto N, Kamei M, Fujita M. The effect of one-dose package on medication adherence for the elderly care in Japan. *Pharmacy Practice* 2009; 7:59-62.

317. Rodríguez Chamorro MA, García Jiménez E, Amariles Muñoz P, Rodríguez Chamorro A, Faus Dáder MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008;40:413-417.
318. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H et al. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence 2009. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
319. McDonald HP, Garg AX, Brian Haynes R. Interventions to Enhance Patient Adherence to Medication Prescriptions Scientific Review. *JAMA*. 2002;288:2868-2879.
320. Organización Panamericana de la Salud. Cuidado innovador para las condiciones crónicas. Agenda para el cambio. Informe global. 2002.
321. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Noncommunicable diseases and mental health adherence to long term therapies project. Report. Geneva: World Health Organization; 2003.
322. Herborg H, Haugbølle LS, Sørensen L, Rossing C, Dam P. Developing a generic, individualised adherence programme for chronic medication users. *Pharmacy Practice* 2008;6:148-157.
323. Martín Carbonell M, Riquelme Marín A, Lechuga M. Factores psicológicos asociados al reporte de cumplimiento terapéutico en pacientes con múltiples enfermedades somáticas crónicas. *Psicología y Salud. Universidad Veracruzana* 2007;17:63-68.
324. Gallegos-Carrillo K, García-Peña C, Duran-Muñoz C, Reyes H. Durán-Arenas L. Autopercepción del estado de salud: una aproximación a los ancianos en México. *Rev Saúde Pública*. 2006;40:792-801.
325. Mora M, Villalobos D, Araya G, Ozols A. Perspectiva subjetiva de la calidad de vida del adulto mayor, diferencias ligadas al género y a la práctica de la actividad físico recreativa. *MH Salud*. 2004;1:1-12.

ANEXOS

ANEXO 1: Hojas de recolección de datos (Método Dáder)



Entrevista Farmacéutica: **Medicamentos** Fecha: _____ Hoja: _____ / _____

Medicamento: _____			
Principio Activo: _____	Percepción de Efectividad: ¿Cómo le va? _____		
P.S. que trata: _____	Percepción de Seguridad: ¿Algo extraño? _____		
Pauta prescrita _____			
Pauta usada _____			
Prescriptor: _____	Fecha inicio _____		Fecha finalización _____
	Forma de uso y administración _____		
	Observaciones _____		

Medicamento: _____			
Principio Activo: _____	Percepción de Efectividad: ¿Cómo le va? _____		
P.S. que trata: _____	Percepción de Seguridad: ¿Algo extraño? _____		
Pauta prescrita _____			
Pauta usada _____			
Prescriptor: _____	Fecha inicio _____		Fecha finalización _____
	Forma de uso y administración _____		
	Observaciones _____		

Medicamento: _____			
Principio Activo: _____	Percepción de Efectividad: ¿Cómo le va? _____		
P.S. que trata: _____	Percepción de Seguridad: ¿Algo extraño? _____		
Pauta prescrita _____			
Pauta usada _____			
Prescriptor: _____	Fecha inicio _____		Fecha finalización _____
	Forma de uso y administración _____		
	Observaciones _____		

ANEXO 3: Hoja de información al paciente y consentimiento

A usted se le ha invitado a que participe en el estudio **“Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Enfermedad de Alzheimer”**, en el cual se pretende hacer seguimiento de su tratamiento medicamentoso, de manera de mejorar el resultado del mismo, a través de la prevención de problemas de salud como resultado del uso de los medicamentos.

El objetivo del mismo es evaluar el impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer atendidos en Atención Primaria en la ciudad de Granada

Si usted decide participar en este estudio, solamente deberá proporcionar información sobre los medicamentos que usa actualmente, los problemas de salud que presenta en este momento al igual que información sobre datos personales relacionados con su salud.

Posteriormente, luego que el investigador analice toda la información, le hará un plan personalizado, con recomendaciones que usted deberá seguir de manera de evitar cualquier problema relacionado con el uso de sus medicamentos y por lo tanto mejorar el resultado de su tratamiento.

Para ello se concertarán entrevistas de mutuo acuerdo, y posteriormente se hará una evaluación de los progresos en su tratamiento, haciendo un seguimiento de los resultados del plan sugerido.

Todos los datos serán registrados, y en caso de que se detecte algún problema se le derivará a su médico de cabecera para que revise su tratamiento.

Su compromiso como participante se limitará a dar la información requerida y a seguir las recomendaciones sugeridas. La metodología a usar, ya esta preestablecida y ha sido validada previamente

Todos los datos suministrados serán de carácter confidencial, solo el investigador tendrá acceso a los mismos y solo serán usados para fines de la investigación, por lo que queda sobrentendido que la confidencialidad queda completamente preservada y sus datos estarán protegidos de acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Igualmente el investigador contestará todas sus dudas, y si usted tiene preguntas adicionales durante el estudio podrá contactarlo.

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede interrumpir su participación en cualquier momento durante el estudio, sin perjuicio alguno ni pérdida de sus derechos

Si usted acepta participar en este estudio, le ruego firme el presente documento:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Yo _____ declaro que he leído y entendido esta hoja de información.. He recibido respuesta a todas mis preguntas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto perjudique mi atención habitual por parte del personal del centro de salud.

Acepto voluntariamente participar en este estudio, en el entendido que al firmar esta fórmula no estoy renunciando a mis derechos legales que tengo como participante en un estudio de investigación”

Firma del paciente

Firma del investigador

Esdrás Arismendi Arismendi

Farmacéutico Investigador

Fecha:

ANEXO 4: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica,
del Hospital Universitario Virgen de la Nieves



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Secretario del Comité Ético de Investigación
Clínica del Hospital Virgen de las Nieves

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Grupo de Atención Farmacéutica Granada para que se realice en el Área del Distrito Metropolitano el Proyecto de investigación titulado: "*Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento fármaco terapéutico a pacientes con enfermedad de Alzheimer*" y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por D^a. Esdras Arismendi Arismendi como investigadora principal en el mismo y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a treinta de marzo de dos mil once.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández



NEXO 5: Aprobación por la Comisión de investigación Sanitaria, del Distrito Sanitario de Granada



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



AENOR
Gestión Ambiental
GA-2001/0039



CERTIFIED
Net
MANAGEMENT SYSTEM

**UNIDAD DE FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN
DISTRITO SANITARIO GRANADA**

**D^a Amparo Ortega del Moral, Coordinadora de la Comisión de Investigación
Sanitaria del Distrito Sanitario Granada,**

INFORMA

Que con fecha 28 de Octubre de 2010 se ha evaluado la propuesta del promotor correspondiente, para que se realice el estudio de investigación:

**EVALUACIÓN E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN
FARMACÉUTICA MEDIANTE SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, si bien se efectuarán recomendaciones para optimizar la operatividad de la intervención.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Se cumplen los criterios de confidencialidad y protección de datos.

Por tanto se **ACEPTA** la petición para que dicho estudio sea realizado en los CENTROS DE SALUD DEL DISTRITO SANITARIO GRANADA, previo acuerdo y autorización por la dirección de la UGC.

Por **D^a ESDRAS ARISMENDI ARISMENDI** como investigadora principal, siempre que se cumplan los requisitos detallados anteriormente.

En caso de autorización, siempre habrá que contar con el hecho de que la dirección del Distrito y/o de los Organismos afectados dispongan su viabilidad operativa y remitan a esta comisión las posibles modificaciones con las recomendaciones formuladas (en caso de existir) en un plazo máximo de 30 días desde la recepción.

Lo que firmo en Granada a **28 OCTUBRE de 2010**




Distrito Sanitario de Granada
C/ Dr. Arzaparte, 4 - 5ª Planta. 18012 Granada
Teléfonos: 958 02 77 00 - 958 02 77 51 - 958 02 77 08
Fax: 958 02 77 52 - 958 02 77 53