

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título:** Análisis de la prescripción de glibenclamida en ancianos diabéticos tipo II del Departamento de Salud de Elda

**Alumno :** Leticia Sánchez-Pacheco Tardón

**Tutor :** Vicente Gil Guillén

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria**  
**Curso:** 2016-2017



## RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Justificación:** En población diabética de edad avanzada la prescripción de glibenclamida puede dar lugar a problemas relacionados con la medicación como reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Esto es debido a su larga semivida, a la coexistencia en estos pacientes de varias comorbilidades, a la presencia de síndromes geriátricos y a la alta prevalencia de polifarmacia.

**Hipótesis:** Existe una población importante de personas mayores diabéticas tipo II en tratamiento con glibenclamida la cual, según las recomendaciones, estaría desaconsejada por los criterios de seguridad debido a su mayor riesgo de producir hipoglucemias graves.

**Objetivos:** El primario es cuantificar el grado de adecuación a las guías clínicas de la prescripción de glibenclamida en pacientes mayor o igual a 65 años en el Departamento de salud de Elda. Los secundarios son los siguientes: evaluar el perfil de paciente anciano diabético tipo II asociado a la prescripción de glibenclamida; conocer cuántos pacientes tienen activa una prescripción concomitante con más de 3 antidiabéticos; determinar la persistencia a los tratamientos; cuantificar el grado de control glucémico.

**Metodología:** Estudio observacional, descriptivo y transversal en población anciana con diagnóstico de diabetes tipo II y al menos prescripción de un antidiabético (GT A10A y A10B), del Departamento de salud de Elda desde enero hasta diciembre 2017. Fuentes información programa Abucasis-SIA y Alumbra.

**Aplicabilidad:** Adecuar la farmacoterapia en base a criterios de seguridad en la práctica clínica, evitar el sobretratamiento y diseñar futuras acciones multidisciplinares encaminadas a mejorar la seguridad de los tratamientos en personas mayores diabéticas tipo II.

**Limitaciones y sesgos:** Se asume y se minimizan los sesgos de medición, de selección y de confusión. Se acepta el error aleatorio y las limitaciones del diseño al no poder establecer temporalidad.

**Palabras clave:** glibenclamida, hipoglucemia, edad avanzada, seguridad, antidiabéticos.

## Índice

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN .....	3
1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA ..	4
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	12
4. DISEÑO Y MÉTODOS .....	12
5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO .....	17
6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS.....	17
7. PROBLEMAS ÉTICOS.....	18
8. PLAN DE EJECUCIÓN .....	19
9. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	19
10. PRESUPUESTO .....	20
11. BIBLIOGRAFÍA .....	20
12. ANEXOS .....	23
13. FIRMADO.....	23



## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Investigador principal:** Leticia Sánchez-Pacheco Tardón

**Lugar de trabajo:** Servicio de Farmacia de Área

**Localidad:** Alicante

**Código Postal:** 03005

**Tfnos. - Móvil:** 625825659    **Email:** lsanchezpachecotardon@gmail.com

### Título del Trabajo de Investigación

1. Análisis de la prescripción de glibenclamida en ancianos diabéticos tipo II del Departamento de Salud de Elda.

### Pregunta en formato PICO

P: Pacientes ancianos diabéticos tipo II

I: No hay

C: No hay

O: Medición de la prescripción de glibenclamida

Fdo. \_\_\_\_\_

## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### 1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Desde mi puesto de farmacéutica de área uno de mis propósitos es mejorar la seguridad de los tratamientos en los pacientes. En un paciente diabético de edad avanzada la prescripción de glibenclamida, debido a su farmacocinética y farmacodinamia, puede dar lugar a problemas relacionados con la medicación (PRM) como por ejemplo reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Esto es debido a su larga semivida, a la coexistencia en estos pacientes de varias comorbilidades como insuficiencia renal y/o hepática, presencia de síndromes geriátricos como deterioro cognitivo, depresión o caídas y a la alta prevalencia de polifarmacia.

La diabetes tipo II (DM2) conocida anteriormente como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, es la forma más prevalente de diabetes (90%-95%) y el riesgo de desarrollarla aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo. Resulta de la asociación de insulinoresistencia y secreción deficiente de insulina, pudiendo predominar la insulinoresistencia o el déficit secretor relativo, aunque ambas condiciones son necesarias. La incidencia y la prevalencia de la DM2 dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años, del exceso de peso y la actividad física. Su prevalencia no ha dejado de aumentar en las últimas décadas. En España ha pasado del 5,5% en los años ochenta al 10% a finales de los noventa y al 12% en la actualidad. Es un problema que algunos definen como "pandemia"<sup>1</sup>. En el año 2011 en España, el estudio *Di@bet.es* consiguió determinar la prevalencia de DM2 en una muestra representativa de la población situándola en un 13,8% en mayores de 18 años. Al desglosar estos datos por edad, se observó que entre los 61 y los 75 años el 29,8% de las mujeres y el 42,4% de los varones presentaban DM2 y que en población mayor de 75 años era del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres, y era desconocida en el 10% de los casos<sup>2</sup>. Por tanto se podría concluir con que en España más de la mitad de la población diabética es anciana, hecho que preocupa cada vez más a las autoridades sanitarias, quienes a través de los planes de salud priorizan

en sus líneas estratégicas acciones orientadas hacia el abordaje de la cronicidad y el aumento de la esperanza de vida a través del control de enfermedades crónicas como la diabetes<sup>3</sup>.

Por tanto, en población anciana, definida en este proyecto como mayor o igual a 65 años, la diabetes es un problema de salud aún más grave que en adultos, ya que, por un lado, su prevalencia es mayor y por otro lado, los ancianos diabéticos tienen más riesgo de sufrir acontecimientos adversos como muerte prematura, hipertensión, enfermedad coronaria y/o paro cardíaco que los ancianos no diabéticos. Igualmente tienen mayor riesgo de síndromes geriátricos como polifarmacia (definida como cinco medicamentos durante más de tres meses), empeoramiento cognitivo (pérdida de memoria, demencia), incontinencia urinaria, dolor persistente y caídas<sup>4</sup>. Además, el deterioro cognitivo en ancianos se relaciona con mayor riesgo de hipoglucemia, ya que ocasiona pérdida del cuidado diario (olvido en la monitorización glucemia, ajustes dosis insulinas incorrectos, etc.)

No existe un criterio aceptado de definición de hipoglucemia, lo cual hace complicada la comparación de estudios en relación con la frecuencia de hipoglucemias (añadir a la bibliografía)<sup>5</sup>. El paciente anciano diabético es particularmente vulnerable a la hipoglucemia<sup>4</sup>. El grupo de trabajo sobre hipoglucemias de la American Diabetes Association (ADA)<sup>6</sup> define la hipoglucemia como cualquier evento clínico, con una concentración de glucosa en plasma anormalmente baja, que exponga al individuo a un daño potencial. Según esto, las hipoglucemias se clasifican en tres niveles: hipoglucemia grave (nivel 3) (hay grave empeoramiento cognitivo y se requiere la atención de una tercera persona); hipoglucemia clínicamente sintomática (nivel 2) (glucemia menor de 54 mg/dl (3,0 mmol/l) suficientemente baja para indicar gravedad); y valor alerta de glucosa (nivel 1) (glucemia menor o igual a 70 mg/dL (3,9 mmol/l) suficientemente baja como para requerir tratamiento con carbohidratos de acción rápida y ajuste de dosis de la terapia hipoglucemiante)<sup>7</sup>.

La especial vulnerabilidad a la hipoglucemia que tienen los pacientes de edad avanzada diabéticos parece ser debida a que sus mecanismos de

detección de hipoglucemia están alterados. En este grupo de pacientes predominan más las manifestaciones neuroglucopénicas de hipoglucemia (mareos, debilidad, delirio, confusión) comparado con las manifestaciones adrenérgicas (temblores, sudoración), resultando en un retraso en el reconocimiento de la hipoglucemia y en diagnósticos incorrectos<sup>8</sup>. Según varios estudios, la presencia de episodios hipoglucémicos frecuentes es un factor de riesgo para desarrollar hipoglucemias asintomáticas o desapercibidas o Síndrome de la Hipoglucemia Inadvertida (SHI) que aparece a menudo en el anciano<sup>7</sup> y que podrían estar relacionadas con un posible aumento de la mortalidad atribuible a las hipoglucemias.

Entre las consecuencias—de la hipoglucemia se encuentran las siguientes: caídas, temblores, sudoración fría, confusión o taquicardia pudiendo evolucionar hacia pérdida de consciencia, mareos, coma o muerte en hipoglucemias graves y caídas, accidentes de tráfico y otros daños a terceros en hipoglucemias clínicamente significativas. Además, un estudio de cohortes<sup>9</sup> sugirió que en ancianos el historial de hipoglucemias graves podía estar relacionado con demencia. La asociación entre hipoglucemia grave y mortalidad también se ha analizado y se observó en el estudio ACCORD<sup>10</sup> y también en el estudio ADVANCE<sup>11</sup> (ambos sin significación estadística).

Por todo lo comentado anteriormente, la prevención de las hipoglucemias en pacientes ancianos es de gran importancia. Los profesionales sanitarios podemos realizar educación sanitaria con los pacientes para que sean capaces de entender qué es una hipoglucemia, qué situaciones pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia (retrasos en las comidas, relación con el ejercicio físico, ajustes incorrectos de dosis de insulina, etc.) y cómo manejarla. Sin embargo, estas acciones no siempre son suficientes para prevenir episodios hipoglucémicos.

Como se ha mencionado anteriormente, en el paciente anciano diabético, es frecuente la polimedicación que en ocasiones puede ser inadecuada y favorecer la aparición de PRM como la hipoglucemia. Una función de todo profesional sanitario descrita en la Ley 29/2006, de 26 de

julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios es fomentar, como bien dice, un uso racional de los medicamentos, asegurando que cada paciente recibe la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, a la dosis correcta, durante el tiempo necesario y de una forma coste-efectiva para el sistema sanitario. Por ello, es imprescindible adecuar la farmacoterapia al contexto individual del paciente anciano diabético tipo II para así minimizar los posibles PRM y el riesgo de resultados negativos de la medicación y de este modo incrementar el grado de seguridad de los pacientes en sus tratamientos. Una estrategia a seguir sería la revisión clínica de la medicación centrada en la persona en la cual participan de forma multidisciplinar el/la prescriptor/a, el/la paciente y el farmacéutico/a de área y que puede llevarse a cabo en la consulta del centro de salud.

El enfoque actual del tratamiento antidiabético del paciente anciano debería alcanzar los siguientes objetivos:

- Tratar la hiperglucemia: eficacia demostrada y experiencia de uso
- Prevenir la aparición de episodios hipoglucémicos: seguridad en la población anciana (baja frecuencia de PRM)
- Ofrecer frecuencia de administración cómoda para aumentar la adherencia
- Elegir la presentación adaptada a las dosis recomendadas en el anciano
- Ser coste-efectivo
- Consensuar con el/la paciente la meta glucémica
- Valorar las recomendaciones emitidas por las distintas sociedades científicas en base a la incidencia de hipoglucemias encontrada en la bibliografía.

Existe mayor frecuencia de episodios hipoglucémicos en pacientes tratados con insulina que con antidiabéticos no insulínicos, y entre éstos, es mayor con fármacos secretagogos como las sulfonilureas y las glinidas, tal y

como ha quedado demostrado en varios metaanálisis <sup>12, 13, 14</sup>. El mecanismo de acción de las sulfonilureas se produce mediante su unión a receptores específicos (proteína SUR1) del canal de potasio sensible a ATP provocando la despolarización de la membrana, la entrada de calcio y la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas. En cuanto a las interacciones, el efecto hipoglucemiante puede verse potenciado cuando se administran concomitantemente con fármacos como salicilatos, alcohol, AINE, cloranfenicol, cumarínicos, IMAO, beta bloqueantes y con otros antidiabéticos. Varios estudios sugieren que glibenclamida es la sulfonilurea que más se asocia a hipoglucemias en ancianos <sup>12-14</sup>. La principal diferencia entre glibenclamida y las demás sulfonilureas es su prolongada vida media de eliminación que es de 10h comparada con 8h de gliclazida, 5 h de glimepirida y de 2h a 5h de glipizida. Además, comparada con glimperida y glipizida, existen diferencias como una mayor afinidad de glibenclamida por células beta pancreáticas, mayor propensión a acúmulo de metabolitos activos y mayor penetración tisular que, sumados a la semivida, hacen que glibenclamida siga incrementando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas incluso tras haber suspendido la medicación, sobre todo en situaciones de insuficiencia renal como podría ser el caso de pacientes diabéticos de avanzada edad<sup>15</sup>.

Aunque no existe un consenso en las guías clínicas <sup>7, 2, 16</sup> parece que el objetivo de hemoglobina glicada (HbA1c) en el anciano se sitúa entre 7 y el 8,5 % (más estricto para ancianos sin complicaciones y más laxo para ancianos frágiles y menor esperanza de vida). Recientemente se ha actualizado en España la pauta para la armonización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo II <sup>16</sup> elaborada por Catalunya que desaconseja expresamente el uso de glibenclamida en diabéticos ancianos debido a su larga semivida y mayor riesgo de hipoglucemias. Concretamente, en la página en la página 18, en el apartado de lo que *no debe hacerse* indica que se evite iniciar tratamiento con sulfonilureas de larga duración como glibenclamida en pacientes de edad avanzada, ya que presentan mayor riesgo de sufrir hipoglucemias. En estos casos, se debería

valorar suspender los tratamientos ya iniciados y sustituir glibenclamida por una de las otras sulfonilureas recomendadas, como gliclazida.

En cuanto a la bibliografía de ámbito internacional, la glibenclamida tampoco se aconseja en ancianos. Entre los criterios Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions-Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP-START)<sup>17</sup>, una herramienta para detectar prescripciones potencialmente inadecuadas en ancianos y omisiones de tratamiento, figura el criterio STOPP J1 que permite detectar prescripciones de glibenclamida, glimepirida o clorpropamida en pacientes con diabetes mellitus tipo II, donde la recomendación es suspender el tratamiento por riesgo de hipoglucemia prolongada. La misma recomendación (exceptuando a la glimepirida) se plantea en la actualización de 2015 de los criterios Beers<sup>18</sup>.

En el metanálisis de Gangji et al de Diabetes Care de 2007<sup>11</sup> se concluye que la glibenclamida se asocia a mayor riesgo de hipoglucemia comparado con el resto de sulfonilureas (riesgo relativo 1,83 (1,35 -2,49)), si bien es cierto que este metaanálisis no fue diseñado para población anciana. En las guías de práctica clínica de Canadian Diabetes in the Elderly de 2013<sup>19</sup> se indica que gliclazida y glimepirida son preferibles a glibenclamida en geriatría porque se asocian a una menor frecuencia de hipoglucemia y eventos cardiovasculares. Concretamente la presentación de gliclazida de liberación prolongada parece presentar menor frecuencia de hipoglucemias que glimepirida<sup>14</sup>. La guía IDF for managing older people with type 2 diabetes<sup>20</sup>, en su página 33 indica que las sulfonilureas se asocian con mayor riesgo de hipoglucemia pero que este riesgo es diferente según qué sulfonilurea se elija, ya que glibenclamida tiene el mayor riesgo y gliclazida el menor. De hecho, propone incluir gliclazida en la lista de medicamentos esenciales (EML) para ser usada en ancianos. Por último sugiere que las sulfonilureas de acción corta son una buena opción en aquellos ancianos con comidas adecuadas y capaces de reconocer y manejar una hipoglucemia.

Las sulfonilureas habitualmente son fármacos bien tolerados, con posología de una vez al día y efectivos (disminución de glucemia un 20% y reducción de la HbA1c entre 1-2%). La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente y es más común con sulfonilureas de acción larga (como clorpropamida y glibenclamida).

En resumen, los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de hipoglucemia, debido a la disminución de la función renal y hepática, las enfermedades concurrentes, la baja ingesta calórica y la polifarmacia. Por lo tanto, aunque las sulfonilureas son fármacos seguros, a la hora de prescribir una sulfonilurea en ancianos diabéticos se sugiere que el criterio sea la elección de sulfonilureas de corta semivida como gliclazida o glipizida y comenzar con la dosis más baja posible. Y a igualdad de eficacia y seguridad, su selección dependería del coste y disponibilidad.

**Bibliografía más relevante: Brevemente comentada (al menos 3 artículos relevantes).**

*Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-94.*

Revisión sistemática y meta-análisis de hipoglucemia y eventos cardiovasculares comparando glibenclamida en monoterapia frente a monoterapia con insulina o con tratamientos de fármacos secretagogos. Los autores concluyen que glibenclamida se asocia con un 52% más de riesgo de experimentar al menos un episodio de hipoglucemia comparado con otros secretagogos (RR 1,52 [95% CI 1,21-1,92] y con un 83% más de riesgo comparado con otras sulfonilureas (RR 1,83 [95% CI 1,35-2,49]). Por tanto, glibenclamida causó más hipoglucemias que otros secretagogos y otras sulfonilureas. Como limitación, destacar que este estudio no fue diseñado para ancianos.

*Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of*

*gliclazide versus other insulinotropic agents. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Oct;110(1):75-81.*

Revisión sistemática y meta-análisis de estudios randomizados controlados en adultos mayores de 19 años comparando la eficacia (cambio medio en la HbA1c) y seguridad (hipoglucemia) de gliclazida frente a tratamientos con fármacos secretagogos (como monoterapia o en combinación) o con otras sulfonilureas. Los autores concluyen que gliclazida es más eficaz que otros secretagogos (cambio en la media HbA1c -0,11% [95% CI -0,19 a -0,03%, p=0,008, I<sup>2</sup>=60%] pero no más eficaz que otras sulfonilureas [-0,12% ([95% CI -0,25 a 0,01%, p=0,07, I<sup>2</sup>=77%]). El riesgo de hipoglucemias con gliclazida no fue diferente a otros secretagogos ([RR 0,85% ([95% CI 0,66 a 1,09, p=0,20, I<sup>2</sup>=61%] pero sin embargo, fue significativamente menor comparado con otras sulfonilureas ([RR 0,47% ([95% CI 0,27 a 0,79, p=0,004, I<sup>2</sup>=0%]). Por tanto se concluye con que gliclazida sería una sulfonilurea recomendada para cualquier grupo de edad. Como limitación habría que destacar que la el número de ensayos clínicos que finalmente se revisaron fue pequeño. Únicamente 7 analizaban eficacia y seguridad y 2 de ellos sólo eficacia. El resto fueron descartados porque no cumplían criterios de inclusión. *Gómez Huelgas R, et al. Tratamiento de la diabetes tipo II en el paciente anciano. Med Clin (Barc). 2013;140(3):134.e1–134.e12.*

Se trata de un documento consenso en el tratamiento de la diabetes tipo II en ancianos basado en un abordaje centrado en la persona. En el apartado de sulfonilureas se recomienda expresamente evitar el uso de glibenclamida y sugiere utilizar gliclazida o glimepirida en personas mayores.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

2.1. Hipótesis: Según mi experiencia profesional, existe una población importante de ancianos diabéticos tipo II en tratamiento con glibenclamida la cual, según las guías de práctica clínica y herramientas de detección de prescripción inadecuada, estaría desaconsejada por criterios de seguridad.

2.2. Objetivo primario:

-Cuantificar el grado de adecuación a las guías clínicas de la prescripción de glibenclamida en pacientes mayor o igual a 65 años en el Departamento de salud de Elda.

2.3. Objetivos secundarios:

-Evaluar qué perfil de paciente anciano diabético tipo II se asocia a la prescripción de glibenclamida.

-Conocer en la práctica clínica cuántos pacientes tienen activa una prescripción concomitante con más de tres antidiabéticos.

-Determinar la persistencia a los tratamientos en estos pacientes.

-Cuantificar el grado de control glucémico (glucemia basal y HbA1c).

### **3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Dada la evidencia disponible respecto a la aparición de hipoglucemias graves en pacientes ancianos con glibenclamida, el estudio serviría para adecuar la farmacoterapia en base a criterios de seguridad, evitar el sobretratamiento y diseñar futuras acciones en el departamento encaminadas a incrementar la seguridad de los tratamientos en estos pacientes y a conseguir la adecuación a las guías de práctica clínica.

### **4. DISEÑO Y MÉTODOS**

a) Tipo de diseño: observacional, descriptivo y transversal.

b) Población de estudio:

-Descripción de la muestra: Población mayor o igual a 65 años con diagnóstico de DM2 y al menos prescripción de un antidiabético grupo terapéutico A10A y A10B, pertenecientes al Departamento de salud de Elda de la Conselleria de Sanidad, en el periodo comprendido desde enero hasta diciembre 2017.

-Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión serán todos los pacientes DM2 mayor o igual a 65 años con tratamiento activo de al menos un antidiabético (A10A y/o A10B) en los programas Abucasis-SIA-Alumbra del Departamento de Salud de Elda. La fuente de información utilizada para la identificación de pacientes es el Gestor de prestación farmacéutica GAIA o también el Gestor de Problemas Relacionados con los Medicamentos (Gestor PRM) de la aplicación Alumbra, que permite el análisis de tratamientos de glibenclamida prescritos por los médicos y las médicas del departamento de salud.

Los criterios de exclusión serán aquellos que ya no tengan los tratamientos activos; los pacientes no residentes en el Departamento de salud de Elda y los pacientes menores de 65 años.

-Cálculo del tamaño de la muestra: Para responder al objetivo primario utilizamos la fórmula para poblaciones infinitas con un nivel de confianza del

95%, un error del 5% y asumimos la máxima variabilidad del parámetro que queremos analizar:  $p=50\%$  (0,5);  $1-p=50\%$  (0,5);  $p*q=0,25$   $n=384$ .

Como conocemos la población diabética anciana que toma antidiabéticos A10A y A10B en la población de estudio (N), recalculemos el tamaño muestral a través de la fórmula para variables cualitativas para poblaciones finitas:

$N=(384)=z^2*p*q/e^2$  donde  $z=1,96$ ;  $e\leq 5\%$ ;  $p=0,5$  y  $q=0,5$

$n'=n/(1+n/N)$  N=población anciana diabética con antidiabéticos

-Método de muestreo: Para el método de muestreo utilizamos un muestreo consecutivo comenzando el día 30 de mayo del 2017, hacia atrás, hasta conseguir el tamaño muestral previamente calculado.

- Procedencia de los sujetos: pertenecen a la población asignada al Departamento de Salud de Elda en Alicante.

c) Método de recogida de datos:

Los datos se obtendrán mediante las fuentes de información disponibles de la Conselleria de Sanidad: Gestor de prestación farmacéutica GAIA y también el Gestor de Problemas Relacionados con los Medicamentos (Gestor PRM) de la aplicación Alumbra.

d) Variables:

Variable principal: prescripción activa de glibenclamida en paciente diabético mayor o igual a 65 años.

Variables secundarias: edad (en años), sexo (H/M), número y descripción de tratamientos vigentes por paciente, número y descripción de antidiabéticos activos por paciente (grupo terapéutico A10A y/o A10B), posología, diagnósticos activos, glucemia (mg/dL) y HbA1c, creatinina (mg/dL) y cálculo de la función renal (ml/min), ion potasio (mmol/L o meq/L), presión arterial (mmHg), LDL (mg/dL), AST/ALT (u/L), FA (u/L), GGT (u/L), recogida de medicación en la oficina de farmacia.

Medición de la variable principal: se valorará en toda prescripción de glibenclamida en paciente diabético mayor o igual de 65 años si se adecúa o no a las guías de práctica clínica (ADA 2017 y PHF-AP Catalunya) y a los métodos implícitos y explícitos (Beers, STOPP-START). El seguimiento se realizará mediante el programa informático de Abucasis-SIA-Alumbra.

Medición de las variables secundarias: se realizará mediante Abucasis-SIA-Alumbra.

VARIABLE	ESCALA	VALOR
Edad	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Hombre/Mujer
Peso	Cuantitativa continua	Kg
Altura	Cuantitativa continua	m
Fumador	Cualitativa nominal dicotómica	SI-NO
Ocupación laboral	Cualitativa nominal	Servicio-Oficina-Industria
Actividad física	Cualitativa nominal	Nula-Baja-Media-Alta
Persistencia	Cualitativa nominal dicotómica	SI-NO
Tensión arterial/	Cuantitativa continua	mmHg
LDL	Cuantitativa continua	mg/dL
HDL	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol total	Cuantitativa continua	mg/dL
TG	Cuantitativa continua	mg/dL
Glucemia basal	Cuantitativa continua	mg/dL
Hba1c	Cuantitativa continua	%
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dL
Filtrado glomerular	Cuantitativa continua	ml/min
Número de tratamientos vigentes por paciente	Cuantitativa discreta	Número
Número de antidiabéticos activos	Cuantitativa discreta	Número
Ión potasio	Cuantitativa continua	meq/L
Insuficiencia cardiaca	Cualitativa nominal dicotómica	SI-NO
Infarto agudo miocardio	Cualitativa nominal dicotómica	SI-NO
ACV	Cualitativa nominal dicotómica	SI-NO
EPOC	Cualitativa nominal	SI-NO

	dicotómica		
Artrosis	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Insuficiencia venosa	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Obesidad	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Osteoporosis	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
HTA (hipertenso)	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
DLP (dislipémico)	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Sedentarismo	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Cardiopatía isquémica	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Angor	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Revascularización coronaria	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Ictus isquémico	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Hemorragia cerebral	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Accidente isquémico transitorio	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Insuficiencia Renal	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Arteriopatía periférica	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Hipertrofia ventricular izquierda	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO

Nefropatía diabética	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Retinopatía diabética	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Polineuropatía diabética	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Pie diabético	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Aneurisma disecante de aorta	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO
Otras patologías crónicas	Cualitativa dicotómica	nominal	SI-NO

e) Descripción de la intervención si la hubiera: no hay

f) Descripción del seguimiento si lo hubiera: no hay

Según el resultado del estudio los pacientes ancianos en tratamiento con glibenclamida serán informados a sus prescriptores correspondientes con una propuesta de adecuación terapéutica en el caso que se considere necesario.

g) Estrategia de análisis estadístico

Se analiza en función de tipo de variable. Si es cualitativa se calculan proporciones o prevalencias junto con sus límites de confianza al 95%. Si la variable es cuantitativa se calculan medias con su desviación estándar y sus límites de confianza al 95%.

Para el análisis bivalente si las variables siguen la distribución normal, seleccionamos pruebas estadísticas paramétricas, y si esta distribución no es normal, utilizamos pruebas no paramétricas. En las paramétricas para comparar dos variables cualitativas usamos Chi cuadrado ( $X^2$ ) y si comparamos una variable cualitativa con una cuantitativa usamos tStudent. Para minimizar el sesgo de confusión utilizamos un análisis multivariante por regresión logística binaria y por paso. En este modelo se calculan las Odds ratio (OR) con sus límites de confianza al 95%. La significación estadística se fija en  $p \leq 5\%$ . Del modelo multivariante significativo obtenido se calculan las curvas ROC con el cálculo del área bajo la curva con sus límites de confianza

al 95%. Las variables significativas obtenidas en el análisis multivariante se calcularán las curvas de probabilidades pronosticadas.

h) Estrategia de búsqueda:

La estrategia de búsqueda sobre el tema de estudio se ha realizado a través del buscador Pubmed, base de datos meSh database.

- Pubmed1: "Hypoglycemic Agents"[Mesh] AND ("Sulfonylurea Compounds/adverse effects"[Mesh] OR "Sulfonylurea Compounds/pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields]) AND ("2007/06/13"[PDat] : "2017/06/09"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]).

Esta primera búsqueda genera 308 referencias. Tras revisar las más relevantes en base a la pregunta clínica, se aplica un filtro para seleccionar las revisiones sistemáticas y meta-análisis ya que, al estar basados en ensayos clínicos randomizados, aportan mayor nivel de evidencia.

- Pubmed2: ("Hypoglycemia"[Mesh] AND "Glyburide"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2006/01/01"[PDAT] : "2017/05/10"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

## **5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO**

Se prevé que el estudio tendrá una durabilidad estimada de un año que se organizará del siguiente modo:

- Primera etapa: Consenso del protocolo de investigación con el tutor (de febrero a abril 2017)
- Segunda etapa: Preparación para el Comité Ético (mes de mayo 2017)
- Tercera etapa: Labor de campo (junio, julio y agosto 2017)
- Cuarta etapa: Análisis de estadístico de los resultados (septiembre y octubre 2017).
- Quinta etapa: Elaboración de un artículo de investigación clínica (noviembre y diciembre 2017)
- Sexta etapa: Envío del artículo científico a una revista de primer nivel (enero a abril 2018).

## **6. LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS**

- Sesgo de medición: ¿He medido correctamente las variables que queremos estudiar? Puede haber infraregistro de las variables en el sistema informático debido a que el tratamiento no esté prescrito en receta electrónica, sino en

papel. Igualmente no se detectarían modificaciones de tratamientos que no estuvieran actualizadas en el sistema informático o estuvieran en papel. El sesgo de medición se minimiza cuando los pacientes son del sistema sanitario público, su registro está automatizado y tienen receta electrónica.

- Sesgo de selección: ¿Son los pacientes que queremos estudiar los adecuados? El sesgo de selección se vería influido por pacientes que han fallecido, población no atendida por el sistema sanitario público (mutuas), pacientes que no acuden al centro de salud, pacientes que cambian de residencia, infradiagnósticos e infratratamientos. Este sesgo se minimiza cuando los medicamentos se prescriben a través de sistemas que permiten prescripción electrónica ligada a la historia clínica informatizada del paciente.

- Sesgo de confusión: puede resultar en una sobre o subestimación de la asociación real. Existe sesgo de confusión cuando observamos una asociación no causal entre la exposición y el evento en estudio o cuando no observamos una asociación real entre la exposición y el evento en estudio por la acción de una tercera variable que no es controlada. Se minimiza haciendo un análisis multivariante.

- Error aleatorio: es un error al azar, es inevitable pero asumible y se produce por eventos únicos imposibles de controlar durante el proceso de medición. Se minimiza calculando un tamaño de la muestra representativo.

- Limitaciones del diseño: al ser un estudio observacional descriptivo y transversal no podemos establecer la temporalidad o relación causa-efecto porque se mide sólo una vez. Los resultados sólo serían aplicables a la población anciana diabética tipo II, de cualquier área de salud con características sociodemográficas similares.

## **7. PROBLEMAS ÉTICOS**

El estudio se realizará según la guía de Buena Práctica Clínica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Anexo 1).

Se pedirá permiso al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y en todo momento el cuaderno de recogida de datos no tendrá ninguna variable identificativa de los pacientes, siguiendo la Ley de protección de datos (Anexo 2).

## **8. PLAN DE EJECUCIÓN**

Se analizarán los datos relativos a la explotación de los diferentes sistemas de información y gestores de la prestación farmacéutica de la Conselleria.

Se realizarán en base a los resultados obtenidos, acciones dirigidas a consensuar cambios de tratamientos cuando se considere necesario a los médicos y médicas prescriptores/as como a la Administración Sanitaria.

Se procederá al análisis descriptivo de cada variable y se evaluará su asociación.

## **9. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO**

La investigadora principal del proyecto, es farmacéutica desde 2003, especialista en farmacia hospitalaria desde 2012 y desde 2015 ha ejercido como farmacéutica de primaria tanto en Cataluña como en Comunidad Valenciana. Ha pertenecido al grupo de trabajo de la Conselleria de PRM y a la Comisión de Bioética del Hospital Vega Baja.

El trabajo se realizará bajo la dirección del profesor Vicente Gil que será el director y tutor.

Se utilizarán las siguientes fuentes de información de la Consellería de Sanidad: Abucasis, Gestor de prestación farmacéutica GAIA y también el Gestor de Problemas Relacionados con los Medicamentos (Gestor PRM) de la aplicación Alumbra.

El proyecto se llevará a cabo en colaboración con la Unidad de Investigación del Departamento de Salud de Elda y el Servicio de Farmacia de Área Del Departamento de Salud de Elda.

## **10. PRESUPUESTO**

PRESUPUESTO SOLICITADO	
1. Gastos de personal	EUROS
1 Traductor/a	300€
1 Bioestadístico/a	500€
SUBTOTAL	800€
2. Gastos ejecución	EUROS
Publicación en Open Access	1000€
Ordenador portátil	500€
Impresora láser	65€
Material informático (tóner) y material de oficina (folios, bolígrafos, etc.)	90€
SUBTOTAL	1655€
3. Gastos de viajes y dietas durante un mes	EUROS
Gastos de desplazamiento del personal investigador	200€
Gastos de desplazamiento por reuniones de coordinación	100€
Congresos Nacionales para presentación de resultados	500€
Congreso Internacional para presentación de resultados	1000€
SUBTOTAL	1800€
<b>TOTAL AYUDA SOLICITADA</b>	<b>4255€</b>

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rozman, C. "Farreras: Medicina Interna" 16a. edición. Elsevier, Barcelona, 2008.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmenta R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
3. Plan de Salud Comunidad Valenciana 2016-2020. Disponible en : [[http://www.san.gva.es/documents/157385/6431837/IV\\_PLAN+DE+SALUD\\_CV\\_2016\\_Castellano\\_web.pdf](http://www.san.gva.es/documents/157385/6431837/IV_PLAN+DE+SALUD_CV_2016_Castellano_web.pdf)]

4. Gómez Huelgas R, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(3):134.e1–134.e12. Disponible en: [<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003>]
5. Ahrén et al. Hypoglycemia and glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9. Disponible en: [<http://lup.lub.lu.se/search/ws/files/1815347/4193765.pdf>]
6. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):155-157. Disponible en: [<http://care.diabetesjournals.org/content/40/1/155>]
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 Supl 1:S53-55. Disponible en:[[https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc\\_40\\_s1\\_final.pdf](https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf)]
8. Mata M. Antidiabéticos orales e hipoglucemias. *Diabetes practica* 2011: 2:3. Disponible en:[[http://diabetespractica.com/docs/publicaciones/13820304121\\_antidiabeticos.pdf](http://diabetespractica.com/docs/publicaciones/13820304121_antidiabeticos.pdf)]
9. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-1572
10. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORDMIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787-793. Disponible en:[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308284/>]
11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-1418
12. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.

13. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jan;30(1):11-22.
14. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Oct;110(1):75-81.
15. Hellman, B., J. Sehlin, and I.B. Taljedal, Glibenclamide is exceptional among hypoglycaemic sulphonylureas in accumulating progressively in beta-cell-rich pancreatic islets. *Acta Endocrinol (Copenh),* 1984. 105(3): p. 385-90.
16. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2017). Disponible en : [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/phf\\_apc/protocols/diabetis\\_mellitus\\_tipus2/Pautes-a-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus-2\\_actualitzacio-2017.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/Pautes-a-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus-2_actualitzacio-2017.pdf)
17. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50:89-96.
18. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Nov;63(11):2227-46.
19. Graydon S. Meneilly MD, FRCPC, FACP, Aileen Knip RN, MN, CDE, Daniel Tessier MD, MSc, FRCP. Diabetes in the Elderly. Clinical Practice Guidelines. *Canadian Journal of Diabetes* 37 (2013) S184-S190.
20. The IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes: Implications for nurses. *Journal of Diabetes Nursing* 2014, Vol 18, No 4, 145-150.

## 12. ANEXOS

### Anexo 1

Guía de Buenas Práctica Clínica (disponible en la AEMyPS). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\_octubre-2008.pdf]

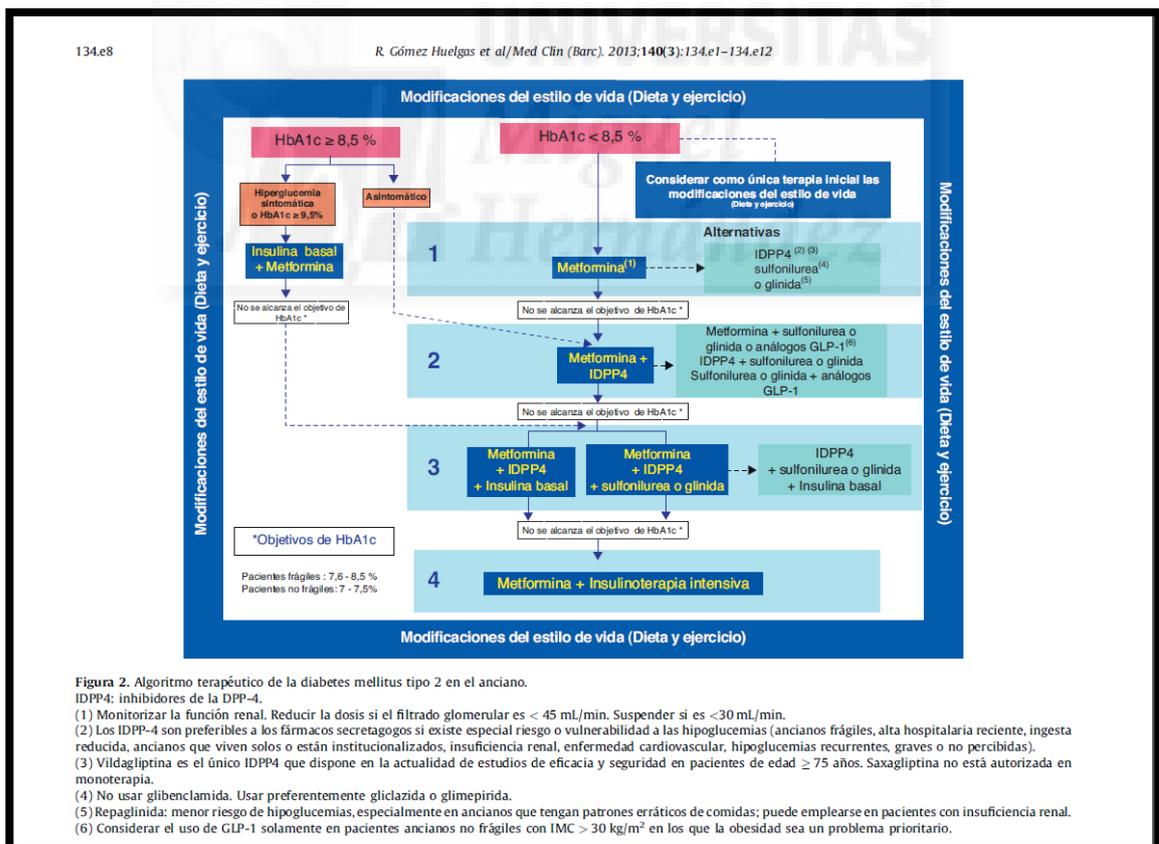
### Anexo 2

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La presente Ley Orgánica tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar.

### Anexo 3

Algoritmo terapéutico de la diabetes tipo II en el anciano.



## 13. FIRMADO

Sgt/Fdo: