



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: “Adecuación del tratamiento antidiabético oral a la función renal en diabéticos tipo 2 en Atención Primaria”.

Alumno: Sánchez López, Inmaculada Concepción.

Tutor: Pallarés Carratalá, Vicente.

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2016-2017

Resumen:

Con este estudio se pretende analizar el nivel de adecuación al filtrado glomerular (FG) de los fármacos antidiabéticos orales (ADO) usados en pacientes diabéticos tipo 2 en Atención Primaria, para así aumentar la seguridad de nuestros pacientes y valorar la calidad científico-técnica de nuestros profesionales. También poner de manifiesto que algunas medidas de mejora integradas en la historia clínica informatizada del centro de salud (OMI-AP) como el cálculo directo del FG a través de la fórmula CKD-EPI en los resultados analíticos, son necesarias y costo-eficientes, puesto que permiten la visualización rápida de problemas de salud “ocultos” como la enfermedad renal crónica, disminuyendo el esfuerzo y tiempo empleado por el profesional sanitario en realizar su cálculo a través de parámetros analíticos como la creatinina sérica. De forma, que se analiza el cumplimiento de adecuación de prescripción o posología de ADO ajustada al FG en pacientes diabéticos tipo 2, antes y después de una intervención ofrecida desde los servicios centrales sanitarios, consistente en la introducción del cálculo directo del FG en los resultados analíticos y directamente en la historia clínica informatizada de los pacientes a los que se les solicita la función renal.

Los criterios de adecuación de prescripción o ajuste de posología de los ADO según la función renal se han definido según guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Todo ello mediante el análisis de los registros de las historias clínicas informatizadas del centro de salud.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

1. Introducción: Antecedentes y estado actual del tema

La diabetes mellitus (DM) y la enfermedad renal crónica (ERC) representan hoy día dos de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, tanto por su elevada prevalencia, como por su importante morbimortalidad cardiovascular. Son dos enfermedades estrechamente relacionadas, ya que la DM es la principal causa de ERC en tratamiento renal sustitutivo en el mundo desarrollado, y la ERC representa una de las complicaciones más graves de la DM y la que condiciona su pronóstico (1).

La prevalencia de la DM en la población general adulta española es del 7.14%, que asciende hasta el 19.7% en mayores de 64 años (2).

La DM es la principal causa de insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante) en nuestro medio. Según el estudio PERCEDIME2 realizado en España en 2013 se observó una prevalencia de cualquier estadio de ERC en diabéticos tipo 2 del 27.9 %, y continúa aumentando debido al envejecimiento de la población con diabetes, su fuerte asociación con la HTA, otras comorbilidades y la polifarmacia (3).

En el estudio de Colaus, un estudio de cohorte en el que participaron más de 6000 sujetos entre 35 y 75 años de edad, residentes en Lausanne, Suiza, la ERC estuvo presente en aproximadamente el 30% de los sujetos diabéticos (comunicación personal, M. Bochud). En este estudio demográfico, alrededor del 10% de los sujetos diabéticos adultos tenían un filtrado glomerular (FG) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (4).

La ERC se define como la pérdida de la función renal de modo progresivo e irreversible, expresada por un FG disminuido o un aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y/o como la presencia de daño renal (5). Datos recientes epidemiológicos indican que en España la prevalencia de un FG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en la población de 20 o más años es de 5,1%. Si consideramos la prevalencia en la población que acude a los Centros de Atención Primaria, un 21,3% tienen un FG <60 (6).

La mayor parte de las alteraciones funcionales del riñón, a excepción de algunas tubulopatías, se pueden detectar mediante pruebas que son asequibles en Atención Primaria y que reflejan las alteraciones del FG. Existen varias formas de calcular el daño renal para proceder en el diagnóstico y seguimiento de la ERC: Creatinina sérica (poco fiable de forma aislada por las inmensas variaciones que presenta a lo largo del día o en determinados grupos de pacientes, sobre todo en ancianos); la tasa de

FG (que es la más utilizada hoy en día y más fiable) y el aclaramiento de albúmina / creatinina urinaria (muy poco utilizada por los médicos de atención primaria) (7). La creatinina plasmática no es un marcador tan fiable para determinar el FG en todas las posibles situaciones, por las continuas variaciones que pueden sufrir sus valores en función de las características y demográficas de los pacientes. Por lo tanto, cuando la creatinina sérica se desvía del rango de normalidad tiene mayor precisión calcular la función renal a través de la determinación del FG o del aclaramiento urinario de creatinina.

Las tres ecuaciones para el cálculo de la tasa de FG más comunes que se utilizan en los Estados Unidos son la ecuación CKD-EPI; MDRD y Cockcroft-Gault (8). Estas fórmulas usan la creatinina sérica junto a otros factores tales como la edad, sexo, peso, altura y otros para calcular el FG. El normograma de Cockcroft y Gault (1976) antiguamente era el más usado, siendo cuestionado debido al hecho de que exagera el declive del FG, al menos en personas mayores de 80 años. En los últimos 20 años se han desarrollado otras fórmulas para predecir el FG mediante cálculos indirectos a partir de la creatinina sérica, como la de Nankivell (1995), Baracskey (1997) o varias desarrolladas por el grupo MDRD (*Modified Diet in Renal Disease*). Es interesante que a pesar de que la fórmula del grupo MDRD (validada para pacientes con FG bajos debidos a ERC) no está validada para personas mayores de 70 años, nefropatía diabética, embarazo, pacientes muy enfermos, individuos sanos y FG altos, ésta se ha impuesto para calcular el FG en todas las circunstancias citadas anteriormente. Recientemente, en el año 2009, el grupo de investigación del *National Institute of Diabetes* ha desarrollado una nueva fórmula llamada CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) con el objetivo de tener una mayor fiabilidad que el MDRD para el cálculo del FG a partir de los niveles de creatinina sérica, concluyendo que es más fiable y ajustada que la MDRD. Por todo lo expuesto anteriormente, las guías de práctica clínica actualizadas nos indican que la ecuación CKD-EPI es más precisa que MDRD, y ambas son más precisas que la de Cockcroft y Gault. Por lo que se sugiere el uso de la ecuación CKD-EPI para la población general (9, 10).

En las guías de práctica clínica en Atención Primaria, se recomienda en los pacientes con DM tipo 2 realizar una determinación anual de la función renal con cálculo de FG para detectar precozmente el deterioro renal y valorar su evolución (7).

La ERC se clasifica en diferentes estadios evolutivos según la severidad de la disminución del FG, requiriendo actuaciones y planes de seguimiento específicos en función del estadio presentado (11).

La clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012 (12) es la siguiente: Estadio inicial G3a (FG 45-59 ml/min/1,73 m²), moderado G3b (FG 30-44 ml/min/1,73 m²), severo G4 (FG 15-29 ml/min/1,73 m²) y fallo renal G5 (FG <15 ml/min/1,73 m²).

Tabla 5. Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			<30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	>300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	<15			

Fuente: KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, y Gorostidi et al. Documento de la SEN sobre las guías KDIGO. *Nefrología* 2014; 34(3):302-316.

Los antidiabéticos orales (ADO) son fármacos indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, con gran diversidad de grupos farmacológicos disponibles en la actualidad. El criterio para la selección de un fármaco debe incluir no solo las características clínicas del paciente (estado de la enfermedad que se refleja en el grado de hiperglucemia, peso del paciente, edad, función renal,...), sino también las propiedades farmacológicas de los distintos fármacos disponibles (mecanismo de acción, efectos adversos, perfil de seguridad) (13).

Los pacientes con DM 2 y ERC añaden una mayor dificultad a la hora de elegir el ADO adecuado porque gran parte de los mismos son eliminados por vía renal, y la falta de función de este órgano puede implicar su acumulación con las consecuencias tóxicas o la prolongación de su efectos secundarios. Por ello, el manejo de la hiperglucemia en pacientes con ERC es especialmente difícil, en parte debido a la complejidad del tratamiento y en parte debido a la insuficiencia de datos convincentes que apoyan los beneficios del control glucémico estricto en este subgrupo de pacientes. Además, los riesgos inherentes, incluida la hipoglucemia grave y el aumento del riesgo cardiovascular, deben tenerse en cuenta al formular estrategias terapéuticas (11, 13). Otras complicaciones que pueden aparecer con el mal uso de los ADO en pacientes con ERC, además de las hipoglucemias, pueden ser empeoramiento rápido de la función renal, desarrollo de acidosis metabólica, entre otras muchas más (14).

De forma que el uso de ADO en la ERC suele estar limitado. La mayoría de las sulfonilureas (SU) deben interrumpirse una vez que el FG sea < 45 ml/min/1,73 m². Algunas glinidas pueden continuar más allá de este umbral, en particular la repaglinida, que puede usarse en pacientes en diálisis. En ausencia de comorbilidades, la metformina se puede continuar en dosis más bajas hasta un FG < 45 ml/min/1,73 m², pero debe ser retirada en caso de deshidratación o durante la administración de un fármaco nefrotóxico en procedimientos que impliquen utilización de contrastes radiológicos. Las glitazonas pueden necesitar ajuste de dosis en estadios iniciales de la ERC. La farmacocinética de algunos inhibidores de la DDP-IV (IDDP4), excepto la linagliptina, está alterada cuando el estadio de la ERC es muy avanzado. Los agonistas de GLP-1 (aGLP1) están contraindicados en la ERC moderada a avanzada y los glucosúricos inhibidores de la SGLT2 (iSGLT2) están contraindicados en cualquier estadio de ERC (15, 16).

2. Justificación del tema

Es necesario hacer hincapié en la importancia de la detección sistemática de la nefropatía diabética basada tanto en la estimación del filtrado glomerular (FG) como en la relación albúmina/creatinina urinaria como método de cribado, diagnóstico y seguimiento anual en pacientes diabéticos tipo 2 como queda recomendado en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica, siendo esta última (alb/cr urinaria) muy infrutilizada por los médicos de Atención Primaria (17).

El manejo de la hiperglucemia en pacientes con ERC es aún más difícil como resultado de un FG reducido y su interferencia con el metabolismo de la glucosa de muchas maneras, favoreciendo tanto los picos hiperglucémicos como la hipoglucemia. Además, la insuficiencia renal afecta la depuración y el metabolismo de los ADO y la insulina, por lo que con frecuencia requieren la reevaluación de las recetas o el ajuste de las dosis (18).

Una cuidadosa evaluación individual del balance riesgo / beneficio en los pacientes diabéticos tipo 2 con tratamiento con ADO es obligatoria para evitar las frecuentes situaciones de prescripción inadecuada de estos fármacos en pacientes con ERC. Puesto que se han observado datos de aumento de la incidencia de episodios de hipoglucemia en estadios avanzados (G3b y 4) con un 25% y 34% respectivamente, en pacientes diabéticos en tratamiento con ADO.

En España, en los últimos años, se ha ido creando conciencia sobre la seguridad del paciente, y con más énfasis en Atención Primaria, ya que supone el nivel asistencial sanitario más frecuentado por la población general; como así se puede demostrar con el estudio APEAS-2007 sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de salud. Esta adquisición de conciencia sobre la seguridad del paciente también queda reflejada en la publicación de otros artículos como el Core Curriculum in Nephrology 2015 (19). En este artículo se comentaba que los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de presentar complicaciones derivadas de fármacos nefrotóxicos o inapropiada dosificación de determinados fármacos. Además, los eventos adversos farmacológicos en los pacientes con ERC tienen el potencial de acelerar la pérdida de función renal y desembocar en una enfermedad renal terminal con más rapidez que lo esperado por la historia natural de la enfermedad.

La ERC está a menudo infradiagnosticada por los profesionales médicos de AP, particularmente en pacientes de edad avanzada, en los que incluso, pueden tener un nivel de creatinina sérica dentro de límites normales, pero presentar una reducción del FG. Una de las causas del infrarregistro de la ERC en Atención Primaria podría ser debida a que hasta el 1 de junio de 2016, en el Servicio Murciano de Salud (SMS), cuando un médico de familia solicitaba en la analítica el perfil de función renal sólo aparecía el valor de la creatinina sérica, por lo que el cálculo del FG dependía de la voluntad o decisión del médico solicitante. Sin embargo, a partir de esta fecha (junio de 2016), el SMS ha implantado la posibilidad de que desde el servicio de laboratorio aparezca reflejado el cálculo del FG con la fórmula CKD-EPI cuando el médico de familia solicita una analítica con función renal, con posterior introducción de forma automática en la historia clínica informatizada del paciente, con lo cual podría disminuir el número de infrarregistros de la ERC en los pacientes diabéticos.

Esta hipótesis del infrarregistro de la ERC también fue planteada por el programa de Educación nacional sobre la enfermedad renal (NKDEP) que en 2003 implantó, junto con el nivel de creatinina sérica, la notificación automática de la tasa de FG en los informes de resultados analíticos, para aumentar la concienciación en los profesionales médicos de pacientes de alto riesgo o con enfermedad renal crónica oculta. A pesar de esta medida implantada, se observó persistencia de dosificaciones farmacológicas inapropiadas y medicamentos nefrotóxicos entre los pacientes con ERC.

Otras de las causas de prescripción o posología inadecuada de ADO en pacientes con DM tipo 2 y ERC asociada, además del infrarregistro de ERC, podría ser el escaso conocimiento de la implicación de la ERC en la DM tipo 2 y del uso adecuado de los ADO en la ERC de los profesionales médicos

de Atención Primaria, pudiéndose mejorar con la implantación de programas o intervenciones formativas (19).

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA:

1. **Lamine F, Lalubin F, Pitteloud N, Burnier M, Zanchi A. *Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. Swiss Med Wkly. 2016 Feb 28; 146: w14282. doi: 10.4414/smw. [Pubmed].***

En este estudio que se realizó en Suiza en 2013-2014 se evaluaba la prevalencia de la ERC entre los pacientes diabéticos de tipo 2 en centros de Atención Primaria en Suiza, además de analizar la prescripción de fármacos ADO en la ERC de acuerdo con las recomendaciones vigentes. Los resultados que se obtuvieron fue la alta prevalencia de ERC, sobre todo en estadios moderados, en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el centro de salud; aparte de la visualización de prescripción inadecuada de forma habitual de determinados ADO en pacientes con ERC, sobre todo en el caso de metformina.

2. **Betônico CC, Titan SM, Correa-Giannella ML, Nery M, Queiroz M. *Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. Clinics (Sao Paulo). 2016 Jan; 71(1):47-53. doi: 10.6061/clinics/2016(01)08. [Pubmed].***

Con este estudio de investigación se pretendía evaluar las opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes y sus posibles efectos secundarios, además de analizar los riesgos y beneficios del control glucémico estricto en pacientes diabéticos con ERC. Se comenta que el manejo de la hiperglucemia en pacientes con ERC es aún más difícil, requiriendo el ajuste de los ADO y las dosis de insulina, por lo que el equipo de salud responsable del seguimiento de estos pacientes debe estar atento y preparado para realizar tales cambios; sin embargo, lamentablemente, hay pocas directrices que aborden los matices de la gestión de esta población específica. Con este estudio he valorado la necesidad de implantación de medidas de monitoreo y vigilancia de una buena práctica asistencial por los médicos de Atención Primaria.

3. **Wagner LA, Tata AL, Fink JC. *Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015. Am J Kidney Dis. 2015 Jul;66(1):159-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.343. [Pubmed].***

Al buscar bibliografía correspondiente a ERC, ADO y seguridad del paciente sólo me aparecía este artículo; en el que se intenta hacer conscientes a la población sanitaria de la especial vulnerabilidad a eventos adversos farmacológicos que tienen los pacientes con ERC. En este artículo encontré la información relativa a que el Programa Nacional de Educación sobre Enfermedades Renales (NKDEP, por sus siglas en inglés) fue lanzado en 2003 para aumentar la concienciación entre los proveedores de Atención Primaria y los pacientes de alto riesgo y abogó por la notificación automática de la FG estimada junto con el nivel de creatinina sérica en los informes de laboratorio, observando que a pesar de este esfuerzo, la dosificación inadecuada de medicamentos y la prescripción de medicamentos nefrotóxicos entre pacientes con ERC persisten.

- ❖ Mi pregunta clínica en **formato PICO** a formular sería:
- **P (Paciente o población de estudio)**: Pacientes diabéticos tipo 2 con ERC.
 - **I (Intervención o exposición)**: Ajustar posología o elección de determinados ADO con seguridad en la ERC.
 - **C (Comparación)**: Frente a ADO estándar (sin ajuste por función renal).
 - **O (Resultados)**: Reducir el daño renal de nuestros pacientes (mayor seguridad).

3. **Objetivos de la investigación**

Objetivo general: Analizar la adecuación al filtrado glomerular de los fármacos ADO usados en pacientes diabéticos tipo 2 en Atención Primaria.

Objetivos específicos:

1. Definir los criterios de adecuación de administración de ADO o su posología adecuada en pacientes diabéticos tipo 2 con ERC.
2. Medir el grado de cumplimiento de los criterios de adecuación antes y después de la intervención.
3. Conocer el perfil demoesociosanitario (o características basales) de los pacientes seleccionados para el estudio.
4. Elaborar y difundir un documento resumen (díptico) con el tipo y posología de ADO permitidos en pacientes con ERC.

4. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

- Analizar el nivel de adecuación de prescripción de ADO en los pacientes diabéticos tipo 2 con ERC.
- Mejorar la calidad en la prescripción de ADO en DM tipo 2 en todos los pacientes con historia clínica informatizada en Atención Primaria. Los resultados de este proyecto podrían ser aplicables a equipos de Atención Primaria que trabajen con historia clínica informatizada y que tengan implantado también el dispositivo de cálculo directo del FG en la petición de sus analíticas con función renal.
- Mejorar la seguridad de los pacientes diabéticos con ERC con administración de ADO individualizando el tratamiento según grado de ERC presentado, realizando modificaciones en las dosis administradas o cambiando a otro grupo terapéutico más seguro en estadios más avanzados.
- Poner de manifiesto que algunas medidas de mejora integradas en la historia clínica informatizada del centro de salud (OMI-AP) como el FG, son necesarias y costo-eficientes, puesto que permiten visibilizar de forma rápida problemas de salud “ocultos” (como la ERC), disminuyendo el esfuerzo y el tiempo empleado por el profesional sanitario.
- Fomentar entre los profesionales médicos de Atención Primaria el manejo de las fórmulas de cálculo del FG como medida de diagnóstico y seguimiento de la ERC más fiable que la determinación de creatinina sérica, en los diabéticos tipo 2 y en general en la población general.

5. Diseño y métodos

- a) **Tipo de estudio:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, antes y después de una intervención, “Control de calidad”.
- b) **Población de estudio**
 - **Descripción de la muestra:** Pacientes diabéticos tipo 2, pertenecientes a 9 cupos asistenciales de médicos de familia de un centro de salud urbano; en tratamiento con ADO.
 - **Criterios de inclusión:** Pacientes de 18 años en adelante, diagnosticados de DM tipo 2 reflejado en episodios abiertos de historia clínica informatizada del centro de salud, en tratamiento con cualquier ADO, que además dispongan de al menos 2 analíticas realizadas, una analítica del 1 de junio de 2015 al 31 de mayo de 2016 con función renal (Creatinina sérica) y otra analítica del 1 de junio de 2016 al 31 de mayo

de 2017 que incluya función renal (FG a través de la fórmula CKD-EPI, realizado por el laboratorio de referencia y volcado directamente en la historia clínica informatizada, además de la creatinina sérica). Serán seleccionados aquellos pacientes con diagnóstico de ERC en cualquier estadio por cualquiera de las analíticas realizadas en el período de estudio.

➤ **Criterios de exclusión:**

- Pacientes incluidos en seguimiento por Nefrología por cualquier motivo de derivación.
- Pacientes diabéticos desplazados temporalmente al centro de salud.
- Pacientes diabéticos tipo 2 que no reciban tratamiento farmacológico con ADO, es decir, que sólo reciban tratamiento dietético y/o insulino terapia.
- Pacientes diabéticos tipo 2 en los que no consta al menos una analítica con función renal de enero a mayo de 2016 y al menos otra con función renal de junio a octubre de 2016.

➤ **Período de estudio:** En total 2 años de estudio.

Período pre-intervención: De junio de 2015 a mayo de 2016 (12 meses).

Período post-intervención: De junio de 2016 a mayo de 2017 (12 meses).

➤ **Método de muestreo:** Muestreo probabilístico, de tipo aleatorio sistemático. En primer lugar a los pacientes de la población que se pretende estudiar se les asigna un número, con posterior asignación al azar del número a partir del cual se empezará la aleatorización sistemática dependiendo del tamaño de la muestra requerido (en este caso al ser 67 pacientes, sería suficiente con hacerlo cada 5 pacientes). Si el paciente elegido presenta algún criterio de exclusión expuesto con anterioridad, se escogerá al siguiente de la lista.

➤ **Cálculo de la tamaño de la muestra:** Para el cálculo del tamaño de la muestra, seleccionamos un nivel de confianza o seguridad ($1 - \alpha$) del 95%, una precisión (d) del 5 % y proporción estimada de pérdidas del 10%, para que los resultados sean significativos y la muestra sea representativa de la población general.

Teniendo en cuenta que el número medio de pacientes por cupo es de 1600, con 9 cupos médicos participantes, y que la prevalencia estimada de DM tipo 2 en la población atendida en Atención Primaria es del 8% y que de ellos, el 30% pueden tener algún criterio de ERC; la población total (N) estimada es de 345 pacientes, y con esas condiciones para el cálculo muestral, obtenemos un tamaño muestral (n) de 67 pacientes.

- **Procedencia de los sujetos:** Pacientes pertenecientes a 9 cupos asistenciales de médicos de familia de un centro de salud urbano que trabajan con historia clínica informatizada (programa OMI-AP).

c) **Método de recogida de datos:**

La fuente de datos será la historia clínica electrónica del centro de salud (OMI-AP). Los pacientes de la población requeridos serán seleccionados a través de los listados realizados con el programa informático estadístico OMI-EST.

Las pruebas complementarias a utilizar serán en el mismo paciente una analítica previa al 1 de junio de 2016 que contenga función renal y otra analítica posterior al 1 de junio de 2016 que contenga función renal con el parámetro de FG a través de la fórmula CKD-EPI (que se adjunta en el Anexo 1).

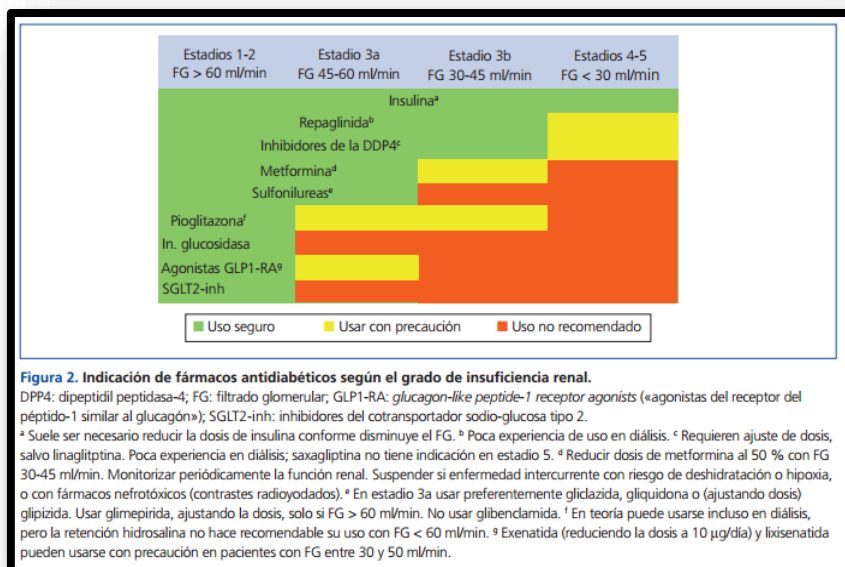
Recordar que el día 1 de junio de 2016 fue la fecha en la que se implantó por el SMS la forma de introducción de las analíticas de formato papel a electrónico, con visualización directa en la historia clínica informática del paciente, añadiéndose el cálculo del FG para la medición de la función renal, de forma automática, desde el laboratorio de referencia.

d) **Variables:**

- **Definición, tipo y valores de las variables:**

- ✓ **Variable resultado o principal:** Cumplimiento del criterio de adecuación de prescripción de ADO ajustada a función renal (20).

El criterio de adecuación de prescripción farmacológica vendría determinado, según el ***Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*** de Gómez Huelgas et al. publicada en 2014; en colaboración con la Sociedad Española de Nefrología (SEN), de Medicina Interna (SEMI), de Diabetes (SED) y la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS)), en función del valor del FG (15).



Para el estadio 3a (FG 45-59 ml/min/1,73 m²):

- **ADO permitidos sin necesidad de ajuste de posología:** Metformina; Gliquidona (SU); Repaglinida; Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina (IDDP4).
- **ADO permitidos pero con ajuste de la posología:** Gliclazida, Glipizida (SU); Pioglitazona; Lixisenatida y exenatida (aGP1).
- **ADO no permitidos (contraindicados):** Glibenclamida (SU); Nateglinida; Inhibidores de α-glucosidasa; Liraglutida (aGP1); iSGLT2.

Para el estadio 3b (FG 30-44 ml/min/1,73 m²):

- **ADO permitidos sin necesidad de ajuste de posología:** Repaglinida; Linagliptina (IDDP4).
- **ADO permitidos pero con ajuste de la posología:** Metformina (reducción de dosis al 50%); Pioglitazona; Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina (IDDP4); Lixisenatida y exenatida (aGP1).
- **ADO no permitidos (contraindicados):** SU; Nateglinida; Inhibidores de α-glucosidasa; Liraglutida (aGP1); iSGLT2.

Para el estadio 4 (FG 15-29 ml/min/1,73 m²):

- **ADO permitidos sin necesidad de ajuste de posología:** Repaglinida; Linagliptina (IDDP4).
- **ADO permitidos pero con ajuste de la posología:** Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina (IDDP4).
- **ADO no permitidos (contraindicados):** Metformina; SU; Nateglinida; Pioglitazona; Inhibidores de α-glucosidasa; aGP1; iSGLT2.

Para el estadio 5 (FG <15 ml/min/1,73 m²):

- ADO permitidos sin necesidad de ajuste de posología: Linagliptina (IDDP4).
- ADO permitidos pero con ajuste de la posología: Repaglinida; Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina (IDDP4).
- ADO no permitidos (contraindicados): Metformina; SU; Nateglinida; Pioglitazona; Inhibidores de α -glucosidasa; aGP1; iSGLT2.

El tipo de variable es cualitativa dicotómica, con valores Sí/No.

✓ **VARIABLES SECUNDARIAS:**

- **Edad.** Definida como edad en años decimales del paciente. Cuantitativa continua. De 18 a 99 años.
- **Sexo.** Definida como sexo del paciente. Cualitativa nominal dicotómica. Hombre 1, Mujer 2.
- **Cupo.** Definida como cupo médico asistencial al que pertenece el paciente. Cualitativa nominal. Del 1 al 9.
- **Creatinina sérica.** Definida como valores de creatinina sérica en mg/dl del paciente. Cuantitativa continua. De 0 a 50.
- **Tasa de FG a través de la fórmula CKD-EPI.** Definida como valores del FG en ml/min/1,73 m² del paciente. Cuantitativa continua. Del 0 al 100.
- **Gradación de ERC según el FG.** Definida como la clasificación de la gravedad de la ERC en función del FG presentado por el paciente. Cualitativa ordinal. G3a, G3b, G4 y G5.
- **Hemoglobina glicosilada (Hb1Ac).** Definida como última Hb1Ac en porcentaje solicitada al paciente. Cuantitativa continua. Del 0 al 20%.
- **Comorbilidades.** Definida como presencia de comorbilidades asociadas en el paciente. Cualitativa nominal. Hipertensión arterial, Dislipemia, Tabaquismo, Accidente cerebrovascular (ACV), Cardiopatía isquémica, Sedentarismo, Retinopatía diabética,...

✓ **MEDICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

El método estadístico utilizado es:

- Un estudio de concordancia interobservador con el índice Kappa (K) para valorar la fiabilidad de registro del cumplimiento del criterio de adecuación de prescripción de ADO, porque van a participar varios observadores en la recogida de datos.
- Análisis de frecuencias con medidas de tendencia central y análisis de proporciones mediante programa de Excel.

- Comparaciones de variables cualitativas con Ji-cuadrado y de variables cuantitativas mediante T-student, con el paquete estadístico IBM-SPSS 22.

e) **Descripción de la intervención**

Se trata de un estudio descriptivo observacional con intervención proporcionada por los servicios centrales del SMS.

La intervención es la introducción a partir del 1 de junio de 2016 del cálculo directo del FG a través de la fórmula CKD-EPI en los resultados de laboratorio de los pacientes a los que se les solicita la función renal en una analítica y que se introduce directamente en la historia clínica informatizada del paciente.

f) **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

Para la búsqueda bibliográfica de este proyecto de investigación he utilizado la base de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), al igual que el Thesaurus MeSH, para obtener los siguientes descriptores médicos de búsqueda: Insuficiencia renal crónica: **Renal Insufficiency, Chronic**; Antidiabéticos orales: **Hypoglycemic Agents**.

Para la búsqueda he introducido estos descriptores en la plataforma **Pubmed (MEDLINE)**, con conectores booleanos [*"Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] AND "Hypoglycemic Agents"[Mesh]*], obteniendo un total de 405 artículos. Utilizando los filtros de estudios publicados en los últimos 5 años, con texto completo libre de descarga y realizados en seres humanos, la búsqueda se reduce a 58 resultados.

Si además añado como nuevo descriptor la seguridad del paciente, **Patient Safety**, y lo busco en Pubmed, con la siguiente relación [*("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND "Hypoglycemic Agents"[Mesh]) AND "Patient Safety"[Mesh]*], solo encuentro un artículo científico, que he introducido en mi protocolo de investigación.

6. **Calendario previsto para el estudio (Cronograma)**

1. Elección del tema del proyecto de investigación a través del planteamiento de una pregunta de investigación.
2. Recogida de la información de las bases de datos.
3. Definición de los criterios de adecuación de pautas y posologías de ADO en pacientes con diagnóstico de ERC.
4. Redacción del protocolo de investigación.

5. Recogida de datos de la muestra seleccionada para cada grupo del estudio de investigación. Trabajo de campo.
6. Análisis de adecuación mediante los criterios de cumplimiento farmacológico descritos anteriormente antes y después de la intervención observada.
7. Análisis de los resultados.
8. Redacción del trabajo de investigación final.
9. Elaboración del díptico informativo para los médicos de AP sobre la correcta selección de ADO según el grado de ERC que presente el paciente con DM 2.

Cronograma						
	Feb- Abril '17	Mayo- Jun '17	Julio- Oct '17	Nov- Feb '18	Feb- Mayo '18	Junio- Sept '18
Diseño	1, 2	3, 4				
Trabajo de campo			5	6		
Elaboración de resultados					7, 8	
						9

7. Limitaciones y posibles sesgos

- No se podrán tener en cuenta los pacientes DM tipo 2 a los que se les haya solicitado analítica rutinaria con otros servicios informáticos distintos a los utilizados en este centro de salud, ya que no aparecerán reflejadas en la fuente de datos utilizada por nuestra parte.
- Quedarán excluidos los pacientes que no tengan realizadas al menos una analítica en cada uno de los 2 períodos de estudio, por lo que el tamaño muestral podría ser pequeño y no representativo.
- Otra limitación en el estudio de investigación sería que los pacientes con diagnóstico previo de ERC en cualquier estadio, posiblemente sean más conscientes sus médicos de familia para el ajuste de ADO si precisa por bajo FG, pudiendo sobrevalorar la buena adecuación de tratamiento con ADO en estos pacientes.

8. Consideraciones éticas

Se someterá a valoración por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área sanitaria VI del SMS, para su aprobación antes de la realización del proyecto de investigación.

Las bases de datos necesarias para realizar el trabajo de campo con información de las historias clínicas informatizadas de los pacientes seleccionados, se manejarán de forma anónima y respetando la confidencialidad del paciente.

9. Organización del estudio

En la realización de este estudio participaremos 2 o 3 médicos adjuntos y/o residentes de familia que seremos los encargados de la recogida de información de las bases de datos proporcionados, la definición de los criterios de pauta de ADO según función renal basados en guías clínicas basadas en la evidencia, la redacción del proyecto, el análisis de los resultados con el posterior desarrollo del trabajo de investigación y la divulgación informativa a otros profesionales médicos de las medidas de adecuación definidas.

Las instalaciones a utilizar serán las del centro de salud objeto del estudio, además de los ordenadores de la sala de estudio o de reuniones.

10. Presupuesto solicitado

Gastos estructurados	Euros
-De personal	0
-De diseño (sobre todo del dístico informativo): Folios o cartulinas, tinta de impresora,...	500
Total	500

11. Bibliografía

1. Grandfils N, Detournay B, Attali C, Joly D, Simon D, Vergès B, et al. *Estrategias terapéuticas reductoras de la glucosa para pacientes diabéticos de tipo 2 con enfermedad renal crónica en la atención primaria en Francia: un estudio transversal*. Int J Endocrinol. 2013; 2013 : 640632 [Pubmed].
2. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Sanidad 2016 [Internet]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf. (Consultado en abril de 2017).
3. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, Coll-de Tuero G; RedGDPS Study Group. *Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study*. BMC Nephrol. 2013 Feb 22; 14:46. doi: 10.1186/1471-2369-14-46. [Pubmed].
4. Firmann M, Alcalde V, Vidal PM, Bochud M, Pecoud A, Hayoz D, et al. El estudio CoLaus: un estudio poblacional para investigar la epidemiología y determinantes genéticos de los factores de riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico. BMC Cardiovasc Disord. 2008; 8: 6. [Pubmed].
5. Fistera.com. Murciasalud [Internet]. Enfermedad renal crónica (ERC) del adulto. Última actualización en noviembre de 2011. (Consultado en febrero de 2017).
6. Uptodate. Murciasalud [Internet]. Descripción general de la gestión de la enfermedad renal crónica en adultos. Última revisión en febrero de 2016. (Consultado en abril de 2017).
7. Abanades Herranz JC, Abaurrea Ortiz MP, Aboui-Hiais Fernández S, Abreu Galán MA, Admetlla Batlle J, Aguar Fernández M et al. Alteraciones de las pruebas renales. En: semfyc ediciones. Guía de Actuación en Atención Primaria. Vol 2. 4º ed. Barcelona: semfyc ediciones; 2011. p. 2192-2195.

8. Uptodate. Murciasalud [Internet]. Enfoque diagnóstico para el paciente con enfermedad renal crónica recientemente diagnosticada. Última revisión en septiembre de 2016. (Consultado en abril de 2017).
9. Clasificación I, Clasificación A. Normas de atención médica en diabetes - 2014. Cuidado de la diabetes. 2014; 37 (Supl. 1): S14-80. 10.2337 / dc14 - S014. [Pubmed].
10. Kidney.org [Internet]. Preguntas Frecuentes Sobre las Estimaciones de GFR. 2014 Jan 1; Disponible en: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.pdf. (Consultado en marzo de 2017).
11. Internet: Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. 2015. Disponible en: <http://alcer.org/federacionalcer/wp-content/uploads/2015/12/estrategia.pdf>. (Consultado en mayo de 2017).
12. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19-62.
13. Fundación NK. *KDOQI Guía de Práctica Clínica para Diabetes y ERC: Actualización 2012*. *Am J Kidney Dis*. Elsevier Inc. 2012; 60 (5): 850 - 86. [Pubmed].
14. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, Fink JC. *Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6):1121-7. doi: 10.2215/CJN.00800209. [Pubmed].
15. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz J, Menéndez E. *Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. *Rev Nefrología*. 2014; 34 (1).
16. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. *Antidiabetic drugs and kidney disease-recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology*. *Swiss Med Wkly*. 2012 Sep 13; 142:w13629. doi: 10.4414/smw.2012.13629. Review. [PubMed].

17. Lamine F, Lalubin F, Pitteloud N, Burnier M, Zanchi A. *Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs*. *Swiss Med Wkly*. 2016 Feb 28; 146: w14282. doi: 10.4414/smw. [Pubmed].
18. Betônico CC, Titan SM, Correa-Giannella ML, Nery M, Queiroz M. *Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control*. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Jan; 71(1):47-53. doi: 10.6061/clinics/2016(01)08. [Pubmed].
19. Wagner LA, Tata AL, Fink JC. *Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015*. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul;66(1):159-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.343. [Pubmed].
20. Abaurrea Ortiz P, Agreida Peiro J, Aldecoa Landesa S, Anda Ceniceros AI, Asensio Ostos C, Botija Yagüe MP et al. *Guía terapéutica en Atención Primaria*. 6ª ed. Barcelona: semfyc ediciones; 2016.

