



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 27



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Facultad de Medicina y Psicología

División de Estudios de Posgrado e Investigación

**“Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del
filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

Roswendy Gutiérrez Dueñas

ASESORES

Dra. María Cecilia Anzaldo Campos

Coordinador Clínico de Educación e Investigación de HGR # 20

Dr. Jesús Roberto Gastelum Acosta

Adscrito a Unidad de Medicina Familiar No. 27

Tijuana, Baja California, noviembre 2017.

INDICE

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:	3
RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
OBJETIVO GENERAL.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS DE TRABAJO	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES.....	21
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	22
RESULTADOS	24
DISCUSION.....	40
CONCLUSION	42
ANEXOS	43
ASPECTOS ETICOS.....	44
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	45
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	47

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal: Dra. Roswendy Gutiérrez Dueñas

Adscrita a Sede de Residencia Unidad de Medicina Familiar No. 27

Matrícula: 99025113

Teléfono: 664 3 11 43 26

Correo: roswendyx@hotmail.com

Asesor metodológico: Dra. María Cecilia Anzaldo Campos

Adscrita a Coordinación de Educación e Investigación

Hospital General Regional No. 20

Matrícula: 9920153 Teléfono: (664) 6296385

Correo: maria.anzaldo@imss.gob.mx

Asesor temático: Dr. Jesús Roberto Gastelum Acosta

Adscrito a Unidad de Medicina Familiar No. 27

Matrícula: 99266582 Teléfono: (664) 1 30 51 66

Correo: r_gastelum@hotmail.com

RESUMEN

TITULO: Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención.

Investigadores: Gutiérrez-Dueñas R, Anzaldo-Campos MC, Gastelum-Acosta JR.

Antecedentes: Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son medicamentos comúnmente utilizados por la población en general para el dolor y la inflamación aguda o crónica. Se ha estimado que más de 30 millones de personas en todo el mundo toman AINES todos los días. Las consecuencias sistémicas causadas por los AINES, como el infarto agudo al miocardio, sangrado gastrointestinal son bien conocidas. En cuanto a los efectos renales relacionados con AINES, los efectos patológicos son: retención de sodio y agua, hiperpotasemia, lesión renal aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar, y defectos de desarrollo.

Objetivo: Determinar el uso crónico de AINES y alteraciones en filtrado glomerular en pacientes de 40-59 años de edad en la UMF No. 27.

Material y Métodos: Diseño de estudio: observacional, comparativo, retrospectivo de casos y controles. Casos: pacientes hombre o mujer con uso crónico de AINES mayor a 3 meses, edades entre 40 a 59 años. Controles: paciente hombre o mujer sin uso de AINES, edades entre 40 y 59 años. Pareamiento: 1:1 por género y edad $\pm$ 5 años. Periodo del estudio: enero 2014 a diciembre 2017.

Previa autorización, se tomaron datos de recetas surtidas de AINES en la farmacia de la unidad, se realizó búsqueda en el expediente electrónico para identificar a los usuarios de más de 3 meses.

Palabras clave: Tasa de Filtrado Glomerular, AINES, Insuficiencia Renal Aguda, Enfermedad Renal Crónica.

MARCO TEÓRICO

De acuerdo al reporte de la organización mundial de la salud las enfermedades renales y del tracto urinario contribuyen con aproximadamente 850,000 muertes cada año y 15, 010,067 años de vida saludable ajustados por discapacidad. Estas enfermedades son las 12^a causa de muerte y la 17^a causa de discapacidad en el mundo y la 10^a causa de muerte en nuestro país contribuyendo con el 28% de todas las muertes. La diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y la Enfermedad Renal Crónica (ERC) contribuyen con el 60% de la mortalidad y aproximadamente al 47% de los gastos en salud a nivel global, se estima que para el 2020 estas tres entidades serán la principal causa de muerte y discapacidad, sobre todo en países en desarrollo¹.

La ERC es un problema de salud pública en todo el mundo con una creciente incidencia y prevalencia, sobre todo en poblaciones de edad avanzada. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) son ampliamente utilizados en la población de edad avanzada. También son agentes nefrotóxicos con ambos efectos agudos y crónicos en la función renal. Estudios han demostrado que los AINES están asociados con una disminución en la función renal².

La definición de ERC es la presencia durante al menos tres meses de FG (filtrado glomerular) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o lesión renal. La lesión renal se puede poner de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas de imagen. Existen factores iniciadores directamente del daño renal tales como enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones urinarias, litiasis renal, obstrucción de las vías urinarias bajas, fármacos nefrotóxicos

principalmente AINES, hipertensión arterial y diabetes. En la estimación del filtrado glomerular, la concentración de creatinina sérica no se debería utilizar como única prueba para evaluar la función renal, siendo el FG la mejor herramienta para hacerlo. El cálculo del TFG a partir del aclaramiento de creatinina (medición de la concentración de creatinina en suero y orina de 24 horas) presenta una serie de inconvenientes, como son la sobreestimación del FG y la problemática que supone la recogida de orina de 24 horas tanto para el paciente como para los laboratorios. La medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del FG a partir de ecuaciones. Recomendamos la estimación del FG mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. La ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) usando también métodos de creatinina estandarizados, proporciona ventajas adicionales respecto al MDRD-IDMS, dado que presenta una mayor exactitud y mejora la capacidad predictiva del FG (especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m²), así como la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal por ello se considera que CKD-EPI debería sustituir las fórmulas anteriores³.

La estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante fórmulas se ha convertido en una práctica generalizada a nivel mundial. Por medio de su cálculo se clasifica a los pacientes en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) y se estima la prevalencia de esta en diversas poblaciones. La TFG es un desenlace válido en ensayos clínicos y en muchas situaciones en la práctica médica cotidiana. Por otra parte, posee por sí sola un valor pronóstico para la mortalidad o el requerimiento de terapia de sustitución renal. El principal antecedente se remonta a 1976, cuando

Cockcroft y Gault (CyG) propusieron su fórmula para estimar la filtración glomerular. Esta, en conjunto con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, fue durante muchos años la única alternativa utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, ambas determinaciones sobrestiman la función renal. No fue sino hasta 1999 cuando Levey et al crearon una nueva fórmula derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) en la cual incluyeron factores como: edad, raza, sexo, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre y albúmina sérica. Dicha fórmula demostró un mejor funcionamiento que la de CyG. Las limitaciones en la validez de esta fórmula provienen de la población a partir de la cual fue creada, pues la gran mayoría de las personas reclutadas fueron de raza blanca, sin diabetes mellitus (DM) y con TFG menor a 60 ml/min/1,73 m². El principal sesgo que se demostró fue que el funcionamiento de la fórmula disminuye conforme aumenta la TFG, lo cual sobrestima la prevalencia real de ERC de gran relevancia epidemiológica fue que tomando como base la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), en la que la fórmula MDRD había encontrado 13 % de prevalencia de ERC en los Estados Unidos, con la fórmula CKD-EPI esta prevalencia se redujo al 11 %. Recientemente, tras un seguimiento medio de 14 años posterior a dicha estimación, se encontró que las personas reclasificadas a estadios de mayor daño renal con CKD-EPI tenían una mayor mortalidad cardiovascular. Asimismo, los individuos reclasificados a estadios de menor daño renal presentaron una menor mortalidad cardiovascular, lo que sugiere que la diferencia en clasificación entre MDRD y CKD-EPI obedece a un mejor escrutinio de las personas que realmente tienen ERC una de las limitaciones en la generalización de estas fórmulas es que muestran su mejor funcionamiento en el grupo de individuos de donde se obtienen. En el año 2010, con base en los diferentes grupos étnicos incluidos en el estudio CKD-EPI, se propuso una fórmula de ajuste

para los siguientes grupos raciales: negros, asiáticos, hispanos y blancos. Para la validación interna se tomaron 4014 personas de estudios europeos y 1022 personas de estudios en asiáticos (Japón y China). La fórmula con cuatro variables demostró una mejoría en el funcionamiento en población china, mientras que mostró una pobre validez en asiáticos japoneses. En hispanos no demostró mejoría significativa en su sesgo, concluyendo que la fórmula CKD-EPI de dos niveles (afroamericanos y blancos/otros) puede ser usada de manera confiable en Estados Unidos y Europa, incluidos hispanos que radiquen en dichas regiones⁴.

Se ha estimado que más de 30 millones de personas en todo el mundo toman AINES todos los días. Las consecuencias adversas sistémicas causadas por los AINES, tales como el infarto agudo al miocardio, sangrado gastrointestinal y daño renal son bien conocidas. En cuanto a los efectos renales relacionados con AINES, algunos aspectos patológicos han sido reconocidos, que incluyen retención de sodio y agua, hiperpotasemia, lesión renal aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar, y defectos de desarrollo⁵.

Los AINES no selectivos inhiben tanto la ciclooxigenasa-1(COX-1) (expresada constitutivamente en el riñón) como la ciclooxigenasa-2(COX-2) (Inducible en la mayoría de los tejidos en respuesta a una lesión o inflamación) las enzimas limitadoras de velocidad para la producción de prostaglandinas y tromboxano. COX-2 se regula en respuesta al volumen intravascular y la función COX-1 principalmente en el control de la hemodinámica renal y la tasa de filtración glomerular, mientras que la COX-2 las funciones afectan principalmente la sal y la excreción de agua. El bloqueo de una o ambas de estas enzimas tienen, por lo tanto, diferentes efectos sobre la función renal⁶.

La Exposición a AINES puede conducir a lesión aguda renal reversible o insuficiencia renal terminal debido a vasoconstricción, necrosis tubular y nefritis intersticial aguda, independientemente de la historia del individuo a la enfermedad renal⁷.

Para los AINES y la progresión de la ERC se realizaron tres estudios (Gooch, Hemmelgarn y Yarger) registraron el cambio en la TFG en un período de 2 años. Se observó aceleración de la progresión de la ERC (disminución de la TFG ≥ 15 ml / min $1,73\text{m}^2$) ocurrió en el 10,9-13,3% de los participantes del estudio. La exposición acumulativa alta de AINES se asoció significativamente con un aumento del riesgo de acelerar la progresión de la ERC en el Gooch Estudio⁸.

En un análisis de cohorte de más de 10.000 pacientes de 66 años o más, una dosis alta de AINES se asoció con un aumento del 26% en el riesgo de una disminución en la TFG superior a 15 ml / min / $1,73\text{m}^2$ dentro de 2 años⁹.

Además de producir una insuficiencia renal reversible, se sabe que los AINES causan nefritis intersticial aguda (NIA) con hematuria, proteinuria y dolor en el flanco, así como necrosis tubular aguda (NTA). Los mecanismos raros incluyen vasculitis renal y necrosis papilar aguda. Se sabe que el uso de AINES, en general, también puede aumentar el riesgo de progresión acelerada de la ERC a través de mecanismos no inmunológicos e inmunológicos. La exposición crónica a los AINES puede evolucionar a nefritis intersticial crónica (NIC) con fibrosis intersticial asociada o necrosis papilar crónica. Los AINES con semividas más largas tales como el piroxicam y meloxicam, son más propensos a causar nefrotoxicidad debido a la Inhibición de la prostaglandina que conduce a una reducción sostenida del flujo sanguíneo renal, mientras que con AINES de corta duración puede ser capaz de recuperarse mejor entre las dosis¹⁰.

El uso creciente de estimaciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) como parte de la rutina, ha aumentado la expectativa de que los médicos tendrían que reconocer la ERC y utilizar este conocimiento en la prescripción de AINES¹¹.

El uso de los AINES no selectivos en lugar de los inhibidores de la COX-2 se asocia con un mayor riesgo de IRA (Insuficiencia Renal Aguda) que requiere hospitalización, especialmente dentro de un mes después de la prescripción¹².

En un estudio analizado de casos y controles de casi 400.000 pacientes edad de 50-84 años en el Reino Unido, el uso de los actuales AINES se asoció con un riesgo 3 veces mayor de IRA. El impacto de la suspensión de AINES en la IRA subraya la importancia de la educación con respecto al uso apropiado de los mismos¹³.

Otro estudio fue capaz de demostrar un aumento estadísticamente significativo del riesgo de IRA entre la mayoría de los AINES tradicionales incluidos. El riesgo más alto fue observado entre los usuarios de indometacina mientras que el riesgo más bajo se encontró en sujetos que usaron sulindaco¹⁴.

Otros estudios han encontrado riesgos heterogéneos de IRA entre los diferentes agentes. En un estudio de metanálisis de ensayos controlados aleatorios, el riesgo renal incluye edema periférico, hipertensión y disfunción renal, se encontró asociado con rofecoxib, pero no con otros COX-2¹⁵.

Aunque celecoxib parece relativamente seguro con respecto a los resultados renales y no mostraron una respuesta de lesión renal aguda dentro de los estratos de la dosis diaria, la exposición a rofecoxib en general a dosis más altas (25 mg / día) en particular, se asociaron con un aumento riesgo de lesión renal aguda. Esta

información es importante ya que los nuevos inhibidores de la COX-2 están actualmente siendo investigados para uso clínico¹⁶.

El cáncer de células renales (CCR) es el tipo más común de cáncer de riñón, que representa el 85% de todos los casos. La incidencia del CCR ha aumentado en los Estados Unidos y en todo el mundo. Fumar, obesidad, hipertensión y el uso crónico de AINES se establecen como factores de riesgo modificables. Los analgésicos en general han sido asociados con un elevado riesgo de hipertensión arterial, un factor de riesgo para CCR¹⁷.

Se estima que al año aproximadamente 500 mil pacientes pueden desarrollar algún tipo de daño renal derivado del consumo de AINES. También se ha demostrado que personas con antecedentes de enfermedad renal o gota, con diagnóstico de diabetes, insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática, así como quienes toman diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tienen mayor riesgo para desarrollar insuficiencia renal secundaria al uso de estos medicamentos. Se ha comprobado que los pacientes que emplean AINES de vida media prolongada (piroxicam, indometacina, etcétera) tienen mayor riesgo para desarrollar algún daño renal¹⁸.

Aunque la FDA advierte contra el uso a largo plazo de AINES, varios estudios han encontrado que el aumento del riesgo para las complicaciones gastrointestinales, cardiovasculares y renal está presente incluso cuando el uso de AINES es de duración relativamente corta. Los datos disponibles sugieren que los acontecimientos adversos suponen una carga clínica y económica sustancial para el sistema sanitario. Encontrar la dosis mínima eficaz y la duración más corta, debe ser la meta para los médicos que están manejando el dolor de sus pacientes con AINES¹⁹.

La relación entre enfermedad renal y toxicidad por drogas es doble. Por un lado sustancias y drogas de uso común pueden producir diferentes formas de daño renal y por otro la enfermedad renal asociada a disfunción renal puede afectar la eliminación de sustancias cuya acumulación provoca toxicidad a nivel de diferentes parénquimas. En el primer caso las manifestaciones de daño renal se pueden manifestar por alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolitos, proteinuria, piuria, hematuria, y disminución de la filtración glomerular. En este caso, los estudios funcionales y la biopsia contribuyen a definir el tipo de enfermedad renal provocada por las sustancias o fármacos. Los fármacos que más frecuentemente provocan daño renal son: Antibióticos: Aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas. Medios de contraste. AINES convencionales e inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2). Antifúngicos: Amfotericina B y caspofungina. Inmunosupresores: Anticalcineurínicos (ACN): Ciclosporina y tacrolimus. Inhibidores de enzima convertidora (ECA). Antivirales: Ganciclovir, aciclovir, antiretrovirales²⁰.

En los enfermos reumáticos crónicos que reciben AINES deberá evaluarse la función renal mediante estimación del filtrado glomerular. En los enfermos reumáticos crónicos que reciben AINE deberá evaluarse la función renal al menos una vez al año. Los AINES interfieren con la homeostasis renal. Esto tiene repercusiones en la función renal, ya conocidas en los AINES clásicos, y que como resultado de las investigaciones más recientes con COXIB se han definido mejor. Las revisiones sistemáticas sobre el riesgo de desarrollar comorbilidad renal en enfermos reumáticos concluyen que es difícil establecer la magnitud del problema, debido a que los ensayos clínicos no miden los desenlaces renales de modo sistematizado ni como parte de los episodios primarios de interés. La Sociedad Española de Nefrología recomienda hacer una estimación anual de la función renal según el filtrado glomerular.

Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención.

De acuerdo con él se categoriza la presencia de enfermedad renal crónica²¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En un estudio de casos y controles, Perneger et al mostró una dosis acumulativa mayor de 5000 píldoras que contienen AINES se asoció con un mayor riesgo de diálisis a largo plazo. Schneider et al encuentran que tanto los AINES selectivos y no selectivos tuvieron una asociación significativa con insuficiencia renal aguda en un estudio de casos y controles⁵.

El uso creciente de estimaciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) como parte de la rutina, ha aumentado la expectativa de que los médicos tendrían que reconocer la ERC y utilizar este conocimiento en la prescripción de AINES¹¹.

Por tal motivo decido realizar el presente estudio para conocer si existen cambios en el filtrado glomerular de los pacientes con uso crónico de AINES.

¿Existen alteración del filtrado glomerular en pacientes con uso crónico de AINES de 40-59 años de edad en la UMF No. 27?

OBJETIVO GENERAL

Determinar alteraciones del filtrado glomerular en pacientes con uso crónico de AINES de 40-59 años de edad en la UMF No. 27.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer las características sociodemográficas de la población.
- Conocer la tasa de filtrado glomerular de pacientes.
- Conocer los cambios en la tasa del filtrado glomerular en pacientes con y sin uso de AINES en un determinado tiempo.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta utilización de los antiinflamatorios no esteroideos y su frecuente prescripción inadecuada en la práctica diaria en el primer nivel de atención, que a su vez puede tener consecuencias severas en la salud de los pacientes, se consideró necesario hacer una investigación, sobre la relación que existe entre el uso crónico de AINES y las alteraciones del filtrado glomerular, que pudiera generar al paciente cualquier grado de insuficiencia renal.

Uso Racional De Medicamentos “Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad” (OMS, 1985).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

H1

Existe alteración en la tasa de filtrado glomerular en pacientes con uso crónico de AINES.

H0

No existe alteración en la tasa de filtrado glomerular en pacientes con uso crónico de AINES.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Observacional, comparativo, retrospectivo, casos y controles.

Lugar: UMF #27 del IMSS Tijuana B.C México.

Periodo: enero 2014 a diciembre 2017.

Población: Pacientes con uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (> 3 meses), en edades comprendidas entre 40 a 59 años de edad de la UMF No. 27 del IMSS.

Selección de la muestra: La población total de pacientes en la UMF No. 27 de 40 a 59 años de edad es de 118,926, según la fórmula para muestra de población finita arroja un total de 384 paciente por lo que se tomaran 400 pacientes de ambos sexos.

Criterios de inclusión: Pacientes con uso de aines mayor a 3 meses, ambos sexos con edades de 40 a 59 años de edad.

Criterios de no inclusión: Paciente con insuficiencia renal preexistente al inicio de la terapia con AINES. Pacientes fuera del rango de edad especificada previamente. Pacientes portadores de diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Criterios de eliminación: Pacientes que no tengan una medición de creatinina.

Método: Previa autorización del Comité Local de Investigación y del Director de la Unidad, se tomaron los datos de las recetas surtidas de AINES en la farmacia de la unidad médica, se realizó una búsqueda en la base de datos del expediente electrónico para identificar a los usuarios de más de 3 meses de AINES.

Se midió la tasa de filtrado glomerular con la fórmula: CKD-EPI. Se comparó con el grupo de controles a pacientes con características similares a la población estudiada, pero sin uso crónico de AINES.

Ecuación CKD-EPI

Etnia blanca:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Varones

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Etnia negra:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Varones

$$\text{Creatinina} < 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012

Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90
	G2	Levemente disminuido	60-89
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44
	G4	Descenso grave	15-29
	G5	Fallo renal	< 15

Análisis estadístico: La captura y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 21. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las numéricas con promedio y desviación estándar. Se utilizó razón de momios, para evaluar la concordancia entre tasa de filtrado glomerular y uso crónicos de AINES.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

Género: Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.

Edad: Número de años de vida de una persona, medidos a partir de su nacimiento.

Etnia: Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas y culturales.

Creatinina sérica: Sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de filtrado glomerular. Deriva del metabolismo de la creatinina y fosfocreatina en el tejido muscular.

Tasa de Filtrado Glomerular: Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min).

Número de AINES: Número de medicamentos AINES que toma el paciente en ese momento.

Número de tomas al día de AINES: Número de veces que se da al enfermo la toma del AINES en 24 horas.

Tiempo de utilización de los AINES: Tiempo en meses de utilización de AINES.

Tipo de AINES utilizado: Clasificación según su estructura química

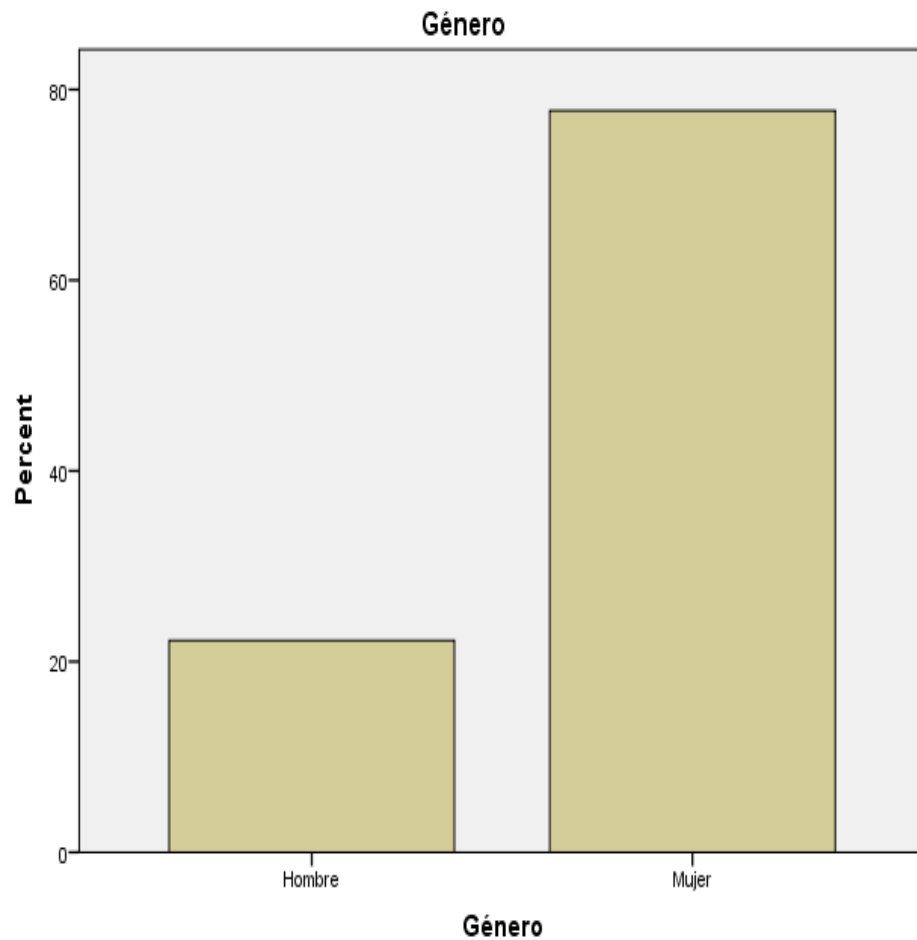
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍAS	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Medida mediante un ítem cerrado en el cuestionario	Cualitativa	1) Hombre 2) Mujer
Edad	Número de años de vida de una persona, medidos a partir de su nacimiento	Medida a través de un ítem abierto situado en el cuestionario	Cuantitativa	Número de años
Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas y culturales	Medida a través de un ítem cerrado situado en el cuestionario	Cualitativa	1) Blanca 2) negra
Creatinina sérica	Sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de filtrado glomerular. Deriva del metabolismo de la creatinina y fosfocreatina en el tejido muscular.	Medida a través de un ítem abierto en el cuestionario	Cuantitativa	1) mg/dl
Tasa de filtrado glomerular	El volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min).	Medida a través de un ítem abierto situado en el cuestionario	Cuantitativa	1) ml/min/1.73m ²
Número de AINES	El número de medicamentos AINES que refiere tomar	Medida a través de un ítem abierto	Cuantitativa	1) uno 2) dos 3) tres 4) cuatro o mas

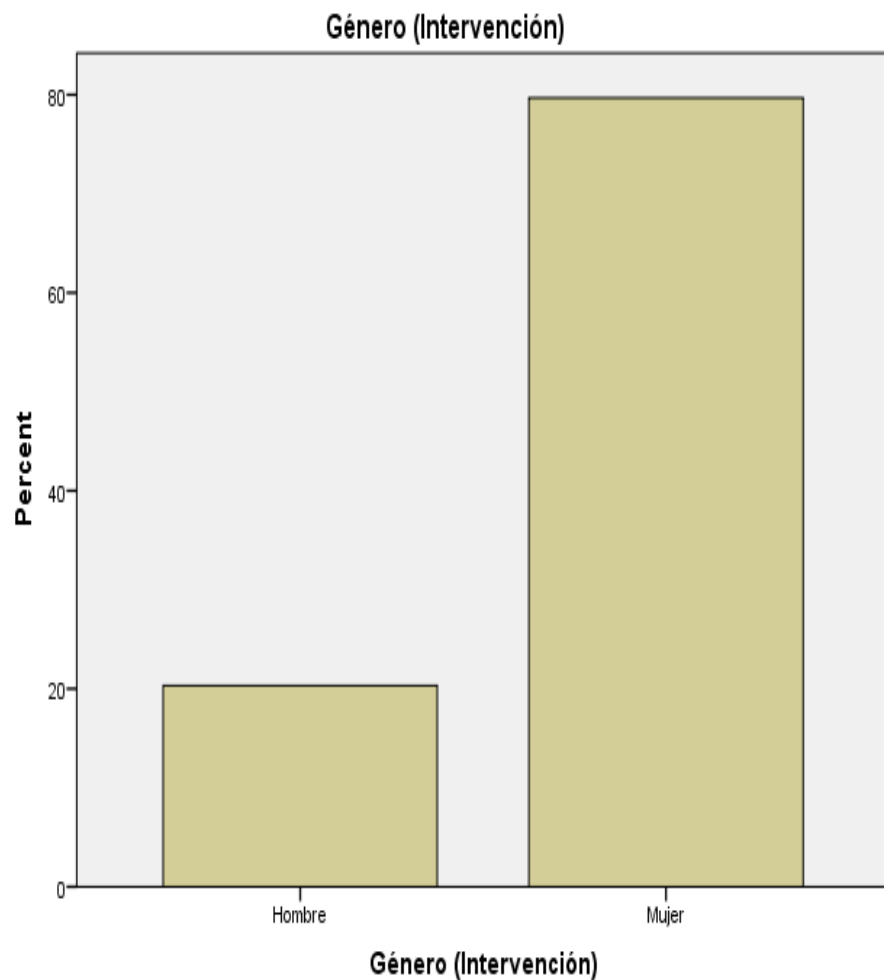
Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención.

	el paciente en ese momento	en el cuestionario		
Número de tomas al día de AINES	Número de veces que se da al enfermo la toma del AINES en 24 horas.	Pregunta abierta en el cuestionario	Cuantitativa	1) una vez día 2) 2 veces día 3) 3 veces día 4) 4 veces o más al día
Tiempo de utilización de los AINES	Tiempo en meses de utilización de AINES	Pregunta abierta en el cuestionario	Cuantitativa	1) 3 a 12 meses 2) 13 a 24 meses 3) 25 a 36 meses 4) 37 meses o mas

RESULTADOS



Del total de sujetos de control de nuestro estudio, se encontró que el 22.2% corresponde a pacientes del sexo masculino (n= 82) y el 77.8% corresponde a pacientes del sexo femenino (n= 287)



Del total de sujetos de caso de nuestro estudio, se encontró que el 20.3% corresponde a pacientes del sexo masculino (n= 75) y el 79.7% corresponde a pacientes del sexo femenino (n= 294)

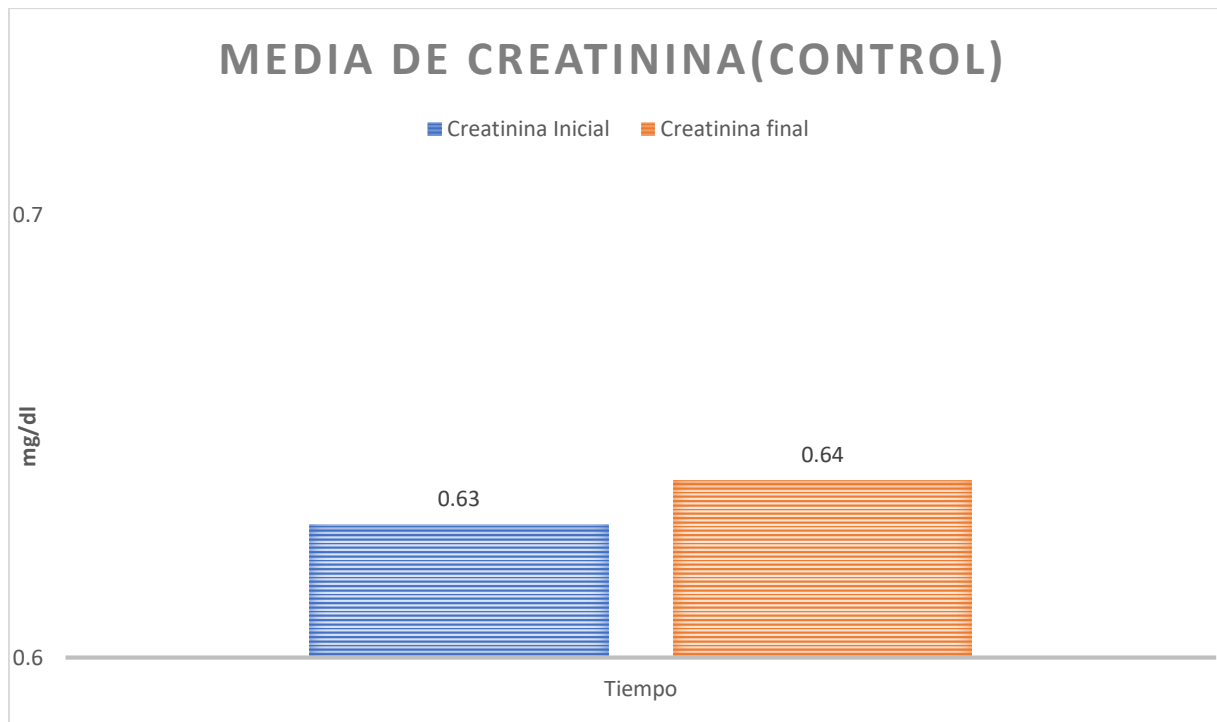
Medidas de tendencia central y dispersión

		Edad (control)	Edad (caso)
N	Valid	369	369
	Missing	0	0
Mean		48.31	50.78
Std. Error of Mean		.286	.267
Median		48.00	52.00
Mode		41	47
Std. Deviation		5.499	5.129
Variance		30.242	26.309
Range		28	18
Minimum		40	41
Maximum		60	59
Sum		17827	18737

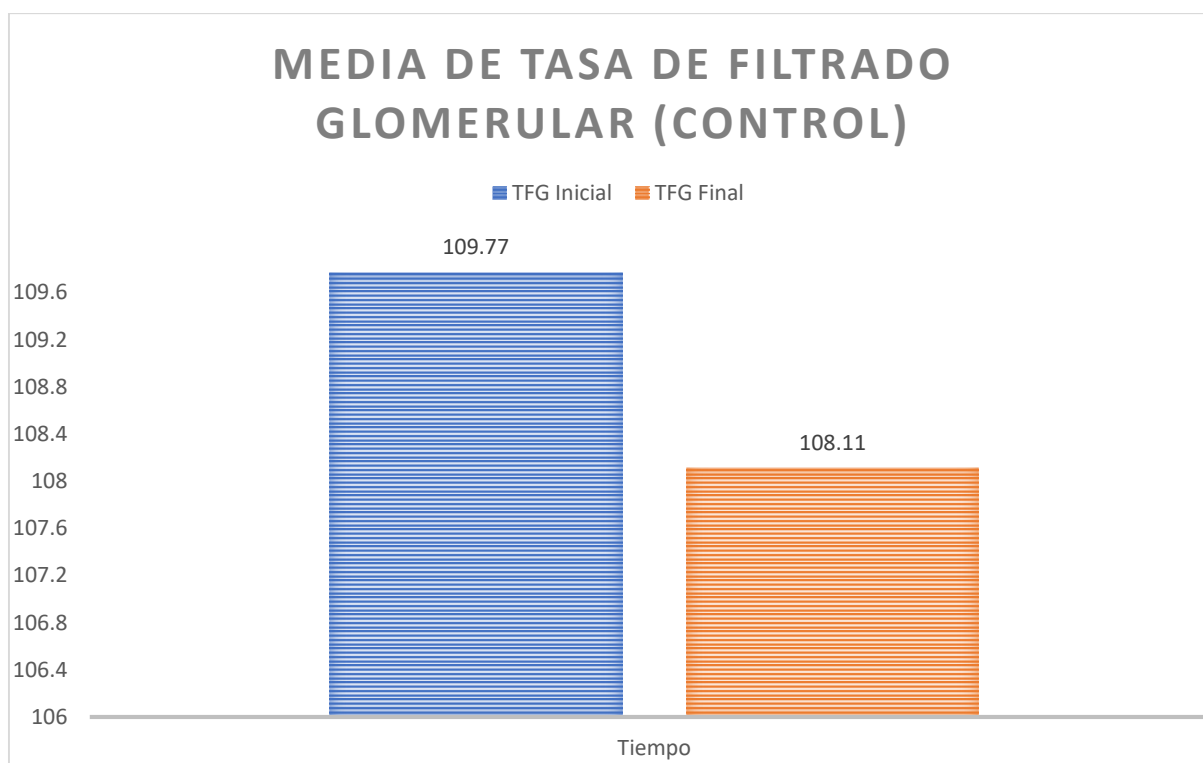
De nuestros sujetos de estudio encontramos que la edad media es de 48.31 años para los pacientes control y de 50.78 para los pacientes de casos. Con una minima de 40 y 41 años respectivamente y una maxima de 60 y 59 años, encontrando cifras similares entre los dos grupos



Todos los pacientes para ambos grupos en nuestros sujetos de estudio, se clasificaron como raza blanca/otros.



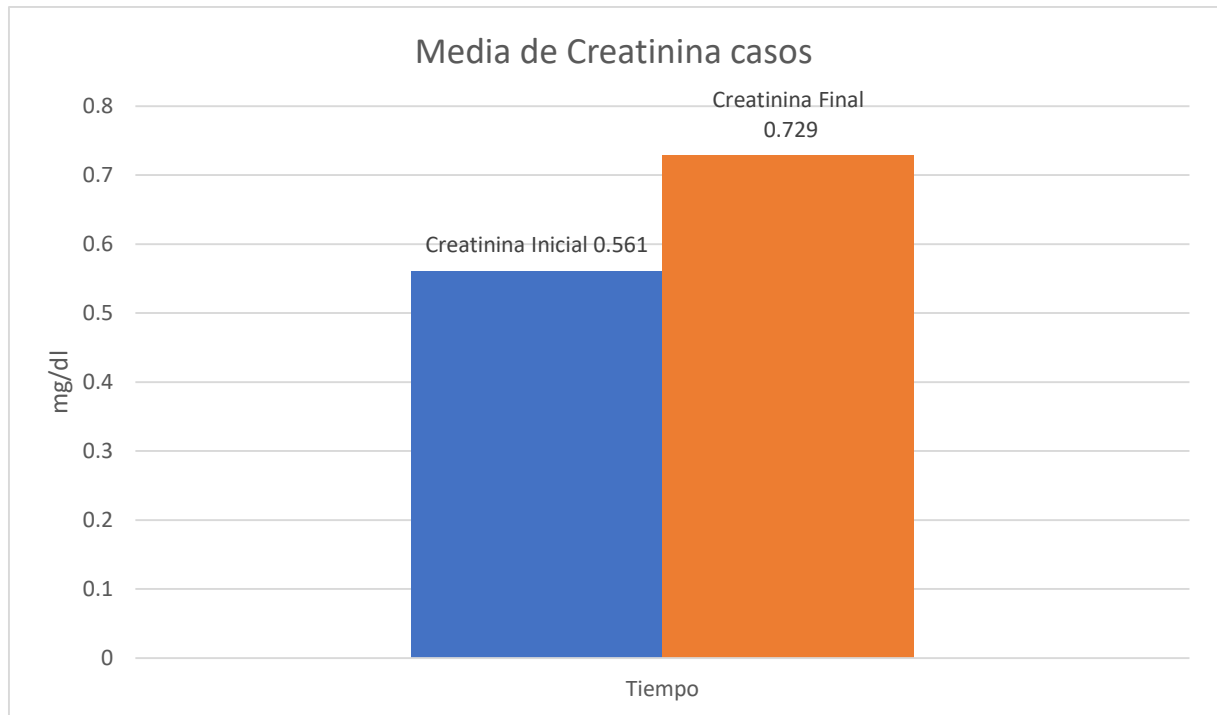
En nuestros sujetos de estudio control, observamos que la creatinina media inicial fue de 0.63 mg/dl y la creatinina media final fue de 0.64 mg/dl con una diferencia de **0.01 mg/dl**.



En nuestros sujetos de estudio encontramos una TFG inicial de 109.77 ml/min/m² y una TFG final de 108.11 ml/min/m². Con una diferencia de **1.66 ml/min/m²**.

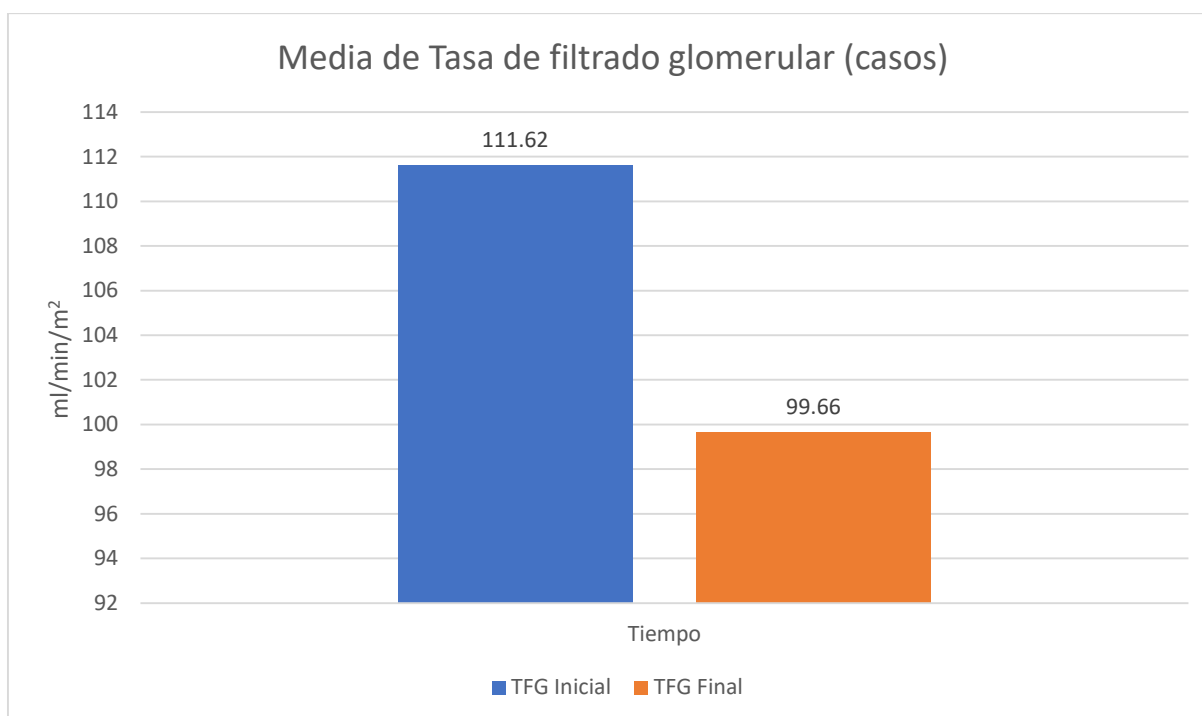
Medidas de tendencia centra y dispersión (grupo control)

		Creatinina sérica Inicial	Creatinina sérica Final	Tasa de filtrado Glomerular Inicial	Tasa de filtrado Glomerular Final
N	Valid	369	369	369	369
	Missing	0	0	0	0
Mean		.6355	.6423	109.7717	108.0123
Std. Error of Mean		.00772	.00826	.52403	.56006
Median		.6000	.6000	108.9400	107.7800
Mode		.60	.60	114.02	107.03
Std. Deviation		.14822	.15863	10.06631	10.75841
Variance		.022	.025	101.331	115.743
Range		.70	.70	58.96	63.98
Minimum		.30	.30	81.27	81.27
Maximum		1.00	1.00	140.23	145.25
Sum		234.50	237.00	40505.74	39856.55



En nuestros sujetos de estudio del grupo de casos encontramos que la creatinina inicial fue de 0.561mg/dl y la creatinina final de 0.729 observando una diferencia de 0.168 mg/dl.

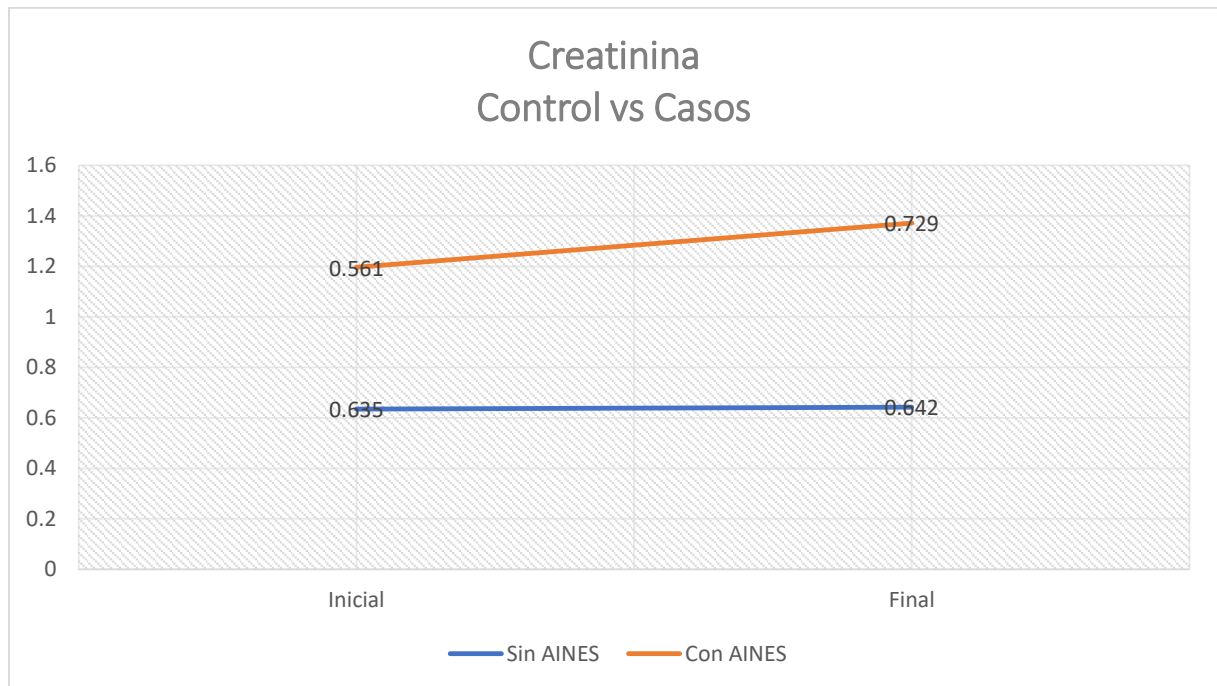
Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención.



Se observa que en el grupo casos (AINES) descendió la tasa de filtrado glomerular con una media inicial de 111.62 a 99.66 ml/min/m²

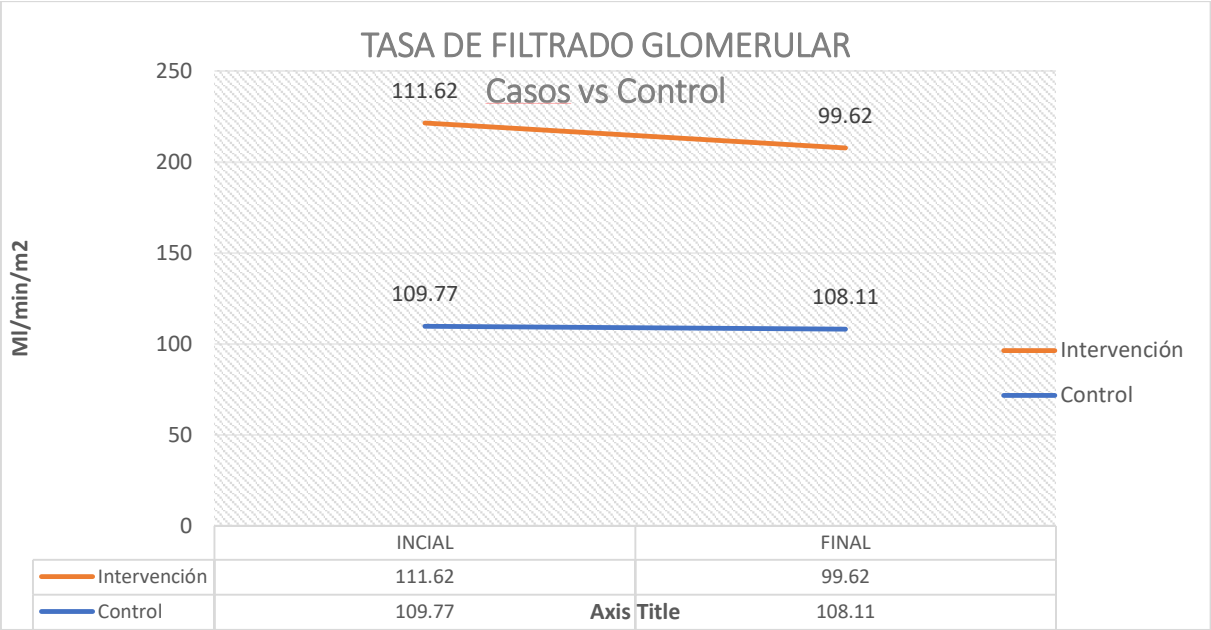
Medidas de tendencia centra y dispersión (grupo casos)

		Creatinina sérica Inicial (Intervención)	Creatinina sérica Final (Intervención)	Tasa de filtrado Glomerular Inicial (Intervención)	Tasa de filtrado Glomerular Final (Intervención)
N	Valid	369	369	369	369
	Missing	0	0	0	0
Mean		.5618	.7298	112.6218	99.6605
Std. Error of Mean		.00632	.00564	.54740	.46599
Median		.6000	.7000	112.8500	99.6200
Mode		.60	.70	116.89	96.18
Std. Deviation		.12149	.10825	10.51526	8.95141
Variance		.015	.012	110.571	80.128
Range		.70	.70	65.46	57.39
Minimum		.30	.40	77.76	71.98
Maximum		1.00	1.10	143.22	129.37
Sum		207.30	269.30	41557.44	36774.74

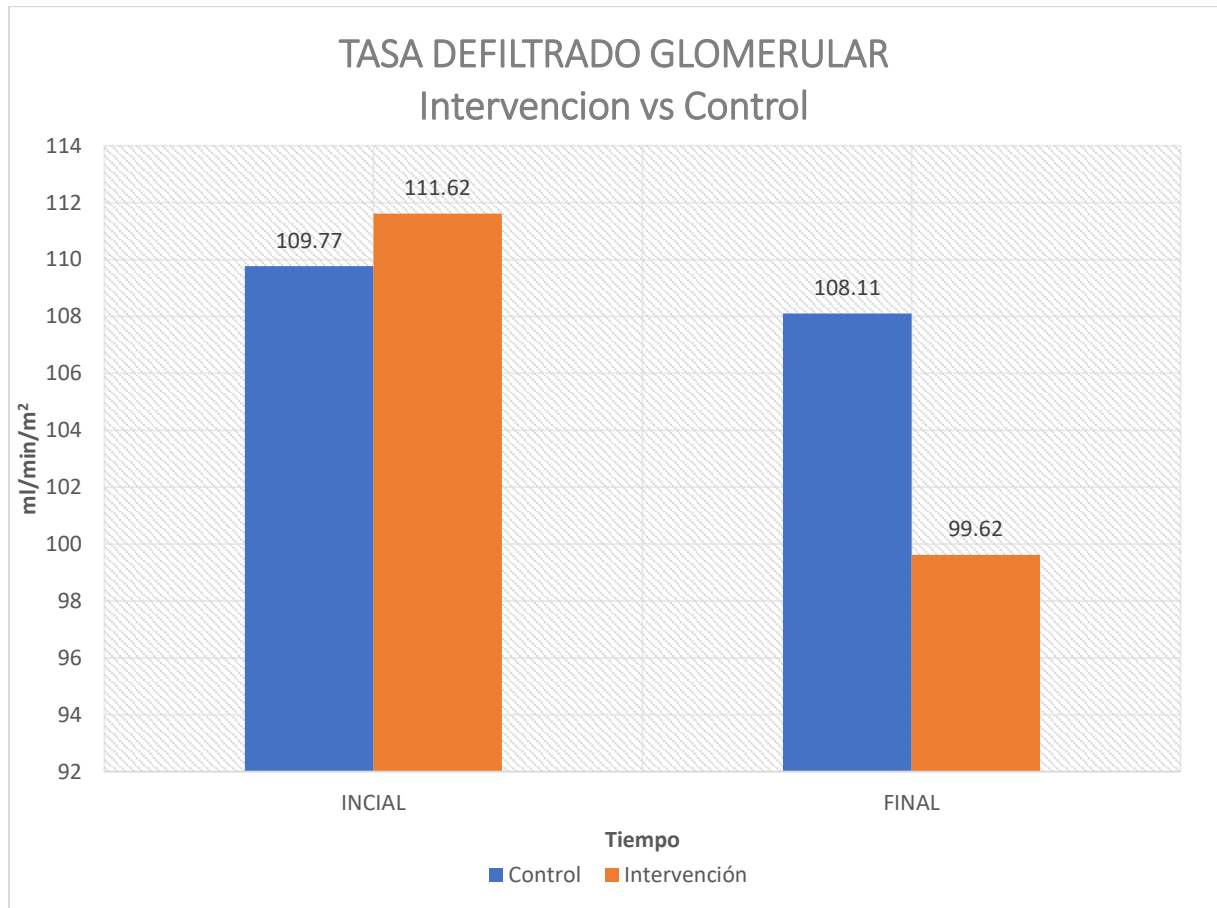


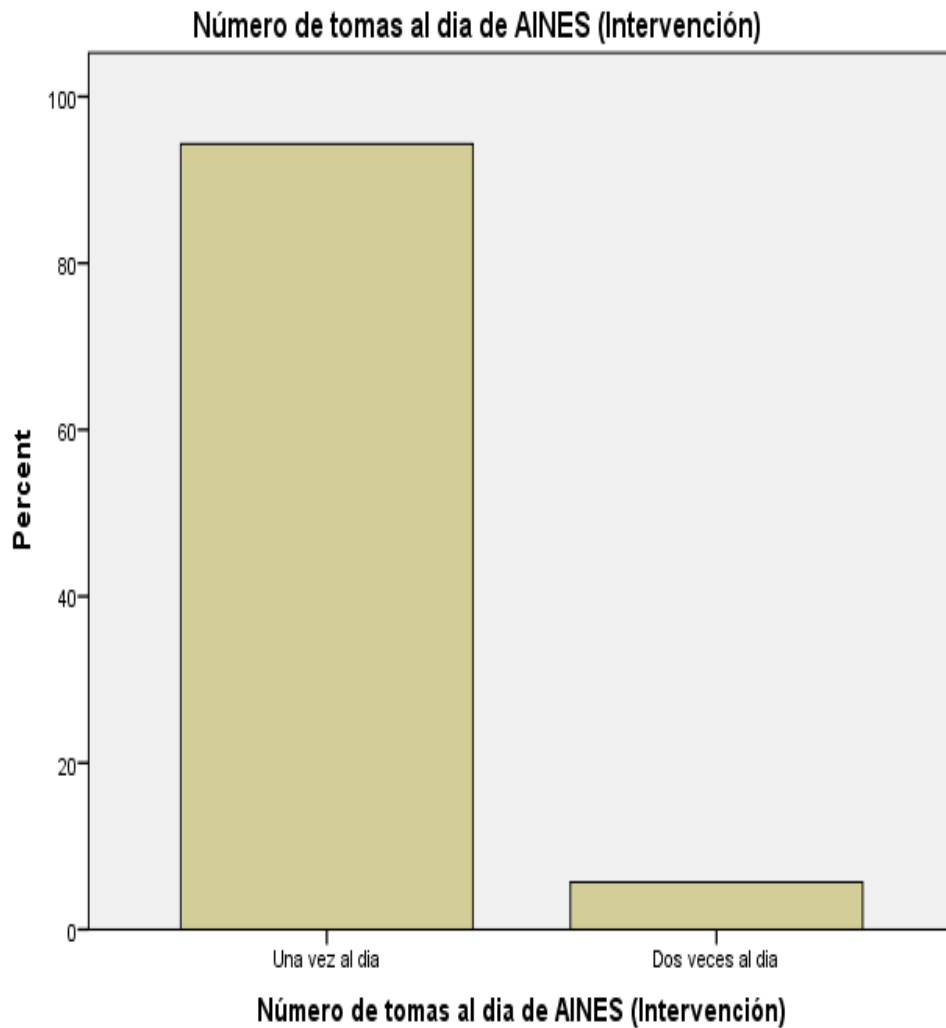
En esta grafica comparamos a los 2 grupos Control vs Casos, encontrando que los usuarios de AINES presentan una diferencia de creatinina inicial/final de 0.168 mg/dl vs 0.007 mg.dl de los no usuarios de AINES.

Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención.

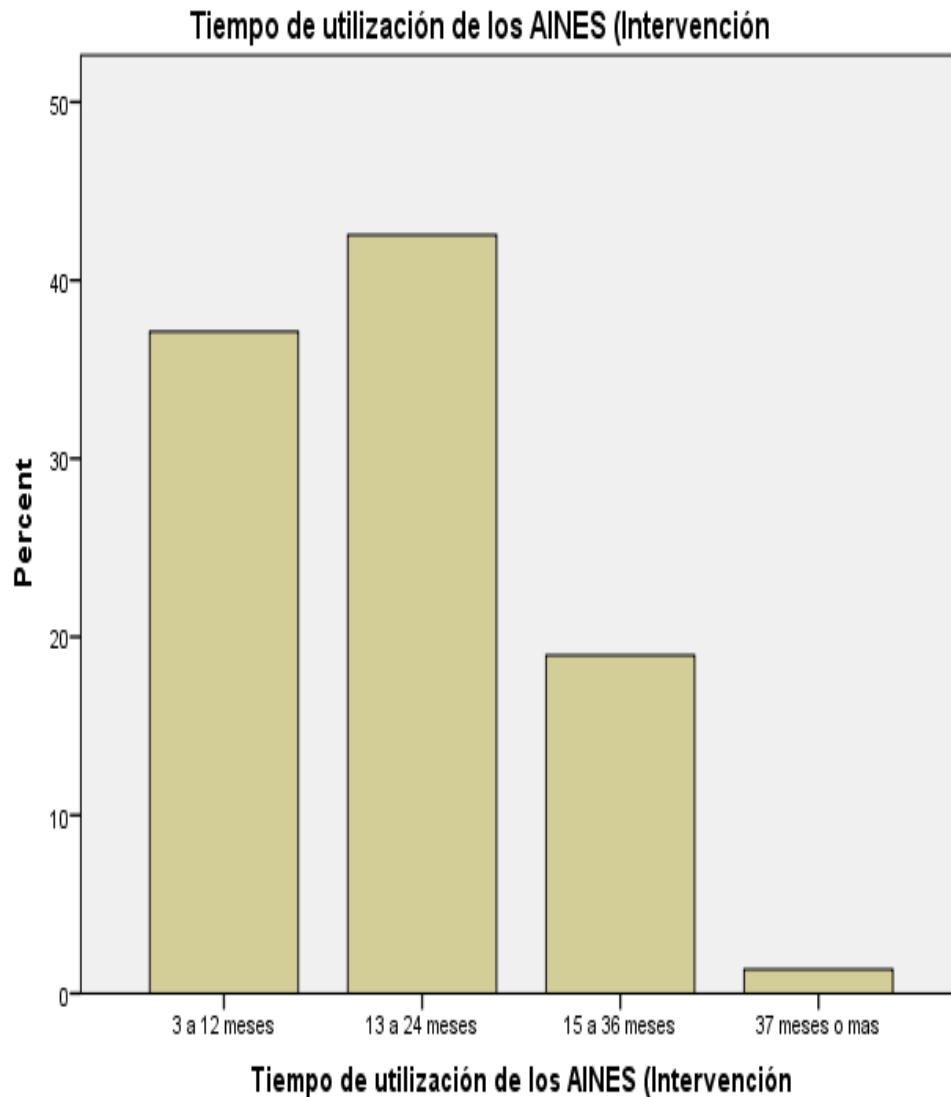


En esta grafica encontramos una diferencia de tasa de TFG inicial/final del grupo control de 1.66 ml/min/m² vs grupo casos de 12 ml/min/m².

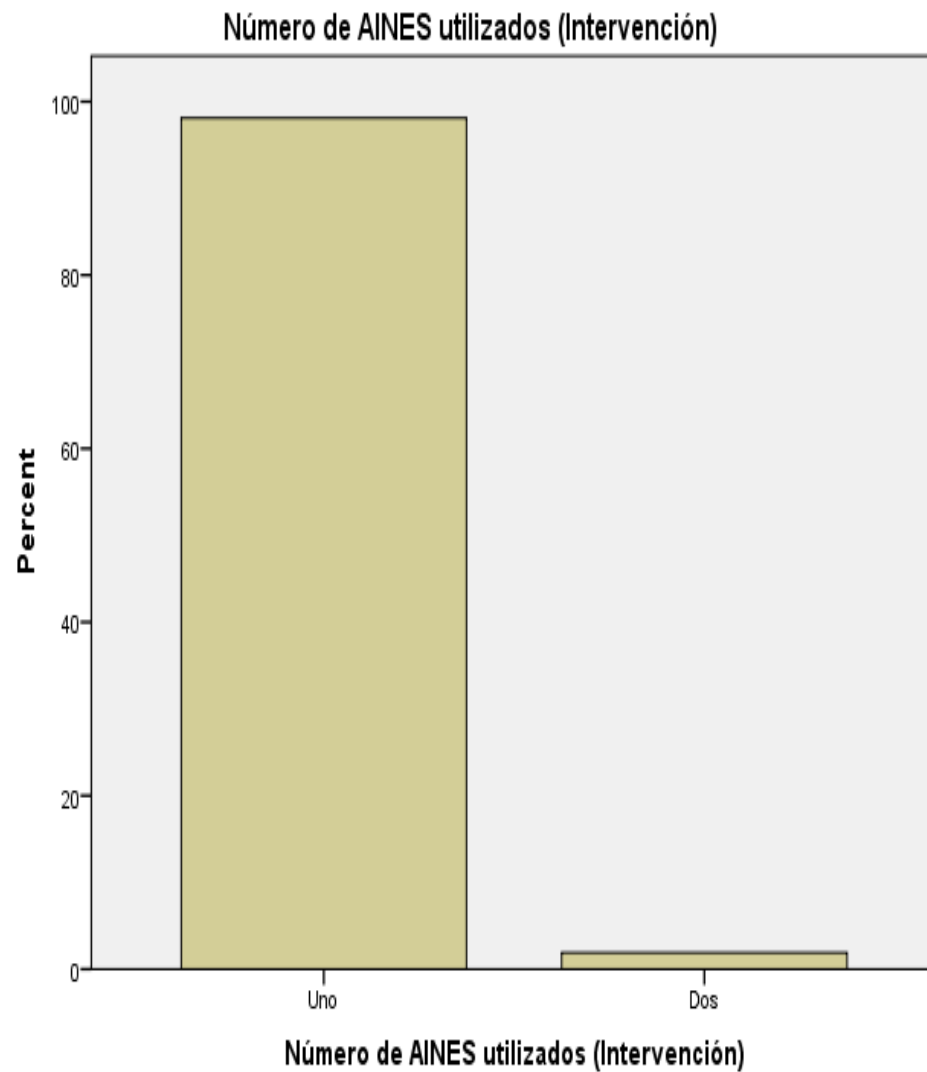




Los sujetos de investigación en su mayoría 94.3 % (n=348) toman una sola vez al día el AINE en contraste solamente el 5.7% (n=21) de los sujetos toman 2 veces al día o mas

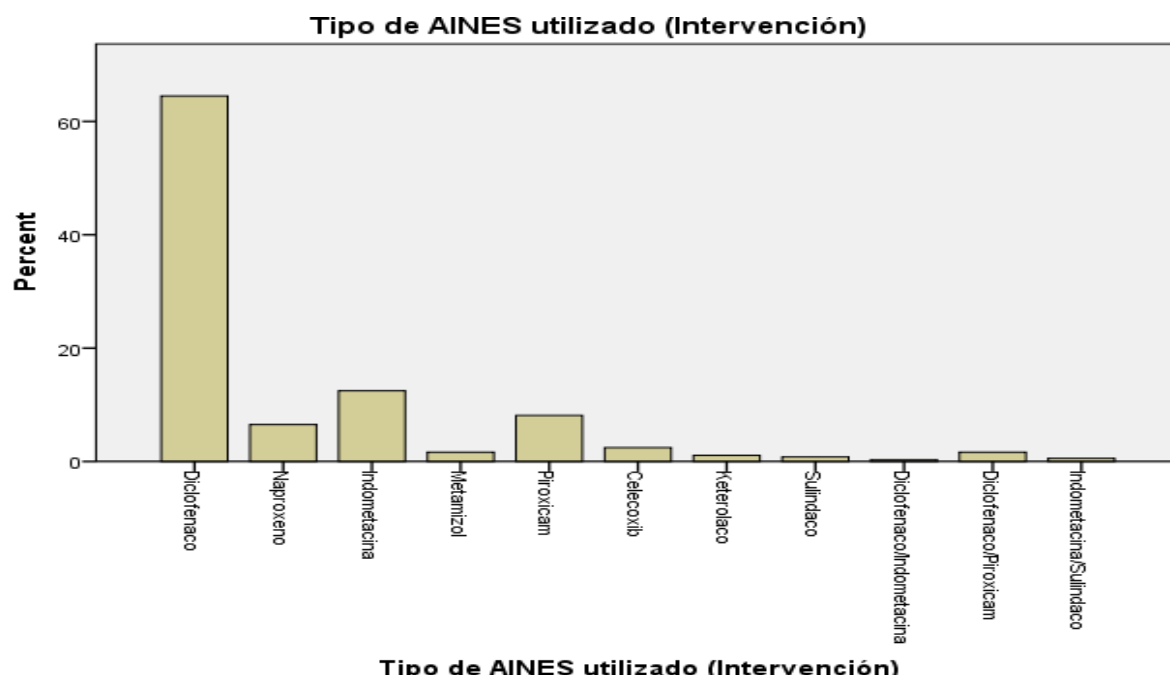


La mayoría de los sujetos de investigación tuvieron una prevalencia del tiempo de uso de AINES de 13 a 24 meses con el 42.5% (n=157) en segundo lugar de 3 a 12 meses con el 37.1% (n=137) seguido de 15 a 36 meses con el 19% (n=70) y al último 37 meses o más con solamente el 1.4% (n=5)



La gran mayoría de los pacientes utilizan solamente 1 tipo de AINE conformando el 98.1% de los casos (n=362) y el 1.9% (n=7) utilizan dos

Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones del filtrado glomerular en pacientes en primer nivel de atención.



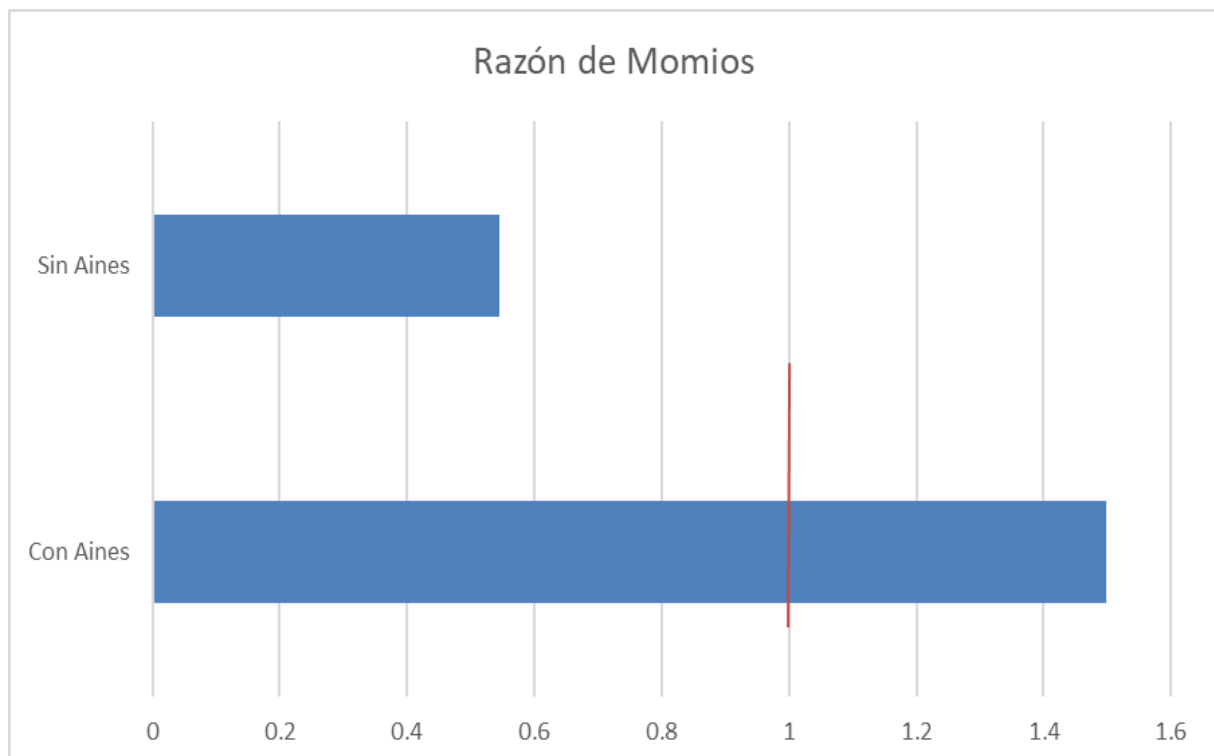
El 64.5% (n =238) de los sujetos de estudio utilizarón diclofenaco, seguido de indometacina 12.5% (n= 46) Piroxicam 8.1% (n=30) naproxeno 6.5% (n=24) 1.6% (n=6) utilizarón diclofenaco/piroxicam (combinacion de 2 AINES)

Diagnostico * AINES					
			AINES		Total
			Sin AINES	Con AINES	
Diagnostico	Positivo	Count	19	48	67
		% within Diagnostico	28.4%	71.6%	100.0%
	Negativo	Count	350	321	671
		% within Diagnostico	52.2%	47.8%	100.0%
Total		Count	369	369	738
		% within Diagnostico	50.0%	50.0%	100.0%

El grupo de Intervención (AINES) Tuvo una prevalencia del 71.6% (n=48) de los diagnósticos positivos mientras que el grupo control (Sin AINES) tuvo un total de 28.4% (n=19). En total hay un aumento del 43.2% en sujetos de población de intervención con TFG menor 90 ml/min/m2 en comparación con el grupo control.

De nuestros 738 sujetos de investigación 67 de ellos tuvieron una TFG final menor a 90 ml/min/m2.

Razon de Momios			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Diagnostico (Positivo / Negativo)	.363	.209	.631
For cohort AINES = Sin AINES	.544	.369	.801
For cohort AINES = Con AINES	1.498	1.263	1.775
N of Valid Cases	738		



En conclusión, los sujetos de investigación del grupo Intervención (AINES) tienen (**OR= 1.498**) 1.4 veces más probabilidad de tener una tasa de filtrado glomerular menor a 90 ml/min/m² que el grupo control (**OR= .544**)

DISCUSION

En este estudio retrospectivo de casos y controles, encontramos que hay asociación entre el uso crónico de AINES y la tasa de filtrado glomerular, encontrando disminución significativa de la tasa de filtrado glomerular de 43.2% respecto a los casos control. Así mismo observamos la posibilidad de presentar 1.4 veces más probabilidad de tener TFG menor a 90 ml/min/m² que el grupo control.

En nuestro estudio encontramos que es similar a otros, donde en un análisis de cohorte de más de 10.000 pacientes de 66 años o más, una dosis alta de AINES se asoció con un aumento del 26% en el riesgo de una disminución en la TFG superior a 15 ml / min / 1,73 m² dentro de 2 años⁹.

En otro estudio de casos y controles de casi 400.000 pacientes edad de 50-84 años en el Reino Unido, el uso de los actuales AINES se asoció con un riesgo 3 veces mayor de IRA. El impacto de la suspensión de AINES en la IRA subraya la importancia de la educación con respecto al uso apropiado de los mismos¹³.

En nuestro estudio encontramos que el diclofenaco fue el AINE más utilizado en esta población, probablemente al bajo costo de este y por su disponibilidad dentro del instituto.

Limitaciones: Siendo nuestro estudio retrospectivo no tenemos control sobre el futuro inmediato de los pacientes, en cambio en el estudio prospectivo nos permitiría intervenir en el momento del diagnóstico. La recolección de la muestra tanto de casos como de controles fue difícil ya que algunos pacientes no tenían creatinina de seguimiento. El 90% de los AINES prescrito fue diclofenaco. La mayoría de los sujetos de investigación fueron mujeres probablemente porque son las que más acuden a consulta. En este estudio eliminamos de la muestra a 31 pacientes de ambos grupos

ya que se encontraron con una tasa inicial de filtrado glomerular de ≤ 90 ml/min/1,73 m².

En lo que respecta a oportunidades de investigación futuras sería importante conocer la diferencia de afectación a la tasa de filtrado glomerular entre los diferentes AINES. Conocer las enfermedades que se encuentran relacionadas al mayor consumo de AINES.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio demostramos que el uso crónico de AINES mayor a tres meses con respecto al grupo control si presento alteraciones de la tasa de filtrado glomerular.

Podemos observar el consumo inapropiado de los AINES, la repercusión a corto y mediano plazo en la tasa de filtrado glomerular.

Repercusión en costo a la salud y discapacidad secundario al daño renal que podría ocasionar de seguir con la mala práctica clínica en su prescripción.

Observamos que no se da seguimiento a la función renal como lo marca las guías de práctica clínica, siendo un predictor de la función renal el cálculo de la tasa de filtrado glomerular.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Folio: _____

a) Genero: 1) hombre 2) mujer

b) Etnia:

1) Blanca 2) negra

c) Creatinina sérica:

edad 1 _____ edad 2 _____

1.- Inicial _____ mg/dl 2.- Final _____ mg/dl

d) Tasa de filtrado glomerular:

1.- Inicial _____ ml/min/1.73m² 2.- Final _____ ml/min/1.73m²

e) No. de AINES utilizados:

1) uno 2) dos 3) tres 4) 4 o más

f) Numero de tomas al día de AINES:

1) una vez día 2) 2 veces día 3) 3 veces día 4) 4 o más veces día

g) Tiempo de utilización de los AINES

1) 3 a 12 meses 2) 13 a 24 meses 3) 25 a 36 meses 4) 37 meses o más

h) Tipo de AINES utilizado

1) diclofenaco 2) naproxeno 3) indometacina 4) metamizol

5) piroxicam 6) celecoxib 7) ketorolaco 8) sulindaco 9) 2 o mas

ASPECTOS ÉTICOS

En base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la presente investigación se considera una Investigación con riesgo mínimo. La ética de esta investigación respeta de forma primordial los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la Asamblea de Hong Kong en 1989, tomando como principio básico el Artículo 8 que se basa en el respeto por el individuo, su derecho de autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informada tal como se menciona en los Artículos 20, 21 y 22, incluyendo la participación en la investigación, así como el lineamiento del Comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mi deber como investigador es solamente hacia el paciente tal como se norma en el Artículo 2, 3 y 10; el cual participará en mi investigación de manera voluntaria y sin presión o chantaje de ningún tipo como lo estipula el artículo 16 y 18, siempre y cuando exista la necesidad de llevar a cabo una investigación como se garantiza en el artículo 6, el bienestar del paciente debe estar siempre por encima de los intereses científicos o sociales según lo dictado en el artículo 5, y por último se respetará el artículo 9 donde se comenta que las consideraciones éticas deben tomarse de acuerdo a las leyes y regulaciones. Los documentos que conforman la base de datos serán manejados en forma confidencial y únicamente los investigadores tendrán acceso a ellos, el investigador principal será el encargado de la recolección de datos, así como del resguardo de los mismos. Se pedirá la aprobación del estudio por el Comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social de Baja California.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

1.- HUMANOS.

Investigador principal: Roswendy Gutiérrez Dueñas. Residente de Medicina Familiar.

Asesor temático: Dr. Jesús Roberto Gastelum Acosta. Adscrito a Unidad de Medicina Familiar No. 27

Asesor metodológico: Dra. María Cecilia Anzaldo Campos. Investigador asociado adscrito a HGR No. 20.

2.- FÍSICOS.

Área física: Se hará uso de las computadoras del instituto para acceder al expediente electrónico y recabar las variables a investigar.

Formatos de recolección de la información: hoja recolección de datos Papelería: Computadora personal, Impresora, programa estadístico SPSS 21, hojas blancas (3 resmas de hojas tamaño carta) lápices, bolígrafos.

3.- FINANCIAMIENTO.

La presente investigación será solventada por el investigador principal.

4.- FACTIBILIDAD.

El presente estudio tiene factibilidad óptima tanto operativa, técnica y económica ya que se cuenta con la estructura, recursos humanos, financieros y con el universo de trabajo para su realización.

5. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

No aplica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero - Junio 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017 - Enero 2018	Enero 2018	Febrero 2018	Febrero 2018
REDACCIÓN DEL PROTOCOLO	X					
APROBACIÓN DEL PROYECTO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN		X				
RECOLECCIÓN DE DATOS Y CAPTURA DE DATOS ESTADÍSTICOS			X			
RESULTADOS				X		
DISCUSIÓN					X	
ENTREGA						X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana, México; Secretaria de Salud, 2009.
2. - Wei L, MacDonald TM, Jennings C, Sheng x, Flynn RW, Murphy MJ. Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. *Kidney International* 2013; 84:174–178
- 3.- Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(2):243-62
- 4.- Arreola-Guerra JM, Rincon-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-PerezT, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Funcionamiento de las formulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Nefrología* 2014;34(5):591-8
- 5.-Chang YK, Liu JS, Hsu YH, Tarng DC, Hsu CC. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) *Medicine* 2015; (94) 38:1-7
- 6.-Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals* 2010;(3): 2291-2321
- 7.-Moller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*2013;(0):1–6.
- 8.-Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, KadamUT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Family Practice*2013; 30:247–255
- 9.- Jang SM, Cerulli J, Grabe DW, Fox C, Vassalotti JA, Prokopienko AJ et al. NSAID-Avoidance Education in Community Pharmacies for Patients at High Risk for Acute Kidney Injury, Upstate New York, 2011. *Prev Chronic Dis* 2014; 11:1-8
- 10.-Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Fontana A, Santangelo A, Tari DU et al. Association of Individual Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study. *PLoS ONE* 2015;10(4):1-14
- 11.- Patel K, Diamantidis C, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Gardner J et al. The influence of creatinine versus GFR on NSAID prescriptions in CKD.*Am J Nephrol.* 2012; 36(1):19–26
- 12.- Chou CI, Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang CY, Kuo SC et al. Adverse Effects of Oral Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs on Hospitalization for Acute Kidney Injury. *Medicine* 2016;95(9):1-5

- 13.- Amy Barton Pai. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *Pharm Today*. 2014;20(12):54–64.
- 14.- Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson E. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Internal Medicine* 2015;(26): 285–291
- 15.- Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2009;(18):923–931
- 16.- Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and Acute Kidney Injury. *The American Journal of Medicine* 2008;(121):1092-1098
- 17.- Cho E, Urban G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1487–1493
- 18.- Doubova SV, Torres-Arreola LP, Reyes Morales H. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la terapia del dolor. Orientación para su uso en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (6): 565-572
- 19.- Fine M. Quantifying the Impact of NSAID-Associated Adverse Events. *Am J Manag Care*. 2013;19(14): S267-S272
- 20.- Morales J. DROGAS NEFROTOXICAS. Unidad de Nefrología. Departamento de Medicina Interna. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2010; 21(4) 623-628
- 21.- Lanasa A, Benito P, Alonso J, Hernandez B, Baron G, Pérez A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG) *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(3):107-127