

**PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES
EN EL ÁMBITO AMBULATORIO, UN PROBLEMA ACTUAL**

Autores

**Laura Isabel Neuta Gil
Rafael Ricardo Ramírez Morales
Francisco Alejandro Rincón Comba
María Isabel Silva Sánchez**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Programa Medicina**

Bogotá

2019

**PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES
EN EL ÁMBITO AMBULATORIO, UN PROBLEMA ACTUAL**

Autores

**Laura Isabel Neuta Gil
Rafael Ricardo Ramírez Morales
Francisco Alejandro Rincón Comba
María Isabel Silva Sánchez**

Asesores Metodológicos

**Ricardo Ari Duarte Forero
Catalina Valencia Mayer**

**Trabajo de grado para optar por el título de médico
Cirujano.**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Programa Medicina**

**Bogotá
2019**



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Agradecemos la ayuda de todas las personas y docentes que nos han guiado durante el proceso de investigación y redacción de este trabajo. En primer lugar, agradecemos a nuestras familias y a nuestros tutores Ricardo Ari Duarte Forero y Catalina Valencia Mayer por habernos orientado en los momentos en los cuales requerimos de su colaboración.

Así mismo, expresamos nuestro reconocimiento a la Universidad El Bosque y al comité de investigación de dicha institución por todas las atenciones e información brindada a lo largo de este estudio.

A la Universidad El Bosque por ser la sede de todo el conocimiento adquirido en estos años.

Tabla de contenido

Resumen.....	7
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	11
General:.....	11
Específicos:.....	11
Marco teórico.....	<u>12</u>
Inhibidores de la bomba de protones.....	<u>12</u> 11
Historia de los inhibidores de la bomba de protones.....	<u>12</u> 11
Definición de los inhibidores de bomba de protones (IBP).....	<u>12</u> 11
Fisiología gástrica para la secreción de HCL.....	<u>12</u> 11
Aspectos farmacológicos de los IBP.....	<u>13</u> 12
Farmacocinética y farmacodinamia de los IBP.....	<u>13</u> 12
Efectos adversos de los IBP.....	<u>14</u> 13
Beneficios de los IBP en la regulación del ácido gástrico.....	14
Indicaciones para el uso de los IBP según la FDA.....	<u>15</u> 14
Efectos adversos en uso crónico de los IBP.....	16
Interacciones farmacológicas.....	17
Prescripción sin indicación de IBP.....	<u>18</u> 17
Metodología.....	<u>19</u> 18
Tipo de estudio.....	<u>19</u> 18
Pregunta de investigación clínica.....	<u>19</u> 18
Términos MESH.....	<u>19</u> 18
Términos DECS.....	<u>19</u> 18
Parámetros de Búsqueda.....	<u>19</u> 18
Criterios de elegibilidad.....	<u>19</u> 18
Algoritmos de búsqueda:.....	<u>19</u> 18

Bases de datos:.....	<u>2019</u>
Descripción de artículos encontrados	<u>2120</u>
Diagrama de selección de artículos.....	<u>2019</u>
Resultados	<u>2322</u>
1. Proporción de prescripción sin indicación de IBP	<u>2322</u>
1.1 Tendencia en la prescripción sin indicación de IBP	<u>2423</u>
2. IBP más prescrito sin indicación a nivel mundial.....	<u>2625</u>
2.1 IBP más prescrito sin indicación en Latinoamérica.....	<u>2726</u>
3. Especialidades médicas que prescriben IBP sin indicación.....	<u>2827</u>
4. Características de la población con prescripción de IBP	<u>2928</u>
Discusión.....	<u>3029</u>
Conclusiones	<u>3231</u>
Recomendaciones.....	<u>3332</u>
Anexos	<u>3433</u>
Glosario	<u>3837</u>
Referencias.....	<u>3938</u>

Resumen

Resumen: Actualmente, los IBP son uno de los grupos de medicamentos con más prescripciones a nivel mundial con un aumento en dicha prescripción a través de los años; esto trae consigo preocupaciones en el margen de la seguridad y efectos secundarios de estos agentes en relación con su uso crónico. **Objetivos:** Esta revisión de la literatura pretende investigar sobre la frecuencia de prescripción sin indicación de estos medicamentos en el ámbito ambulatorio a nivel mundial, estimando las tasas de prescripción en diferentes especialidades médicas, el IBP más prescrito y su dosificación. **Métodos:** Se utilizaron 3 bases de datos descritas a continuación: EMBASE, PUBMED, LILACS. **Criterios de selección:** Estudios sobre poblaciones mayores de 18 años, cualquier estudio sobre la prescripción no indicada de IBP en el ámbito ambulatorio, ningún estudio relacionado con economía, pautas, efectos adversos de los IBP. **Resultados:** Este estudio encontró una tasa de prescripción sin indicación en diferentes estudios que oscila entre 62.9% y 80.12%, el agente recetado más común fue Omeprazol, la especialidad médica que tuvo las tasas de prescripción más altas fue el médico de atención primaria. **Conclusión:** Debido a limitaciones en cuanto a la cantidad de estudios encontrados no es posible estimar de manera concreta la tasa de prescripción inadecuada de IBPs a nivel mundial, pero lo que sí nos permite postular hipótesis sobre su uso indiscriminado en el ámbito ambulatorio que según lo encontrado es alto, siendo el omeprazol y la presentación de 20 mg y 40 mg las más frecuentemente prescritas. **Palabras clave:** Inhibidores de la bomba de protones, Atención ambulatoria, Prescripción, Uso fuera de lo indicado

Abstract: Currently, PPI are one of the most common medications prescribed in the world, this prescription is increasing rapidly, that comes with several concerns about their safety and the complications that can be caused by the chronic use of this agents. **Objectives:** This literature review pretends to research about the world-wide non-indication prescription of this medications in the outpatient setting, estimating the prescription rates across different medical specialties, and the specific most prescribed PPI and its dosing. **Methods:** 3 databases described below were used: EMBASE, PUBMED, LILACS. **Selection Criteria:** Studies about populations over 18 years old, any study about the non-indicated prescription of PPIs in the outpatient setting, any study related to economics, guidelines, adverse effects of the PPIs were not include. **Results:** This study found a non-indication prescription rate in different studies that ranges between 62.9% and 80.12%, the most common prescribed agent was Omeprazol, the medical specialty that had the highest prescription rates was the primary care physician. **Conclusion:** Our research was limited by de amount of studies we found, this limitation made impossible to us to conclude and estimate a concrete result of the world-wide non-indication prescription of this medications, nevertheless the results of this study enable us to propose hypothesis about the increasing and high rates of off-label use in the outpatient setting, we also found that the most prescribed agent and the most common dose was Omeprazol and 20 mg and 40 mg respectively.

Key words: Proton pump inhibitors, Ambulatory Care, Prescription, Off-Label Use

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de medicamentos ampliamente usados alrededor del mundo, con tasas de prescripción sin indicación que han venido en aumento en los últimos años, llegando a valores cercanos al 70% y 80% (1, 5). El uso de estos agentes no es inocuo, ya que se ha visto relacionado con efectos adversos cuando son utilizados crónicamente, como lo es el incremento del riesgo de osteoporosis, riesgo de fracturas, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), e hipomagnesemia entre otros (8, 31). El uso sin indicación es una problemática creciente ya que en muchos casos se cree que son medicamentos de bajo riesgo y que sus efectos adversos se limitan a cefalea, constipación, rash y diarrea, omitiendo los riesgos a largo plazo que estos medicamentos pueden generar (22). El costo y la prescripción inadecuada de este grupo de medicamentos han sido estudiados en el ámbito hospitalario, con poca investigación en el escenario ambulatorio, el cual según algunos estudios presenta cifras elevadas de prescripción inadecuada (22).

Por lo anterior, este estudio pretende estimar la frecuencia de prescripción inadecuada en el ámbito ambulatorio a nivel mundial, para lo cual se hizo una revisión de la literatura a través de la consulta de diferentes bases de datos, esperando encontrar resultados que sigan la misma tendencia de prescripción actual de estos medicamentos. Se espera que por medio de este estudio se consoliden hipótesis que en un futuro lleven a esfuerzos para reducir la prescripción indiscriminada de estos medicamentos por parte del personal de salud.

Planteamiento del problema

Los Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) son los antisecretores gástricos más potentes actualmente disponibles (1) y frecuentemente utilizados en pacientes hospitalizados (2). Estas características junto a la elevada prevalencia de las enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica hacen que sean uno de los medicamentos más prescritos en el mundo (3).

En países como Inglaterra por ejemplo el gasto en el año 2006 para antiulcerosos llegó a 100.000.000 €, siendo el omeprazol el fármaco con mayor número de ventas, mientras en Estados Unidos llegó a 4,5 € billones en ventas para el año 2009. A su vez, en España para el año 2010, el omeprazol se convirtió en el principio activo de mayor consumo, con una prescripción un 70% por encima de la media europea (4).

De forma paralela se ha encontrado que entre el 70% y el 80% de las prescripciones de IBP son para usos no aprobados (5) dentro de estos la indicación más común fue el reducir el riesgo de úlcera gástrica asociada a el uso de AINES (5) y se plantea que se prescriben indiscriminadamente en un rango del 30% al 50% de los pacientes no críticos admitidos en un centro hospitalario, a pesar de no tener evidencia de un beneficio en esta población en específico (6).

Así mismo, el uso a largo plazo y a dosis altas de los IBP se ha relacionado con disminución de la absorción de calcio insoluble y de la densidad ósea (7), presentando una alta prevalencia de fracturas de origen osteoporótico en cadera, muñeca y vértebras, principalmente en la población adulta mayor. De igual modo se ha reportado incremento de riesgo para el desarrollo neumonías, infecciones por *Clostridium difficile*, reducción del efecto antitrombótico del Clopidogrel entre otros (8,9).

Se ha visto que la indicación principal de la prescripción de los IBP es para las enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, sin embargo, muchas prescripciones se están realizando en afecciones gástricas menores, en situaciones clínicas no justificadas o se están manteniendo en el tiempo de forma indefinida, sin reevaluación periódica de su continuidad (8).

Un problema relacionado con la prescripción de medicamentos (PRM) es la aparición de efectos secundarios asociados al mismo (12). De manera específica, se reportan a nivel global entre 5-35% de casos que cursan con efectos adversos asociados a la medicación, sin embargo, la incidencia de estos PRM en el medio ambulatorio es poco estudiada. Una posible causa de estas discrepancias podría ser la escasa utilización de la historia clínica electrónica por parte de los facultativos de consulta externa, urgencias y a nivel hospitalario. Por lo que cobra mayor relevancia y en otros, debido a circunstancias que intervienen durante la consulta externa (12); siendo los antiulcerosos los casos de PRM más frecuentemente involucrados con una prevalencia del 30%, datos dados principalmente por administración no adecuada en un 50% y la no adherencia al tratamiento en un 30% (12).

Además, se estimó una incidencia de efectos adversos prevenibles de medicamentos en la consulta ambulatoria de 5,6 por 1.000 personas-mes (13).

De acuerdo con lo anterior y en particular, debido a la ausencia de información al respecto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de prescripción sin indicación de inhibidores de la bomba de protones de forma ambulatoria a nivel mundial?

Justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS), plantea que en la actualidad millones de personas de todo el mundo están afectadas por enfermedades no transmisibles, y en todas las etapas de la vida, desde la infancia hasta la vejez, siendo una de las mayores amenazas para la salud y el desarrollo en todo el mundo (14).

Para el año 2016 en Colombia se promulgó la Ley Estatutaria, la cual tiene un componente operativo que consiste en el Modelo de Atención Integral en Salud (MIAS), el cual busca garantizar que los ciudadanos accedan a servicios seguros, accesibles y humanizados, centrándose en dar mayor resolutiveidad en el nivel primario de atención, con un enfoque de promoción de la salud, detección temprana de problemas de salud y la prevención de las enfermedades no transmisibles y transmisibles (15).

Como se evidencio en el planteamiento del problema la prescripción inadecuada de IBP, no solo a nivel hospitalario sino también a nivel ambulatorio es un problema de relevancia en el campo de salud, siendo las tasas de error de la medicación mayores en la transición a los diferentes niveles de atención, con prescripciones de medicamentos donde se prolongan fórmulas médicas sin un análisis costo beneficio de la continuidad de estos.

Es por esto que la identificación de la prescripción sin indicación de estos IBP puede ser una herramienta útil para este modelo desde niveles primarios de atención, además de ayudar a disminuir la carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial de enfermedades no transmisibles, permitiendo un tratamiento adecuado para patologías que requieran su prescripción y evitando el uso indiscriminado bajo pautas de prescripción no indicadas que generan aumento en las tasas de reacciones adversas, de problemas en la medicación, interacciones medicamentosas y costos en el sistema de salud.

Los resultados de esta investigación servirán a la Universidad del Bosque como punto de partida para la formación de estrategias educativas que lleven a un mejoramiento continuo, en la que tanto médicos como estudiantes de medicina aprendan respectivamente a individualizar al paciente bajos pautas de clínica médica.

Objetivos

General:

Identificar la frecuencia de prescripción sin indicación de inhibidores de la bomba de protones de forma ambulatoria a nivel mundial.

Específicos:

1. Identificar el inhibidor de la bomba de protones que más se prescribe de manera ambulatoria sin indicación a nivel mundial.
2. Identificar la frecuencia de prescripción ambulatoria inadecuada de inhibidores de la bomba de protones según la especialidad médica.
3. Describir las características de los pacientes como la edad y el género en quienes se realiza prescripción ambulatoria inadecuada de inhibidores de la bomba de protones.

Marco teórico

Inhibidores de la bomba de protones

Historia de los inhibidores de la bomba de protones

En la época de los 80 fueron introducidos los inhibidores de bomba de protones a raíz de la identificación de la bomba de H⁺K⁺trifosfatasa de adenosina (ATPasa) (31). Dichos medicamentos se convirtieron en el pilar de tratamiento en los trastornos de secreción ácida, mostrando superioridad frente a los antagonistas de receptores de histamina y otros fármacos utilizados para dicho fin (31). La aparición de nuevas moléculas con modificaciones estructurales llevó la comercialización de seis IBP aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el año 2015: lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol y dexlansoprazol (31,32).

Definición de los inhibidores de bomba de protones (IBP)

Los IBP son fármacos que actúan sobre las células parietales de la mucosa gástrica inhibiendo de forma irreversible la enzima H⁺/K⁺-ATPasa (9). Generando de esta forma una reducción en la formación de ácido clorhídrico; dejando que se requiera nueva síntesis de bombas de protones para comenzar una nueva producción de secreción ácida (9), son los supresores más potentes de la secreción de ácido gástrico (15).

Fisiología gástrica para la secreción de HCL

La secreción gástrica de ácido es un proceso complejo y continuo llevado a cabo por la secreción de H⁺ por las células parietales (16), existen receptores específicos (M3, H2 y CCK2, respectivamente) que se encuentran en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y el fondo del estómago. Algunos de estos receptores también están presentes en las células enterocromafines, donde regulan la liberación de histamina (16).

El receptor H2 es un GPCR que activa la vía de G5-adenililciclase-AMP cíclico-PKA. La acetilcolina y la gastrina señalizan a través de los receptores GPCR que acoplan la vía Gq-PLC-IP3-Ca²⁺ en las células parietales. En éstas, el AMP cíclico y la vía dependiente del Ca²⁺ activan la H⁺, K⁺-ATPasa, que intercambia iones de hidrógeno y potasio a través de la membrana de la célula parietal. Esta bomba genera el gradiente de iones más importante conocido en los vertebrados, con un pH intracelular de 7.3 y un pH intracanalicular de 0.8 (17).

Para la estimulación de la secreción de ácido gástrico es importante el sistema nervioso central teniendo en cuenta el núcleo motor dorsal del nervio vago, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario directamente involucradas en este proceso (16). Las fibras eferentes descienden al estómago a través del nervio vago y hacen sinapsis con células ganglionares del sistema nervioso entérico. El sistema nervioso central modula la actividad del sistema nervioso entérico a través de la Acetil colina, estimulando la secreción de ácido gástrico en respuesta a la vista, el olor, el sabor o la anticipación de alimento (17).

*Aspectos farmacológicos de los IBP**Farmacocinética y farmacodinamia de los IBP*

Los IBP son derivados de bencimidazol: moléculas orgánicas heterocíclicas que incluyen un grupo piridina y un grupo de bencimidazol unidos por un grupo metilsulfínico. Son bases débiles permeables a la membrana y lábiles a los ácidos por lo que se empaquetan en sistemas de administración para evitar la degradación del fármaco por el ácido gástrico luminal, antes de llegar a su célula diana o se cuenta también con presentaciones endovenosas que generan una supresión ácida inmediata (9) TABLA 1. Su absorción se da en la porción proximal del intestino delgado, donde se unen a proteínas plasmáticas para su circulación hasta llegar a las células parietales gástricas (16).

Tabla. 1 Presentaciones de IBP para administrar por vía oral

- Fármacos de capa entérica contenidos en cápsulas de gelatina (omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol y lansoprazol)
- Gránulos de capa entérica presentados en un polvo para suspensión (lansoprazol)
- Comprimidos de capa entérica (pantoprazol, rabeprazol y omeprazol)
- Omeprazol en polvo combinado con bicarbonato de sodio contenido en cápsulas y formulado para suspensión oral

Fuente: Adaptación propia tomando como base *Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut and Liver, 11(1), 27–37. doi:10.5009/gnl15502*

La presencia de los IBP en la célula parietal gástrica lleva al fármaco a una escisión catalizada por ácido de un enlace sulfóxido quiral en ácido sulfénico activo y / o sulfonamida, los cuales se unen por medio de enlaces covalentes a los residuos de cisteína en la bomba H⁺ / K⁺ ATPasa inhibiendo de forma irreversible la secreción de ácido durante 24 a 48 h, tiempo que toma la síntesis de nuevas bombas de protones y se la incorporación de éstas a la membrana luminal de las células parietales(16,18).

Dado que no todas las bombas o todas las células parietales están activas en forma simultánea, la supresión máxima de secreción de ácido exige varias dosis de inhibidores de la bomba de protones (17). Es necesario dos a cinco días de tratamiento con una dosis de una vez al día para alcanzar la inhibición de 70% de las bombas de protones que se observa en un estado de equilibrio dinámico (16).

Es importante resaltar que los IBP requieren de un pH ácido en los canalículos activos de H⁺ / K⁺ ATPasas de la célula parietal para la activación del fármaco y el alimento estimula la producción de ácido, por lo tanto, la dosificación de estos fármacos debe realizarse minutos antes de la ingesta de comidas (18). Es de resaltar que el empleo concomitante de otros fármacos que inhiben la secreción de ácido, como los antagonistas de receptor H₂, reduce la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (17).

El metabolismo de estos medicamentos está dado por las enzimas CYP hepáticas, siendo la principal la CYP2C19 y CYP3A4, pero existen variaciones entre las moléculas y las enzimas que los metabolizan, lo que trae consigo diferencias en la eficacia e interacciones farmacológicas (18). Una vez metabolizados se eliminan por vía renal, a excepción del lansoprazol / dexlansoprazol que también se tiene excreción biliar (9). En la TABLA 2. Se exponen las Propiedades farmacocinéticas y la relación con cada uno de los inhibidores de la bomba de protones.

Tabla. 2 propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de la bomba de protones

	Omeprazol	Esomeprazol	Lanzoprazol	Dexlansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Porcentaje % de Biodisponibilidad	30-40	64-90	80-85	-	77	52
Tiempo para alcanzar el nivel plasmático máximo (Tmax, hr)	0.5-3.5	1.5	1.7	1-2,4-5	2-3	2-5
unión a proteínas (%)	95	97	97	96	98	96,3
Vida media (hr)	0.5-1	1-1.5	1.6	1-2	1-1.9	1-2
Biotransformación hepática	hepático	hepático	hepático	hepático	hepático	hepático
Metabolismo hepático	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 / CYP3A4	CYP2C19 / CYP3A4	CYP2C19
Eliminación	Renal	Renal	Biliar	Biliar	Renal	Renal

Tabla.2 Fuente: construcción propia tomando como base Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, 11(1), 27–37. doi:10.5009/gnl15502

Efectos adversos de los IBP

El uso de IBP, se ha relacionado con diferentes efectos adversos (34), dentro de los efectos agudos se encuentran la cefalea, diarrea, y dolor abdominal, diferenciándose estos según el tipo de IBP utilizado siendo el lansoprazol y omeprazol los más descritos y con mayor incidencia al aumentar las dosis del fármaco (34). A través del tiempo los usos prolongados de los IBP pueden generar varios efectos adversos TABLA 6. que complican aún más o generan una nueva comorbilidad al paciente que esté haciendo uso crónico de estos siendo uno de los más importantes la disminución de la densidad ósea, lo cual, a su vez, puede desencadenar las fracturas y osteoporosis (19).

Beneficios de los IBP en la regulación del ácido gástrico

Los beneficios de los IBP en la regulación de ácido gástrico radican en que las piridinas protonables; son bases débiles, parcialmente absorbibles, ya que el paso a través del medio ácido del estómago fragmenta su molécula (16). Los IBP disponibles comparten una estructura base similar con sustituciones de radicales químicos que los diferencia (17).

Indicaciones para el uso de los IBP según la FDA

Según la Food and Drug Administration (FDA) las indicaciones aprobadas para el uso de los inhibidores de bomba de protones son las siguientes:

Tabla 3: Indicaciones según la FDA para la administración de IBP por grupos de enfermedades

Indicación	A	B	C	D	E	F
Enfermedades por reflujo gastroesofágico						
Esofagitis erosiva-curativa						
Esofagitis erosiva mantenimiento						
Enfermedad de reflujo no eroso						
La enfermedad de úlcera péptica						
Úlcera duodenal: curación						
Úlcera duodenal – mantenimiento						
Úlcera gástrica - cicatrización						
NSAID inducida por úlceras - curación						
NSAID inducida por úlceras - profilaxis						
Síndrome de Zollinger-Elison						
Tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i>						
Terapia dual						
Terapia triple						
Población pediátrica con enfermedad ácido péptica						
Cualquier edad (dosis basada en peso)						
Edad mayor de 5 años						
Usos especiales y off-label						
Hemorragia GI aguda no variceal (IV)						
Administración vía tubo NG						
A: Omeprazol, B: Esomeprazol, C: Lanzoprazol, D: Dexlansoprazol, E: Pantoprazol, F: Rabeprazol. CODIGO DE COLOR: Rojo: No indicado Verde: Indicado						

Fuente: construcción propia tomando como base de: Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, 11(1), 27–37. doi:10.5009/gnl15502

Otras de las indicaciones importantes a tener en cuenta con los IBP, son las relacionadas con uso concomitante de AAS y AINES, expuestas en la TABLA 4.

Tabla. 4. Uso de IBP concomitante con el uso de AAS y AINES

-
- Antecedente de úlcera péptica o hemorragia digestiva
 - Más de 60 años
 - Comorbilidad grave
 - Altas dosis de AINE
 - Uso concomitante de otro AINE, incluido AAS
 - Uso concomitante de anticoagulantes, antiagregante o glucocorticoides
-

Tabla 4 *Fuente: construcción propia tomando como base:* Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, 11(1), 27–37. doi:10.5009/gnl15502

Posología de los IBP

A nivel mundial actualmente se comercializan cinco moléculas de la familia de los IBP TABLA 5. Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol y Esomeprazol, cada uno con una diferente posología (16).

Tabla. 5. Moléculas de la familia de los IBP y su posología.

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Omeprazol	10 mg - 20 mg - 40 mg	Oral/parenteral
Lansoprazol	15 mg - 30 mg	Oral
Esomeprazol	10 mg - 20 mg	Oral/parenteral
Pantoprazol	20 mg - 40 mg	Oral/parenteral
Rabeprazol	10 mg - 40 mg	Oral

Fuente: construcción propia tomando como base : Brunton Laurence L., Lazo John S., Parker Keith L. “Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica”. Undécima Edición. ed.: McGraw Hill.; 2006.

Efectos adversos en uso crónico de los IBP

En un estudio de casos y controles conducido en Reino Unido usando la General Practice Research Database, donde se seleccionó usuarios y no usuarios de terapia con inhibidores de bomba de protones mayores de 50 años se obtuvieron como resultado 13.556 casos de fractura de cadera y 135.386 controles, teniendo los usuarios de IBP un riesgo de fractura de cadera significativo (AOR 2.65; 95% CI, 1.80-3.90; P<.001), aumentando la fuerza de la asociación aumentó con la duración de la terapia (AOR para un año, 1.22 [95% CI, 1.15-1.30]; 2 años, 1.41 [95%CI, 1.28-1.56]; 3 años, 1.54 [95% CI, 1.37-1.73]; y 4 años, 1.59 [95% CI, 1.39-1.80]; P<.001 para todas la comparaciones)(7). Mostrando la gravedad de

uno de los riesgos a los que se es expuesto un paciente al consumir IBP de manera sistemática.

En un metanálisis publicado en el 2009 en el que tomaron 60 artículos con un total de 134,940 pacientes, diferenciando así entre 1,530 expuestos y 133,410 no expuestos a IBP, se obtuvieron resultados con un OR general para malformaciones mayores según la clasificación de medicina materna fetal de 1.12 [95% CI, 0.86-1.45]. En cuanto a el riesgo de abortos espontáneos se encontró un OR 1.29 [CI 95%: 0.84-1.97]; y por último en relación a el riesgo de parto prematuro se encontró un OR 1.13, [CI 95%: 0.96-1.33] (35). Algunos estudios han demostrado en cuanto a los efectos adversos postnatales un mayor riesgo de asma infantil, en aquellos hijos de madres expuestas a IBP durante la gestación con un OR 1,23 [CI 95%, 1,01-1,51] (36, 33).

Tabla. 6. Efectos adversos del uso crónico de IBP

-
- Reducción del efecto antitrombótico del clopidogrel
 - Incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas
 - Incremento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
 - Incremento del riesgo de infecciones por *C. difficile* y otras infecciones entéricas
 - Asma infantil en hijos de madres expuestas al uso de cualquier tipo de antiulceroso
 - Nefritis intersticial aguda
 - Deficiencia de vitamina B12
 - Hipomagnesemia
 - Inhibición de la absorción de hierro
 - Incremento en el riesgo de neoplasias
 - Aumento en el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis
 - Neutropenia
-

Fuente: construcción propia tomando como base: sach's g, shin jm, howden cw. review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. alimentary pharmacology & therapeutics 2006 jun;23(s2):2-8.

Interacciones farmacológicas

El aumento del pH causado por la administración de IBP afecta la absorción de diferentes fármacos y nutrientes, los principales fármacos cuya absorción se ve afectada son el ketoconazol, los antirretrovirales y la tiroxina, por otro lado, los nutrientes afectados son el calcio, el hierro y la vitamina b12. Así mismo, existen fármacos cuya absorción se ve incrementada como lo son la digoxina, la aspirina, y la furosemida. La interacción más importante de los IBP se da con la claritromicina, reduciendo la degradación dependiente de ácido de los agentes antibióticos, contribuyendo así a la erradicación del *H. pylori* (20).

Otro mecanismo importante de interacción de los IBP es la unión a proteínas plasmáticas y su metabolismo a través del citocromo P-450, específicamente a través de las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4. Son muchos los fármacos metabolizados por estas enzimas, sin embargo, en la práctica sólo hay evidencia de interacción con algunos cuantos como lo son la carbamacepina, la fenitoína, y la warfarina actuando, así como inhibidores enzimáticos frente a los medicamentos mencionados (21).

Una de las interacciones más importantes mediada por el citocromo es la de los IBP con el clopidogrel, ya que este es un profármaco, que necesita ser transformado por las isoenzimas para ejercer su función por las mismas isoenzimas encargadas del metabolismo de los IBP, sin embargo, solo se han documentado aumento de los efectos cardiovasculares en pacientes con mutaciones específicas de los genes codificantes de estas isoenzimas (21, 33).

Prescripción sin indicación de IBP

En relación a la prescripción sin indicación de IBP, se demostró que los antiulcerosos son los fármacos que aparecen en primer lugar (12), evidenciando así un 43,2 % de pacientes que mantienen una terapia inadecuada durante la hospitalización sin discriminación por servicios (5), asociado a esto en diferentes estudios se describe la evaluación durante el curso de la hospitalización en diferentes países del mundo en los que se han mostrado los sobrecostos en que incurren los sistemas sanitarios por el uso inadecuado de antiulcerosos que ha llegado a reportarse hasta en el 80 % de los casos (6).

Metodología

Tipo de estudio

Revisión narrativa con herramientas de la revisión sistemática.

Pregunta de investigación clínica

¿Cuál es la frecuencia de prescripción sin indicación de inhibidores de la bomba de protones de forma ambulatoria a nivel mundial?

Términos MESH

- Inhibitors, Proton Pump, Ambulatory Care, Prescription, Inadequate prescription

Términos DECS

- Inhibidores de la bomba de protones, Prescripción inadecuada, Atención ambulatoria.

Parámetros de Búsqueda

- Idioma: español, inglés
- Población: Pacientes en atención ambulatoria a nivel mundial
- Fecha de publicación: Últimos 20 años (2001 – 2019)
- Tipo de artículos: Estudios observacionales, descriptivos, literatura gris

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Estudios sobre el uso ambulatorio de los Inhibidores de bomba de protones.

Criterios de exclusión

- Estudios sobre interacciones farmacológica del uso Inhibidores de bomba de protones
- Guías de práctica clínica o de revisión sobre el uso de Inhibidores de bomba de protones
- Estudios sobre patologías específicas y su relación con la prescripción de Inhibidores de bomba de protones

Algoritmos de búsqueda:

- "Proton Pump Inhibitors"[Mesh] AND "Ambulatory Care"[Mesh]
- Inhibidores de bomba de protones AND Prescripción inadecuada OR Atención ambulatoria

- ('proton pump inhibitor'/exp OR 'proton pump inhibitor') AND ambulatory AND ('care'/exp OR care) AND ('outpatient'/exp OR 'outpatient') AND ('prescription'/exp OR 'prescription')
- (ALL=(proton pump inhibitors AND ambulatory care))
- noft(Proton Pump Inhibitors) AND noft(ambulatory care)

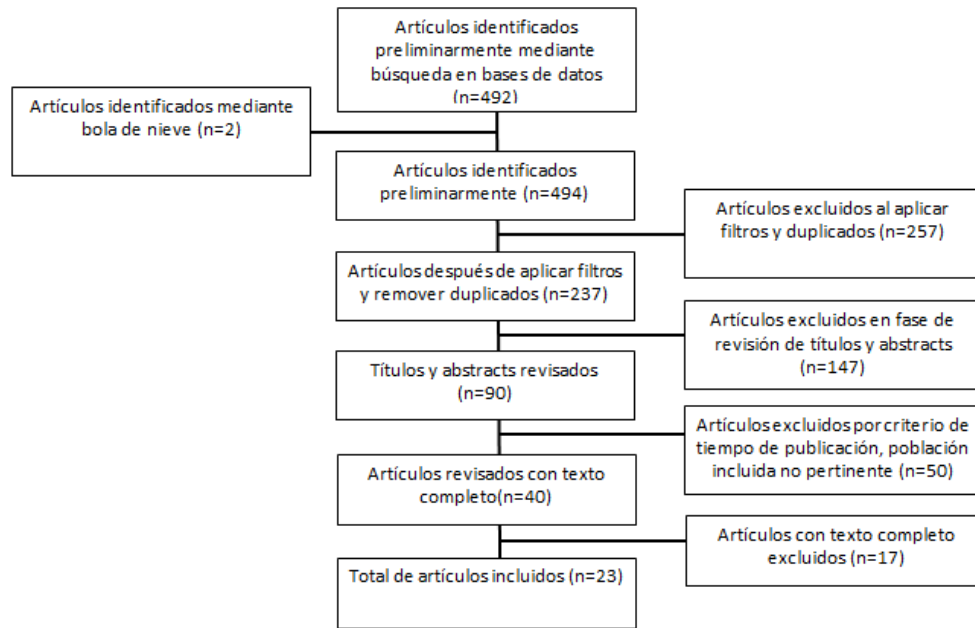
Bases de datos:

- Medline
- Lilacs
- Embase
- Web of Science
- ProQuest

Se realizó una búsqueda en cinco bases de datos (Medline, Lilacs, Embase, Web of Science y ProQuest) elegidas por los investigadores. Elegimos la base de datos Medline consultada a través de Pubmed por tener acceso a una gran cantidad de referencias que aumentan de forma periódica, siendo nuestro objetivo encontrar la mayor cantidad de información disponible, por otro lado LILACS al ser un producto latinoamericano y que comprende la literatura científica en salud producida en esta localización era necesaria para encontrar y abarcar información producida y centrada en latinoamérica además de que se encontrará en el idioma Español. Embase fue escogida por ser capaz de consultar un gran grupo de artículos y referencias indexadas en múltiples revistas internacionales, teniendo una interfaz que permite filtrar de manera fácil los resultados, siendo práctico para lograr filtrar la literatura de manera más eficiente, Web of Science además de tener un acceso a un gran grupo de revistas permite evaluar el factor de impacto de las revistas consultadas, haciendo más fácil escoger los artículos que creemos son más importantes. Por último ProQuest fue escogida por ser una de las base de datos de texto completo más grande disponible en el mercado, pensamos era indispensable correr nuestros algoritmos en este recurso por la posibilidad de tener mayor cantidad de resultados. Cada algoritmo de búsqueda está compuesto de los términos según el idioma, (español, inglés) que más resultados y mejor se acercaran a los objetivos de nuestro estudio, filtros especificados anteriormente, posterior a esto se revisa título y resumen del total de artículos encontrados, aplicando criterios de elegibilidad y así culminando en la selección de los artículos tomados para el presente artículo (Diagrama 1), es de reseñar que 2 de los estudios incluidos fueron encontrados por fuera de la búsqueda siguiendo un efecto de Bola de nieve. Los criterios de elegibilidad pretenden excluir estudios poco relevantes para nuestros objetivos, como lo son guías de práctica clínica y estudios sobre patologías específicas ya que en este caso no aportan información relevante para la estimación de la proporción de prescripción inadecuada de los IBPs en el ámbito ambulatorio, no se aplicaron escalas para la evaluación de la calidad.

Diagrama de selección de artículos

Diagrama 1: Proceso de inclusión y exclusión de los artículos seleccionados



Fuente: Realizado por Autores

Descripción de artículos encontrados

PUBMED:

Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 1, en PubMed: 39 estudios.

Número de estudios escogidos: 2 estudios escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda, 11, 16

Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 2, en PubMed: 78 estudios.

Número de estudios escogidos: 1 estudio escogido. Orden en que aparecen en la búsqueda 71

Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 3, en PubMed: 15 resultados

Número de estudios escogidos: 2 estudio escogido. Orden en que aparecen en la búsqueda 7, 9

Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 4 en PubMed: 0 estudios.

Número de citas identificadas en la búsqueda número 1 aplicando el algoritmo número 5, en PubMed: 0 estudios.

LILACS:

Número de citas identificadas en la búsqueda número 2 aplicando el algoritmo número 1

en LILACS: 0 estudios.

Número de citas identificadas en la búsqueda número 2 aplicando el algoritmo número 2 en LILACS: 17 estudios.

Número de estudios escogidos: 2 estudios escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda, 1, 9

Número de citas identificadas en la búsqueda número 2 aplicando el algoritmo número 3 en LILACS: 0 estudios.

Número de citas identificadas en la búsqueda número 2 aplicando el algoritmo número 4 en LILACS: 0 estudios.

Número de citas identificadas en la búsqueda número 2 aplicando el algoritmo número 5 en LILACS: 0 estudios.

EMBASE:

Número de citas identificadas en la búsqueda número 3 aplicando el algoritmo número 1 en Embase 0 estudios.

Número de citas identificadas en la búsqueda número 3 aplicando el algoritmo número 2 en Embase 124 estudios.

Número de estudios escogidos: 2 estudios en ingles escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 13, 54

Número de citas identificadas en la búsqueda número 3 aplicando el algoritmo número 3 en Embase 33 estudios.

Número de estudios escogidos: 2 estudios en ingles escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda, 11, 17

Número de citas identificadas en la búsqueda número 3 aplicando el algoritmo número 4 en Embase 154 estudios.

Número de estudios escogidos: 8 estudios en ingles escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 17, 31, 39, 47, 59, 61, 62, 81.

WEB OF SCIENCE:

Número de citas identificadas en la búsqueda número 4 aplicando el algoritmo número 2 en Web of Science 2 estudios.

Número de estudios escogidos: 0

Número de citas identificadas en la búsqueda número 4 aplicando el algoritmo número 3 en Web of Science 7 estudios.

Número de estudios escogidos: 0

Número de citas identificadas en la búsqueda número 4 aplicando el algoritmo número 4 en Web of Science 23 estudios.

Número de estudios escogidos: 2 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda, 13, 17

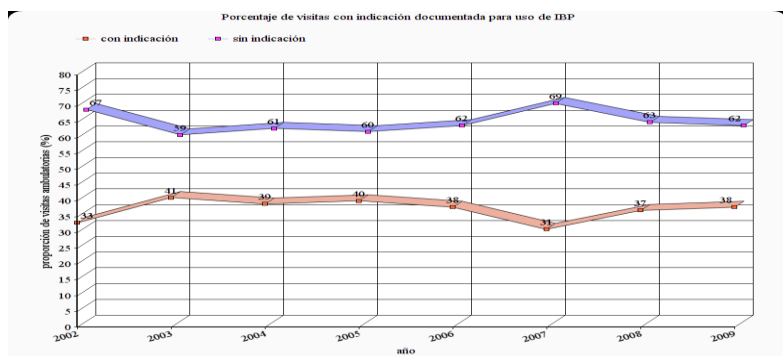
Resultados

1. Proporción de prescripción sin indicación de IBP

En un estudio descriptivo de corte transversal realizado en EE. UU entre los años 2002 a 2009 con datos de la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria (NAMCS) y la Encuesta de Atención Médica Ambulatoria del Hospital Nacional (NHAMCS) se estimó la prevalencia de pacientes que se vieron de forma ambulatoria y hacían uso de IBP. Llamó la atención que aproximadamente 772 millones de visitas ambulatorias con prescripción de IBP se presentaron en el 2002 y para el año 2009 aumentaron a 919 millones de visitas esto quiere decir que aumentó 0,19 visitas con prescripción de IBP sin diferenciación entre adecuada prescripción o no. Entre los pacientes que asistían a la consulta ambulatoria con un IBP prescrito más de la mitad (62,9%) no tenían indicación para su uso; se encontró un aumento del uso en general de los IBP entre el intervalo de años: 4,0% de las visitas en el año 2002 y el 9,2% en el año 2009 (valor de $p < 0,001$ para la tendencia en los años) (25).

También se observó un aumento en las posibles indicaciones para su uso (14.9% de las visitas en 2006 al 20.0% de las visitas en 2009, valor de $p < 0.001$). Sin embargo, el porcentaje de visitas con una indicación documentada para su uso entre pacientes con IBP no cambió (34.4% de visitas en 2002 a 37.1% de visitas en 2009, valor de $p = 0.07$). De las prescripciones sin indicación documentada de forma ambulatoria, se comparó el uso de algunos IBP, como el Omeprazol (0.9% en 2002 a 3.9% en 2009, valor de $p < 0.001$), Esomeprazol (0.9% en 2002 a 2.3% en 2009, valor de $p < 0.001$) y Pantoprazol (0.6% en 2002 a 1.6% en 2009, valor de $p < 0,001$). Se encontró que el 62.9 % de las visitas de los pacientes al consultorio médico, no referían molestias gastrointestinales, diagnósticos gastrointestinales, uso concomitante con medicamentos de alto riesgo que justificaran su prescripción. (25). Finalmente, el estudio concluye en que en todos los años la mayoría de las visitas con prescripción de IBP no tenían indicación documentada vs los pacientes que sí contaban con la indicación, como se evidencia en la Gráfica 1 (25).

Gráfica 1. Porcentaje de visitas con indicación documentada para el uso de IBP de los años 2002 a 2009.



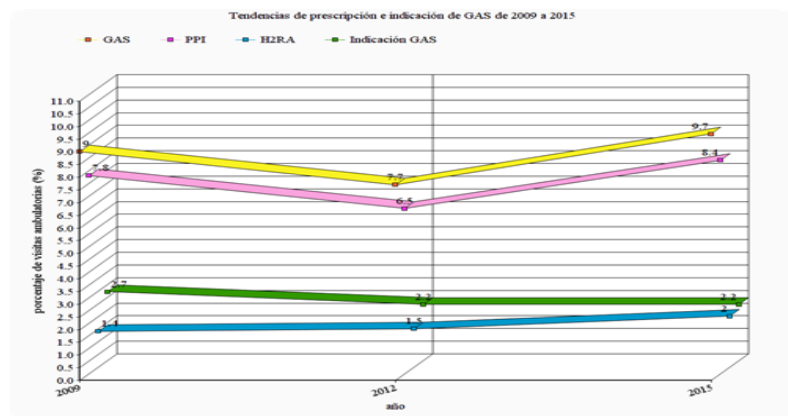
Fuente: Realizada por autores.

Sin embargo, la búsqueda arrojó un estudio transversal retrospectivo que se desarrolló en un intervalo de tiempo similar al previo durante los años 2002-2010, también con datos de la (NAMCS) y (NHAMCS) donde se evaluaron los patrones de utilización de IBP en función de las visitas de los pacientes de manera ambulatoria. Se encontró en la sección de resultados un aumento en el uso de IBP de 5.29% de visitas de pacientes en 2002 a 11.82% en 2010 ($p < .0001$); el 80.12% de las visitas de pacientes involucraron recetas de IBP sin una indicación adecuada, tomando las indicaciones basadas en la evidencia por la FDA y el NICE. Además, se pudo evidenciar que pacientes con más de 3 afecciones crónicas tenían una probabilidad significativamente mayor de recibir un IBP sin una indicación adecuada en comparación con las visitas de pacientes sin una afección crónica (Odds Ratio (OR) = 2.49, 95% Intervalo de confianza (CI): 1,26-4,94) (27).

1.1 Tendencia en la prescripción sin indicación de IBP

En la última década la NAMCS para los años 2009-2015, realizó un nuevo estudio transversal que tenía como objetivo describir las tendencias nacionales en el uso de supresores de ácido gástrico (GAS) y la idoneidad de su prescripción ambulatoria durante un período de 7 años. Utilizaron los datos de la (NAMCS) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU., dicha encuesta es una muestra anual de probabilidad nacional de visitas de consulta externa a médicos no federales, e incluye pacientes ambulatorios atendidos por un médico, asistente médico o enfermera practicante. El estudio encontró 6.800 millones de visitas de pacientes a clínicas de atención ambulatoria, de las cuales casi 600 millones (8.8%) habían documentado el uso de supresores gástricos, y solo el 15.8% tenía una indicación documentada para el uso de GAS. El porcentaje de IBP recetados por visita ambulatoria disminuyó de 7.8% a 6.5% de 2009 a 2012, pero luego aumentó a 8.4% en 2015, y llamó la atención que, en los pacientes mayores de 65 años, solo el 11.4% de los usuarios de GAS tenían una indicación. Durante el periodo de estudio se evidenció prevalencia de prescripción de IBP vs H2RA, gráfica 2 (37).

Gráfica 2. Tendencias de prescripción e indicación de GAS entre los años 2009 a 2015



Fuente: Realizada por autores

A nivel local, Colombia se encontró un estudio en relación a la prescripción-indicación en pacientes con formulación de un IBP atendidos en el Hospital San Pedro y San Pablo de La

Virginia, Risaralda, atendidos en los servicios de consulta externa, hospitalización, urgencias o cirugía de un hospital de primer nivel de atención entre el 1 de julio de 2016 al 31 de julio de 2017. Los investigadores definieron prescripción-indicación adecuada de IBP según la última evidencia científica disponible para la fecha y se encontró en los resultados una prescripción inadecuada de IBP en 147 pacientes (46.3%) del total de la muestra, donde los principales diagnósticos asociados a la indicación no adecuada de IBP fueron patologías crónicas (18.7%) seguidas de las infecciosas (5.9%) TABLA 7. (22).

Tabla 7. Indicaciones asociadas a la prescripción no adecuadas de IBP

<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Hipertensión arterial	37	10.0
Diabetes mellitus tipo 2	21	6.0
colitis y gastroenteritis no infecciosa	8	2.0
Dislipidemia	7	2.0
Infeccion de vias urinarias	6	2.0
Dolor abdominal	5	1.0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5	1.0
Absceso	5	1.0
Trastorno de ansiedad	4	1.0
Neumonía	3	1.0
Otros	272	73.0
<i>Total</i>	<i>373</i>	<i>100.0</i>

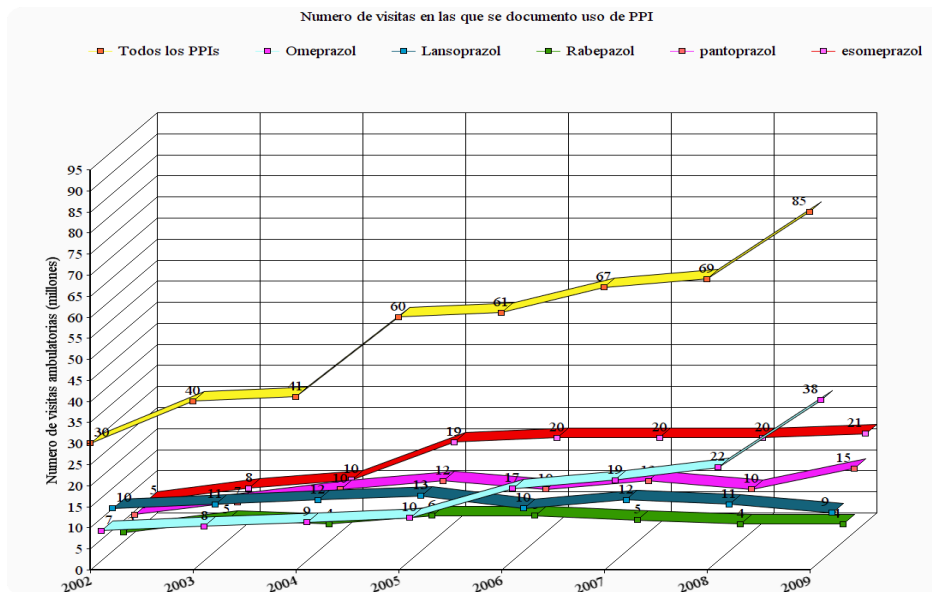
Fuente: Realizado por autores.

Por otro lado, un estudio observacional descriptivo y de corte transversal en el año 2015, busco la prevalencia de prescripción inapropiada de terapia supresora de ácido gástrico en adultos hospitalizados en un hospital general de Bogotá; tomaron en cuenta las indicaciones según la FDA, American Gastroenterology Association (AGA), American College of Gastroenterology (ACG) y American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Los investigadores contaron con una muestra de 306 pacientes de los cuales 40.5% (n=124 pacientes) contaban con indicación basada en la evidencia y el 59.% (n=182 pacientes) no contaban con esta. Dentro de las razones de prescripción no basadas en la evidencia las más comunes fueron: profilaxis de sangrado gastrointestinal en pacientes en postoperatorio de cirugía de bajo riesgo que no cumplen con los criterios establecidos de profilaxis (64,9%), causa no establecida o no justificada en la historia clínica (13,7%), síntomas dispépticos (pirosis y epigastralgia) (10%) y prevención de sangrado gastrointestinal por úlcera en pacientes que no cumplen criterios (5,5%) . Además llamó la atención que del total de la muestra el 15,4% (n=147 pacientes) egresaron del hospital sin indicación establecida. (38)

2. IBP más prescrito sin indicación a nivel mundial

Los dos grandes estudios realizados en EEUU por la (NAMCS) y (NHAMCS) citados previamente describen la proporción de IBP más prescrito sin indicación; el primero para los años 2002-2010 describe un aumento significativo en el uso de omeprazol (0.9% de visitas en 2002 a 3.9% de visitas en 2009, p, 0.001), esomeprazol (0.9% de visitas en 2002 a 2.3% de visitas en 2009, p, 0.001) y pantoprazol (0.6% de visitas en 2002 a 1.6% de visitas en 2009, p, 0.001) (Gráfica 3) (25) y el segundo realizado por NHAMCS reportó que los IBP más comúnmente recetados fueron omeprazol (52.1%), esomeprazol (18.9%) y pantoprazol (14.9%) para los años 2009-2015(37).

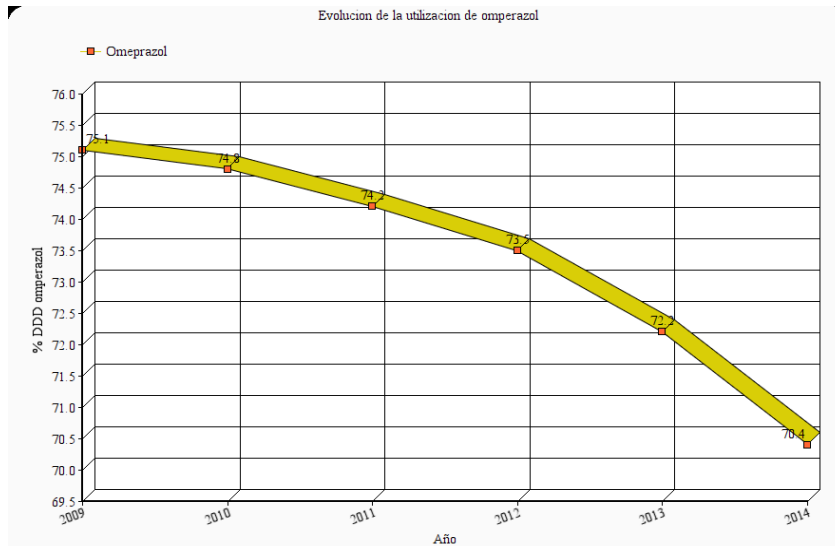
Gráfica 3 Número de visitas con PPI durante el periodo del 2002 al 2009.



Fuente: Realizado por autores.

Para los años 2009-2014, 200 médicos de la Comarca Araba de Osakidetza que trabajan en 23 unidades de atención primaria, realizaron un estudio retrospectivo en el que se describe la prescripción de IBP en el ámbito no hospitalario, con el objetivo de sensibilizar a los profesionales de la salud sobre el correcto uso de estos medicamentos. Los investigadores recopilaron información de todas las farmacias de la comunidad y tomaron en cuenta el número de envases dispensados los cuales se transformaron a DDD (dosis diarias definidas) y en DHD (dosis por 1000 habitantes/día).

Dentro de los resultados se evidenció un incremento significativo pasando de 78,14 DHD en el año 2009 a 96,70 DHD en el 2014 (incremento del 23,75%), además la Comarca Araba superó aproximadamente en un 50% la media de consumo de IBP observada en España y en otros países Europeos (24). Asi mismo el omeprazol fue el antiulceroso más usado representando más del 70% del total de las DDD de los IBP prescritos en el 2014, sin embargo, la prescripción relativa de este fármaco respecto al total de IBP a lo largo de los seis años estudiados, disminuyó un 4,56% (Gráfica 4)(24).

Gráfica 4 Evolución de la utilización del omeprazol del año 2009 al 2014.

Fuente: Realizado por autores.

2.1 IBP más prescrito sin indicación en Latinoamérica

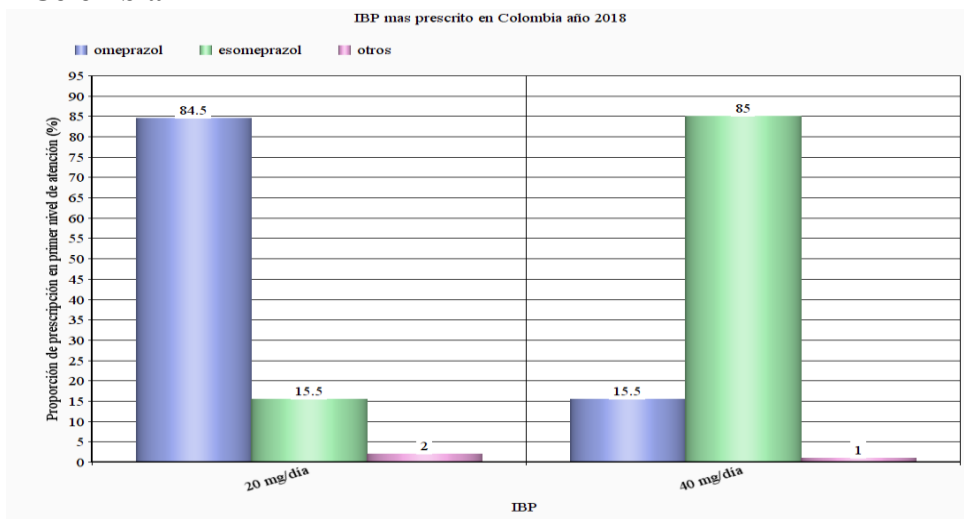
Un estudio transversal realizado en Brasil para el mes de mayo del 2014, evaluó pacientes que contaban con prescripción de omeprazol dada por la farmacia de una unidad básica de salud. Dentro de las indicaciones con que se justificó la prescripción de IBP fue la enfermedad por reflujo en primer lugar con un (28.4%) seguido de úlcera gástrica (14%) y prescripciones sin indicación se presentaron en el (29.5%) de las órdenes médicas. Dentro de la posología más formulada del omeprazol el (69,8%) correspondía a dosis de 20mg seguida de 40 mg (26.1%). Además, se encontró que los usuarios con descripción del tiempo de uso de omeprazol, el 84.3% lo ha usado durante más de seis meses, con un tiempo no descrito de continuidad en la fórmula médica en el 90.2% de los casos (26).

En Colombia el escenario es muy similar, Un estudio descriptivo realizado entre el 1 y 31 de octubre del año 2010, evaluó 113.560 pacientes, con el objetivo de determinar patrones de prescripción de los IBP, dentro de los resultados se observó que el omeprazol en tableta de 20mg (111,294 n, 97.8%) fue el más formulado, seguido de esomeprazol 20mg (771 n, 0.7%) y esomeprazol 40 mg (607 n, 0.5%), con prescripción de otros IBP pero en cantidades menores. Además, se encontró que 107,952 pacientes recibieron una receta para un solo IBP (95,1%), mientras que los 5,608 restantes (4,9%) recibieron recetas para una terapia de combinación con otro fármaco antiulceroso (23).

En Risaralda-Colombia un estudio descriptivo realizado en un primer nivel de atención, menciona una proporción de prescripción inadecuada del 46.3%, el omeprazol tuvo una frecuencia de prescripción elevada (93.7%), con una posología de 20 mg/día (84.5%), 40 mg/día (15.5%) en comparación con el esomeprazol 20 mg/ día (15.5%) y 40 mg/ día (85%), datos de los otros IBPs se expresan en muy poca cantidad (1%). Gráfico 4 (22).

Posada Bustos et al para la ciudad de Bogotá, describen una alta prevalencia (59,5%) de prescripción inapropiada de terapia supresora de ácido en pacientes adultos hospitalizados con asociación positiva en menores de 60 años y corta hospitalización (38), dentro de las indicaciones no basadas en la evidencia más comunes fueron: profilaxis sangrado por úlcera gastrointestinal en pacientes de bajo riesgo: 64,9% y causa no establecida en un 13,7% (38).

Gráfico 5. Frecuencia de prescripción según posología de los IBP más prescritos en Colombia



Fuente: Realizado por Autores

3. Especialidades médicas que prescriben IBP sin indicación

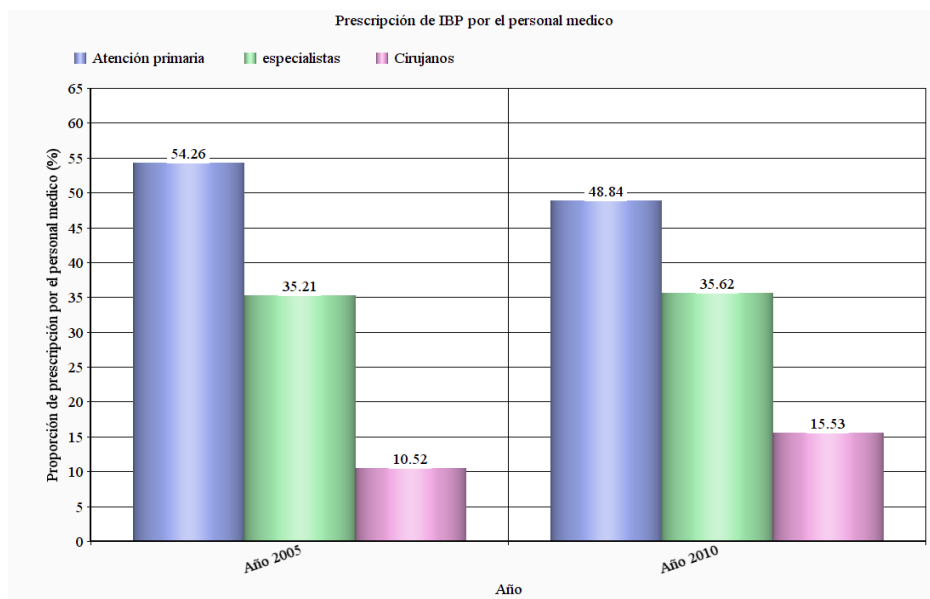
Dentro de los estudios que reportan relación entre las especialidades médicas y la prescripción de IBP Stephen y colaboradores evidenciaron que entre el 2008 y el 2009 la sobre prescripción ambulatorio de IBP se encontró asociada a una mayor probabilidad de ser prescritos por médicos de atención primaria (55.0% vs 51.3%, valor de $p < 0.001$), o especialista médico (34.2% vs. 27.1%, $p, 0.001$) que un cirujano (10.8% vs. 21.6%, $p, 0,001$)(25).

La universidad de Houston para los años 2002 a 2010 describió una prescripción de IBP por parte del personal médico de atención primaria para el año 2005 mayor (54,26%) en comparación al año 2010 (48,84%), en cuanto a los médicos especialistas en el 2005 (35,21%) al 2010 (35,62%) hubo una diferencia muy baja (0,41%); enfocados a cada especialidad los cirujanos son los que más prescriben IBP para este estudio con un aumento

del 5,03% entre los años 2005 a 2010, (2005: 10,52% a 2010: 15,53%, valor de $p = 0,55$) datos que se plasmas en la gráfica 5 (28).

Bustillo y colaboradores evidenciaron en el estudio por (NAMCS) y (NHAMCS) 2009-2015, que la mayoría de los profesionales que prescribieron GAS eran médicos (98,3%) y la especialidad de práctica primaria (56,2%) (37). Para Colombia se encontró en estudio realizado en el hospital de primer nivel año 2017, una prescripción inadecuada del 46.3% dentro de estos 105 pacientes fueron atendidos en el servicio de consulta externa (47.9%), 34 pacientes (53.1%) en el servicio de urgencias y ocho pacientes atendidos en el servicio de hospitalización (25.7%)(22).

Gráfico 6. Incidencia de prescripción de IBP sin indicación por especialidad años 2005-2010.



Fuente: Realizado por Autores

4. Características de la población con prescripción de IBP

Dentro de las características de la población, agrupamos los datos más relevantes en todos los estudios encontrados. El estudio de Bustillos y colaboradores 2009-2015, dentro de sus resultados encontró que lo usuarios de GAS eran mayores que los no usuarios (mediana de edad 62 frente a 49 años, respectivamente) y los del primer grupo contaban con un mayor número de pacientes crónicos con comorbilidades en comparación con los no usuarios, con las mayores diferencias porcentuales en hiperlipidemia, artritis y diabetes (37). Datos similares se presenta Stephen R en su estudio 2008 y 2009, encontró una mayor incidencia de prescripción de IBP en mujeres vs hombres (60.8% mujeres vs 39.2% hombres, en relaciona a la edad los pacientes con IBP eran mayores que los pacientes que no recibían IBP (el 46,7% de los pacientes con IBP tenían 65 años frente al 30,3% de los pacientes que no recibían IBP ($p, 0,001$) tenían más probabilidades de tener uno o más enfermedades crónicas (81.9% vs. 64.3%, $p, 0.001$)(25).

A su vez, M. H. Emura-Vélez y cols. en su estudio entre 2016-2017, de la muestra 317 pacientes que contaban con al menos una prescripción de IBP, 208 eran mujeres (65.6%) (22). La prescripción inadecuada de IBP correspondió a 147 pacientes (46.3%) y de este grupo el (49.5%) presentaron prescripción inadecuada frente a (41.2%) quienes sí contaban con indicación. (29)

Respecto a la edad de los pacientes a los que se prescribe IBP sin indicación, se evidencia una tendencia a la auto prescripción en población menor a 60 años, con una proporción aún mayor dentro de las mujeres (23). De manera específica sobresalen los resultados de Machado-Alba del 1 de octubre del 2010 y el 31 octubre del 2010 donde en un estudio realizado a 113.560 pacientes, se evidenció que hasta un 57.6% de mujeres se auto prescriben IBP de manera sistemática (23).

Discusión

La prescripción inadecuada de los IBP en el entorno hospitalario ha sido base de varios estudios, sin embargo, son pocos los que han abordado su prescripción en el ámbito ambulatorio. A través de la búsqueda realizada se pudo evidenciar que efectivamente existe un aumento excesivo en la frecuencia de prescripción de los IBP, como se mostró en Estados Unidos duplicando las cifras entre los años 2002 y 2010, sin embargo en otros estudios como el realizado en el periodo de 2009 a 2015 se encontraron periodos con disminución temporal de su prescripción por años con tendencia al aumento (25, 37).

Algunas de las posibles razones planteadas por Stephen R. Rotman y colaboradores, en relación a la prescripción indiscriminada ambulatoria incluyen la continuación de los IBP después de una interrupción breve como una hospitalización, la creencia de que los IBP ofrecen un beneficio con poco daño y una comercialización agresiva para pacientes y médicos (25). Es importante tener en cuenta el riesgo potencial del uso de estos medicamentos, con un aumento del riesgo de 1,6 veces para desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, 1,3 veces en las probabilidades de neumonía adquirida en el hospital, un riesgo 1,5 veces mayor de fractura de cadera con el uso prolongado de IBP y un riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal en mayores de 60 años (22-25).

En Colombia el panorama es muy similar, la prescripción inadecuada de este grupo de medicamentos se presenta en aproximadamente el 50% de los casos, en donde más de la mitad de los pacientes fueron atendidos en consulta externa. Además de esto varía según los niveles de atención; con un aumento de la prescripción sin indicación en los niveles de atención primaria, asociado a ausencia de guías locales, criterios establecidos que unifiquen conceptos frente a la prescripción de los IBP y que orienten a los médicos en el adecuado uso de estos fármacos (22). Asociado a esto, la prescripción IBP sin indicación por especialidades médicas fue vista en gran medida por los médicos que se encargan de la atención primaria en salud, con tasas de prescripción sin indicación en más de la mitad de los casos seguida de las especialidades quirúrgicas en menor proporción (28). Además,

cabe agregar que la falta de registro de la duración de la medicación es el principal problema de la continuidad de estos medicamentos después del alta hospitalaria (30).

Respecto al agente más prescrito los resultados de la búsqueda son consistentes con lo encontrado en otros ámbitos de uso de los IBP como es el intra-hospitalario donde el IBP más prescrito sin ninguna duda es el Omeprazol (1). Este hallazgo es consistente entre los diferentes estudios hallados en esta búsqueda, en Estados Unidos con una proporción de prescripción respecto al resto de IBP de (52.1%), en Colombia siendo de 93.7% y en Brasil de 69.8% (22,27). Existen varias razones para que esto se dé, en primer lugar el omeprazol fue el primer IBP sintetizado, contando con mayor cantidad de estudios de seguridad y efectividad, siendo en la mayor cantidad de estudios de otros IBP el medicamento con el cual se compara el agente más reciente, en segundo lugar es uno de los IBP con menor costo y al tener buena efectividad lo hace una buena alternativa para la mayoría de las indicaciones de IBP, todo esto resultando en un uso más amplio del agente(29).

Por otra parte, es válido adicionar lo encontrado en torno a las características de la población que sugieren patrones específicos de prescripción de inhibidores de la bomba de protones; Machado et al. reportaron que el sexo femenino se asoció con mayor riesgo de prescripción inadecuada de los IBP, ofreciendo una orientación para este comportamiento por una consulta más frecuente por parte de las mujeres en comparación con los hombres asociado a una mayor prevalencia de patologías que llevan a síntomas dispépticos en las mujeres. Sin embargo, Emura-Velez MH, no reporta asociación significativa de prescripción inadecuada con relación al sexo (22).

En cuanto a otras variables como lo son la edad no se encontraron resultados concluyentes entre la prescripción de estos medicamentos, sin embargo, en la mayoría de los estudios se encuentra una mayor prescripción de estos agentes en mayores de 60 años, con una posible relación con la polifarmacia y las enfermedades crónicas, teniendo en cuenta que las prescripciones más frecuentemente asociadas con la prescripción inadecuada de los IBP se encuentran asociadas a estas y suelen ser más frecuentes en este grupo etario (22, 37, 27).

Lo anterior, se pudo evidenciar en los datos encontrados que asocian la alta tasa de prescripción de IBP en aquellos pacientes que presentan más de 3 enfermedades crónicas (28), sin ser esta una indicación del uso de estos agentes según las guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas (30), evidenciando el uso inapropiado de estos medicamentos en esta población, ya que, aunque no sea recomendado por evidencia científica se hace en mayor proporción (30).

Debido a la baja representación de los estudios encontrados de la población general, los resultados aquí expuestos tienen una baja validez externa.

Conclusiones

La frecuencia de prescripción de IBP sin indicación en el campo ambulatorio a nivel mundial es un dato inexacto dada la limitada cantidad de estudios encontrados en la presente revisión narrativa.

Los datos describen una elevada proporción de prescripción inadecuada de los IBP en los niveles de primer nivel de atención y consulta externa.

En IBP más prescrito sin indicación a nivel mundial es el omeprazol en comparación al resto de los medicamentos pertenecientes a este grupo, el uso de comprimidos de 20 mg y 40 mg respectivamente son las dosis que presentan mayores tasas de prescripción.

El sexo femenino con asociación positiva en mayores de 60 años son las características poblacionales con mayor incidencia en pacientes con prescripción inadecuada de IBP, otras variables sociodemográficas no fueron incluidas en los estudios encontrados o no tienen significancia estadística.

Recomendaciones

El uso indiscriminado sin indicación de este grupo de medicamentos no solo en el ámbito ambulatorio representa un problema de salud pública, sumado a un aumento de costos al sistema de salud y de riesgos a largo plazo, por lo anterior el personal de salud debe conocerlo e intentar mitigarlo.

No se pueden hacer recomendaciones dado el limitado número de estudios encontrados, aun así el presente estudio evidencia las altas tasas de prescripción sin indicación de estos medicamentos en el ámbito ambulatorio por lo que se sugiere aumentar la realización de estudios en base a la prescripción inadecuada de IBP a nivel mundial, ya que son pocos los encontrados.

Anexos*Tablas de evidencia**1. Estudios Descriptivos de cohorte transversal*

1.1 Proporción de inhibidores de la bomba de protones de forma ambulatoria

Nombre	Un estudio transversal de pacientes ambulatorios nacionales. Supresor de ácido gástrico que se prescribe en el Estados Unidos entre 2009 y 2015.
Objetivo	Describir las tendencias nacionales de uso de supresores de ácido gástrico durante un período de 7 años.
Autor/ País/ Año.	Bustillos H, Leer K, Kitten A, Reveles KR, Estados unidos, 2018
Muestra	Datos de la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria, se obtuvieron 6.800 millones de visitas de pacientes ambulatorios entre 2009 y 2015
Variables	El uso de supresores de ácido gástrico se definió como cualquier consulta ambulatoria con una receta documentada para un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor de histamina-2 documentado durante la visita ambulatoria.
Resultados	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8.8% habían documentado el uso de supresores de ácido gástrico. 2. La mediana (IQR) la edad de los usuarios de supresores de ácido gástrico y los usuarios de supresores de ácido no gástrico fue de 62 (50–73) y 49 (25–65). 3. El uso de supresores de ácido gástrico disminuyó de 9.0% en 2009 a 7.7% en 2012, y luego aumentó a 9.7% en 2015. 4. El uso de inhibidores de la bomba de protones fue ligeramente más alto en el Medio Oeste (8.3%). 5. Solo el 15.8% de los usuarios de supresores de ácido gástrico tenían un indicación documentada.

1.2 Proporción de prescripción sin indicación de inhibidores de la bomba de protones y especialidad médica que más lo prescribe

Nombre	Indicación de prescripción de los inhibidores de la bomba de protones-Costo de la prescripción inadecuada en un primer nivel en Colombia	Aumento de la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en la atención ambulatoria a lo largo de los años 2005 - 2013.
Objetivo	Determinar la prescripción-indicación de los IBP en una institución de primer nivel de La Virginia, Risaralda, y el costo de la prescripción inadecuada.	Analizar la utilización de los PPI en Alemania con respecto a la edad, y el sexo y estudiar las variaciones regionales, así como diferencias en cuanto a las especialidades médicas.
Autor/País/Año	Fundación universitaria autónoma de las Américas, Colombia, 2018.	Universidad de Bremen, Instituto de Salud Pública e Investigación en Medicina, Alemania, 2015.
Muestra	317 pacientes de los cuales 65.6% eran mujeres, Se obtuvo una muestra aleatoria simple proporcional, con formulación de un IBP atendidos en el Hospital San Pedro y San Pablo de La Virginia, Risaralda, entre el 1 de julio de 2016 al 3 de julio de 2017.	Datos de reclamaciones del BARMER. GEK para los años 2005 – 2013.
Variables	1.sociodemográficas 2.comorbilidades 3.patrones de prescripción-indicación 4.polifarmacia	1.Sociodemográficas 2.Patrón de prescripción
Resultados	1. Prescripción inadecuada en el 46.3% de los pacientes 2.El omeprazol fue el IBP más frecuente prescrito (93.7%) 3. El servicio de urgencias el servicio que mayor prescripción inadecuada presentó (53.1%). 4. El costo anual estimado por prescripción inadecuada de IBP fue de COP \$446 602 60 DHD x 1000 habitantes/año	1.La prevalencia aumentó linealmente desde el 8,2% hasta el 16,2%. 2.mujeres afectadas con más frecuencia que los hombres. 3. Las prevalencias también fueron en aumento. con la edad (0 - 5 años: 0.2% a 95 + años: 39.5%) 4. Los médicos generales prescritos una gran mayoría de PPI(90,1%).

1.3 Inhibidor de la bomba de protones que más se prescribe

Nombre	Uso de inhibidores de la bomba de protones en los EE.UU. en un ambiente ambulatorio. 2002-2009	Patrones de prescripción y costos económicos de inhibidores de bomba de protones en Colombia.
Objetivo	Determinar las tendencias recientes en el uso de PPI en el contexto ambulatorio de los EE. UU. y características de los pacientes y médicos que pueden predecir su uso.	Determinar los patrones de prescripción de inhibidores de la bomba de protones y estimar el costo económico que genera su utilización en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.
Autor/ País/ Año.	Departamento de Medicina hospital de Presbyterian, EE. UU, 2013.	Grupo Investigación Farmacoepidemiología y Fármaco vigilancia Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A, Colombia, 2013
Muestra	Datos de la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria (NAMCS) y del Hospital Nacional Ambulatorio.	349 pacientes, donde se evaluaron las historias clínicas de los usuarios con las recetas de omeprazol atendidas en mayo 2014 en la farmacia de UBS.
VARIABLES	1.Sociodemográficas 2. Características Históricas de los fármacos 3.patologías de los pacientes	1.sociodemográficas 2.dosis diaria definida 3.medicación recibida 4.Conveniencia o no del tipo de indicación de IBP 5.Costos
Resultados	1. El uso de omeprazol (0.9% en 2002 a 3.9% en 2009, p, 0.001), esomeprazol (0.9% en 2002 a 2.3% en 2009, p, 0.001) y pantoprazol (0.6% en 2002). 2002 a 1.6% en 2009, p, 0.001) aumentó significativamente durante el período de estudio. 2.los IBP se utilizaron en el 4,0% de las visitas en 2002 y el 9,2% en 2009. 3. pacientes que asistían a la consulta con un IBP 62,9%, en los que no se documentaron problemas gastrointestinales, diagnósticos gastrointestinales u otra razón indicada para su uso.	1. mujeres (57,6%) 2. Promedio de edad 54,4±18,7 años 3. omeprazol (n=111294, 97,8%), esomeprazol (n=1378, 1,2%), lansoprazol (n=524, 0,4%), pantoprazol y rabeprazol a dosis diarias definidas adecuadas. 4.En 87349 fórmulas (76,9%) su uso estaba indicado, y sin justificación 26211 (23,1%). 5. El costo anual justificado fue de US\$1.654.701 y no justificado de U.S.\$2,202,590 empleando mínimos precios de referencia.

1.4 Características sociodemográficas de pacientes a quien se prescriben IBP

Nombre	Perfil de usuario de recetas de omeprazol en una Unidad Básica de Salud en el sur de Brasil: impacto del tiempo de tratamiento y el uso racional de los medicamentos
Objetivo	Evaluar el perfil de los usuarios con las recetas de omeprazol en una Unidad Básica de Salud (UBS).
Autor/País/Año	Universidad Federal de Río de Janeiro, Facultad de farmacología, Río de Janeiro, 2016.
Muestra	349 pacientes, donde se evaluaron las historias clínicas de los usuarios con las recetas de omeprazol atendidas en mayo 2014 en la farmacia de UBS.
VARIABLES	1.Duración del uso 2.Dosis 3.Indicación de uso
Resultados	1.El 75,4% eran mujeres. 2.El número medio de fármacos prescritos para los pacientes fue de 4,5 3.Edad promedio de 64,6 años. 4. El 29,5% de los pacientes no tenían registro de la razón para el uso de omeprazol.

2. Estudio Analítico observacional de cohorte retrospectivo

2.1 Características sociodemográficas de pacientes a quien se prescriben IBP

Nombre	Tendencia de prescripción de inhibidores de la bomba de protones en el entorno ambulatorio de los EE. UU.
Objetivo	Examinar los patrones de utilización de los inhibidores de la bomba de protones (IBP).
Autor/País/Año	Universidad de Houston, Houston, TX, EE. UU., 2015
Muestra	Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria (NAMCS) 2002-2010 y la parte de pacientes ambulatorios de la Encuesta de Atención Médica Ambulatoria del Hospital Nacional.
VARIABLES	1.Sociodemográficas 2.Tendencias de prescripción. 3.Características farmacológicas de los medicamentos.
Resultados	1.El uso de IBP aumentó de 5.29% de visitas de pacientes en 2002 a 11.82% en 2010 ($p < .0001$). 2. La prescripción de IBP sin una indicación apropiada por parte de los médicos de atención primaria (54,26% a 48,84%), los médicos especialistas (35,21% a 35,62%) y los cirujanos (10,52% a 15,53%) no cambiaron significativamente entre 2005-2010 ($p = 0,55$). 3. El 80,12% de las visitas de pacientes involucraron recetas de IBP sin una indicación adecuada. 4. pacientes con más de 3 enfermedades crónicas tenían una probabilidad significativamente mayor de recibir un IBP sin una indicación adecuada en comparación

	con las visitas de pacientes sin una enfermedad crónica (Odds Ratio (OR) = 2.49, 95% de Intervalo de confianza).
--	--

Glosario

Glosario de siglas

AAS: Ácido acetilsalicílico
 AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
 DDD: Dosis diarias definidas
 DHD: Dosis por 1000 habitantes/día
 FDA: Food and Drug Administration
 GAS: Gastric acid suppressants - Supresores gástricos
 IBP: Inhibidores de bomba de protones
 IC: Intervalo de confianza
 MIAS: Modelo de atención integral en salud
 NAMCS: National Ambulatory Medical Care Survey - Encuesta Nacional de Atención médica ambulatoria
 NHAMCS: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey
 NICE: The National Institute for Health and Care Excellence- Instituto nacional de excelencia clínica
 OMS: Organización Mundial de la salud
 OR: Odds Ratio
 PPI: Proton pump inhibitors
 PRM: Problema relacionado con la medicación
 GAS: Gastric acid suppressant
 H2RA: Histamine-2 receptor antagonist

Glosario de Términos

1. Antiulcerosos: Medicamento que cura o facilita la cicatrización de una úlcera péptica.
2. Bases débiles: Una base que se ioniza parcialmente en una solución acuosa
3. Células parietales: Células ubicadas en la parte superior del estómago encargadas de la producción de ácido gástrico y factor intrínseco.
4. Indicación: Es la o las razones válidas para emplear un medicamento
5. Isoenzimas: proteínas con diferente estructura pero que catalizan la misma reacción
6. Niveles primarios de atención: Puerta de entrada a los servicios de salud; permite resolver las necesidades de atención básicas, que pueden ser resueltas por actividades de promoción de salud, prevención de la enfermedad y por procedimientos de recuperación y rehabilitación.

7. Prescripción: Acto por el cual un profesional médico utilizará un medicamento para generar una respuesta en el organismo con el objetivo de alcanzar un resultado terapéutico.
8. Posología: Dosis e intervalos en los que tienen que administrarse los medicamentos.

Referencias

- (1) Haroon M, Yasin F, Gardezi SKM, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Reports* 2013 Jun 25,;4(8):2042533313497183.
- (2) Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95(11):3118-3122.
- (3) Valle B, Díaz JA, López JJ, Calderón CM. Evaluación de la prescripción profiláctica de omeprazol y ranitidina mediante la identificación de factores de riesgo de sangrado gastrointestinal. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2017 Jan 1,;46(1):49-60.
- (4) Álvarez-Ibáñez C, Guerra-García MM. Evolución de la incidencia de la hemorragia digestiva alta en España en relación con el consumo de antiulcerosos. *Atención Primaria* 2012 Aug 1,;44(8):478-484.
- (5) Ali O, Ali O, Poole R, Poole R, Okon M, Okon M, et al. Irrational use of proton pump inhibitors in general practise. *Ir J Med Sci* 2019 May 1,;188(2):541-544.
- (6) Machado-Alba JE, Castrillón-Spitia JD, Londoño-Builes MJ, Fernández-Cardona A, Campo-Betancourth CF, Ochoa-Orozco SA, et al. An economic analysis of inadequate prescription of antiulcer medications for in-hospital patients at a third level institution in Colombia. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2014 Feb 1,;106(2):77-85.
- (7) Yang Y, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA* 2006 Dec 27,;296(24):2947-2953.
- (8) Cardona-Ospina JA, Medina-Morales DA, Rodríguez-Morales AJ, Machado-Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones: Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2016 Dec 1,;31(4):403-408.
- (9) SACHS G, SHIN JM, HOWDEN CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006 Jun;23(s2):2-8.
- (10) Machado-Alba JE, Ossa-Ochoa LM, Lotero-Jaramillo N, Valencia-Rojas A. Identificación de errores de medicación en un hospital de primer nivel de Pereira, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina* 2013 Sep 1,;61(3):267-273.
- (11) Alejandro G, Fernando R. Paquetes instruccionales guía técnica “buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud”. mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos.
- (12) Franco M, Seguí I, García AJ, Soler E. Problemas relacionados con la medicación en el medio ambulatorio. *Farmacéuticos de Atención Primaria* 2012;10(1):3-8.
- (13) Garjón FJ. Prescripción de medicamentos a pacientes ambulatorios. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2009 Apr 1,;32(1):11-21.

- (14) John B, Laura F. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud, 2015
- (15) Johcer.pormedioelacualseregulealderechfoundamentaalla,saluydsedictaontradsisposiciones.leyestatutanroi.a.2015 feb 18,.
- (16) Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. *Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica.* (2012) México: McGraw-Hill Interamericana.
- (17) Katzung, Bertram G., and Anthony J. Trevor. *Farmacología Básica Y Clínica: Editado Por Bertram G. Katzung Y Anthony J. Trevor.* 13a. ed. México: McGraw-Hill, 2016.
- (18) Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and liver* 2017 Jan 15,;11(1):27-37.
- (19) Martí-Cabrera M, Marti-Masanet M, Ríos-Navarro C, Polo Peñalver M, Esplugues Motal JV. Inhibidores de la bomba de protones y la homeostasis del calcio. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2013 Dec 1,;32(4):431-444.
- (20) Takahisa Furuta, Kyoichi Ohashi, Takashi Kamata, Misako Takashima, Kazuhiro Kosuge, Tsunehisa Kawasaki, et al. Effect of Genetic Differences in Omeprazole Metabolism on Cure Rates for Helicobacter pylori Infection and Peptic Ulcer. *Annals of Internal Medicine* 1998 Dec 15,;129(12):1027.
- (21) Bazán V. ECG de mayo de 2016. *Revista Española de Cardiología* 2016;69(5):518.
- (22) Emura-Velez MH, Aguirre-Cardona M, Cardona-Echeverri DM, Garcia-Maurno MA, Garcia-Ospina DA, Gutierrez-Osorio EA, et al. Prescripcion-indicacion de los inhibidores de la bomba de protones: Costo de la prescripcion inadecuada en un primer nivel en Colombia. *Acta Medica Colombiana* 2018 Oct 1,;43(4):183.
- (23) Machado-Alba J, Fernández A, Castrillón JD, Campo CF, Echeverri LF, Gaviria A, et al. Prescribing patterns and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia. *Colombia Médica* 2013 Jan 1,;44(1):13-18.
- (24) Martínez Gorostiaga J, Echevarría Orella E, Calvo Hernández B. Análisis de la utilización de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones en el área de atención primaria de la comarca Araba. *Revista Española de Salud Pública* 2018;92(1):e8.
- (25) Rotman SR, Bishop TF. Proton Pump Inhibitor Use in the U.S. Ambulatory Setting, 2002–2009. *PloS one* 2013;8(2):e56060.
- (26) Hipólito, P., Rocha, B. S. da, & Oliveira, F. J. A. Q. de. (2016). Perfil de usuários com prescrição de omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil: considerações sobre seu uso racional. *Revista Brasileira De Medicina De Família E Comunidade*, 11(38), 1-10.
- (27) Rane, P., Aparasu, R. R., & Guha, S. (2015). *Proton Pump inhibitor prescribing trend in the us Ambulatory setting. Value in Health*, 18(3), A265.
- (28) Martín de Argila de Prados, C, Albillos Martínez A, Aguilera Castro L. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2016;108(108):145-153.
- (29) Emura-Vélez MH, Aguirre-Cardona M, Cardona-Echeverri DM, García-Maurno MA, García-Ospina DA, Gutiérrez-Osorio EA, et al. Prescripción-indicación de los inhibidores de la bomba de protones. *Acta Médica Colombiana* 2018 Dec 15,;43(4):183-191.
- (30) Farrell B, Pottie K, Thompson W et al. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63: 354-64.
- (31) Cardona-Ospina JA, Medina-Morales DA, Rodríguez-Morales AJ, Machado-Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones: Perspectiva

desde la medicina basada en la evidencia. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2016 Dec 1,;31(4):403-408.

(32) Vakil, N. Prescribing Proton Pump Inhibitors. *Drugs* 72, 437–445 (2012).

(33) Daniel S. Strand, Daejin Kim, David A. Peura Gut Liver. 2017 Jan; 11(1): 27–37. Published online 2016 Nov 14. doi: 10.5009/gnl15502

(34) Raña. R, Efectos adversos y falla a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), *Revista de Gastroenterología de México* 2011;Supl. 1(76) :49-52

(35) Gill SK, O'Brien L, Einarson TR , et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(6):1541-5.

(36) Hak E, Mulder B, Schuiling-Veninga CC, et al. Use of Acid-Suppressive Drugs in Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: Bidirectional Crossover Study using the General Practice Research Database. *Drug Saf.* 2013; 36(11):1097-104

(37) Bustillos H, Leer K, Kitten A, Reveles KR (2018) A cross-sectional study of national outpatient gastric acid suppressant prescribing in the United States between 2009 and 2015. *PLoS ONE* 13(11): e0208461.

(38) Posada Bustos, S., de León Fernández, N., González Morales, R., Tihanyi Feldman, J., & Vera Chamorro, J. F. (2018). Prevalencia de prescripción inapropiada de terapia supresora de ácido en adultos hospitalizados en un hospital general en Bogotá. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 33(1), 16 - 21. <https://doi.org/10.22516/25007440.236>