

# Prescripción-indicación de los inhibidores de la bomba de protones\*

## Costo de la prescripción inadecuada en un primer nivel en Colombia

### Prescription-indication of proton pump inhibitors Cost of inadequate prescription in a first level institution in Colombia

MELISSA HIROMI EMURA-VÉLEZ, MELISSA AGUIRRE-CARDONA,  
DIANA MARÍA CARDONA-ECHEVERRI, MANUELA ALEJANDRA GARCÍA-MAURNO,  
DIEGO ARTURO GARCÍA-OSPINA, ELIANA ANDREA GUTIÉRREZ- OSORIO,  
JUAN DANIEL CASTRILLÓN-SPITIA • PEREIRA (COLOMBIA)

#### Resumen

**Introducción:** los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son medicamentos antiulcerosos que han presentado patrones de uso diferentes a los autorizados, por lo cual se buscó determinar la prescripción-indicación de los IBP en una institución de primer nivel de La Virginia, Risaralda, y el costo de la prescripción inadecuada.

**Diseño:** estudio de prescripción-indicación de medicamentos.

**Métodos:** estudio de prescripción-indicación en pacientes mayores de 18 años 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 31 de julio de 2017. Se obtuvo una muestra aleatoria simple proporcional. Se utilizaron las historias clínicas como unidad de análisis. Se incluyeron variables sociodemográficas, comorbilidades, patrones de prescripción-indicación y polifarmacia. Se definió prescripción-indicación adecuada de IBP según la última evidencia científica disponible. Se usó Epiinfo 7.2 para realizar estadística descriptiva,  $X^2$  y una regresión logística binaria ( $P < 0.05$ ). Para el análisis de costos se definió costo de referencia por unidad de IBP y DHD x 1000 habitantes/día. Se contó con aprobación bioética.

**Resultados:** se analizaron 317 pacientes de los cuales 65.6% eran mujeres. El omeprazol fue el IBP más frecuente prescrito (93.7%). Se presentó una prescripción inadecuada en el 46.3% de los pacientes, siendo el servicio de urgencias el que mayor prescripción inadecuada presentó (53.1%). Los principales diagnósticos asociados a la indicación no adecuada de IBP fueron la hipertensión arterial (10%) seguido de la diabetes (6.0%). Siete variables se asociaron con una mayor probabilidad de presentar una prescripción adecuada de un IBP. El costo anual estimado por prescripción inadecuada de IBP fue de COP \$446 602 606 DHD x 1000 habitantes/año.

**Conclusiones:** se describe una elevada proporción de prescripción inadecuada de los IBP en la población de un primer nivel de atención, representando un elevado costo para el centro hospitalario. (Acta Med Colomb 2018; 43: 183-191).

**Palabras clave:** Inhibidores de la bomba de protones, omeprazol, indicación terapéutica, costos (Fuente DeCS).

#### Abstract

**Introduction:** Proton Pump Inhibitors (PPIs) are anti-ulcer drugs that have presented patterns of use different from those authorized, which is why it was sought to determine the prescription-indication of PPIs in a first-level institution in La Virginia, Risaralda as well as the cost of inadequate prescription.

**Design:** prescription-indication study of medication.

**Methods:** study of prescription-indication in patients older than 18 years with formulation of a PPI attended at the San Pedro and San Pablo Hospital of La Virginia, Risaralda, between July 1, 2016 and July 31, 2017. A proportional simple random sample was obtained. The clinical histories were used as a unit of analysis. Sociodemographic variables, comorbidities, prescription-indication

\*Trabajo Ganador del Concurso en la Modalidad de "Trabajo de Investigación Clínica o Básica en Medicina del Adulto", presentado durante el XXV Congreso Colombiano de Medicina Interna, 16-18 de agosto de 2018, Cali (Colombia).

Dras. Melissa Hiromi Emura-Vélez, Melissa Aguirre-Cardona, Diana María Cardona-Echeverri, Manuela Alejandra García- Mauro, Diego Arturo García-Ospina, Eliana Andrea Gutiérrez- Osorio: Médicos internos, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas; Dr. Juan Daniel Castrillón-Spitia: Especialista en Epidemiología, Grupo de Investigación Biomedicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas. Pereira (Colombia).

Correspondencia: Dr. Juan Daniel Castrillón-Spitia. Pereira (Colombia).

E-Mail: juan.castrillon@uam.edu.co

Recibido: 17/V/2018 Aceptado: 17/VIII/2018

patterns and polypharmacy were included. Adequate prescription-indication of PPI was defined according to the latest available scientific evidence. Epiinfo 7.2 was used to perform descriptive statistics,  $X^2$  and a binary logistic regression ( $P < 0.05$ ). For the cost analysis, reference cost per unit of IBP and DHD x 1000 inhabitants/day was defined. It had bioethical approval.

**Results:** 317 patients were analyzed, of which 65.6% were women. Omeprazole was the most frequent PPI prescribed (93.7%). An inadequate prescription was presented in 46.3% of the patients, being the emergency service the one with the highest inadequate prescription presented (53.1%). The main diagnoses associated with the inappropriate indication of PPI were arterial hypertension (10%) followed by diabetes (6.0%). Seven variables were associated with a higher probability of presenting an adequate prescription of a PPI. The estimated annual cost for inadequate prescription of PPI was COP \$446 602 606 DHD x 1000 inhabitants/year.

**Conclusions:** a high proportion of inadequate prescription of PPIs is described in the population of a first level of care, representing a high cost for the hospital center. (*Acta Med Colomb 2018; 43: 183-191*).

**Key words:** *Proton pump inhibitors, omeprazole, therapeutic indication, costs (Source DeCS)*.

## Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son medicamentos antiulcerosos que han presentado patrones de uso diferentes a los autorizados por los entes reguladores, académicos y científicos (1). Estos fármacos deben ser prescritos por personal de la salud con un conocimiento fundamentado sobre la posología y las indicaciones apropiadas. Existen diferentes publicaciones científicas en las que se explica puntualmente el uso de estos medicamentos (1-5).

A nivel mundial y regional, se reporta un aumento en la formulación inadecuada de los IBP (6.7). Debido a que en muchos casos son considerados como medicamentos de bajo riesgo, con pocos efectos adversos a corto plazo, entre los que se describen: diarrea, rash, cefalea, estreñimiento, entre otros, que pueden ser poco valorados por el personal médico. Se debe tener presente que existe literatura que describe los efectos adversos con el uso crónico de estos medicamentos, exponiendo al paciente a un aumento en la probabilidad de desarrollar hipomagnesemia, infecciones respiratorias como neumonía, infecciones gastrointestinales, entre otros (1, 2, 6-9).

En Colombia, se han desarrollado estudios descriptivos que muestran datos de fórmulas ambulatorias dispensadas de IBP en 89 municipios del país, donde se evidencia que el omeprazol es el IBP más formulado (97.8%) y junto a esto, 23.1% de estas formulaciones médicas no cumplen con las indicaciones terapéuticas para estos fármacos (1), lo que conlleva a un aumento en los costos para los servicios de salud, como se reflejó en un estudio realizado en un hospital de tercer nivel, en donde la prescripción inadecuada generó un costo de \$1336 dólares por cada 100 camas/día con prescripción inadecuada de antiulcerosos y un costo anual aproximado de \$16 770 dólares por 100 camas/año (1, 2).

Por lo anterior, se pretende determinar la prescripción-indicación de los IBP en los servicios de urgencias, hospitalización, cirugía y consulta externa de un hospital de primer

nivel en Colombia, y el costo de la prescripción inadecuada en el periodo 2016-2017.

## Material y métodos

Se desarrolló un estudio de prescripción-indicación en pacientes con formulación de un IBP atendidos en los servicios de consulta externa, hospitalización, urgencias o cirugía de un hospital de primer nivel de atención en el periodo comprendido entre el 1° de julio de 2016 y el 31 de julio de 2017.

Se obtuvo una muestra aleatoria simple proporcional de una población total de 1768 pacientes que recibieron por lo menos una prescripción de IBP en el periodo de estudio, por medio del programa EpiDat 4.2, tomando como prescripción inadecuada esperada un valor de 48.5% (2), un error de 5%, y un intervalo de confianza de 95%.

**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años, atendidos en un hospital de primer nivel durante el periodo de estudio y que tuvieran formulación de un IBP; se excluyeron pacientes con formulación de algún otro antiulceroso diferente a un IBP.

Se utilizaron las historias clínicas como unidad de análisis y se recolectó la información por medio de un instrumento de recolección de información desarrollado en el programa Epiinfo 7.2 incluyendo variables sociodemográficas como se describen en la Tabla 1, variables de comorbilidades y comedicación incluidas en la Tabla 2, variables de prescripción, discriminadas por tipo de IBP descritas en la Tabla 3, patrones de prescripción-indicación y polifarmacia descritos en la Tabla 4, análisis ajustado de las variables asociadas en la Tabla 5 y análisis de costos para la institución hospitalaria descrita en la Tabla 6.

## Prescripción-indicación adecuada de los IBP

Se definió prescripción-indicación adecuada de IBP según las indicaciones descritas en la guía de práctica clínica de empleo de los IBP en la prevención de las gastropatías

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de 317 pacientes con prescripción de un inhibidor de la bomba de protones en un hospital de primer nivel de Colombia entre el 2016-2017.

Variables	n	%
<b>Sociodemográficas</b>		
Sexo (Hombre/Mujer)	109/208	34.4/65.6
<b>Edad</b>		
< 60 años	160	50.5
≥ 60 años	157	49.5
Media/DE <sup>1</sup>	56.5/19.3	
<b>Afiliación al SGSSS</b>		
Subsidiado	290	91.5
Contributivo	22	6.9
Vinculado	5	1.6
<b>Estado civil</b>		
Soltero	185	58.4
Casado	51	16.1
Unión libre	44	13.9
Sin definir	14	4.4
Viudo	13	4.1
Divorciado	10	3.2
<b>Servicio de atención</b>		
Consulta externa	219	69.1
Urgencias	64	20.2
Hospitalización	34	10.7

<sup>1</sup> Desviación estándar.

secundarias a fármacos del grupo de trabajo sector Zaragoza (5), además de las descritas en las guías canadienses: “*Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline*” (7), el artículo de revisión De la Coba y col (8), *American Gastroenterology Association (AGA)* (10), *American College of Gastroenterology (ACG)* (11), *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* (12), las cuales se resumen a continuación:

- Dispepsia funcional.
- Enfermedad ácido-péptica (*Helicobacter pylori* / AINEs) (tratamiento de 2-12 semanas) (activa / cicatrizada).
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (tratamiento de 4-8 semanas).
- Erradicación de *Helicobacter pylori* (dos semanas).
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Esófago de Barret.
- Profilaxis para úlceras de estrés (ventilación mecánica prolongada, coagulopatía, sepsis, shock, politraumatismo, tetraplejía, quemaduras ≥ 30% superficie corporal, traumatismo craneoencefálico o intervención neuroquirúrgica).
- Várices esofágicas.
- Endoscopia digestiva alta con toma de biopsia.
- Antecedente personal de gastritis confirmada por endoscopia.

**Tabla 2.** Comorbilidades y comedición de 317 pacientes con prescripción de un inhibidor de la bomba de protones en un hospital de primer nivel entre el 2016-2017.

Variable	n	%
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión arterial	99	31.2
Gastritis	44	13.8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	41	12.9
Diabetes mellitus tipo 2	40	12.6
Dispepsia	39	12.3
ICC <sup>1</sup>	16	5.0
ERGE <sup>2</sup>	15	4.7
Dolor abdominal	14	4.4
ERGE con esofagitis	13	4.1
Hipotiroidismo	13	4.1
Síndrome de colon irritable	11	3.5
Fractura	11	3.5
Artrosis	10	3.1
Diarrea y gastroenteritis	10	3.1
Artritis	9	2.8
IVU <sup>3</sup>	9	2.8
Migraña	9	2.8
Neumonía	9	2.8
Cardiopatía isquémica	8	2.5
Osteoporosis	8	2.5
Celulitis	7	2.2
Falla renal	5	1.6
Hemorragia digestiva	4	1.3
Úlcera gástrica	3	0.9
Déficit de vitamina B12	1	0.3
<b>Comedición</b>		
Antihipertensivos	99	31.2
AINEs	88	27.8
Corticoide	53	16.7
Hipolipemiantes	41	12.9
Antiagregantes	41	12.9
Antidiabéticos	22	6.9
Anticoagulantes	18	5.7

<sup>1</sup> Insuficiencia cardiaca congestiva, <sup>2</sup> Enfermedad por reflujo gastroesofágico, <sup>3</sup> Infección de vías urinarias.

- Pacientes mayores de 60 años en tratamiento con ácido acetil salicílico (ASA) concomitante con inhibidores de la COX-2.
- Pacientes mayores de 60 años a los que se pauta AINEs de forma prolongada (más de un mes).
- Pacientes mayores de 60 años con antecedentes de hemorragia de vía digestiva alta (HVDA) y un inhibidor COX-2 de forma crónica.

**Tabla 3.** Descripción de la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones en 317 pacientes de un hospital de primer nivel, entre 2016-2017.

IBP <sup>1</sup>		n	%
<b>Omeprazol</b>			
Presentación	Cápsula	297	100
Concentración	20 mg	297	100
Dosis	20 mg	251	84.5
	40 mg	46	15.5
DDD <sup>2</sup>		0.93	
Vía de administración	Oral	297	100
Frecuencia	1 vez al día	251	84.5
	2 veces al día	46	15.5
Duración	< 90 días	259	87.2
	≥ 90 días	38	12.8
	Media/DE <sup>3</sup> (días)	36.8/44.3	
Indicación	Adecuada	157	52.8
	Inadecuada	140	47.1
<b>Esomeprazol</b>			
Presentación	Tableta	20	100
Concentración	20 mg	3	15.0
	40 mg	17	85.0
Dosis	20 mg	3	15.0
	40 mg	15	75.0
	80 mg	2	10.0
DDD		0.85	
Vía de administración	Oral	20	100
Frecuencia	1 vez al día	17	85.0
	2 veces al día	3	15.0
Duración	< 90 días	14	70.0
	≥ 90 días	6	30.0
	Media/DE (días)	71.0/51.9	
Indicación	Adecuada	13	65.0
	Inadecuada	7	35.0

<sup>1</sup> Inhibidores de la bomba de protones, <sup>2</sup> Dosis diaria definida, <sup>3</sup> Desviación estándar

- Pacientes de cualquier edad en tratamiento con bajas dosis de ASA y antecedentes de úlcera o sangrado gastrointestinal.
- Pacientes en tratamiento concomitante con bajas dosis de ASA y AINEs o inhibidores COX-2.
- Pacientes de cualquier edad en tratamiento con corticoides, si presentan factores de riesgo de HVDA.
- Pacientes mayores de 60 años en tratamiento con corticoides más un AINEs de forma aguda.
- Para reducir el sangrado gastrointestinal entre los pacientes con antecedentes de HVDA.
- Esofagitis media a moderada.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina más AINEs.
- Pacientes con riesgo alto de úlcera gastrointestinal (antecedente de úlcera complicada o tres o más factores de riesgo).

**Tabla 4.** Patrones de prescripción-indicación de los inhibidores de la bomba de protones y polifarmacia en 317 pacientes atendidos en un hospital de primer nivel entre el 2016-2017.

Variable	n	%
<b>Indicaciones asociadas a la prescripción no adecuada de IBP<sup>1</sup></b>		
Hipertensión arterial	37	10.0
Diabetes mellitus tipo 2	21	6.0
Colitis y gastroenteritis no infecciosas	8	2.0
Dislipidemia	7	2.0
Infección de vías 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
Total	373	100.0
<b>Indicaciones agrupadas asociados a la prescripción adecuada de IBP</b>		
Edad + AINEs <sup>2</sup>	18	10.5
Dispepsia	15	8.8
Edad + Antiagregantes	14	8.2
Gastritis	13	7.6
Edad + AINEs + Antiagregante	10	5.8
ERGE <sup>3</sup>	9	5.2
Edad + AINEs + Corticoide	7	4.1
Edad + Anticoagulante	5	2.9
AINEs + Corticoide	5	2.9
Otros	74	43.5
Total	170	100
<b>Indicaciones individuales asociadas a la prescripción adecuada de IBP</b>		
Edad + Factor de riesgo	141	37.8
AINEs	73	19.6
Gastritis	41	11.0
Dispepsia	33	8.8
Antiagregante	23	6.2
Corticoide	23	6.2
ERGE	22	5.9
Hemorragia de vías digestivas	5	1.3
Anticoagulante	4	1.1
ERGE con esofagitis	4	1.1
Úlcera gástrica	2	0.5
Esofagitis	1	0.3
Total	373	100
<b>Polifarmacia</b>		
Polifarmacia (Media±DE)	3.2±2.4	
Uso ≥ 5 fármacos	47	14.8
Uso ≥ 10 fármacos	10	3.2

<sup>1</sup> Inhibidor de la bomba de protones, <sup>2</sup> antiinflamatorios no esteroideos, <sup>3</sup> enfermedad por reflujo gastroesofágico

**Tabla 5.** Análisis ajustado de las variables asociadas con la prescripción inadecuada de un IBP.

VARIABLES	P	OR	IC <sup>2</sup> 95 % Inferior-Superior
AINEs <sup>1</sup>	<0.001	0.275	0.148-0.514
Antiagregantes	0.027	0.364	0.149-0.891
Corticoide	<0.001	0.170	0.070-0.410
Edad (>60 años) r <sup>3</sup>	<0.001	0.245	0.140-0.428
Frecuencia de prescripción 2 veces/día de IBP <sup>4</sup>	0.001	0.290	0.137-0.614
Hipotiroidismo	0.013	0.062	0.007-0.550
Servicio de hospitalización	0.046	0.382	0.149-0.982

<sup>1</sup> Antiinflamatorios no esteroideos, <sup>2</sup> Intervalo de confianza, <sup>3</sup> Referencia, <sup>4</sup> Inhibidor de la bomba de protones

- Paciente con riesgo moderado de úlcera gastrointestinal (1 o 2 factores de riesgo).

**Factores de riesgo:** >60 años, uso de dosis altas de AINEs uso crónico de AINEs más de tres veces a la semana por más de un mes, antecedentes de úlcera no complicada, uso concomitante de ASA, corticoides o anticoagulantes.

### Análisis de datos

El análisis de los datos se llevó a cabo por medio del programa Epiinfo 7.2, utilizando estadística descriptiva (frecuencias y proporciones) para variables discretas y estadística de tendencia central y de dispersión para variables continuas. Adicionalmente se desarrolló un componente analítico aplicando X<sup>2</sup> para variables categóricas y un modelo de regresión logística binaria comparando la variable dependiente del presente estudio la cual fue la prescripción inadecuada de IBP (si/no) con aquellas variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa en el análisis no ajustado con una P<0.05. Para el análisis de costos se definió costo de referencia por unidad de IBP y promedio de días de prescripción.

Para el cálculo del costo del consumo de IBP se usó la Dosis Diaria Definida (DDD) por 1000 habitantes por día (DHD). Se calculó a través de la siguiente fórmula:

$$\# \text{ DDD} \times 1000 \text{ habitantes/día} = \frac{\text{mg fármaco consumido en 365 días}}{\text{DDD en mg} \times 365 \text{ días} \times \# \text{ de pacientes formulados con IBP}}$$

**Tabla 6.** Análisis de costos de la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones en 317 pacientes de un hospital de primer nivel entre el 2016-2017.

Medicamento	Costo <sup>1</sup> (COP\$)	N	mg	DDD <sup>2</sup>	DHD	Costo DHD 1000 habitantes/día	Costo DHD 1000 habitantes/año	Prescripción inadecuada (%)	Costo prescripción inadecuada año (COP\$)
Omeprazol Cáps. 20 mg	66	297	6.860	0.93	3.19	210 540	133 692 900	47.1	62 969 356
Esomeprazol Tab. 20 y 40 mg	455	20	820	0.85	6.60	3 003 000	1 096 095 000	35.0	383 633 250
Total		317				3 213 540	1 229 787 900		446 602 606

<sup>1</sup> Costo referencia por unidad, <sup>2</sup> Dosis diarias definidas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la DDD para el omeprazol 20 mg y esomeprazol 40 mg. Para el análisis económico, se definió el costo de referencia por unidad de IBP para la institución (omeprazol cápsula 20 mg COP \$66, esomeprazol tableta 20 mg y 40 mg COP \$455). Este fue usado para el cálculo del costo de las DHD encontradas.

Se creó un instrumento de recolección de información que incluía cada variable del estudio con las posibles opciones de respuesta para cada una de ellas, como estrategia para reducción del sesgo de información.

### Consideraciones éticas

Este es un estudio sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas y aprobación del Comité Científico del Hospital de primer nivel.

## Resultados

### Descripción sociodemográfica

Se obtuvo una muestra representativa de 317 pacientes con al menos una prescripción de IBP en los servicios de consulta externa, urgencias u hospitalización del hospital, de los cuales 208 pacientes eran mujeres (65.6%). Las principales características sociodemográficas se describen en la Tabla 1.

### Comorbilidades y comedicación

Las principales comorbilidades presentes en la población se agrupan en patologías crónicas y relacionadas con la enfermedad ácido-péptica. La comedicación y comorbilidades presentes en los pacientes del estudio se describen en la Tabla 2.

### Prescripción de IBP

Se formuló omeprazol y esomeprazol dentro de la familia de los IBP, siendo el omeprazol el más frecuente con 93.7% de los pacientes, así mismo, se evidenció menos de una DDD tanto para el omeprazol como el esomeprazol de 20 mg y 40 mg respectivamente.

Se presentó una prescripción inadecuada de IBP en 147 pacientes (46.3%) del total de la muestra, de los cuales 95.2% tenían prescrito omeprazol y el restante esomeprazol.

De los prescritos inadecuadamente 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%). Así mismo 103 mujeres (49.5%) presentaron prescripción inadecuada frente a 45 hombres (41.2%). La descripción de la prescripción de los IBP en un hospital de primer nivel se expresa en la Tabla 3.

### Patrones de prescripción-indicación y polifarmacia

Los principales diagnósticos asociados a la indicación no adecuada de IBP fueron patologías crónicas (18.7%) seguidas de las infecciosas (5.9%). La edad mayor de 60 años asociada con un factor de riesgo para sangrado gastrointestinal fue el factor de riesgo agrupado e individual más frecuentemente relacionado con la prescripción adecuada del medicamento (82.9%, n=141). En la Tabla 4 se describen los patrones de prescripción-indicación de los IBP y la polifarmacia en los pacientes del estudio.

### Análisis no ajustado

Se encontraron ocho variables (edad > de 60 años, hipotiroidismo, corticoide, antiagregantes, AINEs, anticoagulante, frecuencia (2 veces/día), hospitalización) que presentaron asociación estadísticamente significativa con una reducción de la probabilidad de presentar prescripción inadecuada de IBP; no se presentaron variables con asociación que aumentarán la probabilidad de presentar prescripción inadecuada en la población.

### Análisis ajustado

Al hacer una regresión logística binaria entre la prescripción inadecuada de IBP y las variables asociadas de manera estadísticamente significativa en el análisis bivariado, se obtuvo que el uso de AINEs, antiagregantes, corticoides, edad mayor a 60 años, frecuencia de prescripción dos veces al día de los IBP, comorbilidades como es el hipotiroidismo y el ser atendido en el servicio de hospitalización, se asocia a una mayor probabilidad de presentar una prescripción adecuada de un IBP. En la Tabla 5 se observa el análisis ajustado de la prescripción de IBP.

### Análisis de costos

El costo anual estimado por prescripción inadecuada de IBP en la población fue de COP \$446 602 606 DHD x 1000 habitantes/año. En la Tabla 6 se muestra el análisis económico, discriminado según cada tipo de IBP y las DHD para cada medicamento.

## Discusión

En el presente estudio se encontró una inadecuada prescripción de los IBP en una elevada proporción. Existe una similitud con los datos expuestos en la literatura; Machado *et al.* reportaron una prescripción inadecuada del 48.5% en un hospital de tercer nivel de atención en la ciudad de Pereira (2)

y de 23.1% en población ambulatoria colombiana asociada al uso de antidiabéticos, antihipertensivos e hipolipemiantes como factores que aumentan la probabilidad de presentar una prescripción inadecuada (1); de igual manera, en Francia existen reportes sobre prescripción inadecuada hasta de 49.6% (13, 14); sin embargo, un estudio realizado en Reino Unido presentó una prescripción inadecuada de 14% (15), baja comparada con los resultados del presente estudio y a las reportadas en Colombia. Adicionalmente se describen diferencias entre las prescripciones de los pacientes ambulatorios frente a los intrahospitalarios, tanto en primer nivel de atención como en el tercer nivel de atención, siendo estos últimos los que presentaban mayor prescripción inadecuada, lo que puede indicar una falta de criterios o guías locales que unifiquen conceptos frente a la prescripción de los IBP y que orienten a los médicos en el adecuado uso intrahospitalario de estos fármacos.

Desde el punto de vista sociodemográfico, se encontró que la mayoría de los pacientes con prescripción de un IBP eran de sexo femenino, lo cual es frecuentemente encontrado en otros estudios (1, 14, 16); 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 (1); adicionalmente la mayor frecuencia de mujeres con prescripción inadecuada, puede tener origen en la mayor prevalencia de patologías que llevan a síntomas dispépticos y posiblemente a un mayor número de consultas para el control de los síntomas como en el caso del reflujo gastroesofágico (17); se requieren nuevos estudios que identifiquen las causas de la mayor prescripción inadecuada de IBP en las mujeres. Sin embargo, en otros estudios no se reporta asociación significativa de prescripción inadecuada con relación al sexo (15, 18) al igual que en el presente estudio.

Se evidencia una amplia distribución en los rangos de la edad en la población con prescripción de un IBP (1, 15, 18). Aun así, en los pacientes mayores de 60 años, se presentó una asociación estadísticamente significativa con la prescripción adecuada de los IBP. En el estudio realizado por Posada *et al.* en un hospital de la ciudad de Bogotá, la edad mayor de 60 años se asoció significativamente con una mayor probabilidad de prescripción inadecuada de fármacos antiulcerosos (OR: 1.91, IC: 1.20-3.03, p: 0.006) (18) en contraste con los resultados obtenidos en el presente estudio. Este es un hallazgo importante en el que se podría explorar una correlación con una adecuada aplicación de los criterios Beers o criterios STOPP / START para el uso de IBP en adultos mayores de 65 años (19, 20), por parte del personal de salud de la institución vs. la mayor cantidad de patologías o factores de riesgo que justifiquen su uso. Nuevos estudios deben ser desarrollados para evaluar el impacto de los criterios STOPP para IBP (ERGE severa o estenosis péptica que requiere dilatación), ya que un gran número de patologías y factores de riesgo se ignoran en esta población

(dentro de los criterios STOPP) y fueron encontrados en las indicaciones para el desarrollo del presente estudio, los cuales, al no ser tenidos en cuenta, pueden llevar a un aumento en los reportes de prescripción, falsamente inadecuada. La desprescripción de fármacos debe ser una práctica común en los adultos mayores, pero ésta debe ser racional.

En Colombia existen reportes sobre la formulación de esomeprazol de 1.2% hasta 13% de los IBP formulados en diferentes poblaciones (1, 18), rango en el que se encuentra la prescripción de esomeprazol en el presente estudio (6.3%). Para este fármaco, no se ha demostrado evidencia significativa de que sea superior al omeprazol para el control o impacto descrito para patologías que justifican el uso de un IBP (8), como se describe en una revisión publicada en el año 2015 que tuvo en cuenta 14 estudios que comparaban la eficacia del esomeprazol frente a omeprazol, concluyendo que no había diferencia significativa entre el uso de 40 mg de esomeprazol en comparación con 20 mg de omeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* o control de pH gástrico, identificando además que el uso de esomeprazol se asoció a un aumento de costos para el sistema de salud (21), lo cual debe llevar a evaluar la utilidad del uso del esomeprazol en la población que requiere un IBP.

Si bien se evaluó la prescripción-indicación de los IBP como grupo, como se indicó anteriormente, el uso del esomeprazol frente al omeprazol tiene poca evidencia. Un metaanálisis reciente mostró la superioridad del esomeprazol en dosis de 20 mg sobre el omeprazol de 40 mg para el alivio de los síntomas en pacientes con reflujo gastroesofágico (22), siendo la única patología en la cual se justificaría el uso del esomeprazol, por lo cual a pesar de encontrar en el presente estudio una tercera parte de los pacientes con prescripción inadecuada de esomeprazol, esta proporción podría aumentar si se diferenciara la indicación del esomeprazol en la población.

En un centro de salud de la ciudad de Lima, Perú (23) se desarrolló un estudio en el que se evaluó el uso inadecuado de la ranitidina en los diferentes servicios de un centro de salud en la ciudad y se reportó que 72% de las prescripciones eran inadecuadas; asimismo, usaron las indicaciones de la prescripción adecuada para la ranitidina mencionadas en las Guías de la Sociedad Americana de Farmacéuticos de los Sistemas de Salud (ASHP), en las cuales hay dos recomendaciones con nivel de evidencia A (falla respiratoria con ventilación mecánica por lo menos durante 48 h y coagulopatía en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos con un recuento de plaquetas < 50 000; INR > 1.5; TTP anormal), las cuales también tienen como primera línea a los IBP. En el presente estudio no se evaluó el uso de ranitidina, ya que el grupo farmacológico para la profilaxis de sangrado gastrointestinal, entre otras indicaciones, deben de ser los IBP frente a los bloqueadores H2 (24, 25). En Colombia, es más frecuente el uso de los bloqueantes H2 que los IBP en los pacientes hospitalizados, lo cual es una conducta inadecuada (56.3%

ranitidina vs. omeprazol 42.7%), y en el que 67.3% de los pacientes en los que se usó ranitidina, no tenía indicación de antiulceroso (2). Es importante hacer énfasis en que diferentes artículos científicos publicados han reportado la superioridad de los IBP, siendo el omeprazol el referente del grupo, sobre los bloqueadores H2 para la prevención de sangrado gastrointestinal (26, 27); la evidencia para el uso de los bloqueadores H2 como profilaxis para la prevención de sangrados gastrointestinales en el paciente hospitalizado es limitada y una segunda línea después del IBP (28).

Al comparar las indicaciones de prescripción adecuada de los IBP utilizados en el presente trabajo, con el estudio descriptivo de corte transversal recientemente realizado en la clínica Fundación Santa Fe de Bogotá (18), el cual basó sus indicaciones de prescripción de IBP en publicaciones con recomendaciones para la adecuada prescripción de estos fármacos, las cuales fueron incluidas en el presente estudio, mostraron que la prescripción inadecuada en pacientes hospitalizados fue 59.5%, en contraste a los resultados obtenidos en este estudio, en el cual la prescripción inadecuada de IBP fue de 25.7% en el servicio de hospitalización, además, encontrando una asociación con aumentar la probabilidad de que sea bien prescrito en este servicio, lo cual puede estar relacionado al nivel de conocimiento que tienen los profesionales de la salud objeto de los estudios, o protocolos establecidos en la institución que aclaren las indicaciones adecuadas.

Dentro de las prescripciones más frecuentemente asociadas con la prescripción inadecuada de los IBP en el presente estudio se encuentran las patologías crónicas como en otros estudios (29); sin embargo, dichas patologías no mostraron asociaciones estadísticamente significativas. La mayoría de estas patologías pueden llevar a los pacientes a presentar un elevado riesgo cardiovascular (medidos por la escala Framingham), justificando así el uso de antiagregantes plaquetarios como prevención primaria o secundaria, que en el caso de pacientes mayores de 60 años justifica el uso de un IBP para la prevención de sangrado gastrointestinal (5). Esto puede orientar a la razón por la cual estos medicamentos presentaron una asociación protectora con presentar prescripción inadecuada de los IBP. En el caso de los antiagregantes diferentes al ácido acetilsalicílico se ha presentado debate frente al papel de los IBP con la disminución de la biodisponibilidad del fármaco, lo que llevaría un riesgo de presentar eventos coronarios; en el estudio de Shah *et al.* (30) donde se tomaron como base 16 millones de documentos clínicos, en una población de 2.9 millones de personas indagando la relación entre los IBP con el riesgo cardiovascular, se describió que la ERGE, en donde los IBP hacen parte del tratamiento, aumentaba 1.16 veces el riesgo de presentar infarto agudo del miocardio (IC 95% 1.09–1.24). Sin embargo, la descripción de esta asociación fue independiente al uso del clopidogrel. A pesar de esto existen estudios que vinculan este medicamento en conjunto con los IBP como riesgo para los pacientes con HTA y/o

entrelazados con el uso de *stent* (riesgo después de un año) (31). Sin embargo, en los últimos años diferentes estudios orientan la discusión a la ausencia de resultados clínicos significativos frente a esta interacción, demostrando una reducción en la tasa de hemorragia gastrointestinal alta sin impactar en los resultados cardiovasculares cuando se usa concomitante un IBP (32); Kwok CS *et al.* (33) comentan dificultades metodológicas en los estudios, describiéndolos como difíciles de interpretar dada la falta de información sobre la exposición al fármaco y la variación en la metodología del laboratorio y la falta de información genética frente al efecto que los IBP ejercen sobre los inhibidores del receptor P2Y12, sin embargo la discusión continúa (34).

Entre las limitaciones del presente trabajo cabe anotar que, al consultar los registros clínicos, no permite determinar las razones por las cuales los profesionales de la salud prescribieron IBP no indicados por las recomendaciones nacionales o internacionales, y el impacto que tiene la ausencia de guías o consensos nacionales u hospitalarios. Adicionalmente al no contar con guías locales o indicaciones compartidas o resumidas en un solo trabajo de investigación, se definió resumir las diferentes indicaciones para prescripción adecuada de los IBP publicadas en diferentes artículos, lo que puede corresponder un sesgo de información y pueda llevar a una subestimación de la prescripción inadecuada en la población. Se realizó un análisis de la información por parte de los autores para realizar una aproximación a las razones de lo encontrado. Además, la información proviene de adultos de un municipio colombiano afiliados al régimen subsidiado del sistema de salud colombiano, lo cual sólo permite que los resultados sean extrapolados a poblaciones con características similares.

Como conclusión, se describe una elevada proporción de prescripción inadecuada de los IBP en la población de un primer nivel de atención en una ciudad colombiana, representando un elevado costo para el centro hospitalario. Las enfermedades crónicas se presentan frecuentemente asociadas a la prescripción inadecuada de los IBP. El uso de fármacos que pueden producir sangrado gastrointestinal, la edad mayor de 60 años, la prescripción de los IBP dos veces al día y el servicio de hospitalización se asociaron con una reducción de la probabilidad de presentar prescripción inadecuada de los IBP.

### Expresiones de gratitud

Este estudio se presentó previamente en el XXII Curso Anual de Medicina Interna (Pereira, 13 y 14 de abril de 2018) obteniendo primer puesto como mejor trabajo de investigación. También fue presentado en el XXV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali, Valle del 16 al 19 de agosto el 2018, ocupando el Primer Puesto en la Categoría de Trabajo de Investigación Clínica o Básica en Medicina del Adulto.

### Referencias

- Machado-Alba JE, Fernández A, Castrillón JD, Campo CF, Echeverri LF, Gaviria A, et al. Prescribing patterns and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia. *Colomb. Méd.* 2013; **44**(1): 13-18.
- Machado-Alba JE, Castrillón-Spitia JD, Londoño-Builes MJ, Fernández-Cardona A, Campo-Betancourth CF, Ochoa-Orozco SA, et al. Análisis económico de la prescripción inadecuada de antiulcerosos en pacientes hospi-

talizados en institución de tercer nivel de Colombia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014; **106**(2): 77-85.

- Aguilera-Castro L, Martín-de-Argila-de-Prados C, Albillos-Martínez A. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; **108**(3): 145-53.
- de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort M. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clín Esp.* 2006; **206**(6): 266-70.
- Grupo de Trabajo Sector Zaragoza I SALUD. Guía de práctica clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos 2012. [Consultado: Enero 2017]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_509\\_IBP\\_gastropatias\\_2rias\\_fcoss\\_completa.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcoss_completa.pdf)
- Domínguez L, Martínez P, Jiménez E, González M, Navarro M, Melguizo I. Indicación de la prescripción de omeprazol en la profilaxis de enfermedad péptica y hemorragia digestiva en pacientes hospitalizados en medicina interna por patología médica aguda. *Farm Hosp.* 1997; **21**(5): 243-56.
- Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid F, et al. Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017; **63**(5): 354-64.
- De la Coba C, Argüelles F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; **108**(4): 207-24.
- Cardona J, Medina DA, Rodríguez A, Machado-Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Rev Colomb. gastroenterol.* 2016; **31**(4): 403-8.
- Talley NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005; **129**(5): 1753-5.
- Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005; **100**(10): 2324-37.
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; **56**(4): 347-79.
- Thorel J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre E, Montastruc JL, et al. Les inhibiteurs de pompe à protons: vraie indication ou prescription banalisée?. *Thérapie.* 2016; **71**(6): 589-93.
- Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas É. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients âgés ambulatoires: adéquation aux recommandations. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016; **14**(4): 383-8.
- Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; **25**(9): 1079-87.
- Hernández MJ, Díaz A, Enríquez E, Teijeiro MC, Sáez E, Gutiérrez MR. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Semerger.* 2017. pii: S1138-3593(17): 30275-7.
- Páramo D, Albis R, Galiano M, de Molano B, Rincón R, Pineda L, et al. Prevalencia de síntomas del reflujo gastroesofágico y factores asociados: una encuesta poblacional en las principales ciudades de Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016; **31**(4): 337-46.
- Posada S, De León N, González R, Tihanyi J, Vera JF. Prevalencia de la prescripción inapropiada de terapia supresora de ácido en adultos hospitalizados en un hospital general de Bogotá. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018; **33**(1): 16-21.
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; **63**(11): 2227-46.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015; **44**(2): 213-8.
- Asghar W, Pittman E, Jamali F. Comparative efficacy of esomeprazole and omeprazole: Racemate to single enantiomer switch. *Daru.* 2015; **23**: 50.
- Qi Q, Wang R, Liu L, Zhao F, Wang S. Comparative effectiveness and tolerability of esomeprazole and omeprazole in gastro-esophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; **53**(10): 803-10.
- Vásquez R, Amado JP, Zamora PL, Zamora SC. Uso inadecuado del bloqueador H2 histamina ranitidina en pacientes hospitalizados en el servicio de emergencia de adultos de un hospital general de EsSalud. *An Fac med.* 2015; **76**(1): 33-42.
- Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in

- critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; **107(4)**: 507-20.
25. **Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ.** Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013; **41(3)**: 693-705.
26. **Demetrashvili ZM, Lashki IM, Ekaladze EN, Kamkamidze GK.** Comparison of intravenous pantoprazole with intravenous ranitidine in peptic ulcer bleeding. *Georgian Med News*. 2013; **(223)**: 7-11.
27. **Iskedjian M, Einarson TR.** Meta-Analyses of Cisapride, Omeprazole and Ranitidine in the Treatment of GORD: Implications for Treating Patient Subgroups. *Clin Drug Investig*. 1998; **16(1)**: 9-18.
28. **Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group.** International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; **152(2)**: 101-13.
29. **Cristellys J, Mateos R.** Valoración del uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población. *FarmaJournal*. 2017; **2(1)**: 73-84.
30. **Shah NH, LePendou P, Bauer A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al.** Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLOS ONE*. 2015; **10(06)**: e0124653.
31. **Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA.** Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010; **30(8)**: 787-96.
32. **Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators.** Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; **363(20)**: 1909-17.
33. **Kwok CS, Loke YK.** Efectos de los inhibidores de la bomba de protones sobre la función plaquetaria en pacientes que reciben clopidogrel: una revisión sistemática. *Drug Saf*. 2012; **35(2)**: 127-39.
34. **Simon N, Finzi J, Cayla G, Montalescot G, Collet JP, Hulot JS.** Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; **71(9)**: 1059-66.