



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Estudio descriptivo sobre la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en un área sanitaria de la Región de Murcia.

D.^a Verónica Gil Caravaca
2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Estudio descriptivo sobre la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en un área sanitaria de la Región de Murcia.

Autor: D.^a Verónica Gil caravaca

Director/es: D. Jesús Hernández Cascales.

D. David Gómez-Calcerrada Berrocal



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Verónica Gil Caravaca

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y modulación de señales en Biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Estudio descriptivo sobre la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en un área sanitaria de la Región de Murcia.l

y dirigida por,

D./Dña. Jesús Hernández Casales.

D./Dña. David Gómez-Calcerrada Berrocales

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 15 de Enero de 2024

Fdo.: Verónica Gil Caravaca

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

JESÚS HERNÁNDEZ CASALES, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

DAVID GOMEZ-CALCERRADA BERROCAL, F.E.A. Atención Primaria y Profesor Asociado del Departamento de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia

Certifican:

Que Dña. Verónica Gil Caravaca ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado: "Estudio descriptivo sobre la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en un área sanitaria de la Región de Murcia" como parte de los requisitos para optar al grado de doctor en Medicina.

Murcia 15 de Enero de 2024



Fdo. Dr. D. JESÚS HERNÁNDEZ CASCALES



Fdo. Dr. D. DAVID GOMEZ-CALCERRADA BERROCAL

Agradecimientos:

A mi familia y pareja porque sin ellos nunca habría llegado al final.

A mis directores Jesús Hernández Cascales y a David Gomez-Calcerrada por el trabajo de estos años.

A Dña. Lacruz Guzman, facultativa del Hospital Morales Meseguer, por su accesibilidad y ayuda en la difícil obtención de datos.

A Santiago Rios, profesor del departamento Departament de Genética, Microbiologia i Estadística en la Facultat de Biologia de la univerrdidad de Barcelona, por su altruista colaboración en la revisión estadítica

Resumen

Introducción: Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs) son uno de los grupos de fármacos más consumidos, representando el 7,1% de los medicamentos vendidos en nuestro país. Estos fármacos no están exentos de riesgos, y diversos estudios indican que en muchas ocasiones los pacientes que los consumen no tienen una clara indicación para ello. La banalización del término "gastroprotección", hace que a veces se utilicen estos fármacos aunque no se administren otros medicamentos que puedan dañar la mucosa gástrica. Las indicaciones para prescribir IBPs son las patologías relacionadas con la secreción gástrica y la prevención de gastropatías en pacientes que toman medicamentos gastrolesivos y que se encuentran en riesgo. Estas indicaciones generalmente implican tratamientos de duración menor a 12 semanas. En los casos en que está indicado un tratamiento crónico se debe evaluar el riesgo-beneficio para determinar la duración del mismo.

Entre las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al consumo crónico de IBPs, a nivel digestivo, destaca el riesgo de infección por *Clostridium* y la malabsorción de nutrientes esenciales como el calcio, la vitamina B12 y el magnesio. A otros niveles, también se ha detectado un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas y de insuficiencia renal aguda y crónica. Aunque se requiere más evidencia científica, algunos estudios relacionan el consumo crónico de IBPs con un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, deterioro cognitivo y riesgo cardiovascular.

Además, estos fármacos presentan interacciones farmacológicas con otros medicamentos, lo cual es especialmente relevante en la población mayor de 65 años, que suele estar en tratamiento con múltiples medicamentos.

Objetivos: El objetivo principal del estudio es analizar el uso de IBPs en el área sanitaria del Hospital Morales Meseguer, conocer las características

sociodemográficas de los pacientes y evaluar los controles realizados para detectar posibles efectos adversos.

Material y método: Este es un estudio descriptivo transversal, observacional y retrospectivo en el que se han analizado las historias clínicas de un total de 244 pacientes mayores de 65 años que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Morales Meseguer y en su receta electrónica figuraba una prescripción activa de IBP.

Resultados: El 89,8% de los pacientes presentaba una prescripción crónica de IBPs. El IBP más prescrito es Omeprazol. La indicación más habitual, tanto en tratamientos agudos como crónicos, es dispepsia. En la mitad de prescripciones crónicas no había ninguna indicación que la justificara y en el 30% de los pacientes con prescripción crónica se debía realizar la deprescripción de estos fármacos.

Entre las patologías asociadas al tratamiento con IBPs destaca un 24,7% de neumonía adquirida de la comunidad, un 22,8% de casos diagnosticados de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y un 11,9% de eventos evento coronarios agudos. En el 76,3% de los pacientes en tratamiento crónico con IBPs, no se habían realizado controles analíticos de magnesio, y en un 32,9% de los pacientes no se habían determinado niveles de vitamina B12.

Discusión: En nuestra investigación, hemos observado un alto porcentaje de prescripciones crónicas, resultados que son similares a los de otros estudios hospitalarios en España. El elevado porcentaje de prescripciones inadecuadas coincide con hallazgos en estudios nacionales y europeos previos. En lo que respecta a los posibles efectos adversos, hemos observado que, al compararlos con controles históricos obtenidos de la literatura, parece haber un aumento del riesgo de neumonía y riesgo cardiovascular asociado al tratamiento crónico con IBPs. No obstante, se requieren más estudios ya que en ocasiones

las poblaciones de los diversos estudios no son comparables. En cuanto a los controles analíticos, es importante destacar la necesidad de determinaciones adicionales de magnesio sérico y vitamina B12 en pacientes tratados con IBPs crónicamente, ya que hemos observado un control deficiente en nuestra muestra.

Conclusiones: Existe un alto porcentaje de prescripciones crónicas inadecuadas, sin una clara indicación, de IBPs en nuestro estudio. Además, el control de posibles efectos adversos, especialmente analíticos, es deficiente. Comparando nuestros resultados con controles históricos, puede apreciarse un posible aumento de riesgo de neumonía y riesgo cardiovascular en pacientes tratados crónicamente con IBPs

Palabras clave: Inhibidores de la Bomba de Protones; Prescripción Inadecuada; efectos adversos; Murcia

Abstract:

Introduction: Currently, Proton Pump Inhibitors (PPIs) are one of the most widely consumed drugs, accounting for 7.1% of the medications sold in our country. However, these drugs are not without risks, and current literature includes studies indicating that often patients who consume them do not have a clear indication for their use. One of the major issues is the trivialization of the term "gastroprotection," where these drugs are sometimes used without the presence of other medications that could harm the gastric mucosa. The indications for administering PPIs are pathologies related to gastric secretion and the prevention of gastropathies in patients taking gastrolesive medications who are at risk. These indications generally involve treatments lasting less than 12 weeks; in cases with chronic indication, a risk-benefit analysis should be performed.

There are adverse effects associated with chronic PPI consumption. At the digestive level, there is a risk of Clostridium infection and the malabsorption of essential nutrients such as calcium, vitamin B12, and magnesium. Additionally, it is also associated with an increased risk of osteoporotic fractures and acute and chronic renal failure. Although more scientific evidence is still needed, some studies link chronic PPI use to a higher risk of community-acquired pneumonia, cognitive impairment, and cardiovascular risk.

Furthermore, these drugs have pharmacological interactions with other medications, which is particularly relevant in the population over 65 years old, who are often on multiple drug treatments.

Objectives: The main objective of the study is to analyze the use of PPIs in the healthcare area of Morales Meseguer Hospital, to understand the

sociodemographic characteristics of the patients, and to evaluate the controls conducted to detect possible adverse effects.

Materials and Methods: This is a descriptive, cross-sectional, observational, and retrospective study in which the medical records of a total of 244 patients over 65 years old who attended the Morales Meseguer Hospital emergency department and had an active PPI prescription in their electronic prescription were analyzed.

Results: 89.8% of patients had a chronic prescription for PPIs. Omeprazole was the most commonly prescribed PPI. The most common indication, both in acute and chronic prescriptions, was dyspepsia. Half of the chronic prescriptions had no clear justification, and in 30% of patients with chronic prescriptions, PPIs administration was discontinued. A 24.7% incidence of community-acquired pneumonia was observed, 22.8% had been diagnosed with Chronic Kidney Disease (CKD), and 11.9% had experienced an acute coronary event. In 76.3% of patients with chronic PPI treatment, no analytical measurements of magnesium had been performed, and in 32.9% of patients, vitamin B12 analysis had not been carried out.

Discussion: In our research, we have observed a high percentage of chronic prescriptions, and our results are consistent with the data analyzed in other hospital studies in Spain. The high percentage of inappropriate prescriptions coincides with findings in previous national and European analyses. Regarding adverse effects, we have noticed that, when comparing them with the historical controls mentioned in the current literature, there seems to be an increased risk of pneumonia and cardiovascular risk in patients treated with chronic PPIs. However, more studies are needed, as sometimes the populations in different studies are not comparable. Concerning analytical controls, it is essential to highlight the need for additional measurements of

serum magnesium and vitamin B12 in patients treated with PPIs chronically, as we have observed poor control in our sample.

Conclusions: There is a high percentage of inappropriate chronic prescriptions of PPIs in our study, i.e., without a clear indication. On the other hand, the control of adverse effects, especially analytical controls, is deficient. Additionally, when compared with historical controls, a possible increase in the risk of pneumonia and cardiovascular risk in patients treated chronically with PPIs can be appreciated.

Keywords: Proton Pump Inhibitors; Inappropriate Prescription; Adverse Effects; Murcia.

Índice General

Agradecimientos.....	0
Resumen.....	1
Abstract.....	4
Índice General.....	7
Índice de tablas.....	10
Índice de Figuras.....	12
Abreviaturas.....	13
Justificación.....	16
Introducción.....	18
1. Concepto e Historia de los IBPs:	18
2. Consumo	19
3. Clasificación.....	20
4. Características Farmacocinéticas	21
5. Farmacodinámica.	24
6. Indicaciones de IBPs.	26
7. RAMs propias de IBPs.....	30
7.1. Digestivos	30
7.2. Fracturas y fragilidad.....	33
7.3. Renal	35
7.4. Respiratorias	36
7.5. Neurológicos.....	37
7.6. Riesgo Cardiovascular.	37
7.7. Otras posibles RAMs.....	38
7.8. Interacciones farmacológicas.....	39

8. Deprescripción.....	40
9. Inadecuada prescripción en Ancianos.....	43
9.1. Factores Condicionantes.....	43
9.2 RAMs en el Anciano:.....	46
9.3 Criterios de Beers.....	47
10. IBPs y Criterios de Beers.....	48
Objetivos.....	51
Material y método.....	53
1. Diseño del estudio y Población.....	53
2. Instrumento.....	54
3. Estadística.....	58
4. Revisión Bibliográfica.....	59
Aspectos éticos.....	62
Resultados.....	64
1. Datos socio-demográficos.....	64
2. Prescripción de IBPs.....	66
3. Prescripción crónica de IBPs.....	68
4. Prescripción aguda de IBPs.....	68
5. Indicaciones de IBPs.....	69
6. Nivel asistencial.....	72
7. Calidad de la prescripción.....	73
8. Posibles reacciones adversas asociadas a la prescripción de IBPs.....	75
8.1 Infecciones.....	75
8.2 Metabolismo óseo.....	77
8.3 Riesgo cardiovascular:.....	79
8.4 Otras posibles RAMs Recogidas.....	80
9 Alteraciones analíticas.....	81

9.1. Calcio.....	81
9.1.1 Relación tratamiento IBPs/calciemia/osteoporosis	83
9.1.2 Relación tratamiento IBPs/calciemia/fracturas:	83
9.2 Magnesio	84
9.3 Vitamina B12.....	86
9.3.1 Relación tratamiento IBPs/déficit vit B12/Demencia:	88
9.4 Hierro sérico.....	89
10 Análisis bibliográfico	94
Discusión.....	102
Datos sociodemográficos:	102
Prescripción de IBPs:	103
Posibles efectos adversos:	109
Uso racional de IBPs y deprescripción:.....	120
<i>Esquema 1: Propuesta protocolo de deprescripción de IBPs*</i>	125
Seguimiento del paciente tratado con IBPs.	126
Gasto en IBPs	128
Futuros Proyectos	130
Limitaciones.....	132
Conclusiones.....	134
Anexos.....	137
Bibliografía.....	139

Índice de tablas.

Tabla 1: Farmacocinética de los IBPs usados en España.....	22
Tabla 2: Fenotipo de metabolización de IBPs en función de la variabilidad de CYP2C9.....	23
Tabla 3: Dosis de IBPS.....	26
Tabla 4: Ubicación de centro de salud prescriptor.....	66
Tabla 5: Relación entre prescripción de IBPs y ubicación de centro de salud.....	67
Tabla 6: Nivel asistencial y duración de las prescripciones de IBPs.....	67
Tabla 7: Características de los tratamientos crónicos de IBPs.....	68
Tabla 8: Características de los tratamientos agudos con IBPs.....	69
Tabla 9: Relación entre el tipo de prescripción y las diferentes indicaciones.....	71
Tabla 10: Prescripciones de IBPs en función del nivel asistencial.....	72
Tabla 11: Realización de deprescripción en los casos en los que estaba indicado.....	74
Tabla 12: Relación entre duración del tratamiento e idoneidad de la prescripción.....	74
Tabla 13: Descripción de las reacciones adversas infecciosas.....	76
Tabla 14: Relación entre tipo de IBP y casos de neumonía adquirida en la comunidad.....	77
Tabla 15: Alteraciones densitometrías.....	78
Tabla 16: Relación entre tratamiento crónico con IBPs y diagnóstico densitométrico de Osteoporosis por densitometría.....	78
Tabla 17: Fracturas en pacientes tratados con IBPs.....	78
Tabla 18: Evento coronario agudo tras tratamiento con IBPs crónicos.....	80
Tabla 19: Relación entre género y evento coronario agudo.....	80
Tabla 20: Niveles de Ca ²⁺ y otras posibles causas de hipocalcemia.....	82
Tabla 21: Relación entre niveles de Ca y osteoporosis.....	83
Tabla 22: Relación entre niveles de calcio y fracturas.....	84
Tabla 23: Niveles de Mg y otras posibles causas de hipomagnesemia.....	85

Tabla 24: Niveles de vitamina B12 en tratamientos crónicos.....	.86
Tabla 25: Niveles de vitamina B12 y otras posibles causas de hipovitaminosis B12...	88
Tabla 26: Niveles de vitamina B12 y deterioro cognitivo.....	.89
Tabla 27: Control Hierro en tratamientos crónicos.....	89
Tabla 28: Niveles de hierro y otras posibles causas de ferropenia.....	90
Tabla 29: Relación entre tratamiento crónico con IBPs y resultados analíticos.....	.92
Tabla 30: Búsqueda bibliográfica sobre prescripción IBPs.....	.94
Tabla 31: Búsqueda bibliográfica de controles históricos de patologías similares a las recogidas en nuestro estudio.....	.97

Índice de Figuras.

Figura 1: Pyridyl-2-thioacetamide monohydrochloride ⁹	21
Figura 2: Regulación de secreción gástrica y Mecanismo de Acción de IBPs.....	25
Figura 3: IBPs y Estructura ósea.....	34
Figura 4: Algoritmo Deprescripción canadiense traducido al español.....	41
Figura 5: Algoritmo Deprescripción australiano traducido al español.....	42
Figura 6: Representación de las edades de los pacientes de la muestra.....	64
Figura 7: Distribución de las edades de los pacientes de la muestra.....	65
Figura 8: Representación del sexo de los pacientes de la muestra.....	65
Figura 9: Indicaciones de prescripción crónica.....	70
Figura 10: Indicaciones de prescripción aguda.....	70
Figura 11: Idoneidad de las prescripciones crónicas.....	73
Figura 12: Relacion osteoporosis y fracturas.....	79
Figura 13: Otras posibles RAMs detectadas en los pacientes tratados con IBPs.....	81
Figura 14: Niveles de calcio en sangre.....	82
Figura 15: Causas de posible alteración de los niveles de magnesio.....	85
Figura 16: Causas de alteración de los niveles de Vitamina B12.....	87
Figura 17: Posibles causas de alteración de los niveles de hierro.....	90

Abreviaturas

IBPs: Inhibidores de la Bomba de Protones.

RAM: reacciones adversas a un medicamento.

HCl: ácido clorhídrico.

AINES: Antinflamatorios no esteroideos.

anti-H2: antagonistas de los receptores H2.

ATPasa H/K: enzima ATPasa de Hidrógeno y Potasio.

HDA: hemorragia digestiva alta.

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

IV: vía intravenosa.

Tmax: Tiempo pico o Tiempo máximo.

Miligramos: mg

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

AAS: ácido acetilsalicílico.

GI: Gastrointestinal.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

H. Pylori: Helicobacter Pylori

FDA: U.S. Food and Drugs

Magnesio: Mg

Ca: Calcio

H+: Hidrogeniones

CgA: Cromogranina A

V-ATPasa: ATPasa lisosomal

MFyC: médicos de familia y comunitaria.

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético de sodio.

PTH: paratohormona.

PTHrp: péptido relacionado con la paratohormona

NIA: nefritis intersticial aguda

ERC: enfermedad renal crónica

IRA: insuficiencia renal aguda.

FDARS: FDA adverse Event Reporting System

DDAH: dimetilarginina dimetilaminohidrolasa

ADMA: dimetilarginina

NO: óxido nítrico

PPI: prescripción potencialmente inadecuada.

MPI: medicamento potencialmente inapropiado

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

RCV: riesgo cardiovascular

SMS: Servicio Murciano de Salud

Ap: antecedentes personales.

DHD: Dosis por Habitante y Día

JUSTIFICACIÓN

Justificación

Los Inhibidores de Bomba de Protones (IBPs) constituyen uno de los grupos de fármacos más consumidos en nuestro país y su consumo sigue creciendo, aunque no siempre dicho consumo se realiza de forma correcta. De hecho, en diversos estudios se ha constatado que las prescripciones de estos fármacos no son las indicadas en las guías terapéuticas y fichas técnicas.

Aunque los IBPs son fármacos seguros, no están exentos de riesgos ya que producen diversas Reacciones Adversas a medicamentos (RAM) e interacciones. Por ello se debe evaluar detalladamente cada caso, realizando un balance riesgo-beneficio para determinar cuando están indicados y cuando no lo están, antes de proceder a su prescripción.

La población mayor de 65 años presenta cambios fisiológicos debido al envejecimiento que incrementan el riesgo de RAMs y sobredosificación relativa de fármacos, por lo que se debe tener especial cuidado en sus prescripciones. Además, en esta población es común la polifarmacia, con los riesgos que ésta supone.

Existen diversas guías y protocolos para disminuir prescripciones inadecuadas en ancianos, entre ellos destacan los “Criterios de Beers”, en los que se hace mención a los IBPs. Estos criterios indican que debemos evitar su uso continuado durante más de 8 semanas, con excepción de pacientes en elevado riesgo de sangrado, esofagitis erosiva, diagnóstico de esófago de Barret, patología hipersecretora o fallo en el intento de retirada de tratamiento con IBPs.

Por todo esto es importante analizar y estudiar cómo se realiza la prescripción de los IBPs en la población mayor de 65 años en nuestro entorno para poder corregir y realizar proyectos de mejora si fuese necesario.

Introducción

Introducción:

1. Concepto e Historia de los IBPs:

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) surgieron a finales del siglo XX y su introducción supuso una revolución en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gástrica y del reflujo gastroesofágico que, hasta entonces, se venía realizando¹.

En 1823 se descubrió la presencia del ácido clorhídrico (ClH) en el jugo gástrico y se asimiló al “enemigo” y responsable en gran medida de la enfermedad gastrointestinal. Posteriormente, en 1910, se postuló que las úlceras gástricas y duodenales eran consecuencia de la “lucha” entre el HCl y la resistencia de la mucosa gastroduodenal².

El tratamiento de la enfermedad ulcerosa, al inicio del siglo XX, consistía fundamentalmente en la toma de alimentos alcalinos (leche, huevos y puré), pues se creía que la acidez gástrica se reduciría con la toma de alimentos neutralizantes del ácido, como grasas y leche. Además, se recomendaba reducir la ingesta de alimentos estimulantes de la secreción ácida, especialmente los ricos en proteínas^{1,2}. Otras medidas recomendadas eran reducir la ingesta de alimentos para evitar la distensión antral, evitar secretagogos, como jugos de carne o café² y administrar bicarbonato de sodio que, aunque, mejoraban la sintomatología de los pacientes no disminuían las complicaciones de la enfermedad ulcerosa¹. A mediados del siglo xx se comenzó a utilizar los antagonistas muscarínicos, cuyo primer fármaco relativamente selectivo de estos receptores a nivel gástrico fue pirenzepina que inhibe parcialmente la secreción ácida. El problema de estos antimuscarínicos es su poca eficacia y sus numerosas RAMs al bloquear también receptores muscarínicos distribuidos por todo el organismo^{1,2}.

Posteriormente se introdujeron las prostaglandinas de tipo E (misoprostol y enprostil), que protegen estómago y duodeno de la agresión producida por el HCl, sales biliares, hipoperfusión o AINEs, incluyendo el ácido acetilsalicílico. Los inconvenientes de estas prostaglandinas son su corta vida media y sus RAMs ^{1,2}. Una mejora sustancial se consiguió con la aparición de los antagonistas de receptores de histamina H₂ (anti-H₂), cuyo primer fármaco comercializado fue cimetidina en 1976 y posteriormente aparecieron ranitidina y famotidina. Estos fármacos bloquean receptores de histamina y consiguen un control eficaz de la producción de ácido clorhídrico, pero no logran la cicatrización completa de las lesiones ya producidas ^{1,2}.

Más recientemente se conoció que el principal mecanismo responsable de la secreción de HCl es la enzima ATPasa de Hidrógeno y Potasio (ATPasa H/K), también denominada Bomba de Protones y se comenzó a trabajar en la síntesis de moléculas que bloqueasen dicha enzima, surgiendo así los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs)^{1,2}. Estos fármacos poseen una mayor eficacia clínica que los anti-H₂ a los que, en gran medida han desplazado y, en consecuencia, existe gran interés en el desarrollo de nuevos fármacos de este grupo¹⁻³.

2. Consumo

IBPs es uno de los grupos de fármacos más consumidos actualmente. De hecho, los últimos datos de nuestro Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social nos muestran que están a la cabeza en el consumo nacional de fármacos y suponen el 7.1% de todos los medicamentos vendidos en España ⁴.

Aunque los IBPs son fármacos seguros, no están exentos de riesgos y diversos estudios han evidenciado que la prescripción de estos fármacos no siempre es

la indicada ya que muchos de los pacientes que los consumen no presentan una indicación clara para ello debido, en gran medida, a la banalización del término gastroprotección^{4,5}. En muchas ocasiones, la inadecuada prescripción de IBPs surge de la administración de estos fármacos a pacientes hospitalizados, que posteriormente es mantenida por los médicos de medicina de familia. En otras ocasiones, los pacientes ya ingresan al hospital con este tratamiento y, a pesar de su inadecuada indicación no son retirados^{4,6,7}. Otro escenario habitual es el mantenimiento de su prescripción de forma continuada sin realizar una reevaluación de la patología y situación del paciente⁸. Todo esto genera un riesgo sanitario y un elevado consumo de recursos. Es importante, por tanto, que a los profesionales se les facilite una formación continuada basada en la evidencia científica, unificando criterios para, con ello, reducir prescripciones inadecuadas de estos fármacos⁴.

3. Clasificación

Los IBPs se sintetizaron a partir del compuesto piridin-2-tioacetamida (*Figura 1*), que se investigaba para estudiar su posible efecto antivírico, y al modificar su molécula surgió el timoprazol que es el primer IBP conocido³. Posteriormente, se sintetizó el omeprazol que tiene mayor afinidad por la bomba de protones y menor incidencia de reacciones adversas. Este fue el primer IBP comercializado en 1989^{2,3}. El siguiente IBP en comercializarse fue lansoprazol en 1995 y a continuación surgieron rabeprazol en 1999, pantoprazol en 2000, un año después, en 2001, el esomeprazol y, por último, en 2009, el dexlansoprazol^{2,3}.

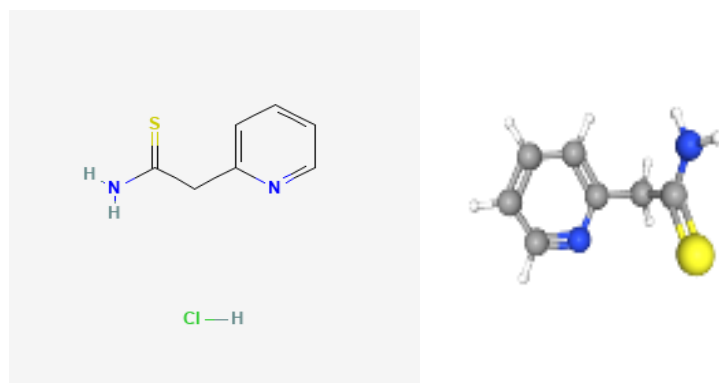


Figura 1: *Pyridyl-2-thioacetamide monohydrochloride* ⁹

Actualmente, en España se financian cinco de los seis IBPs sintetizados: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol y rabeprazol, pero no dexlansoprazol que si está comercializado en USA ^{1,4,10} .

4. Características Farmacocinéticas

Los IBPs se administran por vía oral y tres de ellos (omeprazol, pantoprazol y esomeprazol), también están disponibles para su administración intravenosa ^{1,4}. Sus estructuras químicas y mecanismo de acción son similares, pero existen diferencias entre sus características farmacocinéticas (*Tabla 1*).

Tabla 1: Farmacocinética de los IBPs usados en España.

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Vía administración	Oral IV	Oral IV	Oral	Oral IV	Oral
Biodisponibilidad Oral	1dosis= 45% Repetidas= 60%	Una dosis=50- 64% Repetidas=68- 89%	80-90%	77%	52%
Cmax	1-3h	1-2h	1.5-2h	2-2.5h	2-5h
Vida media	0.5-3h	1.2-2.5h	1-2h	1h	1-2h
Excreción	Renal Biliar	Renal Biliar	Renal Biliar	Renal Biliar	Renal Biliar
Unión Proteínas Plasmáticas	97%	97%	97%	98%	97%
Metabolismo	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4

Los IBPs se administran en preparados con cubierta entérica que los protege de la degradación por el medio ácido del estómago y su absorción se produce en el intestino delgado¹¹⁻¹⁴.

Los IBPs son metabolizados en el hígado por en citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP2C19 y también, aunque en menor cuantía por CYP3A4^{1,11-15}. La variabilidad genética en el CYP2C19 es uno de los factores que más condicionan las diferencias farmacocinéticas entre los individuos que consumen IBPs¹⁶. En base a ello se pueden establecer distintos fenotipos, dependiendo de la actividad metabolizadora de cada uno de ellos.
(Tabla 2)

Tabla 2: Fenotipo de metabolización de IBPs en función de la variabilidad de CYP2C9

Fenotipo	Alelos
Ultrarrápido	2 alelos función aumentada
Rápido	1 alelo normal + 1 alelo función aumentada
Normal	2 alelos función normal
Intermedio	1 alelo normal + 1 no funcionante
Lento	2 alelos no funcionante

En la población europea el más habitual (42%), es el fenotipo metabolizador normal, seguido del intermedio y del rápido, 27% cada uno de ellos, mientras que el ultrarrápido sólo supone un 5% y el lento un 3%¹⁶.

Aproximadamente el 80% de los metabolitos de los IBPs se excretan por vía renal y el resto lo hacen por vía biliar¹¹⁻¹⁵.

5. Farmacodinámica.

La producción de ácido gástrico es estimulada por acetilcolina, gastrina e histamina^{1,2}, que, mediante sus receptores, asociados a proteína G, en la membrana basocelular de la célula parietal gástrica activan la enzima ATPasa H/K (*Figura 2*)^{1,11-13,17}. Los IBPs se unen directa e irreversiblemente a dicha enzima, mediante enlaces disulfuro¹⁸, inhibiéndola y reduciendo así la acidez gástrica, tanto basal como estimulada por la ingesta¹. Esta unión covalente permite que, a pesar de que los IBPs tienen una $t_{1/2}$ plasmático corto, su efecto sea duradero y se mantenga hasta que se sinteticen nuevas moléculas ATPasa H/K, cuya velocidad de regeneración es aproximadamente de un 20% cada 24 horas^{18,19}.

Los IBPs aumentan la secreción de gastrina, llegando incluso a duplicar sus niveles en la mayoría de pacientes en tratamiento crónico con estos fármacos y también incrementan en algunos pacientes las células enterocromafines en el estómago y los niveles de cromogranina A^{11-15,20}.

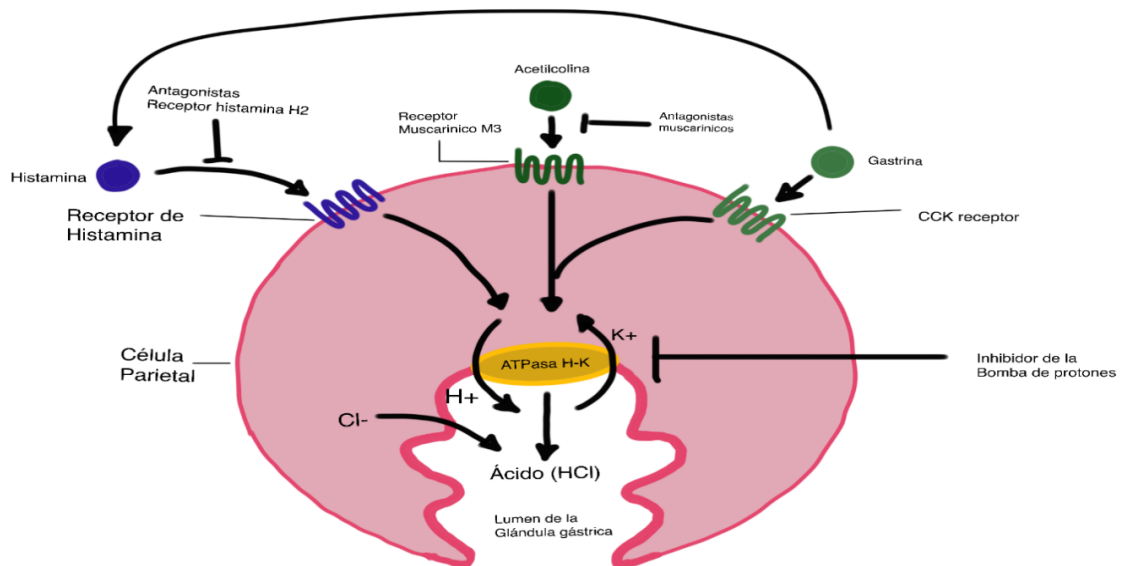


Figura 2: Regulación de secreción gástrica y Mecanismo de Acción de IBPs

La célula parietal en reposo presenta abundantes vesículas secretoras que contienen H⁺ y K⁺, estas vesículas se fusionan con la estimulación de la célula formando canalículos que drenan su contenido a la luz. La membrana secretora que cubre estas estructuras contiene la denominada bomba de protones (ATPasa H⁺/K⁺).

Con la estimulación de la célula parietal se produce la activación de esta bomba de protones permitiendo el intercambio iónico de H⁺ y K⁺. En esta estimulación la gastrina es un importante regulador endocrino. La gastrina es liberada por las células G en respuesta a la llegada del alimento, especialmente proteínas, y estimula la célula parietal a través de la liberación de histamina y activación de receptores de colecistoquinina (CCK 2). También la liberación de acetilcolina, activada por la ingesta de proteínas, estimula las células parietales, células G y células enterocromafines e inhibe la secreción de somatoestatina.

La histamina, secretada por las células enterocromafines ubicadas en la proximidad de las células parietales, es el principal estímulo paracrino de secreción de ácido gástrico. La gastrina es primordial para la liberación de histamina y ésta, a su vez, es el principal activador de liberación de ClH, mediante receptores H₂.

La ATPasa gástrica realiza un intercambio iónico, liberando hidrogeniones que se unirán al cloro, formando el ClH. Los IBPs se unen covalentemente a la ATPasa evitando así la salida de hidrogeniones y, consecuentemente, evitando con ello la formación de ácido clorhídrico²¹.

6. Indicaciones de IBPs.

La administración de IBPs está indicada en patologías relacionadas con secreción gástrica y prevención de gastropatías por fármacos, pero incluso en estos casos hay que realizar un análisis beneficio-riesgo antes de establecer una prescripción crónica^{10,22}. Se ha constatado que dosis equivalentes de IBPs producen similares efectos en cuanto a eficacia y seguridad. Por esto, el hecho de que omeprazol sea el IBPs de menor coste económico y del que se tenga más experiencia de uso, lo convierten en el IBP de elección^{3,4,10}.

Las dosis de los diferentes IBPs varían en función de la indicación para la que se administran y se clasifican en alta, estándar y baja (*Tabla 3*)²³.

Tabla 3: Dosis de IBPS.

IBPs	Dosis alta	Dosis estándar	Dosis baja
Omeprazol	40mg	20mg	10mg
Pantoprazol	80mg	40mg	20mg
Lansoprazol	60mg	30mg	15mg
Esomeprazol	40mg	20mg	10mg
Rabeprazol	-	20mg	10mg

Las Indicaciones para la prescripción de IBPs que figuran en las fichas técnicas de estos fármacos¹¹⁻¹⁵, son:

- En pacientes con úlceras gástricas o duodenales se recomienda iniciar el tratamiento con dosis estándar de IBPs una vez al día ya que, habitualmente, así se consigue que cicatricen en unas 2 semanas. En casos refractarios se indica administrar la dosis máxima que suele producir la cicatrización al cabo de 4 semanas y si no hay respuesta se recomienda continuar esta dosis durante ocho semanas. Para prevenir

ambas úlceras está indicada la administración de dosis mínimas en una toma diaria, pero la prevención de úlcera gástrica solo está indicada en la toma de AINEs, y, en caso de paciente de riesgo (mayores de 60 años, con antecedentes de úlcera gástrica y/o antecedente de hemorragia digestiva alta).

- Para la erradicación de *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), se recomienda administrar 2 tomas al día de IBPs a dosis estándar (1 comprimido cada 12 horas), asociada a antibioterapia.
- En caso de esofagitis por reflujo gastroesofágico (ERGE), se debe administrar una dosis estándar de IBP cada 24 horas, hasta lograr la cicatrización que, se estima, ocurre a las 4 semanas. En casos refractarios se debe duplicar la dosis y la cicatrización suele ocurrir al cabo de 8 semanas.
- El tratamiento de Zollinger-Ellison requiere dosis mayores de IBPs, pero se indica valorar individualmente cada caso.

Estas indicaciones figuran en las fichas técnicas de los diferentes IBPs, pero en las guías terapéuticas y estudios no incluidos en guías terapéuticas^{22,24-28} encontramos otras pautas terapéuticas e incluso indicaciones no incluidas en las mencionadas fichas. Por ejemplo, para el tratamiento de esofagitis por ERGE, se establecen diferencias en función del tipo de lesión detectado en el estudio esofágico realizado. En lesiones leves o moderadas se indican dosis estándar durante 4 semanas (por ejemplo, omeprazol 20 mg una vez al día), pero si la lesión es grave se recomienda prescribir dosis más elevadas durante 8 semanas. Al desaparecer los síntomas se indica reducir la dosis e incluso retirar el IBP, dejando el tratamiento a demanda^{3,22,24,25,28}. En casos muy leves, se desaconseja utilizar IBPs y se recomiendan otros fármacos, como alginato, antiácidos o protectores de la mucosa (ácido hialurónico o sulfato de condroitina)^{3,26}. Por contra, en casos graves como esófago de Barrett se

recomienda tratamiento crónico de IBPs a dosis estandar, ya que parece reducir el riesgo de displasia²⁷.

También existen discrepancias entre recomendaciones indicadas en las fichas técnicas y guías terapéuticas sobre indicaciones y dosificación de IBPs. Para la erradicación de *Helicobacter Pilory*, las guías terapéuticas de las sociedades de gastroenterología en Andalucía y Cataluña indican un tratamiento con dosis alta de omeprazol (40 mg cada 12 horas durante 14 días), asociado a antibioterapia. Sin embargo, en las fichas técnicas se recomienda una dosis estandar de omeprazol^{29,30}. En estos casos se debe evitar la prescripción prolongada de IBPs en pacientes, comprobando la erradicación del *H. Pylori* ya que puede favorecer el desarrollo de gastritis atrófica y, en estudios experimentales se ha observado que puede favorecer el desarrollo de carcinoma gástrico³.

Existen indicaciones, no incluidas en la ficha técnica que se recogen en diferentes guías de gastroenterología o revisiones bibliográficas^{22,25,31}. Destaca, en este sentido, la dispepsia sin patología estructural ni otros factores de riesgo y test de aliento para *H. pylori* negativo, en que se recomienda tratamiento con IBPs a dosis estandar (omeprazol 20 mg), durante 4 semanas y posteriormente limitarlo a la aparición de nuevos episodios sintomáticos^{1,4}. Otra de las indicaciones de IBPs no incluidas en la ficha técnica es insuficiencia pancreática exocrina que no responda al tratamiento de enzimas pancreáticas. Esta indicación se ha establecido en base a que IBPs aumentan el pH gástrico y secundariamente disminuyen la degradación de las enzimas pancreáticas, como lipasa, administradas vía oral^{1,28}.

La gastroprotección con IBPs a pacientes tratados con AINEs se recomienda en base a las indicaciones, reflejadas en la ficha técnica, pero nunca de forma sistemática. Sus objetivos no son aliviar los síntomas dispépticos de AINEs ni

evitar las lesiones leves endoscópicas, sino evitar complicaciones graves como úlceras gástricas o HDA. Los factores de riesgo para iniciar tratamiento con IBPs que debemos valorar son edad (mayor de 60-65 años), antecedentes personales de úlcera gastroduodenal o complicaciones de éstas (perforaciones gástricas, hemorragia digestiva alta y estenosis pilórica), tratamiento con dosis elevadas de AINEs durante un tiempo prolongado, terapia concomitante con otros fármacos gastrolesivos como ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes, corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y tratamiento con quimioterapia o radioterapia y fármacos con riesgo de complicaciones como los anticoagulantes orales^{32,33}. Si el paciente al que se le administren AINEs presenta uno o dos de estos factores de riesgo se debe hacer gastroprotección y si presenta más de 2 factores de riesgo se debe reconsiderar la necesidad de tratamiento con AINEs ya que la gastroprotección reduce el riesgo de complicaciones, pero no lo elimina^{10,22,25,28,32-34}. En pacientes en tratamiento crónico con corticoides, algunas guías aconsejan gastroprotección en caso de toma concomitante de otros fármacos gastrolesivos, como AAS^{10,35}. En ningún caso se valora la protección por polimedición no gastrolesiva^{10,22,28}.

La gastroprotección como profilaxis de úlceras por estrés solo está indicada en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos que presenten algún factor de riesgo, como antecedente de úlcera péptica, fracaso renal, coagulopatía, shock/sepsis grave, ventilación mecánica, traumatismo craneoencefálico, neurocirugía o quemadura^{22,28,34}. Una vez superada la fase aguda debe suspenderse la administración de IBPs ya que es un error común que la prescripción de IBPs como profilaxis de úlceras de estrés a pacientes hospitalizados no se interrumpa tras el alta hospitalaria, ni por su médico de atención primaria⁷.

7. RAMs propias de IBPs.

Los IBPs pueden producir RAMs e interacciones con otros fármacos que se administren simultáneamente, por lo que su prescripción debe establecerse en función del balance riesgo-beneficio. Incluso en diferentes fichas técnicas se indica que a pacientes en tratamiento con IBPs durante más de un año se debe realizar controles estrechos¹¹⁻¹⁵ para detectar y prevenir posibles RAMs de estos fármacos como las que a continuación se describen.

7.1. Digestivos

Las RAMs más frecuentemente notificadas, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, náuseas y flatulencias¹¹⁻¹³, son relativamente leves, pero el consumo de IBPs puede también facilitar el desarrollo de infecciones de tracto gastrointestinal y reducir la absorción de nutrientes

7.1.1 Infecciones del tracto gastrointestinal: El tratamiento con IBPs se ha asociado a proliferación de especies patógenas como *Compylobacter* o *Clostridium*, esta última es particularmente grave por la elevada morbi/mortalidad que produce³⁶⁻³⁸. Este efecto se atribuye a la reducida secreción de ácido gástrico que es una barrera fisiológica antimicrobiana y por lo tanto, su inhibición favorece un aumento de infecciones³⁴. Por ello se debe ser especialmente cauto a la hora de prescribir IBPs a pacientes en riesgo de infección por *Clostridium*, como personas mayores y pacientes hospitalizados o en tratamiento con antibióticos. La FDA aconseja descartar la posible infección por *Clostridium* en pacientes con diarrea crónica tratados con IBPs^{2,3,11-13,34}. Otra posible causa de diarrea crónica en pacientes tratados con IBPs es la colitis microscópica, cuya etiopatogenia no está completamente aclarada, aunque se postula, como posible causa, una activación del sistema inmune de la mucosa colónica frente a diversos

antígenos lumbinales como alimentos, suplementos dietéticos y fármacos, entre los que destacan AINES, IBPs (sobre todo lansoprazol) e ISRS^{2,39}.

Aunque la relación causa-efecto no se ha establecido definitivamente, la alteración de la flora y sobrecrecimiento bacteriano, resultante del tratamiento con IBPs, se ha relacionado con un aumento del riesgo de peritonitis bacteriana y de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática^{2,24,36,40}. También se ha relacionado el tratamiento prolongado con IBPs con un mayor riesgo de carcinoma gástrico⁴ y pancreático, aunque se requieren más estudios para establecer esta relación⁴¹⁻⁴³.

7.1.2 Malabsorción de nutrientes: La toma continuada de IBPs se ha asociado a malabsorción de diversos nutrientes, sobretodo calcio y vitamina B12, debido a que el pH ácido facilita la absorción de estos elementos y, por tanto, ésta disminuye al reducirse la acidez gástrica por la acción de los IBPs^{3,11-15}. No se conoce el tiempo que debe durar el tratamiento con IBPs para que se afecte la absorción de estos nutrientes. Algunos estudios lo establecen en más de dos años, en el caso de la vitamina B12, pero no existe suficiente evidencia científica para demostrar esta relación. Por tanto, no se puede recomendar de manera generalizada un cribado de niveles de vitamina B12 en todos los pacientes tratados con IBPs durante este periodo de tiempo. Sin embargo, es aconsejable realizarlo en pacientes con factores de riesgo, como edad avanzada, antecedentes de cirugía gástrica o duodenal, enfermedad de Crohn, anemia perniciosa, desnutrición o dietas vegetarianas estrictas^{2,4,34}.

La absorción de magnesio también puede reducirse en tratamientos prolongados con IBPs. No se conoce el mecanismo responsable de la misma, pero se postula que la concentración de H⁺ puede afectar al receptor de Melastatina 6 y 7, involucrado en la absorción de magnesio³⁴. Esta hipomagnesemia puede afectar a procesos metabólicos como síntesis proteica

o diversas reacciones enzimáticas en las que participa este ion⁴⁴. Debido a ello diversos organismos gubernamentales como la “U.S.A-FDA”, la AEMPS y la “Australian medicines safety update of therapy goods administration”, aconsejan realizar controles de niveles de magnesio al inicio del tratamiento y de manera periódica a los pacientes en tratamiento prolongado con IBPs³⁴. Las recomendaciones mencionadas se encuentran en diversas fichas técnicas y se refieren a la necesidad de una especial precaución en casos de toma conjunta de IBPs y otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hipomagnesemia, como diuréticos de asa y tiazídicos o fármacos nefrotóxicos que puedan aumentar la eliminación de magnesio a través de la orina, como aminoglucósidos, cisplatino o inhibidores de calcineurina⁴⁵. Estos riesgos son aún mayores en pacientes de edad avanzada, diagnosticados de Diabetes Mellitus, insuficiencia renal o en aquellos que presentan factores de riesgo cardiovascular^{11,34}. Se ha confirmado hipomagnesemia asociada al uso, incluso a corto plazo, de IBPs pero se correlaciona más con la duración del tratamiento y la edad del paciente. La clínica de esta hipomagnesemia puede variar desde asintomática, hasta un cuadro de vómitos, diarrea, e incluso tetania y convulsiones. Puede también producir alteraciones electrocardiográficas (prolongación del segmento QT), con el consiguiente riesgo de graves arritmias cardíacas que provoquen un fallo cardíaco. En la mayoría de los casos la administración de suplementos de magnesio y la retirada de IBPs es suficiente para revertir la situación^{3,11,12,34,44}.

7.2. Fracturas y fragilidad

La toma de IBPs se relaciona con riesgo de fracturas osteoporóticas y en diversos estudios se ha evidenciado un aumento de fracturas de cadera, vertebras y muñeca en pacientes tratados con IBPs, especialmente en tratamientos crónicos, de más de 1 año de duración y a dosis elevadas^{2,3,11-15}. En un metanálisis se objetivó un aumento de riesgo de fracturas en los sujetos tratados con IBPs, con diferentes “Odd-Ratios” según el tipo de fractura: 1,09 para fracturas de muñeca, 1.25 para fracturas de cadera y 1.5 para fracturas vertebrales. Este riesgo se incrementa un 10-40% en la población de edad avanzada o con otros factores de riesgo². Se postula que esta fragilidad se debe a un desbalance entre osteoblastos y osteoclastos que provoca un síndrome de bajo recambio óseo. Este síndrome se produce por diversas causas. Quizá la más importante es la disminución de absorción de las sales de Calcio provocada por los IBPs, generando así un balance de calcio negativo e hiperparatiroidismo secundario que conlleva una pérdida de masa ósea^{20,46}. Además, al elevarse el pH gástrico se reduce la liberación de somatostatina y aumenta la de gastrina que incrementa la liberación de Histamina y ésta, a su vez, activa las células osteoclasticas maduras, provocando así la resorción ósea⁴⁷. El equilibrio entre osteoclastos y osteoblastos puede ser afectado por hipomagnesemia al interferir con el metabolismo de vitamina D, ya que se requiere magnesio para promover la hidroxilación de metabolitos intermedios de vitamina D⁴⁸(Figura 3). Por todo ello el Grupo de Trabajo Español de Farmacovigilancia recomendó incluir en la ficha técnica el riesgo de osteopenia. Esta osteopenia parece que puede evidenciarse en la densitometría ósea, aunque los datos todavía no son concluyentes y se requieren nuevos estudios, por lo que no se recomienda la realización de densitometrías en personas ancianas tratadas con IBPs^{11,20,36,48,49}.

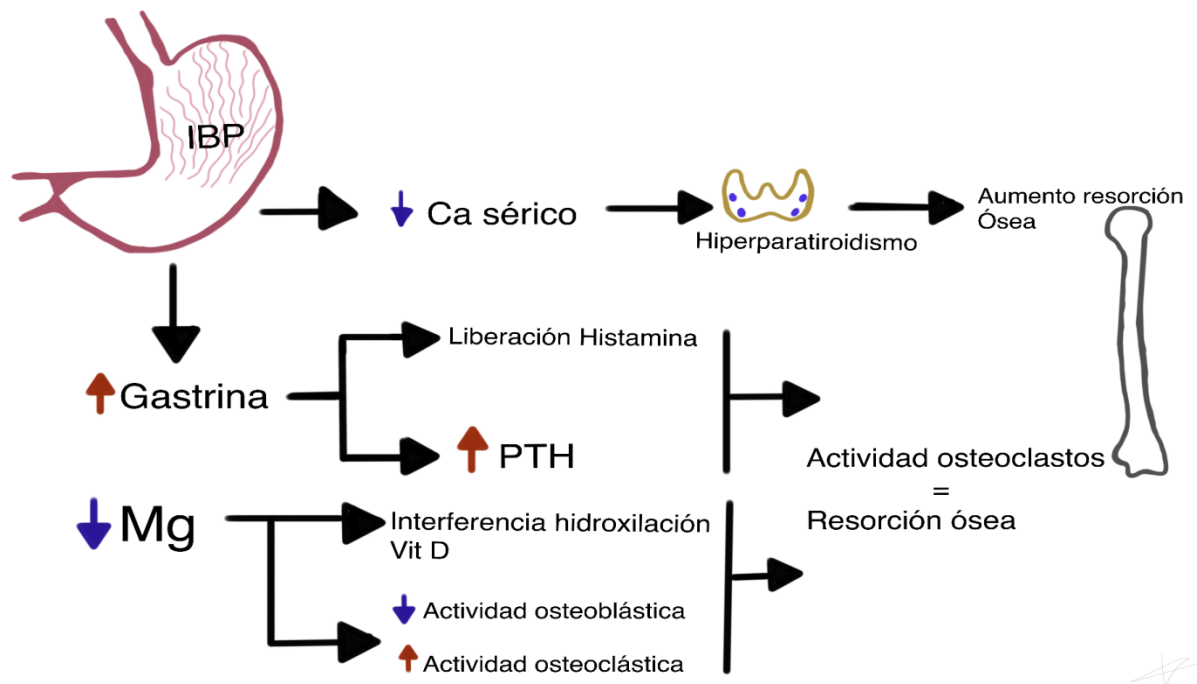


Figura 3: IBPs y Estructura ósea

Con la administración de IBP y el aumento del pH gástrico se produce una disminución de la absorción de Ca^{+2} , generándose un balance negativo, y, con ello se induce un hiperparatiroidismo secundario que aumenta la resorción ósea. La hipergastrinemia produce hiperplasia de células enterocromafines que generan un aumento de la histamina que estimula la diferenciación de los precursores de osteoclastos maduros. Además, la hipergastrinemia estimula la glándula paratiroides, provocando un aumento de su volumen y niveles de PTH. Todo ello provoca un aumento de resorción ósea. Algunos estudios indican que la gastrina también regula el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), con efectos clínicos similares a la PTH. Por último, en diversos estudios se ha comprobado que la hipomagnesemia provoca una disminución de la actividad osteoblástica junto a un aumento de la actividad osteoclástica. Esta situación parece estar relacionada con el aumento de la actividad de óxido nítrico, consecuencia de la hipomagnesemia. La hidroxilación de metabolitos intermedios de la vitamina D también requiere magnesio, por lo que la hipomagnesemia reduce su actividad enzimática^{47,48}.

7.3. Renal

El uso prolongado de IBPs se asocia a insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis intersticial aguda (NIA) que, en algunos casos, puede evolucionar a enfermedad renal crónica. Esta nefritis se debe a una respuesta inmunitaria idiosincrásica caracterizada por infiltrados celulares intersticiales difusos de eosinófilos y linfocitos con y sin tubulitis, que no afecta a glomérulos ni a la vascularización⁵⁰. La hipomagnesemia asociada a la toma de IBPs es una posible causa de ERC por estrés oxidativo, mayor riesgo de hipertensión arterial y rigidez arterial⁵¹. Esto es debido a que la hipomagnesemia mantenida genera disfunción de la bomba Na-K-ATPasa con depleción del K intracelular e incremento de niveles de sodio y calcio en las células miocárdicas y musculares lisas, incrementando la respuesta vasoconstrictora de la angiotensina II y catecolaminas y disminuyendo la liberación de óxido nítrico⁵¹. Además, la hipomagnesemia incrementa la resistencia a la insulina, al reducir la fosforilación de los receptores de insulina⁵¹. Todos estos factores contribuyen a alterar la función tubular y al deterioro de la función renal^{2,20,24,50-53}. El riesgo de ERC por NIA debe tenerse en cuenta cuando se prescriban IBPs, sobre todo a pacientes menores de 60 años, ya que en ellos es mayor debido a que la reacción de hipersensibilidad responsable es más frecuente en jóvenes. También se ha detectado mayor incidencia de NIA en pacientes que toman IBP por primera vez, a dosis elevadas y en pacientes ya afectados de otras nefropatías^{24,50}.

Aunque la información es limitada, se sospecha un aumento en el riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA), al combinar IBPs y AINEs. De hecho, un estudio realizado en Japón en 2020 demostró un incremento significativo en la incidencia de IRA en pacientes tratados con IBPs y AINEs en comparación con aquellos que solo tomaban IBPs. Además, los resultados de este estudio

también sugieren que el uso conjunto de IBPs y antibióticos cefalosporinas o fluoroquinolonas también podría aumentar el riesgo de IRA⁵⁴.

7.4. Respiratorias

Aunque no se recoge en la ficha técnica, varios estudios han evidenciado la asociación entre consumo de IBPs y riesgo de neumonía adquirida en la comunidad^{2,3}. La etiopatogenia de esta neumonía no ha sido establecida, pero la hipótesis más aceptada es la colonización pulmonar por la flora bacteriana gástrica, los cambios en la flora bacteriana orofaríngea y la microaspiración pulmonar. Todo ello debido a que la hipoclorhidria generada por IBPs facilita la colonización bacteriana orofaríngea de manera ascendente, con el consiguiente riesgo de neumonía por broncoaspiración^{3,20,34,55}. El riesgo de padecer esta neumonía parece ser mayor durante el primer mes de tratamiento, independientemente de la dosis de IBPs y de la edad del paciente. Sin embargo, todavía no hay suficientes datos para establecer medidas ni recomendaciones preventivas^{2,3,34}.

Los resultados de recientes estudios indican un posible incremento del riesgo de positividad de COVID-19 y peor pronóstico evolutivo en pacientes tratados con IBPs, quizá debido a que el coronavirus se destruye en medio ácido, pero puede sobrevivir en medio alcalino. Por tanto, se aconseja precaución en la prescripción de IBPs durante esta pandemia^{20,56-58}.

7.5. Neurológicos

Aunque existen datos contradictorios respecto a la asociación de deterioro cognitivo y toma de IBPs se aconseja precaución y valoración del riesgo-beneficio en este caso. De hecho, el déficit de vitamina B12 y Folato a causa de la toma de IBPs puede producir alteraciones psiconeurológicas ya que estos nutrientes son fundamentales para la conversión de homocisteína en metionina que, a su vez, es esencial para la síntesis de nucleótidos. Este déficit se asocia a alteraciones del estado de ánimo y alteraciones cognitivas^{2,34,46,59}.

Existen datos de una posible asociación entre tratamiento con Lansoprazol y aumento de proteínas β -amilode $A\beta_{37}$, $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, así como una disminución de niveles de $A\beta_{38}$ en modelos de células amiloides tanto in vitro como in vivo, que estarían asociadas a la enfermedad del Alzheimer².

7.6. Riesgo Cardiovascular.

Se ha establecido una asociación entre el uso prolongado IBPs durante más de 2-3 meses y un aumento en el riesgo de mortalidad cardiovascular. Se sugiere que las causas implicadas en este incremento del riesgo cardiovascular incluyen el aumento de radicales libres, el deterioro endotelial, la hipomagnesemia y el aumento de los niveles de Cromogranina A (CgA) y su péptido derivado, vasostatina^{2,20,60}. Vasostatina reduce el inotropismo y lusitrópismo cardiaco al reducir la entrada de calcio en cardiomiocitos y la captación de Ca^{+2} por el retículo sarcoplasmico durante la diástole⁶¹. La CgA induce la liberación de endotelina-1 de las células endoteliales, lo que genera una disfunción vascular y cardiaca proinflamatoria y proarterosclerótica^{34,60,61}.

El uso crónico de IBPs inhibe la enzima dimetilarginina dimetilamino hidrolasa que degrada Dimetilarginina asimétrica (ADMA), con el consiguiente incremento de los niveles de ésta. La elevación de ADMA reduce la síntesis endotelial monóxido de nitrógeno (NO), lo que favorece el aumento de la agregación plaquetaria y el progreso de arteriosclerosis. Además, la ATPasa lisosomal (V-ATPasa) tiene una estructura similar a la gástrica y también es inhibida por IBPs. Esto impide la acidificación lisosomal y provoca una agregación y acumulación de proteínas, acelerando la senescencia endotelial, reduciendo la proliferación celular y dañando la función angiogénica^{60,61}.

La asociación de omeprazol y esomeprazol con el clopidogrel, que más adelante comentaremos, disminuye la eficacia de este último. Aunque no puede descartarse completamente la interacción de clopidogrel con el resto de IBPs, no existe evidencia suficiente que contraindique su administración conjunta^{2,34,60-62}.

7.7. Otras posibles RAMs

En las fichas técnicas de distintos IBPs, se incluye como reacción adversa el Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS), caracterizado por lesiones cutáneas, especialmente en zonas expuestas al sol. Estas lesiones cutáneas se acompañan de artralgias. La reexposición tras un episodio incrementa el riesgo de nuevos brotes con la toma de cualquier otro IBP¹¹⁻¹⁵.

También, se indica en las fichas técnicas de los diferentes IBPs que éstos pueden interferir el diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos por la alteración analítica que provocan en la CgA.

Esta elevación provoca alta tasa de falsos positivos por lo que se debe suspender la toma de IBP entre 5 días y dos semanas antes de la prueba ^{11-15,63,64}.

7.8. Interacciones farmacológicas.

Las interacciones farmacológicas de IBPs con otros fármacos deben tenerse en cuenta al establecer el tratamiento de estos pacientes. Estas interacciones son fundamentalmente de carácter farmacocinético, a nivel de los procesos de absorción y metabolismo. La toma de IBPs puede afectar la absorción de fármacos que requieran un medio ácido para ello, como metotrexato, tacrolimus, anti retrovirales (saquinavir, nelfinavir y atazanavir), antifúngicos (posaconazol, ketoconazol e itraconazol) o el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico erlotinib, reduciendo, por tanto, las concentraciones plasmáticas de estos fármacos¹¹⁻¹⁵. Los IBPs también modifican la biodisponibilidad de digoxina. De hecho, se han detectado incrementos del 10% y 19% en la biodisponibilidad de digoxina, cuando se coadministra con omeprazol y rabeprazol respectivamente¹¹⁻¹⁵, hecho que se atribuye a la reducción de actividad de glicoproteína P⁶⁵.

A nivel metabólico, posiblemente la interacción más destacable de los IBPs es con el derivado de tienopiridinas, clopidogrel. Los derivados de tienopiridinas generan un metabolito activo a través de la isoenzima CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450, que son las mismas isoenzimas que metabolizan los IBPs. Por tanto, la toma concomitante de IBPs y clopidogrel reduce este metabolito y, consecuentemente, el efecto antiagregante de clopidogrel. Omeprazol y esomeprazol son los IBPs que se metabolizan casi en su totalidad por el CYP2C19 y, por ello, son los que más se han relacionado con esta interacción³. Sin embargo, la evidencia existente se ha obtenido, principalmente, de estudios observacionales y son pocos los

estudios controlados existentes. A pesar de que en algunos estudios los datos son discordantes, las diferentes agencias del medicamento (europea, americana, española), han generado alertas sobre el uso de IBPs, fundamentalmente omeprazol y esomeprazol, asociados a clopidogrel. Además, diversas sociedades de cardiología recomiendan que en pacientes que necesitan tomar IBPs debido a un alto riesgo de HDA y que también requieren tomar clopidogrel por una afección cardíaca, opten por el IBP que tenga el menor impacto en el metabolismo del clopidogrel^{11,12,34}.

Otras interacciones farmacológicas a nivel del citocromo CYP2C19 son las de IBPs con antagonistas de vitamina K, cilostazol, diazepam o fenitoína, ya que los IBPs inhiben esta subfamilia del citocromo provocando un aumento de los niveles plasmáticos de dichos fármacos¹¹⁻¹⁵.

8. Deprescripción.

Este término se aplica a la reducción de dosis de medicación o a la supresión total de ésta con el objetivo de evitar la toma de una medicación innecesaria y de reducir la incidencia de RAMs causadas por la misma^{18,28}.

La deprescripción es un proceso complejo, especialmente, cuando el fármaco aparentemente no causa molestias al paciente²⁸.

La preocupación por el uso excesivo de IBPs ha llevado a la elaboración de pautas y recomendaciones para su reducción²⁸. En España, actualmente no existe una guía nacional de deprescripción de IBPs, aunque podemos encontrar algunas recomendaciones en diferentes guías regionales, como la del País Vasco¹⁰, Andalucía³⁶ y ciudad de Ceuta⁶⁶. También a nivel internacional existen guías, como las aquí mencionadas canadiense y australiana (*Figuras 4 y 5*)^{28,67,68}, que pueden tomarse como referencia para la deprescripción de IBPs.

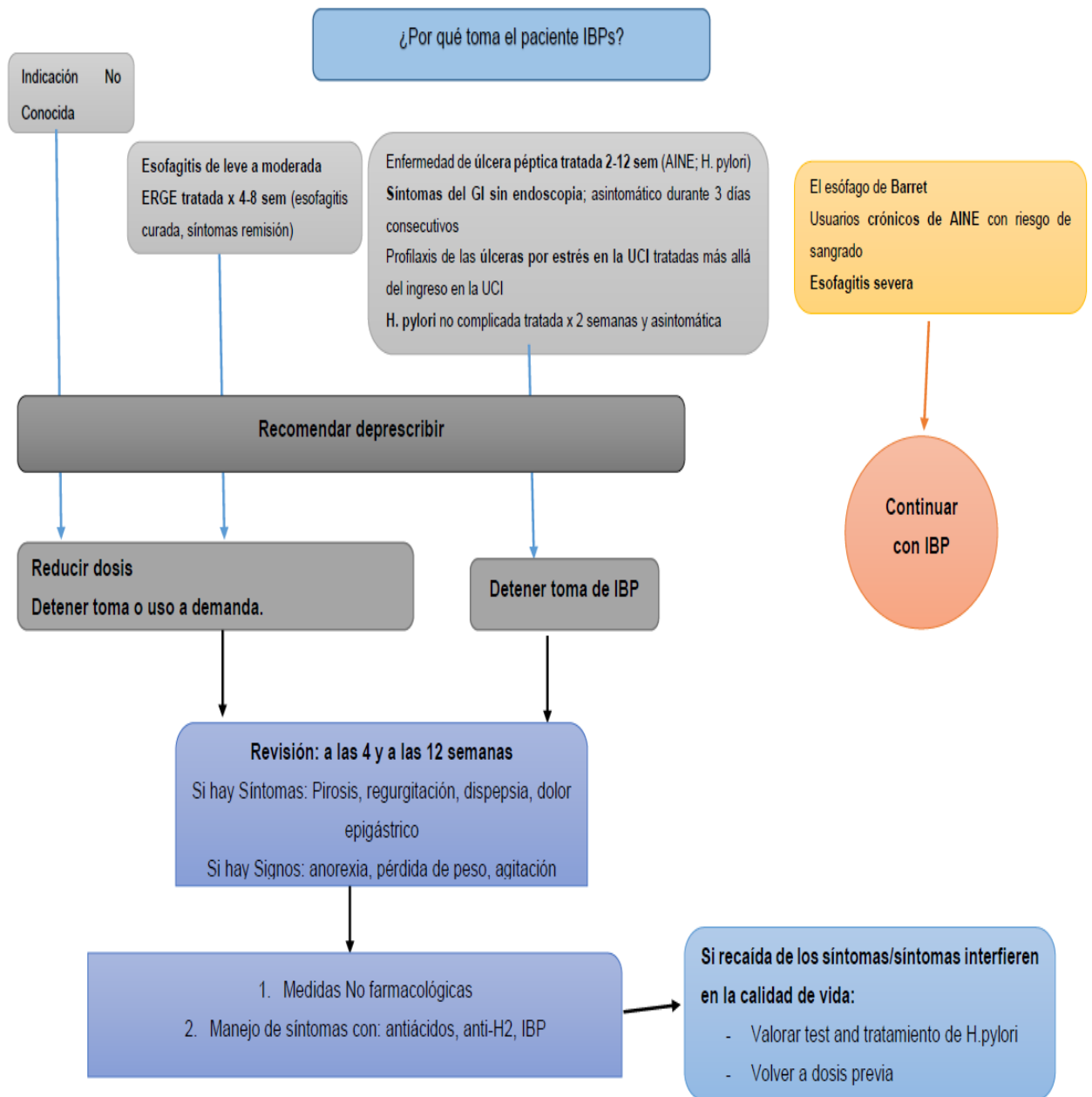


Figura 4: Algoritmo Deprescripción canadiense traducido al español.

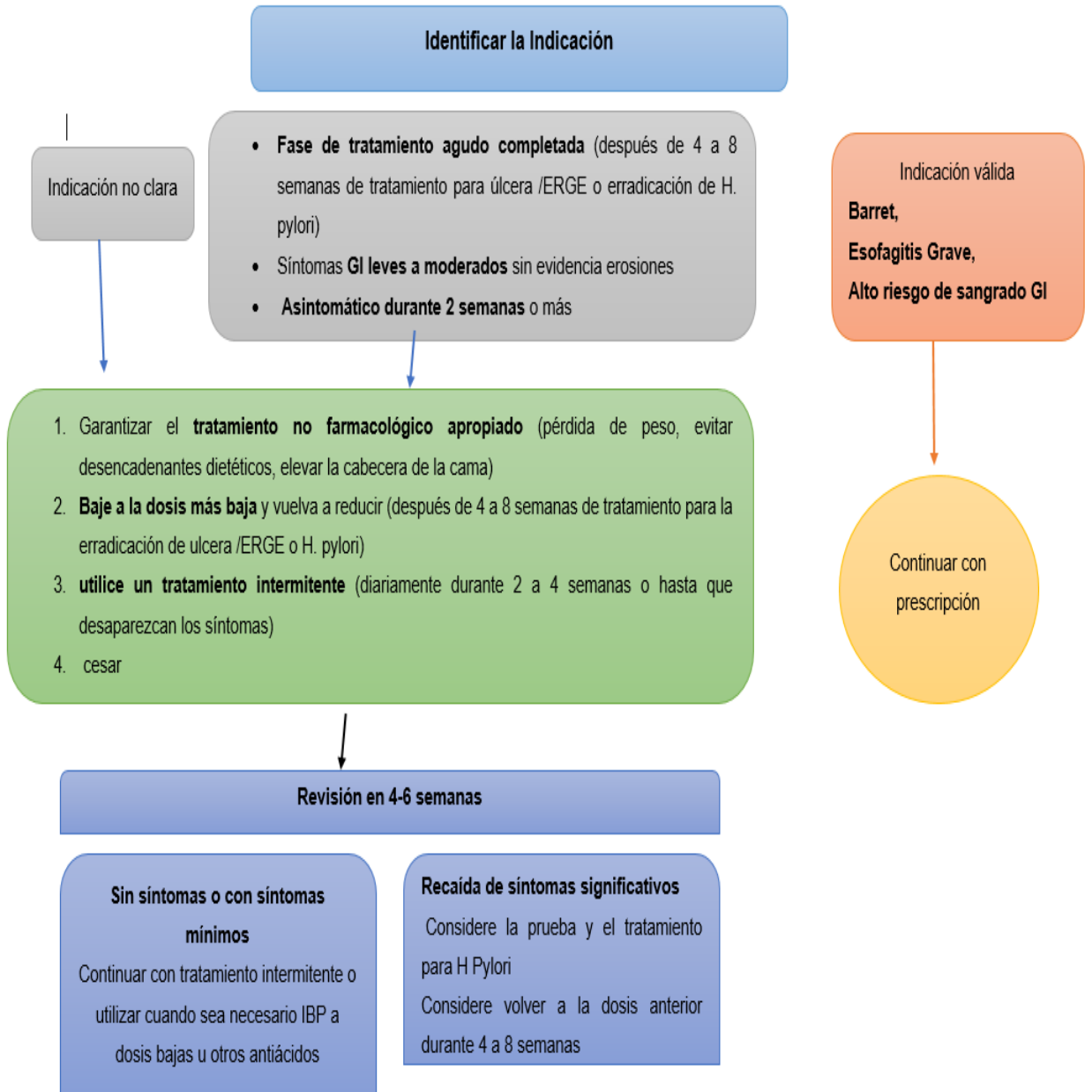


Figura 5: Algoritmo Deprescripción australiano traducido al español.

A pesar de estas propuestas, no existe suficiente evidencia para establecer cómo debe realizarse la deprescripción de IBPs. Diferentes estudios^{18,28,69} sugieren dos metodologías diferentes, la más aceptada es reducción de dosis y posteriormente suspensión de IBP y la otra opción es prescribir el IBP a demanda o directamente suspenderlo. En este último caso de deprescripción abrupta, sin reducir dosis, puede producirse un fenómeno de rebote, es decir recaídas con reaparición de síntomas incluso más intensos que los iniciales y, por tanto, es prudente realizar la deprescripción de forma paulatina^{18,28,69}. En algunos estudios se ha visto que pacientes, sin molestias gástricas previas, tras la toma IBPs pueden presentar dispepsia, probablemente debido al posible aumento de niveles de gastrina y también se ha demostrado un aumento de secreción ácida gástrica, incluso mayor que los niveles iniciales, tras la retirada del IBP¹⁸.

9. Inadecuada prescripción en Ancianos.

9.1. Factores Condicionantes.

Especial interés merece la prescripción de IBPs en la población anciana por su constante crecimiento y el aumento de patologías crónicas propias de esta edad, con la consiguiente polimedicación y la, a veces, mal considerada necesaria “gastroprotección”⁷⁰.

El envejecimiento poblacional en Europa se inicia a finales del siglo XVIII con la Revolución Industrial y la consecución de múltiples logros sociales e importantes mejoras en nutrición, higiene y salud pública. Todo ello junto al progreso de la investigación biomédica redujo considerablemente la tasa de mortalidad poblacional. En nuestro país, sin embargo, la transición demográfica y disminución de la mortalidad se retrasó hasta 1900⁷¹. Desde entonces y según los datos del instituto nacional de estadística , la población

española mayor de 65 años ha ido en continuo aumento y en 2021 supone el 19,77% de la población ⁷². En nuestra región esta cifra es del 16.10 %⁷².

El proceso de envejecimiento genera una serie de cambios fisiológicos que predisponen a sufrir diversas patologías y, por tanto, a la consecuente polimedicación que puede tener consecuencias negativas en los pacientes, incrementando el riesgo de RAMs, errores en la dosificación o reducción de la eficacia terapéutica^{71,73-75}. Las modificaciones fisiológicas propias de esta edad pueden alterar la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos prescritos. De hecho, la senectud modifica la absorción gastrointestinal de los fármacos debido a los cambios fisiológicos a nivel del aparato digestivo. Especialmente destacable es la hipoclorhidria fisiológica que disminuye la absorción de fármacos de carácter ácidos (AINEs y algunos antibióticos) y aumenta la absorción de fármacos de carácter básico. También se lentifica el vaciado gástrico, disminuye la motilidad intestinal y se reduce el tamaño de las vellosidades intestinales. Todo esto puede reducir la absorción de fármacos administrados por esta vía^{76,77}.

En el paciente anciano la albumina plasmática se reduce un 10-20%, por lo que la fracción libre, responsable del efecto, de los fármacos que se fijan a esta proteína se puede incrementar en un 10%. Este aumento puede tener una importante repercusión en el caso de fármacos con estrecho margen terapéutico, incrementándose el riesgo de efectos adversos. Este riesgo es todavía mayor en casos de malnutrición o de enfermedad aguda ya que, en estas situaciones, se acentúa la hipoalbuminemia. Por otro lado, en el anciano hay un aumento de la proteína α 1-glicoproteína, que fija fármacos de carácter básico, por lo que la fracción libre de éstos se reduce y, por tanto, también su efecto terapéutico⁷⁶.

En el anciano se reduce el calibre de los vasos sanguíneos debido al incremento del grosor de la pared vascular por la arterioesclerosis y a la pérdida de elasticidad de los vasos, lo que reduce la perfusión tisular, aunque no de manera uniforme ya que afecta más a unos órganos (riñón), que a otros (cerebro)^{76,77}. Este hecho puede afectar a la distribución de fármacos en los distintos compartimentos del organismo. El volumen de distribución de los fármacos también depende de la proporción agua/grasa corporal. En el paciente anciano se reduce el volumen de agua total un 20% y aumenta la grasa corporal. Estos cambios aumentan el volumen de distribución de los fármacos liposolubles y disminuye el de los hidrosolubles, lo que se debe tener en cuenta en el ajuste de su dosis^{76,77}.

El proceso de biotransformación de fármacos está reducido en un 30-40% en ancianos debido a la disminución de su masa hepática, el flujo sanguíneo hacia el hígado y el metabolismo hepático de oxidación (Fase I), lo que ralentiza la velocidad a la que los medicamentos son procesados. Esto provoca que la Fase I se alargue y que los medicamentos permanezcan en el cuerpo durante un período prolongado antes de ser eliminados. Sin embargo, los procesos de conjugación no se ven afectados⁷⁶⁻⁷⁸.

La eliminación de fármacos también se reduce en pacientes de edad avanzada. Durante el envejecimiento disminuye la función renal, incluso, en ausencia de enfermedad renal evidente. Disminuye tanto el flujo sanguíneo renal como el filtrado glomerular y la capacidad de secreción tubular. De hecho, una persona de 65 años presenta una disminución del filtrado glomerular del 30% respecto a una persona joven^{76,77}.

La edad no sólo afecta a las características farmacocinéticas, también la farmacodinámica se ve alterada. En el paciente mayor se producen cambios que pueden modificar las dianas farmacológicas y su afinidad por los

fármacos. Estas modificaciones difieren en función del tipo de receptor. Por ejemplo, los receptores beta adrenérgicos en el anciano tienen menor capacidad de respuesta a su bloqueo, pero no se detecta una reducción de su número^{76,79}. La sensibilidad de los receptores, alfa-2 adrenérgicos se reduce en el anciano, mientras que la de los alfa-1 adrenérgicos no se afecta. Los receptores dopaminérgicos de tipo 2 incrementan su número en la población anciana, por lo que también se incrementa el riesgo de delirio producido por fármacos dopaminérgicos^{76,79}.

9.2 RAMs en el Anciano:

Los cambios, tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos comentados son, en parte, responsables del incremento, entre 2 y 7 veces, de incidencia de RAMs en pacientes mayores de 60 años^{76,79}. Las RAM se definen como cualquier reacción nociva e indeseable que ocurre con las dosis utilizadas habitualmente en el tratamiento, prevención o diagnóstico de una enfermedad en humanos^{80,81}. Hay varios tipos de reacciones adversas entre los que destacan el tipo A, que implica un aumento del efecto del medicamento cuando se administra en la dosis terapéutica habitual y el tipo B, aquellas que no se esperan basadas en las acciones farmacológicas conocidas⁸¹. Aproximadamente el 90% de las RAMs en pacientes mayores de 65 años son de tipo A, es decir, se caracterizan por un aumento exagerado del efecto farmacológico que se puede corregir ajustando la dosis del medicamento^{76,79}. Por su frecuencia y gravedad, las RAMs son una de las causas más frecuentes de iatrogénica en ancianos, con el consiguiente riesgo de hospitalización e ingreso en unidad de cuidados intensivos⁷⁹.

El riesgo de sufrir una RAM se incrementa con la polimedicación, pero la incidencia real no es conocida ya que la evidencia científica es escasa debido

a la reducida representación de la población anciana en los estudios observacionales^{7,82}. Se considera que un paciente está polimedicado cuando su tratamiento incluye más de 5 fármacos distintos diariamente o cuando se prescriben, administran o utilizan más fármacos de los que están indicados. Las tasas de polifarmacia oscilan entre el 26.3 y el 39.9% en pacientes mayores de 65 años, aunque varían entre diferentes países y diferentes entornos. La polifarmacia se asocia a reacciones adversas pero también a una menor tasa de adherencia terapéutica por parte del paciente, con el consiguiente riesgo de ingresos hospitalarios y aumento de morbi-mortalidad^{7,68,74,82-85}. De hecho, los pacientes mayores representan entre el 15 y el 30% de los ingresos hospitalarios por RAMs, principalmente en servicios de medicina interna^{83,86-88}.

9.3 Criterios de Beers

Algunos fármacos tienen un elevado potencial de riesgo en relación con el beneficio que pueden aportar al paciente. Este hecho se denomina Prescripción Potencialmente Inadecuada, PPI^{68,74,79}.

Se han establecido múltiples recomendaciones con el objetivo de optimizar la prescripción y realizar protocolos que permitan detectar y evitar las PPI en geriatría⁷⁹.

Hoy en día se dispone de varias listas de PPI, entre las que destaca la que recoge los Criterios de Beers. Estos criterios surgieron en 1991^{84,89} e inicialmente fue un listado de 30 fármacos que debían evitarse en la población geriátrica, independientemente de sus patologías. Posteriormente, se han realizado varias revisiones y el listado ha ido aumentando según las condiciones clínicas y patologías asociadas. Actualmente estos criterios se clasifican según la gravedad de la RAM que puede ocasionar la

administración del fármaco y diferencian los fármacos que deben evitarse de los que deben utilizarse con cautela, justificando también dicha recomendación^{79,90}. Desde 2011 estos criterios son revisados por la Sociedad Estadounidense de Geriatria⁹¹ cada 3 años. En 2019 se realizó una revisión en la cual se incorporaron 30 medicamentos que deben evitarse y 40 medicamentos que deben ser usados con precaución⁹¹⁻⁹⁴. Recientemente se ha realizado una nueva actualización, en dicha actualización se revisó la evidencia publicada desde 2019 y tras esto se aprobaron algunos cambios de formato para una mejor usabilidad⁹⁵.

Los criterios de Beers se han convertido en la guía esencial de la farmacología en pacientes mayores de 65 años, siempre teniendo en cuenta que se trata de una guía y que cada paciente debe de ser tratado de manera individual sin suplantar el juicio clínico⁹³.

10. IBPs y Criterios de Beers

Los criterios de Beers incluyen a los IBPs dentro del apartado de fármacos potencialmente inapropiados que deben evitarse en la población mayor de 65 años. La razón de incluirlos en esta lista es debido al riesgo de infección por *Clostridium difficile*, de neumonía, de malignización gastrointestinal, de disminución de densidad ósea y el de de fractura que pueden generar estos medicamentos. Debemos evitar su uso crónico durante más de 8 semanas, con excepción de aquellos pacientes con elevado riesgo de sangrado (por tratamiento crónico con AINEs o corticoides), esofagitis erosiva, diagnóstico de esófago de Barret, patología hipersecretora o fallo en el intento de retirada^{7,93,95,96}.

A pesar de ser una PPI, los IBPs son una de las clases de fármacos más consumidas en personas mayores^{5,83,85,86,95-98}.

Por todo ello, es importante conocer la situación actual de la prescripción de IBPs en nuestro medio en personas mayores de 65 años y conocer la incidencia de RAMs u otras complicaciones. Esta información nos permitiría valorar la calidad de las prescripciones y optimizarlas.

Objetivos

Objetivos:

Objetivo Principal:

1. Evaluar, analizando datos recientes (segundo semestre de 2019), el uso y la prescripción de IBP en mayores de 65 años en el área VI, Hospital Morales Meseguer.

Objetivos Secundarios:

1. Identificar el perfil (edad, sexo, tipo de centro de salud, ámbito de inicio de tratamiento) de los pacientes mayores de 65 años con prescripción activa de IBPs en el área VI, Hospital Morales Meseguer.
2. Revisar los controles de posibles efectos adversos producidos por tratamientos crónicos de IBPs.
3. Realizar una revisión bibliográfica para comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con otros obtenidos de investigaciones previas, nacionales e internacionales, que hayan seguido criterios similares a la nuestra.
4. Aportar datos sobre adecuada calidad de prescripción de IBPs en ancianos

MATERIAL Y MÉTODO

Material y método:

1. Diseño del estudio y Población.

El estudio realizado es descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo sobre prescripción de IBPs.

La población seleccionada es de adultos mayores de 65 años perteneciente al área de salud del Hospital Morales Meseguer (HMM) de la comunidad de Murcia que han acudido al servicio de urgencias hospitalarias en cuya historia clínica figura alguna prescripción de IBPs. Se decidió realizar el muestreo desde urgencias debido a la limitación informática en el centro que no nos pudo proporcionar la base de datos con los números de historia clínica de todos los pacientes del área con tratamiento activo de IBP.

Los criterios de inclusión utilizados han sido los siguientes: Varones y mujeres mayores de 65 años que acudieron al servicio de Urgencias de HMM durante el segundo semestre del año 2019 y que tenían una prescripción activa de IBPs. Recopilamos las prescripciones activas en el momento actual, ya sean crónicas o agudas, porque el sistema informático almacena las recetas pasadas como cerradas/inactivas y no es posible conocer el período de prescripción.

Se excluyen de este estudio los pacientes menores de 65 años, sin prescripción activa de IBPs o pacientes fallecidos en el momento de la recogida de datos, ya que al fallecer el sistema informático borra la información referente a la receta electrónica y no se pueden adquirir algunos de los datos del estudio, como el tiempo que ha durado la prescripción ni la información sobre otros fármacos prescritos. También se excluyó a pacientes extranjeros que habiendo acudido a urgencias no tenía médico de familia

asignado o a pacientes que no pertenecían al área sanitaria VI, es decir, al área del Hospital Morales Meseguer por no haber datos de su seguimiento.

El sistema de recopilación de datos se basó en en la revisión de la base de datos de pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Morales Meseguer. Los casos se incluyeron siguiendo el orden que figura en dicho listado de datos y se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión hasta llegar al tamaño muestral decidido. Los datos proporcionados consistieron en una lista de todos los pacientes mayores de 65 años que habían acudido a urgencias durante el último semestre de 2019. El comité de investigación nos informó que no era factible filtrar esta lista para obtener los pacientes con prescripción de IBPs en sus recetas electrónicas. Por lo tanto, fue necesario revisar cada caso individualmente para seleccionar aquellos con tratamiento de IBPs y no presentaban ningún criterio de exclusión.

2. Instrumento.

Se revisaron las historias clínicas de los casos que cumplían los criterios de inclusión. La recogida de los datos se realizó a través de las plataformas informáticas hospitalarias de SELENE y AGORA. La recogida de datos se comenzó en el segundo semestre 2020, aunque se vio retrasada debido a la situación de pandemia por COVID-19.

- Se analizaron datos sociodemográficos como sexo, edad y ubicación del centro de salud de los pacientes en zona rural o urbana. Se consideró centro rural aquel que por su población tienen categoría de consultorio local y centro urbano al centro sanitario cuya categoría es de centro de salud. En el área VI existen 16 centro de salud, considerados de población urbana, y 23 consultorios considerados de

población rural. Otro dato sociodemográfico analizado es el ámbito en el que se realizó la primera prescripción de IBPs, considerándose de atención primaria las prescripciones realizadas por médicos de familia y de atención secundaria, las prescripciones realizadas en el ámbito hospitalario, ya sea en pacientes hospitalizados o atendidos en urgencias o en las consultas externas de otras especialidades distintas a la medicina de familia.

- Para conocer la duración del tratamiento se buscó la prescripción inicial de IBP, analizando y revisando los informes en las plataformas informáticas, desde los más antiguos a los más recientes, hasta llegar a la primera referencia de la toma de estos medicamentos.
- Se realizó la búsqueda de causas que justifiquen la toma de estos fármacos. Consideramos como prescripción correcta aquellos casos que cumplen las indicaciones recogidas en las fichas técnicas y en las guías de práctica clínica, que fueron presentadas y explicadas en la introducción de este mismo estudio. Para ello, además de revisar los informes disponibles del hospital, se analizaron los episodios creados por el médico de familia en la historia clínica, tanto abiertos (es decir, activos) como cerrados (no activos), en los que figuran los antecedentes clínicos del paciente. Todo este análisis se llevó a cabo analizando los datos de la aplicación AGORA.
- En función de su duración, las prescripciones se clasificaron en agudas y crónicas. Se consideró aguda aquella inferior a 3 meses (12 semanas), y crónica aquellas que superasen dicho tiempo. Esta clasificación se estableció porque la mayoría de los tratamientos agudos de las indicaciones de la ficha técnica de los IBPs no superan la duración de 12 semanas. Además, el sistema informático de prescripción facultativa

del Servicio Murciano de Salud (SMS) diferencia entre receta aguda y crónica dentro de dicho periodo de tiempo

- Para el análisis de los efectos adversos posteriores al inicio del tratamiento, se revisaron los informes y pruebas solicitadas (densitometrías, analíticas y radiografías) a través de AGORA y SELENE. Además, se analizó la existencia de episodios notificados por el médico de familia en AGORA, así como informes de centros concertados, tanto de consultas como de pruebas complementarias. Se aplicaron los criterios de Karch y Lasagna para determinar la posible relación entre los efectos secundarios e IBPs. Estos criterios se centran en la relación temporal entre administración de un medicamento y aparición de un efecto adverso. Sus criterios son los siguientes: ⁹⁹⁻¹⁰¹
 - Relación temporal: Debe demostrarse una relación temporal clara entre administración del medicamento y aparición del efecto adverso. Es decir, la RAM debe aparecer tras el inicio del tratamiento con el fármaco IBP.
 - Conocimiento previo: Se conoce en la literatura el efecto adverso.
 - Resolución con la retirada del medicamento: Al suspender la administración del medicamento el efecto adverso desaparece o mejora significativamente.
 - Recurrencia con la reexposición: Cuando el efecto adverso reaparece al volver a administrar el medicamento.
 - Exclusión de otras causas: No existen otras posibles causas del efecto adverso, como enfermedades subyacentes o el uso de otros medicamentos.

La mayoría de efectos adversos descritos son dependientes de la dosis y duración del tratamiento, siendo mas frecuentes en caso de tratamiento

crónico y a dosis elevadas. En la búsqueda de posibles RAMs se analizó la presencia de alteraciones analíticas, densitometrías o episodios de enfermedad cardiovascular, demencia e infecciones tanto gastrointestinales como respiratorias y deterioro neurológico en los pacientes que tomaban IBPs de manera crónica, es decir, durante más de 12 semanas. La única excepción fueron las neumonías, que se buscaron en todos los pacientes.

- Para evitar posibles factores de confusión en los datos de alteraciones analíticas se analizaron otras causas que pudiesen provocarlas. En el caso de hipovitaminosis B12 se buscó en la historia clínica de AGORA y SELENE el diagnóstico de: alteraciones digestivas (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica), malnutrición o dieta vegetariana, ingesta de alcohol, anemia perniciosa, infección por *Helicobacter Pylori*, toma de metformina, insuficiencia pancreática, parasitosis por *tenia solium* o déficit de folato¹⁰². En relación con hipomagnesemia, se buscó en la historia clínica diagnósticos de patologías que la pudiesen provocar, como pérdidas por vía gastrointestinal (diarrea crónica, vómitos, bypass gástrico, esteatorrea), ingesta de alcohol, diabetes mellitus mal controlada, pacientes trasplantados, especialmente aquellos en tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina, hipercalcemia, nefrocalcinosis y diagnósticos de enfermedades hereditarias como los síndromes de Bartter o Gitelman. También se evaluó la toma de medicamentos que pueden generar o agravar la hipomagnesemia, como diuréticos, tanto de asa como tiazídicos y otros fármacos nefrotóxicos que pueden aumentar la eliminación de magnesio a través de orina como antibióticos aminoglucósidos¹⁰³. Se analizaron también niveles de hierro, investigando otras posibles causas

de ferropenia, como pérdidas sanguíneas, causas de malabsorción gastrointestinal (celiaquía, gastritis, *Helicobacter pylori* y cirugía bariátrica), diagnóstico de hemosiderosis. Además, se revisó la presencia de mutaciones en los genes *TMPRSS6* y *SLC11A2*. En el primer caso, la mutación se asocia al síndrome IRIDA (“Iron Refractory Iron Deficiency Anemia” o Anemia por Deficiencia de Hierro Resistente a la Hecpidina), en el que se altera una proteína involucrada en la absorción del hierro y en el segundo la alteración es de una proteína que participa en el transporte de varios metales divalentes ¹⁰⁴. Por último, analizamos posibles causas de hipocalcemia como alteración de las glándulas paratiroides, ya sea de origen autoinmune o postquirúrgico, déficit de vitamina D, enfermedad renal crónica, hiperpotasemia, alteraciones en el metabolismo del magnesio, metástasis osteoblásticas o situaciones de estrés como cirugía o sepsis¹⁰⁵. También se revisó la toma de fármacos que inducen hipocalcemia como citrato, bifosfonatos, diuréticos de ASA o Denosumab¹⁰⁵.

3. Estadística

Tras la recogida de datos se realizó un estudio de normalidad de variables cuantitativas utilizando la fórmula de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra estudiando las tasas y porcentajes de las diferentes variables. Los datos cuantitativos se expresan con la media y la desviación típica.

Posteriormente se analizó la posible relación entre variables mediante cálculos de Student t test, comparación de proporciones y Chi cuadrado,

según proceda. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$.

Todos estos datos se analizaron utilizando el sistema informático PSPP.

4. Revisión Bibliográfica.

Además de la revisión de historias clínicas, se llevó a cabo una búsqueda de publicaciones relacionadas con el consumo de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs) y los criterios Beers desde el año 2010, tanto en español como en inglés, en las siguientes bases de datos: UpToDate, Preevid, GuíaSalud, DynaMed, Cochrane y PubMed. Se incluyeron estudios clínicos, metaanálisis y revisiones bibliográficas disponibles. Además de estas bases de datos, se revisaron publicaciones, revisiones y consensos de las principales sociedades médicas, entre las que se encuentran, la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Los descriptores utilizados en esta búsqueda fueron: "Inhibidores de la bomba de protones," "IBP," "Proton pump inhibitors," "PPI," "Potentially Inappropriate Medication List," "Beers," "Criterios Beers," "Elderly," "Ancianos," "Geriátría," "Polypharmacy," "Polimedicado."

Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de estudios que analizaran las diferentes patologías consideradas como posibles efectos adversos de los IBPs en la población general, sin toma de IBPs, con el propósito de comparar las prevalencias de estos posibles efectos adversos. En

este caso, se consideraron las publicaciones posteriores a 2005 y se incluyeron estudios clínicos, revisiones y metaanálisis escritos en español e inglés.

Se utilizaron los siguientes descriptores: "Pneumonia," "Neumonía," "Cognitive Dysfunction," "Deterioro Cognitivo," "Dementia," "Demencia," "Renal Insufficiency," "Chronic Kidney Diseases," "Enfermedad renal crónica," "Nephritis, Interstitial," "Nefritis Intersicial Aguda," "Heart Disease," "Enfermedad coronaria," "Magnesium," "Calcium," "Vitamin B 12 Deficiency," "Osteoporosis," "Elderly," "Geriatría."

Aspectos Éticos

Aspectos éticos:

Este estudio cumple con los requerimientos ético-legales actuales y ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Morales Meseguer, Area VI de Murcia.

En él se preserva el derecho a la intimidad del Artículo 18 de la Constitución Española, según la Ley Orgánica 3/2018 y el Reglamento de la Unión Europea 2016/679 de protección de datos. Se cumplirá con la preservación del anonimato y el tratamiento correcto de los datos personales, mediante la obtención y custodia en un lugar seguro.

Resultados

Resultados:

1. Datos socio-demográficos

Con los criterios de inclusión establecidos, se han seleccionado 244 casos de pacientes tratados con IBPs. La media de edad de estos pacientes es de 79.8 ± 7.7 años. El 42% de la muestra se encontraba en el rango de edad de 75 a 85 años (*Figura 6*). Las edades de los pacientes de la muestra no siguen una distribución normal (*Figura 7*) y existe un ligero predominio del sexo femenino (*Figura 8*).

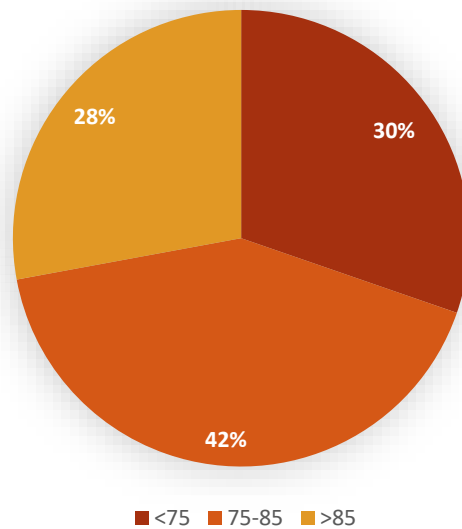


Figura 6: Representación de las edades de los pacientes de la muestra.

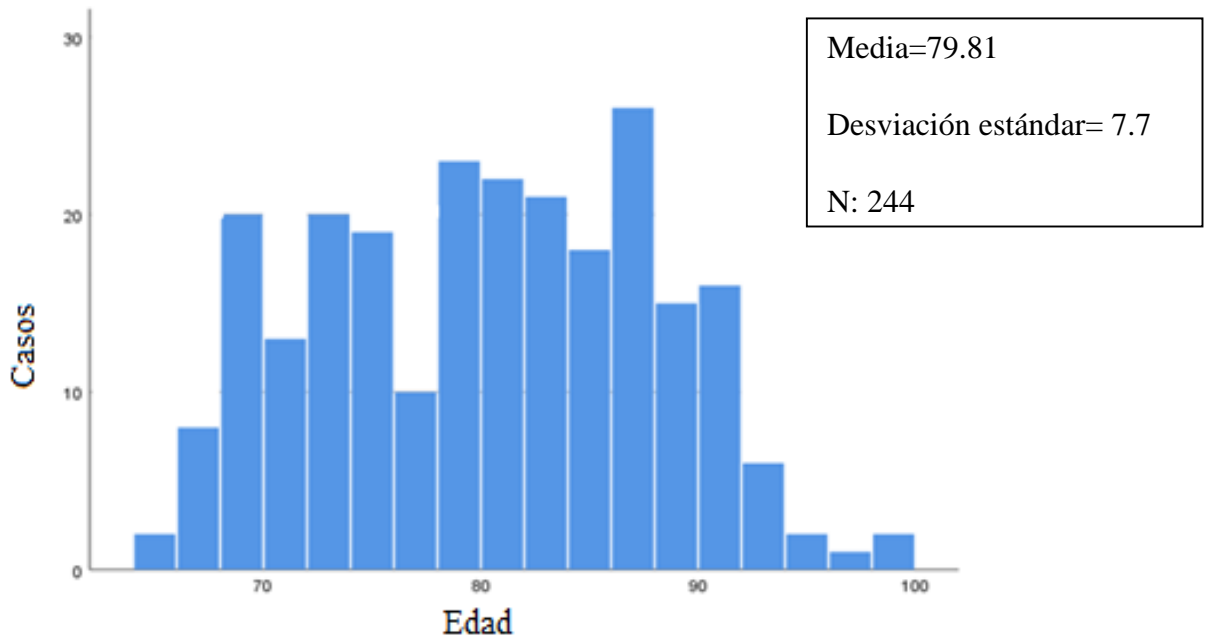


Figura 7: Distribución de las edades de los pacientes de la muestra

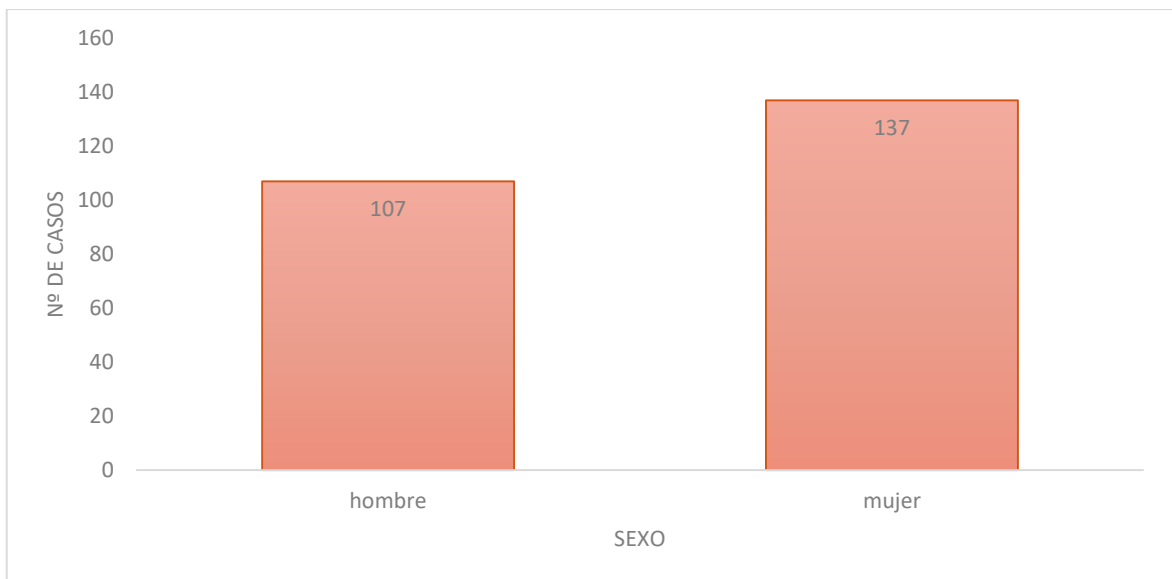


Figura 8: Representación del sexo de los pacientes de la muestra.

La media de edad de las mujeres ($81,11 \pm 7,84$ años) es ligeramente superior a la de los hombres ($78,15 \pm 7,25$ años), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa ($P > 0,05$). La mayoría de los pacientes de la muestra pertenecían a un centro de salud urbano. (*Tabla 4*).

Tabla 4: Ubicación de centro de salud prescriptor

Centro de salud	Nº de casos	%
Urbano	211	86,5*
Rural	33	13,5

* $P < 0,001$ frente a C.S. Rural

2. Prescripción de IBPs.

El IBP más prescrito fue omeprazol, seguido a distancia de pantoprazol/esomeprazol y lansoprazol. Aunque el nivel de consumo de lansoprazol es algo inferior al de esomeprazol, esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ($P > 0,05$). El IBP menos utilizado fue rabeprazol, que sólo se prescribió a un paciente (*Tabla 5*). El porcentaje de prescripción de todos y cada uno de los IBPs ha sido superior siempre en el ámbito urbano, particularmente en el caso del pantoprazol en el que el 93% de las prescripciones se realizaron en centros urbanos (*Tabla 5*).

Tabla 5: Relación entre prescripción de IBPs y ubicación de centro de salud

IBP	C.S. Urbano	C.S. Rural	Total
Pantoprazol			
Nº de casos	40	3	43
% IBP	93	7	100
%Total	16,4	1,2	17,60†
Omeprazol			
Nº de casos	131	22	153
% IBP	85,6	14,4	100
%Total	53,7	9	62,7*
Lansoprazol			
Nº de casos	17	2	19
% IBP	89,5	10,5	100
%Total	7	0,8	7,8
Esomeprazol			
Nº de casos	22	6	28
% IBP	78,6	21,4	100
%Total	9	2,5	11,5
Rabeprazol			
Nº de casos	1	0	1
% IBP	100	0	100
%Total	0,4	0	0,4

* $P < 0,001$ frente a todos los demás. † $P < 0,005$ frente a lansoprazol

La mayoría de pacientes de nuestra muestra seguían un tratamiento de IBPs crónico y más de la mitad de las prescripciones de IBPs se realizaron en consultas de atención primaria (Tabla 6)

Tabla 6: Nivel asistencial y duración de las prescripciones de IBPs

Nivel Asistencial	Nº de casos	%
Atención primaria	159	65,2
Segundo Nivel	85	34,8*
Duración	Nº de casos	%
Agudo	25	10,2
Crónico	219	89,8*

* $P < 0,001$ frente a atención primaria y tratamiento agudo, respectivamente.

3. Prescripción crónica de IBPs.

La mayoría de pacientes (219) de nuestra muestra, seguían un tratamiento crónico de IBPs que, casi siempre, fue prescrito en centros de atención primaria urbanos, siendo omeprazol el IBP más prescrito en este grupo de pacientes (*Tabla 7*).

Tabla 7: Características de los tratamientos crónicos de IBPs

Nivel Asistencial	Nº de casos	%
Atención primaria	141	64,4
Segundo Nivel	78	35,6*
Centro de Salud	Nº de casos	%
Urbano	191	87,2
Rural	28	12,8*
IBP	Nº de casos	%
Pantoprazol	40	18,3†
Omeprazol	136	62,1♦
Lansoprazol	17	7,8
Esomeprazol	25	11,4
Rabeprazol	1	0,5

* $P < 0,001$ frente a atención primaria y C.S. Urbano; † frente a lansoprazol. ♦ frente a los demás IBPs

4. Prescripción aguda de IBPs.

Un total de 25 pacientes seguían una prescripción aguda de IBPs y el más prescrito de estos fármacos, de nuevo, fue Omeprazol. La mayoría de estas prescripciones también fueron realizadas en centros urbanos de atención primaria. (*Tabla 8*)

Tabla 8: Características de los tratamientos agudos con IBPs.

Nivel Asistencial	Nº de casos	%
Atención primaria	18	72
Segundo Nivel	7	28*
Centro de Salud	Nº de casos	%
Urbano	20	80
Rural	5	20*
IBP	Nº de casos	%
Pantoprazol	3	12
Omeprazol	17	68†
Lansoprazol	2	8
Esomeprazol	3	12
Rabeprazol	0	0

* $P < 0,001$ frente a atención primaria y C.S. Urbano. † $P < 0,05$ frente a resto de IBPs

5. Indicaciones de IBPs.

Revisando los casos de prescripción crónica de IBPs se evidencia que las indicaciones más frecuentemente recogidas en la Historia Clínica para justificar una prescripción crónica de estos fármacos son dispepsia, hernia de hiato y enfermedad por reflujo gastroesofágico. La medicación gastrolesiva (AINEs y Corticoides), se encuentra registrada en 22 pacientes (9,6% de los casos) (*Figura 9*). En las historias clínicas de 34 pacientes se recogían más de un diagnóstico que justificaban la prescripción de IBPs.

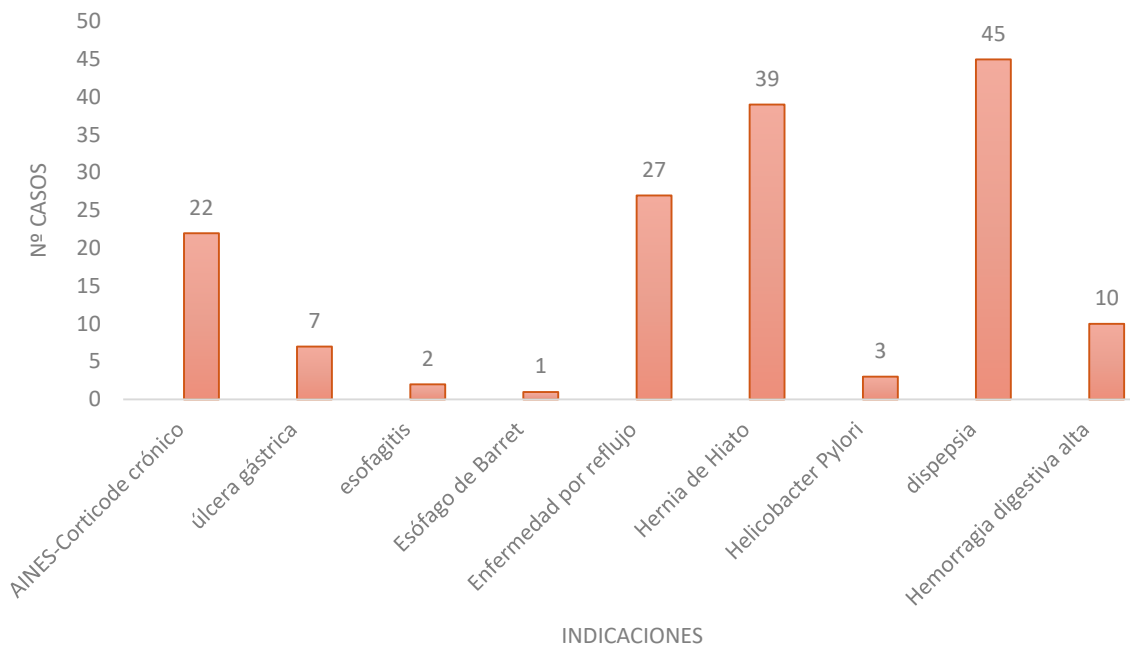


Figura 9: Indicaciones de prescripción crónica

La principal indicación para establecer una prescripción aguda de IBP en los pacientes de este estudio es dispepsia, seguida de gastroprotección por tratamiento con AINES o corticoides (*Figura 10*). A continuación, figuran

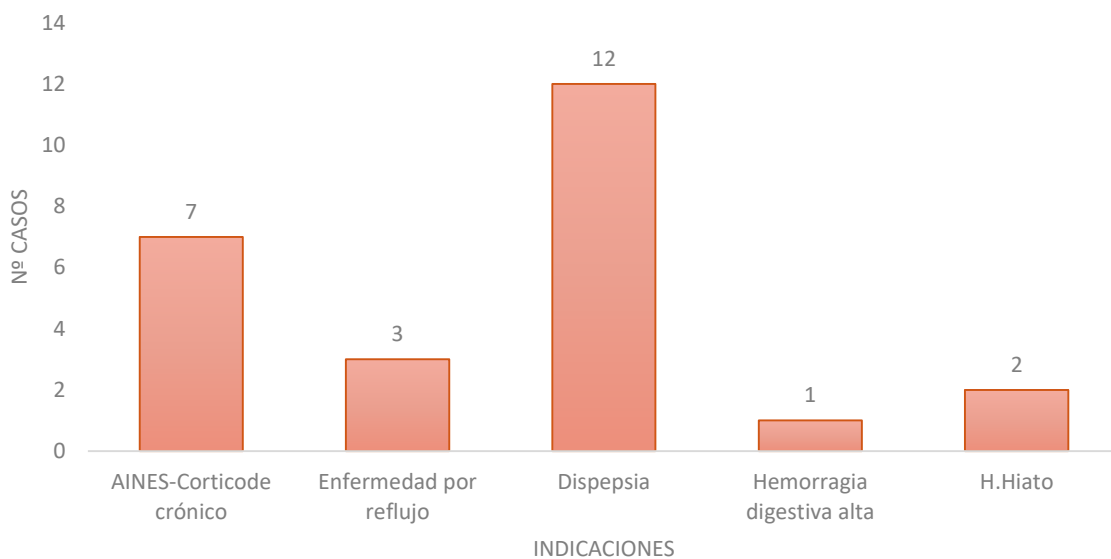


Figura 10: Indicaciones de prescripción aguda

ERGE (12%) y hernia de hiato (8%), aunque la diferencia entre estos dos valores no alcanza significación estadística ($P>0,05$) y, por último, el tratamiento de hemorragia digestiva alta en el 4% de los casos (*Tabla 9*).

En el caso de tratamientos crónicos, la indicación más frecuentemente registrada también es dispepsia, seguida de hernia de hiato, pero la diferencia entre porcentajes de consumo de IBPs en estos dos casos no es estadísticamente significativa (20,5% y 17,8% respectivamente; $P>0,05$). En el 12,3% y 10% de pacientes, el IBP se administró como tratamiento de hemorragia digestiva alta y protección gástrica frente a tratamiento con AINEs y corticoides, respectivamente. El resto de indicaciones para prescripción crónica de IBPs es menos relevante y ninguna de ellas alcanza el 5% de los casos. (*Tabla 9*)

Tabla 9: Relación entre el tipo de prescripción y las diferentes indicaciones

Diagnósticos	Agudo	Crónico
AINES-corticoides	28%	10%
Úlcera Gástrica	0%	3,20%
Esofagitis	0%	0,90%
Esófago Barret	0%	0,50%
ERGE	12%	12,30%
H.Hiato	8%	17,80%
H. Pylori	0%	1,40%
Dispepsia	48%*	20,50%
Zolliger-Ellison	0%	0%
Hemorragia Digestiva Alta	4%	4,60%

* $P < 0.05$ frente a los demás tratamientos agudos.

6. Nivel asistencial

En nuestro estudio, la prescripción de los diferentes tipos de IBPs no es igual en atención primaria y en el segundo nivel asistencial. A excepción de pantoprazol, la tasa de consumo de los diferentes IBPs es mayor en atención primaria. El IBP más prescrito en ambos niveles es omeprazol (*Tabla 10*).

Tabla 10: Prescripciones de IBPs en función del nivel asistencial.

IBP	Atención Primaria	Segundo Nivel Asistencial
Pantoprazol		
Nº de casos	21	22
%	48,8	51,2
Omeprazol		
Nº de casos	105	48
%	68,6	31,4*
Lansoprazol		
Nº de casos	15	4
%	78,9	21,1*
Esomeprazol		
Nº de casos	17	11
%	60,7	39,3*
Rabeprazol		
Nº de casos	1	0
%	100	0

* $P < 0,05$ frente a Atención Primaria

7. Calidad de la prescripción

En el análisis de calidad de prescripciones en nuestro estudio hemos podido apreciar que en la mitad de las prescripciones crónicas no existía ningún criterio que justificase su indicación. De hecho, sólo el 19% de los casos presentaba sintomatología que justificase la prescripción crónica a las dosis habituales.

Además, en un tercio de prescripciones crónicas que presentaban algún criterio para su indicación correcta, se debería haber intentado realizar una retirada paulatina y si ésta no es hubiese podido llevarse a cabo, debería haberse reducido la dosis a la mínima eficaz. (*Figura 11*).

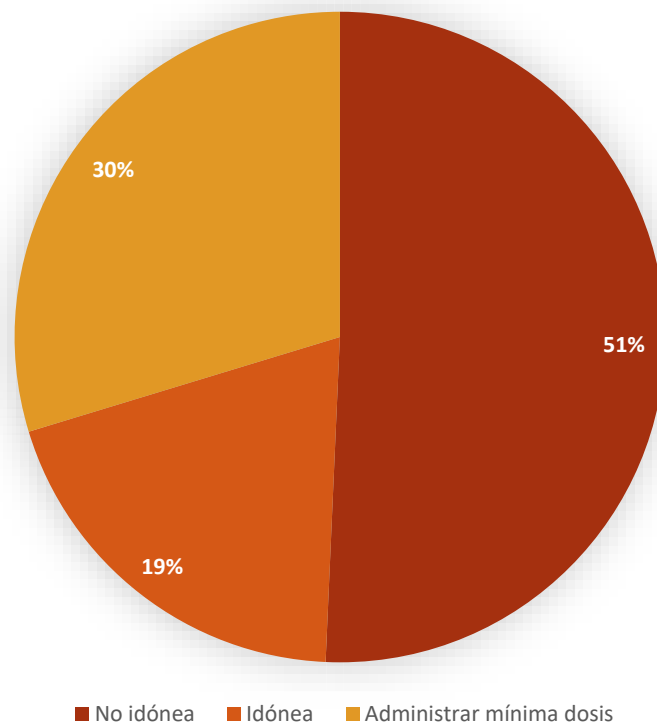


Figura 11: Idoneidad de las prescripciones crónicas

Solo en el 29,2% del grupo de pacientes que cumplían todos o algunos de los criterios para deprescribir, ya sea reduciendo la dosis a la mínima eficaz o procediendo a retirar el fármaco, se encontró registro de que el profesional sanitario había realizado alguno de estos cambios (*Tabla 11*). Estos datos corresponden, principalmente, a tratamientos crónicos. Sin embargo, la mayoría de prescripciones de tratamiento agudo de IBPs recogidas en este estudio son correctas (*Tabla 12*).

Tabla 11: Realización de deprescripción en los casos en los que estaba indicado.

Deprescripción	Nº de casos	%
No	46	70.8
Si	19	29.2*

P<0,001 frente a deprescripciones no realizadas

Tabla 12: Relación entre duración del tratamiento e idoneidad de la prescripción

Duración	Indicación Incorrecta	Indicación Correcta	Deprescripción	Total
Agudo				
Nº de casos	3	22	0	25
% Tipo de prescripción	12*	88	0	100
Crónico				
Nº de casos	111	43	65	219
% Tipo de prescripción	50,7 *†	19,6†	29,7 †	100

* $P<0.05$ frente a indicación correcta. † frente a tratamiento agudo

8. Posibles reacciones adversas asociadas a la prescripción de IBPs

8.1 Infecciones

En 54 pacientes de la muestra (24,7%), se registraron casos de Neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Cabe mencionar que, aunque el único efecto adverso que no se considera tiempo dependiente es la neumonía, todos los pacientes con NAC estaban en tratamiento crónico con IBPs y ninguno en tratamiento agudo. También se detectaron 42 casos (19,2%) de infección por Covid-19 y 11 (5%) de estos casos derivaron en Neumonía. En la historia clínica de cinco pacientes de nuestra muestra (2,3%), constaba la aparición de infecciones gastrointestinales durante el tratamiento crónico con IBPs. Los gérmenes involucrados en las mismas fueron, en un caso *Clostridium difficile* asociado a tratamiento con lansoprazol, *Campylobacter* en dos pacientes tratados con pantoprazol y omeprazol, respectivamente y salmonella en otros dos pacientes tratados con omeprazol (*Tabla 13*).

Tabla 13: Infecciones detectadas en pacientes tratados con IBPs.

NAC	Nº de casos	%
No	165	75,3
Sí	54	24,7
Positivo Covid-19	Nº de casos	%
No	177	80,8
Sí	42	19,2
Neumonía Covid-19	Nº de casos	%
No	208	95
Sí	11	5
Infección Clostridium	Nº de casos	%
No	218	99,5
Sí	1	0,5
Infección Compylobacter	Nº de casos	%
No	217	99,1
Sí	2	0,9
Infección Salmonella	Nº de casos	%
No	217	99,1
Sí	2	0,9

En el análisis de la relación entre las NAC y el tratamiento con los distintos IBP, encontramos que pantoprazol es el que se asoció a una mayor tasa de NAC, respecto al resto de IBPs (*Tabla 14*).

Tabla 14: Relación entre tipo de IBP y casos de neumonía adquirida en la comunidad.

IBP	NAC	
	NO (%)	SI (%)
Pantoprazol	25 (62,5)	15 (37,5)*
Omeprazol	105 (77,2)	31 (22,8)
Lansoprazol	16 (94,2)	1 (5,8)*
Esomeprazol	18 (72)	7 (28)
Rabeprazol	1	0

*P<0,05 frente a todos los demás casos de neumonía asociados al tratamiento con IBPs

8.2 Metabolismo óseo

La revisión de fracturas registradas y densitometrías realizadas a pacientes en tratamiento crónico con IBPs, evidenció que en el 75,8% de los casos (166 pacientes), no se había realizado ninguna densitometría y en los pacientes en que se había realizado, el resultado más habitual era osteoporosis, (*Tabla 15*). Aunque las densitometrías realizadas han sido escasas y no es posible extraer conclusiones consistentes, el número de casos de osteoporosis de nuestra muestra es superior en los pacientes tratados con IBPs, excepto en el caso de lansoprazol en el que la tasa de osteoporosis en pacientes tratados con este fármaco es menor (*Tabla 16*). La tasa de fracturas (cadera, vertebral y de muñeca), registradas en pacientes tratados con IBPs es del 20% y, la prevalencia de cada una de ellas es similar, aunque tiende a ser mayor la fractura vertebral y menor la fractura de cadera (*Tabla 17*).

Tabla 15: Alteraciones densitométrías

Densitometría	Nº de casos	%
Osteopenia	16	30,2
Osteoporosis	33	62,3
Normal	4	7,5

Tabla 16: Relación entre tratamiento crónico con IBPs y diagnóstico densitométrico de Osteoporosis por densitometría.

IBP	Diagnóstico Osteoporosis	
	<i>Si</i>	<i>no</i>
Pantoprazol	<i>Si</i>	<i>no</i>
Nº de casos	5	3
%	62,5	37,5*
Omeprazol	<i>Si</i>	<i>No</i>
Nº de casos	20	9
%	69	31*
Lansoprazol	<i>Si</i>	<i>no</i>
Nº de casos	4	6
%	40	60*
Esomeprazol	<i>Si</i>	<i>no</i>
Nº de casos	4	2
%	66,7	33.3*

* $P < 0,05$ frente a diagnóstico de osteoporosis

Tabla 17: Fracturas en pacientes tratados con IBPs

Cadera	Nº de casos	%
No	209	95,4
Sí	10	4,6
Vertebral	Nº de casos	%
No	200	91,3
Sí	19	8,7
Muñeca	Nº de casos	%
No	204	93,2
Sí	15	6,8

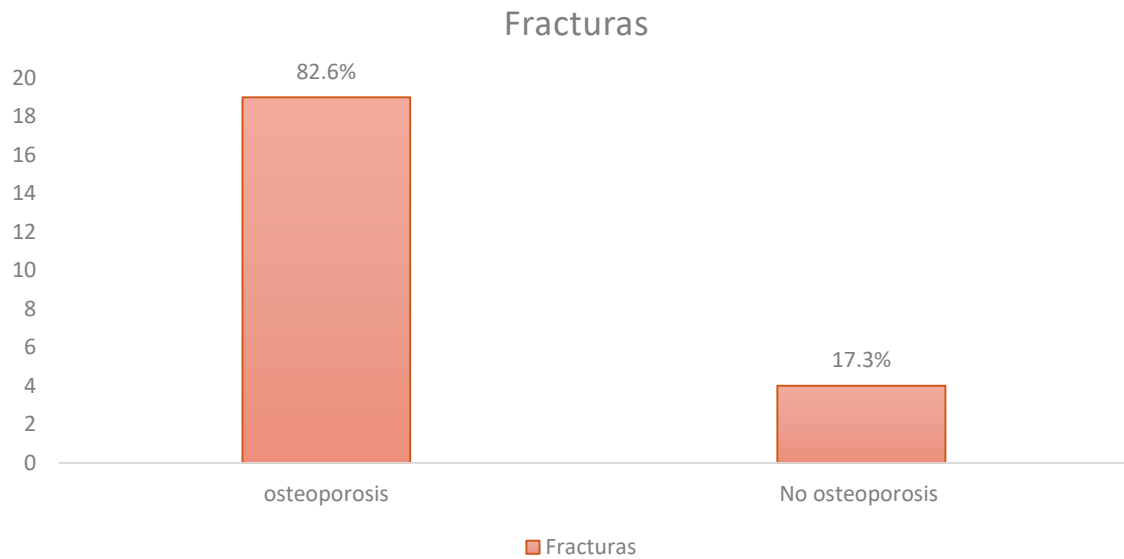


Figura 12: Relacion osteoporosis y fracturas

El número de fracturas de cadera, vertebras y muñeca asociadas a osteoporosis (19), casi quintuplica al de los casos sin osteoporosis (4) y la prevalencia de estas fracturas en los casos de pacientes con osteoporosis también fue mayor que la detectada en ausencia de ésta (*Figura 12*).

8.3 Riesgo cardiovascular:

Analizamos también el registro de eventos coronarios agudos en los pacientes tratados crónicamente con IBP. El 11.9% de los pacientes sufrió algún evento adverso tras el inicio del tratamiento. (*Tabla 18*). La tasa de IAM es mayor en hombres que en mujeres. Esta diferencia se acerca, pero no alcanza la significación estadística, con un valor de $P= 0.059$. (*Tabla 19*)

Tabla 18: Evento coronario agudo tras tratamiento con IBPs crónicos

IAM	Nº de casos	%
No	193	88,1
Sí	26	11,9

Tabla 19: Relación entre género y evento coronario agudo.

Sexo	IAM	
	No	Si
Mujer		
Nº de casos	119	11
%	91.5	8.5
Hombre		
Nº de casos	74	15
%	83.1	16.9

8.4 Otras posibles RAMs Recogidas

Entre las patologías registradas en las historias clínicas revisadas de los pacientes en tratamiento crónico con IBPs destacan nefropatías (insuficiencia renal y nefritis aguda) y deterioro cognitivo, diagnosticadas respectivamente en el 24,2% y 19,6% de los casos. Los datos de prevalencia de éstas y otras posibles RAMs detectadas se recogen en la (*Figura 13*)

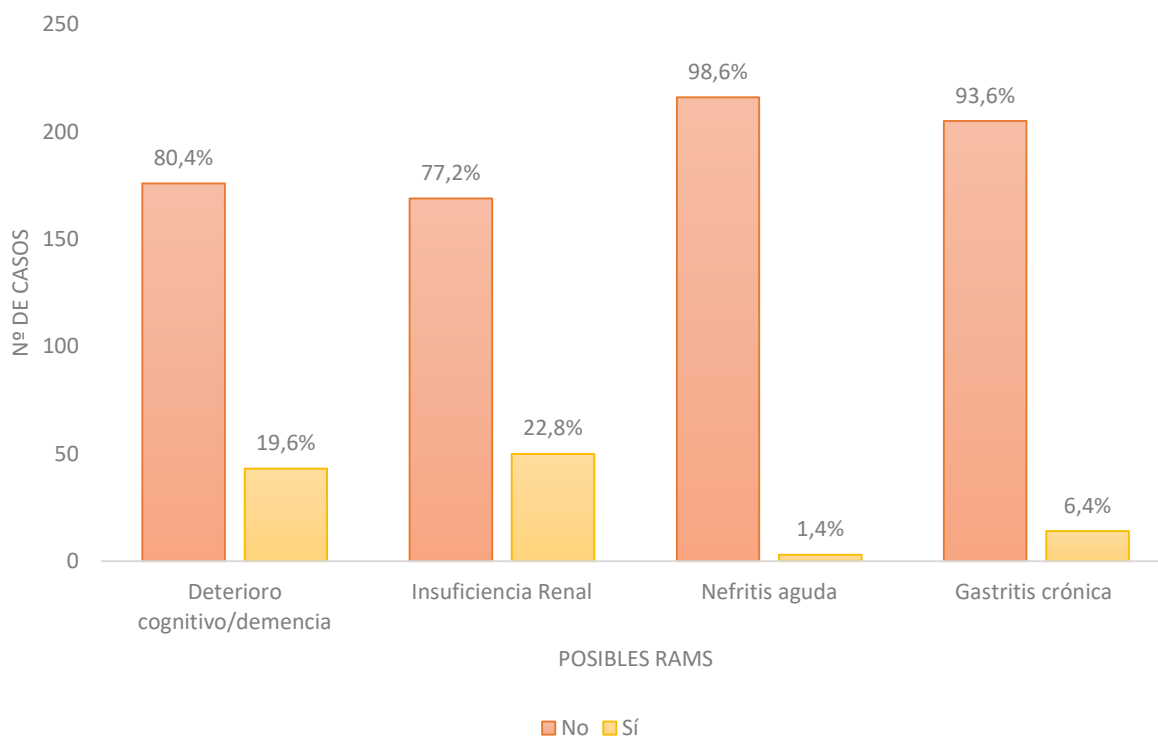


Figura 13: Otras posibles RAMs detectadas en los pacientes tratados con IBPs.

9 Alteraciones analíticas.

9.1. Calcio

En la mayoría de pacientes en tratamiento crónico con IBPs se habían determinado niveles de calcio en sangre. Solo en 27 de estos pacientes (12,3%) no se realizó control de calcemia. En los controles analíticos realizados a pacientes tratados con IBPs, los niveles séricos de calcio eran, en su mayoría normales, pero en un número considerable de ellos también se detectó hipocalcemia (*Figura 14*). En un 40% de los casos de hipocalcemia no existía otra causa, además de la toma de IBPs, que justificase el descenso de niveles séricos de calcio. (*Tabla 20*)

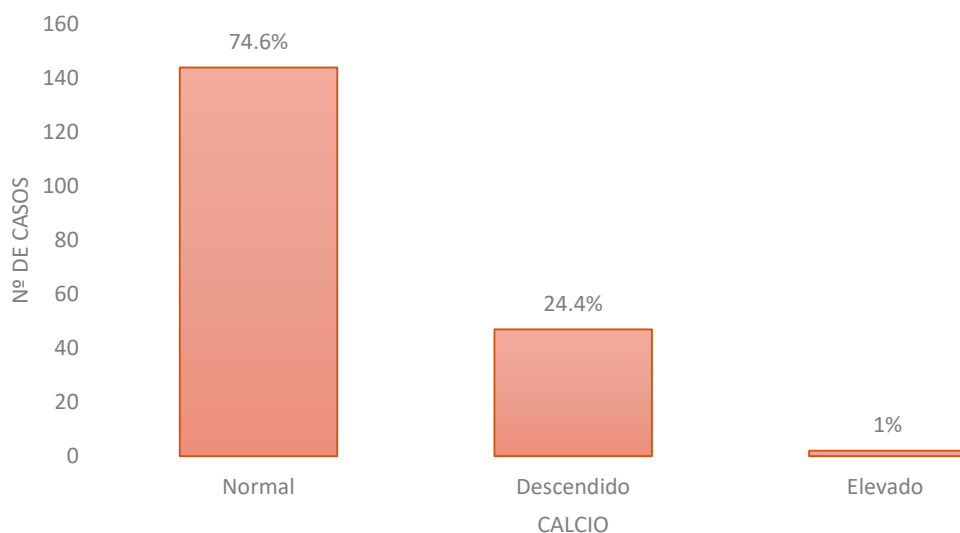


Figura 14: Niveles de calcio en sangre.

Tabla 20: Niveles de Ca²⁺ y otras posibles causas de hipocalcemia.

Control Ca	Otras causas	
	No	Sí
Normal		
Nº de casos	89	55
%	61,80	38,20
Descendido		
Nº de casos	20	27
%	42,60	57,40
Elevado		
Nº de casos	0	2
%	0,00	100,00

9.1.1 Relación tratamiento IBPs/calcemia/osteoporosis:

Un tercio de pacientes diagnosticados de osteoporosis mediante densitometría tenía niveles séricos bajos de calcio. En el resto, sus niveles estaban dentro del rango fisiológico e incluso en un caso la cifra de calcemia era superior a las consideradas normales en este rango. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre tasas de casos con osteoporosis y sin osteoporosis, tanto en pacientes con niveles séricos de calcio normales o descendidos ($P > 0,05$; *Tabla 21*).

Tabla 21: Relación entre niveles de Ca y osteoporosis.

Densitometría	Calcio			
	<i>no analizado</i>	<i>normal</i>	<i>Descendido</i>	<i>Ascendido</i>
Osteoporosis				
Nº casos	1	21	10	1
%	3	63,6	30,3	3
No Osteoporosis				
Nº casos	2	14	4	0
%	10	70	20	0

9.1.2 Relación tratamiento IBPs/calcemia/fracturas:

La hipocalcemia se asocia a una mayor prevalencia de fracturas (18% normocalcemia frente a 36 % en hipocalcemia; $P < 0,05$), en su conjunto (cadera, vertebras o muñeca). En el caso de las fracturas vertebrales y de muñeca el porcentaje de casos casi se triplica respecto al determinado en caso de normocalcemia. Sin embargo, en el caso de fracturas de cadera, el porcentaje es menor en los pacientes con niveles séricos de calcio reducidos (*Tabla 22*)

Tabla 22: Relación entre niveles de calcio y fracturas.

Calcio	Fractura de cadera		Fractura de Vertebral		Fractura de muñeca	
	<i>no</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>si</i>	<i>No</i>	<i>Si</i>
Normal						
Nº de Casos	135	9	133	11	138	6
%	93,8	6	92,4	7,6	95,8	4,2
Descendido						
Nº de casos	46	1	38	9	40	7
%	97,9	2,1	80,9	19,1	85,1	14,9
Elevado						
Nº de casos	2	0	2	0	2	0
%	100	0	100	0	100	0

Este resultado paradójico de un mayor porcentaje de fractura de cadera en pacientes con niveles normales de calcio sérico, comparado con aquellos con niveles bajos, llama la atención pero no se debe considerar concluyente debido al reducido número de casos de esta muestra que no permite extraer conclusiones definitivas.

9.2 Magnesio

En el 19,2% de pacientes en tratamiento crónico con IBPs, en los que se realizó análisis de niveles séricos de magnesio, se detectó hipomagnesemia. Sin embargo, en 167 (76,3%) de los pacientes en tratamiento crónico no se habían determinado niveles séricos de magnesio, aunque casi en la mitad de estos pacientes, además del tratamiento con IBPs, existían otras causas de hipomagnesemia, destacando la toma de diuréticos (*Figura 15*). Aunque predominan los casos en que coexisten otras posibles causas de hipomagnesemia, éstas no parecen influir tanto en pacientes con niveles normales como elevados de magnesio (*Tabla 23*).

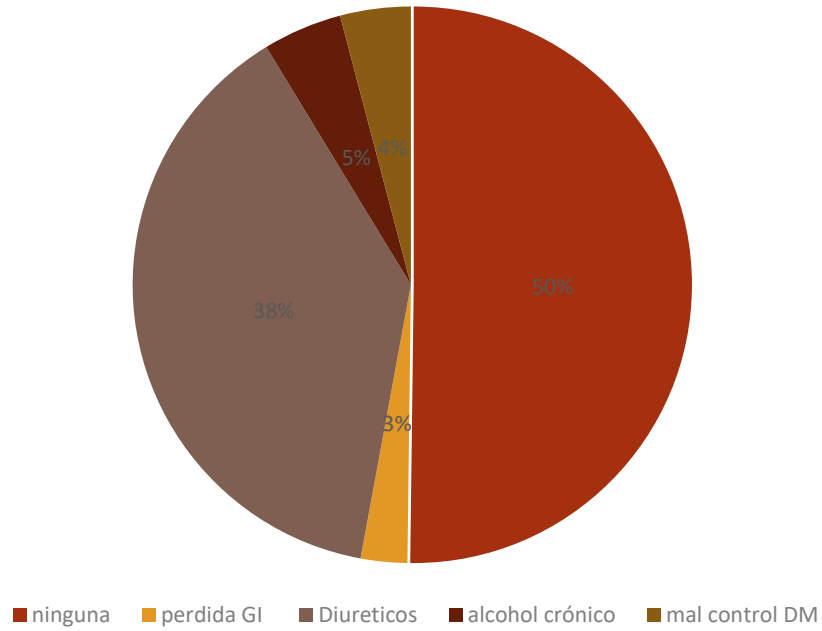


Figura 15: Causas de posible alteración de los niveles de magnesio.

Tabla 23: Niveles de Mg y otras posibles causas de hipomagnesemia

Control Mg	Otras causas	
	NO	SI
No analizado		
Nº de casos	90	77
%	53,9	46,1
Normal		
Nº de casos	16	26
%	38,1	61,9*
Descendido		
Nº de casos	4	6
%	40	60*
Total		
Nº de casos	110	109
%	50,2	49,8

* $P < 0,05$ frente a ausencia de otras causas

Es interesante destacar el caso de dos pacientes de la muestra que, debido a una hipomagnesemia grave, requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos y experimentaron arritmias cardíacas graves. En otro paciente que presentaba niveles leves de hipomagnesemia y al cual se le inició tratamiento con magnesio por vía oral, no se lograron normalizar los valores analíticos de magnesio hasta que se suspendió gradualmente la dosis de IBP, manteniéndolos en prescripción a demanda, es decir, solo cuando aparecía algún síntoma que la justificase. El diagnóstico inicial para la prescripción del IBP en este paciente fue dispepsia.

9.3 Vitamina B12

En un porcentaje considerable (32,9%) de pacientes, en nuestro estudio, no se realizaron controles analíticos de vitamina B12, pero en la mayoría de casos revisados sí se determinaron niveles séricos de esta vitamina que resultaron ser normales. Solo en aproximadamente el 10% de casos con resultados analíticos documentados se detectó hipovitaminosis B12, aunque dos de estos pacientes ya presentaban niveles reducidos de vit B12 previamente al inicio del tratamiento con IBPs. (*Tabla 24*)

Tabla 24: Niveles de vitamina B12 y otras posibles causas de hipovitaminosis B12 en tratamientos crónicos con IBPs

Nivel	Nº de casos	%
Normal	136	91,9
Descendido	12	8,1
Otras causas de hipovitaminosis		
No	169	77,2
Sí	50	22,8

Entre las causas relacionadas con la hipovitaminosis B12 predominó la combinación de IBPs con administración de metformina, tanto en los casos con niveles normales de vitamina B12 como en los tres casos con hipovitaminosis (*Figura 16*). Aunque la presencia de otras causas no influye en niveles de vitamina B12 en los resultados obtenidos, el reducido número de casos no permite obtener conclusiones definitivas (*Tabla 25*).

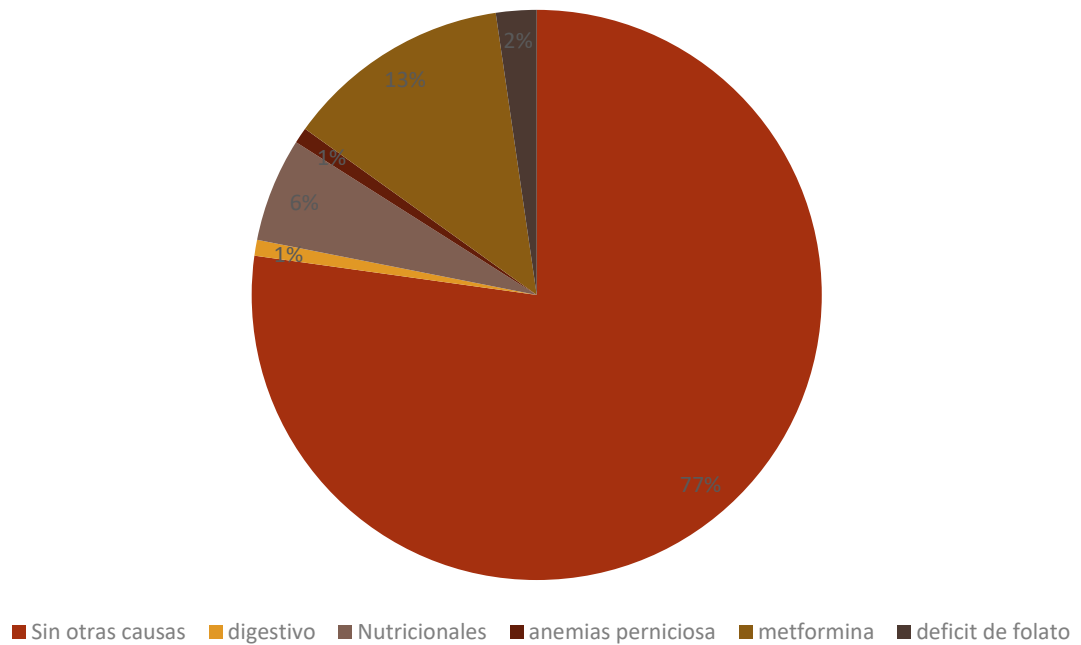


Figura 16: Causas de alteración de los niveles de Vitamina B12.

Tabla 25: Relación entre niveles de vitamina B12 y otras posibles causas de hipovitaminosis B12

Control B12	Otras causas	
Normal	<i>No</i>	<i>Si</i>
Nº de casos	105	31
%	77,2	22,8
Descendido	<i>No</i>	<i>Si</i>
Nº de casos	9	3
%	75	25

9.3.1 Relación tratamiento IBPs/déficit vit B12/Demencia:

La relación entre niveles de vitamina B12 y deterioro cognitivo es estrecha, ya que esta hipovitaminosis es una de las principales causas reversibles de demencia ¹⁰⁶. En el 15,9% de los casos totales y el 26,3% de los casos recogidos en nuestro trabajo en que se han determinado niveles plasmáticos de vitamina B12, se han detectado alteraciones neuropsíquicas. También hemos apreciado que en el grupo de pacientes en tratamiento crónico con IBPs sin diagnóstico de deterioro cognitivo/demencia, un reducido porcentaje presentaba déficit de vitamina B12. En cambio, en los pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo el porcentaje de déficit vitamínico registrado es más elevado (*Tabla 26*). Por tanto, estos datos apoyan la asociación anteriormente indicada entre deterioro cognitivo e hipovitaminosis B12.

Tabla 26: Niveles de vitamina B12 y deterioro cognitivo

Deterioro cognitivo/demencia	Nivel de vitamina B12	
	<i>normal</i>	<i>Descendido</i>
No		
Nº de casos	104	5
%	95	4,6
Si		
Nº de casos	32	7
%	82,1	17,9*

* $P < 0,05$ frente a nivel descendido de vitamina B12 sin deterioro cognitivo.

9.4 Hierro sérico.

En la mayoría de casos de la muestra de nuestro estudio (181), se determinaron niveles sanguíneos de hierro y en casi la mitad de ellos se detectó ferropenia (Tabla 27).

Tabla 27: Control Hierro en tratamientos crónicos

Hierro	Nº de casos	%
Normal	94	51,9
Descendido	87	48,1

En la mayoría de los casos con niveles de hierro sérico bajos no había registro en su historia clínica de otra causa secundaria que justificase el descenso. La asociación de toma de IBPs a otras posibles causas, resultó en un incremento de casos de ferropenia (Tabla 28), aunque la tasa de otras posibles causas de ferropenia, además de la toma de IBPs, es mayor en los casos de pacientes con niveles descendidos de hierro. La posible causa de ferropenia más frecuentemente registrada era pérdidas digestivas (Figura 17). No se encontró ningún registro de alteración genética como posible causa de ferropenia.

Tabla 28: Niveles de hierro y otras posibles causas de ferropenia

Niveles de hierro	Otras Causas	
	No	Si
Normal	No	Si
Nº de casos	80	14
%	85,1	14,9
Descendido		
Nº de casos	54	33
%	62,1	37,9*

* $P < 0,05$ frente a nivel normal de hierro y otras causas

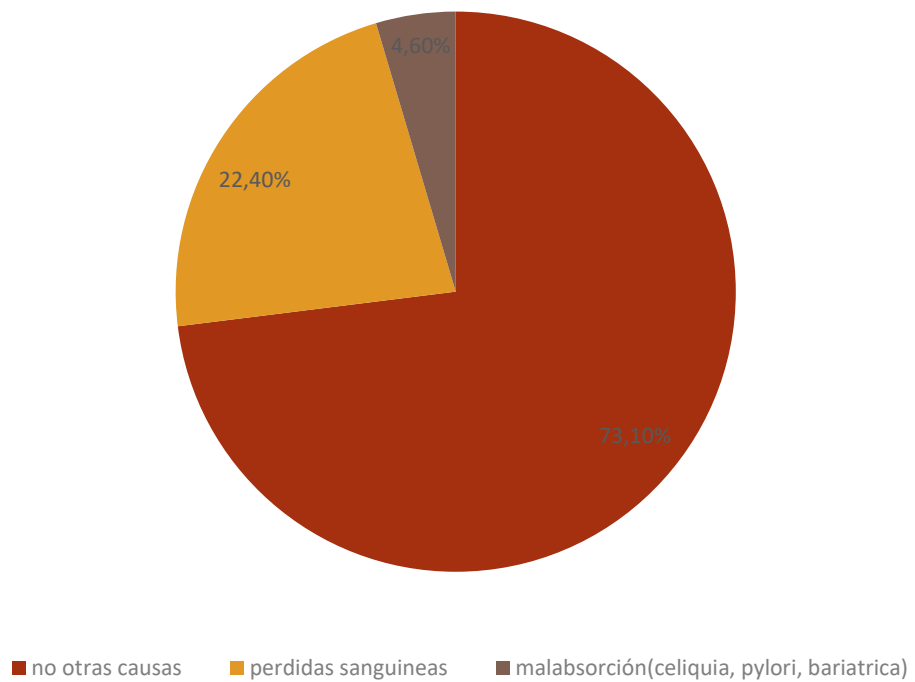


Figura 17: Posibles causas de alteración de los niveles de hierro.

En la *Tabla 29* se relacionan los resultados analíticos de los pacientes tratados con IBPs. Destacan omeprazol como el IBP menos asociado a hipomagnesemia, pero el porcentaje de ferropenia en pacientes tratados con omeprazol es ligeramente mayor en comparación con el de los otros casos. Sin embargo, estas diferencias no alcanzan significación estadística, por lo que se requiere ampliar el número de casos para llegar a conclusiones más sólidas.

Tabla 29: Relación entre tratamiento crónico con IBPs y resultados analíticos

IBPs	Calcio			magnesio		B12		Hierro	
	Normal	Descendido	elevado	Normal	descendido	normal	descendido	normal	descendido
Pantoprazol									
casos	31	6	1	0	4	27	2	20	16
%	81,6	15,7	2,70	0	100	93,1	6,9	55,55	44,44
Omeprazol									
casos	86	32	1	29	3	81	9	54	57
%	72,3	26,9	0,8	90,6	9,4	89	11	48,6	51,4
Lansoprazol									
casos	13	1	0	5	1	8	1	8	4
%	92,85	7,15	0	83,3	16,7	88,9	11,1	66,7	33,3
Esomeprazol									
casos	13	7	0	8	2	18	0	12	9
%	65	35	0	80	20	100	0	57	43
Rabeprazol									
casos	1	0	0	0	0	0	0	0	0
%	100	0	0	0	0	0	0	0	0

Además de la revisión de historias clínicas de los pacientes seleccionados, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre calidad de prescripción y de las diferentes patologías que hemos recogido en los casos de pacientes tratados con IBPs en nuestro estudio, con el fin de contar con datos poblacionales que utilizar como control para comparar con nuestros casos. En las *tablas 30 y 31*, se presenta un resumen de esta búsqueda.

10 Análisis bibliográfico

Tabla 30: Búsqueda bibliográfica sobre prescripción IBPs

Lugar/ medio	Año	País	Nº pacientes	Fármaco	Tipo de estudio	RAMs	Comentarios	Ref.
Hospitalario	2017	España	96	Omeprazol y otros IBPs	transversal, descriptivo	No	16,7% no cumplían criterios de prescripción	5
Comunitario	2021	Brasil	410	IBPs	Trasversal, descriptivo	No	27,5% de tratamientos prolongados durante más de 5 años.	107
Comunitario	2016	Dinamarca	87081	IBPs	Cohorte basada en registro	No	Sólo el 34,2% presentaban indicación de IBPs a largo plazo.	108
Hospitalario	2018	Canadá	871	IBPs	Observacional Prospectivo	No	20,3% de indicaciones incorrectas. La indicación más frecuente pirosis	109
Ambulatorio	2022	Alemania	Poblacional 11mill	IBPs	Observacional	No	En el 52% de casos no constaba indicación. Indicación más frecuente pirosis.	110
Hospitalario	2020	Brasil	462	IBPs	Trasversal descriptivo	No	49,2% prescripciones inadecuadas.	111

Hospitalario	2019	Singapur	243	Medicación inapropiada	Trasversal descriptivo	No	MPI geriatría más prescrita: omeprazol.	112
Comunitario	2020	Inglaterra	Poblacional 14242329	IBPs y anti-H2	Trasversal descriptivo	No	Sólo el 43,5% de los pacientes tenían una indicación correcta.	113
Comunitario	2018	Estados unidos	Poblacional 6,8 mill	IBPs y anti-H2	Trasversal descriptivo	No	Solo 11,4% de prescripciones correctas en mayores de 65 años.	114
Comunitario	2018	Turquía	1579	Polifarmacia	Trasversal descriptivo	No	MPI más frecuentes: IBPs, antidepresivos y antipsicóticos	99
Comunitario	2020	Australia	Poblacional	IBPs	Observacional	No	Tras intervención de deprescripción descenso del 6.7% de las tasas de dispensación de IBPs dosis estándar.	115
Hospitalario	2018	China	poblacional	IBPs	Observacional	No	La intervención farmacéutica incrementa significativamente el uso racional de IBPs. Supuso un descenso del 9% de prescripciones de omeprazol	116
Hospitalario	2020	Italia	1466	Medicación crónica	Cohortes	No	MPI más frecuente IBPs (56%)	117

Comunitario	2020	Australia	579594	IBPs	Observacional	No	No son útiles sólo medidas educativas en deprescripción.	118
Comunitario	2016	Canadá	Poblacional	IBPs	Observacional	No	Consumo de IBPs superior al estimado de uso racional.	119

Tabla 31: Búsqueda bibliográfica de controles históricos de patologías similares a las recogidas en nuestro estudio

Lugar/ medio	Estudio	Patología	Año	País	Comentarios	REF.
Comunitario	Observacional retrospectivo	Infecciones respiratorias en población geriátrica	2021	Malasia	La infección respiratoria más frecuente es la NAC	120
comunitario	Revisión	Neumonía	2006	Inglaterra	El riesgo de neumonía en población >75 años es de 3,4%	121
Hospitalario	Prospectivo	Virus respiratorios	2019	Finlandia	29% de los pacientes mayores de 65 años tenían diagnóstico de neumonía.	122
Hospitalario	Cohorte	Test predictivos neumonía	2016	EEUU	642 eventos de neumonía en una población de 2250.	123
Comunitario	Revisión	Neumonía adquirida en la comunidad	2007	España	Incidencia en >60 años es de 0,2% habitantes.	124
Comunitario	Revisión	Neumonía adquirida en la comunidad	2021	España	Incidencia de 2,5-4% habitantes/año en mayores de 65 años.	125
Comunitario	Observacional retrospectivo	Neumonía adquirida en la comunidad	2018	España	22 neumonias invasivas y 153 no invasivas en una población de 2805.	126
Comunitario	Metaanálisis	Deterioro cognitivo	2018	EEUU	La prevalencia varía según el rango de edad	127
Hospitalario	Observacional	Deterioro cognitivo/demencia	2020	Polonia	El 32,5% de pacientes tenía un	128

	trasversal				diagnóstico de demencia.	
Comunitario	Observacional trasversal	Deterioro cognitivo/demencia	2022	Arabia saudí	Un 16% presenta síntomas de demencia.	129
Comunitario	Observacional	Deterioro renal	2020	Mundial	La prevalencia de ERC a nivel mundial es de 9,1%	130
Comunitario	Casos clínicos	NIA	2020	España	La incidencia reportada de NIA en biopsias renales realizadas por fracaso renal agudo oscila entre un 5-27%	131
Comunitario	Metanálisis	ERC	2016	Europeo	La prevalence varía, entre países, de 6,3% hasta el 25.6%.	132
Comunitarios	Cohorte	ERC en mayores de 70 años	2016	Alemania	De 70-79 años prevalencia de 23,7% y en mayores de 80 años, el 52%.	133
Comunitario	Revisión	ERC	2016	España	En España la prevalencia de ERC es más de 20% en mayores de 60 años,	134
Comunitario	Revisión	ERC	2021	España	La prevalencia de ERC en cualquiera de sus estadios del 15,1% para población general.	135
Comunitario	Revisión	Enfermedad coronaria	2014	España	Pocos datos de prevalencia. Resultados de encuestas indican un	136

					7.3 % de casos de angor en varones	
Comunitario	Revisión	Osteoporosis	2015	España	La prevalencia de casos de Osteoporosis oscila entre 25 y el 32 % entre las mujeres españolas mayores de 50 años, y casi un 50 % a partir de los 75 años.	137
Comunitario	Sumario de evidencia	B12	2022	Mundial	La prevalencia de hipovitaminosis en ancianos oscila entre 5-20%	102
Comunitario	Observacional trsversal	B12	2012	España	El 16,5% de los pacientes geriátricos presentaban déficit de B12. Ninguno presentó déficit de folato.	138
Comunitario	Revisión	B12	2015	Japón	Si se utiliza la medida de B12 en suero la hipovitaminosis aparece en el 5-15% de los pacientes mayores.	139
Hospitalario	Observacional	Magnesio	2021	Italia	La prevalencia de hipomagneemia es de 8,43%, la mayoría en mayores de 65 años.	140
Hospitalario	Observacional	Magnesio	2010	Israel	Hipomagneemia en el 36% de los pacientes mayores de 65.	141

Comunitario	Revisión	Magnesio	2019	EEUU	La incidencia de hipomagneseia en la población general es del 2%.	142
Comunitario	Caso clínico	Calcio	2015	España	La prevalencia de hipocalcemia en pacientes hospitalizados es 18%,	143
Comunitario	Observacional	Hierro	2021	España	En paciente frágiles la prevalencia de anemia es de 29.6%.	144
Comunitario	Revisión	Hierro	2010	España	La tasa de anemia en pacientes de 65 a 70 años es 5 y 10% y del 15–25% en pacientes de más de 80 años.	145

Discusión

Discusión:

Datos sociodemográficos:

Realizamos este estudio en una población mayor de 65 años, dado que la sociedad se orienta hacia el envejecimiento poblacional debido al aumento de la esperanza de vida y a la reducida natalidad. Según el informe de las Naciones Unidas, se calcula que la proporción de personas mayores de 60 años en el 2050 alcanzará el 21% de la población total¹⁴⁶.

La población del estudio tenía una media de edad de 79 años, pero es algo mayor en pacientes de sexo femenino (81 años), que en los pacientes de sexo masculino (79 años). Esta diferencia es habitual ya que la esperanza de vida de la mujer es ligeramente superior a la del hombre y se espera que aumente. De hecho, en España las mujeres nacidas en 2020 presentarán una esperanza de vida de 85 años y los hombres de 79 años¹⁴⁷. Con este aumento en la esperanza de vida y el consiguiente envejecimiento de la población se presentan dificultades futuras, tanto para los pacientes como para el sistema nacional de salud, debido a los determinantes de salud que afectan a la población geriátrica. Con "determinantes de salud" nos referimos a factores ambientales, biológicos, culturales, sociales, económicos y laborales que influyen en la evolución de la salud. La importancia de todo esto radica en garantizar que los años de vida ganados por los pacientes sean años de vida con una buena calidad de salud^{146,148,149}.

La mayoría de pacientes incluidos en este estudio pertenecían a un centro de salud urbano. Este hecho coincide con los datos de otro estudio, realizado en Orense, en el que se evidenció que los pacientes de mayor edad suelen acudir más frecuentemente al médico de familia o a centros de urgencias extrahospitalarios de su localidad, debido a una mayor confianza y cercanía de este centro¹⁵⁰. Esta situación también es extrapolable a los

pacientes del medio rural ya que sus domicilios habitualmente se encuentran a mayor distancia del medio hospitalario.

Prescripción de IBPs:

El consumo de protectores gástricos en España está en constante crecimiento y los principales responsables de este aumento es el grupo de IBPs. De hecho, la prescripción de IBPs en nuestro país es un 70% superior a la media europea^{17,151}. En este estudio hemos detectado que en el 89.8% de los pacientes había una prescripción crónica de IBP, tasa muy superior a las obtenidas en estudios realizados en otros países, como Dinamarca¹⁰⁸ o Brasil¹⁰⁷, en los que la proporción de prescripciones crónicas era del 35.5% y 27,5% respectivamente. Aunque debemos ser cautos al interpretar estos resultados, ya que en la comparación entre estudios deben tenerse en cuenta las diferencias en los criterios de clasificación de las prescripciones crónicas y agudas. En el estudio realizado en Dinamarca se considera prescripción crónica la toma de IBPs durante 6 meses y en el de Brasil, el consumo de IBP igual o superior a 3 años. En nuestro análisis establecemos como prescripción crónica la toma de IBP durante más de 12 semanas ya que las indicaciones de prescripción de IBPs habitualmente son inferiores a las 12 semanas de tratamiento y nuestro sistema informático de prescripción determina la diferencia entre prescripción aguda y crónica en este periodo de tiempo. En otro estudio realizado en nuestro país, también se establece el periodo de 12 semanas para diferenciar prescripción aguda de crónica¹³⁶. Por tanto, muchos de los casos que en los estudios de Dinamarca y Brasil no se incluyen en la clasificación de prescripción crónica, con nuestros criterios sí se incluirían. Además, otra diferencia que dificulta la comparación entre estudios es la edad poblacional, pues dichos

estudios incluyen toda la población superior a 18 años, en cambio el nuestro solo lo hace con la población superior a los 65 años. Nuestros datos de prescripción crónica son más parecidos a los obtenidos en dos estudios realizados en pacientes ingresados en los servicios de medicina interna de los hospitales de Murcia y Zamora y en los que se evidenció una prescripción crónica de IBPs en el 93.8% y 92,16%^{5,152}, respetivamente. Es importante señalar que en estos estudios se incluyeron todos los pacientes ingresados en la planta de medicina interna, y, no solo los mayores de 65 años. Sin embargo cerca del 80% de ambas poblaciones tenían una edad superior a 60 años ^{5,152}.

La mayoría de las prescripciones registradas en nuestra investigación se realizaron en el ámbito de atención primaria. Este dato no es sorprendente ya que la atención primaria es el primer escalón del sistema sanitario y el primer nivel asistencial donde se establecen los diagnósticos y tratamientos de las diferentes patologías. En el sistema de información de atención primaria (SIAP) consta que en el área sanitaria VI, área del hospital Morales Meseguer, en 2009 se realizaron 1.235.894 consultas al médico de familia, en las que se incluyen consultas ordinarias, teleconsulta y asistencia en domicilio¹⁵³. De hecho, en el informe anual del Sistema Nacional de Salud 2020-2021 se indican unas 8 consultas por persona y año a consultas de atención primaria, frente a 1,7 consultas por habitante y año a especialistas hospitalarios. En dicho informe también se indica que los profesionales de medicina de familia atiende 234,1 millones de consultas al año, mientras que las consultas especializadas en los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) son de 83,6 millones¹⁵⁴. Además, los datos correspondientes a España en la encuesta europea de salud de 2020 indican que, en el último mes de ese año, el 21% de los hombres y el 29% de las mujeres habían acudido a su médico de familia y la población que

más acudió a esta consulta son personas con edades comprendidas entre 75 y 84 años¹⁵⁵. Todos estos datos concuerdan con los resultados de nuestro estudio en el que la mayoría de prescripciones de IBPs se iniciaron en consultas de médico de familia.

En nuestra investigación el IBP más prescrito es omeprazol. Este dato coincide con los resultados de otro estudio realizado en España en atención primaria¹⁵¹ y también con los de estudios realizados en Estado Unidos¹¹⁴ e Inglaterra¹¹³ así como con los datos de la AEMPS que señala a omeprazol como el IBP más prescrito en España¹⁵⁶. Sin embargo, existen diferencias geográficas en cuanto a preferencia en la prescripción de un determinado IBP y, de hecho, en investigaciones realizadas en Quebec y Alemania el IBP más utilizado era Pantoprazol^{109,110}. En nuestra investigación no se han evidenciado diferencias, entre niveles asistenciales, en la elección de IBP ya que tanto en atención primaria como hospitalaria el más prescrito es omeprazol. Nuestros datos, a nivel hospitalario, coinciden con los obtenidos en otro estudio realizado en el Hospital Morales Meseguer⁵, en una población similar a la de nuestro estudio, en el que también observaron que omeprazol era el IBP más frecuentemente prescrito⁵.

Al revisar la idoneidad de las prescripciones crónicas de IBPs apreciamos que el 51% de los pacientes no presentaban indicación alguna para este tratamiento y, por tanto, estas prescripciones pueden considerarse incorrectas. Además, en un 30% de los casos en que la indicación era correcta, la duración de la misma era excesiva y hubiese sido recomendable su deprescripción. Estos datos son similares a los encontrados en otro análisis realizado en España en el año 2017, en pacientes mayores de 18 años, en el que el 62% de prescripciones de IBPs no cumplían los criterios de adecuación y es en los pacientes mayores de 65 años en los que se detectó un mayor número de prescripciones incorrectas, en que hasta un

70% de estas prescripciones carecían de criterios de indicación en este grupo poblacional¹⁵¹. Estos datos son similares a los observados en otros estudios europeos. En un trabajo realizado en Alemania se observó que el 52% de las prescripciones de IBPs no estaban indicadas¹¹⁰. Datos similares a los nuestros se han obtenido en otro estudio realizado en Inglaterra en el que se apreció que sólo en el 43,5% de los pacientes tratados con IBPs había indicación para la prescripción de estos fármacos¹¹³. En otro análisis realizado en Alemania se evidencia que en el 52% de consumidores de IBPs no hay una indicación que figure entre las incluidas en la ficha técnica y si se consideraban las indicaciones no incluidas la ficha técnica (gastritis, dispepsia), seguían sin encontrar causas que justificase la prescripción de IBPs en el 34,6% de los casos¹¹⁰. A nivel hospitalario también se han encontrado resultados semejantes a los nuestros en un estudio realizado en Brasil en el que se detectó que sólo el 50,8% de prescripciones de IBPs se ajustaban a una indicación correcta¹¹¹. En otro estudio realizado en el servicio de urgencias de un hospital universitario en la provincia de Quebec (Canadá), el número de prescripciones consideradas incorrectas es menor que en el nuestro (20,3%), aunque en este estudio en la categoría de indicación correcta se incluyeron indicaciones dudosas, como protección gastrointestinal en pacientes de 65 años que no presentaban factores de riesgo y que estaban tratados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, AAS u otro inhibidor de la agregación plaquetaria, sin la concomitante administración de AINEs ni corticoides¹⁰⁹. Otra explicación de la diferencia entre nuestros resultados y los de estos otros estudios es que en éstos solo se analizó la correcta indicación diagnóstica, pero no la duración del tratamiento. Por ejemplo, es correcta la indicación para la esofagitis por reflujo, pero según las fichas técnicas, no debe superar las 8 semanas de duración. Éste es un parámetro que en nuestro estudio se ha

tenido en cuenta, es decir, una vez superada esa duración, la prescripción ya no sería correcta o se consideraría necesario intentar la deprescripción. En cambio, en el estudio realizado en Quebec seguían considerando correcta la prescripción incluso más allá de ese período¹⁰⁹. Finalmente, es relevante resaltar que, en investigaciones a nivel hospitalario en nuestro país, tanto en el estudio realizado en Murcia como en otro llevado a cabo en el Hospital de Zamora, específicamente en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, se han identificado tasas inferiores a las que observamos en nuestro propio estudio. Concretamente, se encontraron porcentajes de prescripción incorrecta del 17,7% y 20,83% respectivamente, pero en el estudio realizado en Zamora, también se menciona un adicional 6,38% de casos de prescripción de dudosa idoneidad, es decir, su porcentaje de incorrecta sería un 26% (20% de prescripción incorrecta junto al 6% de prescripción de dudosa idoneidad)^{5,152}. No obstante, es importante destacar las diferencias en las características de la población. Nuestra población es ambulatoria, mientras que la de estos estudios es hospitalaria. Esta disparidad en la población podría explicar las diferencias en los resultados, ya que los pacientes ingresados, en comparación con los ambulatorios, suelen presentar un mayor riesgo hemorrágico y complicaciones de úlceras GI y al tener una situación clínica más grave en múltiples ocasiones se requiere medicación más intensiva que incluye corticoides y AINEs.

La causa más frecuente de prescripción de IBPs en nuestra población es dispepsia, tanto en el caso de prescripción aguda como crónica. Nuestros datos coinciden con los de otro estudio realizado en Gran Bretaña en el que también se evidencia que la causa más frecuente de prescripción de IBPs, aguda y crónica, es dispepsia¹¹³. En el grupo de prescripción crónica, la indicación de dispepsia es seguida de la de hernia de hiato y ERGE en

orden de frecuencia. En cambio, en el grupo de prescripción aguda, en segundo lugar, tras la dispepsia se sitúa la gastroprotección por toma de AINEs y corticoides. En un trabajo realizado en Alemania en el que se evaluaron las indicaciones, tanto agudas como crónicas, por las que se habían prescrito IBPs, diferenciando las registradas en la ficha técnica de las que estaban fuera de ella, se concluyó que en el primer grupo la indicación más frecuente era el ERGE, mientras que en el segundo grupo la gastritis/duodenitis y la dispepsia eran las más comunes¹¹⁰. En otro estudio realizado en pacientes de atención primaria en nuestro país, la indicación más común para el tratamiento crónico con IBPs es la gastroprotección debido al uso de AINEs, seguida del ERGE. Un aspecto destacable en este estudio es el amplio rango de edad poblacional que incluye a pacientes mayores de 18 años y no se limita únicamente a la población geriátrica, lo que podría explicar por qué la principal indicación es gastroprotección debido al consumo de AINEs, que es mayor en la población joven¹⁵¹. En investigaciones realizadas en Estados Unidos (EEUU) y Canadá en población general figuran como principales causas de indicación de IBPs la ERGE y pirosis^{109,114}.

En estudios a nivel hospitalario, la principal indicación para el tratamiento con IBPs es gastroprotección durante el ingreso^{5,111}. En el estudio realizado en la planta de medicina interna del Hospital Morales Meseguer de Murcia, la principal indicación para la prescripción de IBPs era gastroprotección en pacientes con antecedentes de HDA, en el 52.9%, y en segundo lugar dispepsia, en el 41.2% de los casos⁵.

Posibles efectos adversos:

En este estudio se han recogido diversas patologías y alteraciones analíticas de pacientes en tratamiento con IBPs. Evidentemente, al ser un estudio retrospectivo del que no se disponen de todos los datos requeridos en los algoritmos de Karch y Lasagna⁹⁹, no se puede establecer una relación de causalidad entre la toma de IBPs y estas patologías. No obstante, la comparación realizada con datos obtenidos de otros estudios (control histórico), nos puede indicar la posible relación existente.

1. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Algunos estudios han asociado el consumo de IBPs con riesgo de NAC. La etiopatogenia de este riesgo no se conoce completamente, pero se postula que puede deberse a la colonización bacteriana gástrica, e invasión orofaríngea con microaspiración pulmonar^{2,3,34}. El riesgo de NAC parece más elevado durante el primer mes de tratamiento. A pesar de estas sospechas, todavía no existe suficiente evidencia como para que las diferentes sociedades científicas emitan comunicados o alertas destinados a prevenir este riesgo^{2,3,34}. Se estima que la incidencia de neumonía en la población varía entre 2 y 10 casos por cada 1000 habitantes al año¹²⁵, aunque los resultados de diversos estudios arrojan diferentes cifras de incidencia, según se evidencia en la tabla 31. El riesgo aumenta de manera significativa con la edad; de acuerdo a estudios europeos y americanos, la incidencia de NAC fluctúa entre 25 y 40 casos por cada 1000 personas al año, y la tasa de mortalidad en pacientes con NAC se sitúa entre el 7% y el 35% en personas mayores de 65 años¹²⁵. En nuestro estudio hemos detectado una prevalencia en los casos de NAC del 24.7% tras el inicio de tratamiento con IBPs. Nuestro resultado es similar a los obtenidos en otros

estudios, a nivel hospitalario en pacientes no tratados con IBPs, realizados en EEUU y en Finlandia. En el primero analizaron la presencia de NAC en una población mayor de 65 años sin demencia y registraron 642 casos de un total de 2250, calculando su prevalencia en un 28%¹²³. En el estudio realizado en Finlandia se incluían pacientes mayores de 65 años ingresados con síntomas respiratorios y la prevalencia de neumonía delectada fue del 29%¹²². En otro estudio observacional, a nivel hospitalario, realizado en Ecuador la prevalencia de neumonía fue del 23%¹⁵⁷. Los resultados de estos estudios dan cifras similares de prevalencia de neumonía a nivel hospitalario, a pesar de las diferentes características sociodemográficas o de ámbito territorial y local. No obstante, las neumonías en el medio hospitalario son mas frecuentemente producidas por germenés resistentes a antibióticos y en pacientes con reducidas defensas inmunológicas. En otro estudio a nivel nacional, realizado en Albacete para conocer la cobertura vacunal antineumónica en los pacientes mayores de 65 años y el riesgo de neumonía, se obtuvo una prevalencia claramente inferior a la nuestra. De hecho, de 2805 participantes en este estudio, se registraron 22 casos de neumonía invasiva (requiriendo ingreso hospitalario) y 153 casos de neumonía no invasiva, calculando una prevalencia global del 6,2%¹²⁶. En este estudio la población es de características similares, tanto en datos demográficos como en el ámbito sanitario del estudio (atención primaria), a la nuestra. Por tanto, si comparamos los datos de este estudio con los del nuestro se evidencian un aumento del riesgo de NAC en pacientes tratados con IBPs y si los correlacionamos con los resultados de los estudios hospitalarios, anteriormente mencionados, podríamos concluir que los IBPs equiparan el riesgo de NAC al de neumonía en pacientes hospitalizados. Sin embargo, para poder establecer riesgo de neumonía asociado a la toma

de IBPs se deben realizar nuevos estudios controlados que incluyan un mayor número de casos.

2. Osteoporosis y riesgo de fractura.

Los resultados de diversos estudios evidencian un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas en pacientes tratados con IBPs, probablemente debido al desequilibrio entre osteoblastos y osteoclastos que provoca un bajo recambio óseo^{2,3,11-15}. Los mecanismos involucrados son diversos. Por un lado, el déficit de absorción de sales de calcio provocado por los IBPs genera un balance negativo de calcio y un hiperparatiroidismo secundario que provoca la pérdida de masa ósea^{20,46}. Además, la hipomagnesemia también afecta a este equilibrio al interferir la vía metabólica de activación de vitamina D, generando resistencia a la PTH en los órganos diana^{3,11,20,48,49}. Por otro lado, la hipergastrinemia incrementa la liberación de histamina que, a su vez, activa las células osteoclásticas maduras provocando la resorción ósea^{3,20,48,49}.

Sólo en el 25% de los pacientes, de los casos que hemos revisado, se habían realizado estudios densitométricos, por lo que, no podemos concluir que exista un riesgo de osteoporosis en pacientes tratados con IBPs ya que, para ello, se requeriría un mayor número de casos.

La osteoporosis afecta entre el 25 y el 32 % de mujeres españolas mayores de 50 años, y esta cifra asciende a casi un 50 % a partir de los 75 años, pero en varones la prevalencia es menor, estimándose en 6-8 % en los mayores de 50 años. Las fracturas por fragilidad son la consecuencia clínica de esta osteoporosis¹³⁷. En nuestra investigación, al analizar las densitometrías realizadas, encontramos que un 62% de ellas presentaban un diagnóstico de osteoporosis y un 30% osteopenia. Sin embargo, como anteriormente se

menciona, no se pueden establecer conclusiones fiables debido a que solo el 25% de la muestra había sido sometida a un estudio densitométrico.

Los datos de fracturas en nuestros resultados muestran una prevalencia, de los diferentes tipos de éstas (cadera, muñeca y vertebrales), que oscila entre 4,6-8,7%, y estas fracturas parecen ser más frecuentes en pacientes con diagnóstico de osteoporosis. Sin embargo, debido a la falta de datos densitométricos disponibles en nuestros pacientes, no podemos confirmar dicha asociación. Por tanto, nuestro trabajo presenta un sesgo significativo debido a la incapacidad de conocer el diagnóstico de osteoporosis en los pacientes estudiados. Esto nos plantea la pregunta de si en la población ambulatoria se están realizando todas las densitometrías óseas indicadas. La realización de densitometrías debería realizarse en pacientes con fracturas por fragilidad y en pacientes con más de 2 factores de riesgo de fracturas. Estos factores de riesgo incluyen: edad mayor de 65 años, bajo peso con un índice de masa corporal <20 , antecedentes personales de fractura por fragilidad, antecedentes maternos de fractura de fémur, uso crónico de glucocorticoides (>5 mg/día de prednisona o equivalente durante >3 meses), y más de 2 caídas en el último año, con un resultado FRAX $>5\%$. El estudio FRAX es una herramienta en línea que permite calcular el riesgo de fractura en función de factores de riesgo de osteoporosis, como la edad, el sexo, el uso de corticoides, fracturas previas, fracturas de cadera en progenitores, tabaquismo, consumo de alcohol, artritis reumatoide y diagnóstico de osteoporosis secundaria. Además, también se debe realizar estudios densitométricos en los pacientes tratados con fármacos inhibidores de aromatasa, antiandrógenos, glucocorticoides o que presentes enfermedades asociadas a osteoporosis secundaria, como enfermedad celíaca, hiperprolactinemia, amenorrea o insuficiencia

suprarrenal ya que estos factores deben tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de fractura^{158,159}.

3. Deterioro cognitivo y déficit de vitamina B12

Existen estudios tanto a favor como en contra^{34,46} del riesgo de demencia o deterioro cognitivo relacionado con el déficit de vitamina B12 que puede ocasionar el tratamiento crónico con IBPs. Esta vitamina parece contribuir al desempeño de una correcta función neuronal y su déficit puede ocasionar alteraciones psiconeurológicas (deterioro cognitivo y bajo estado de ánimo), posiblemente por una deficiente metilación de proteínas y lípidos neuronales^{2,46,59,102}. En nuestro estudio se aprecia un deterioro cognitivo en 39 de los 244 pacientes estudiados, que equivale al 19,6% de los casos. Esta tasa es similar a las reportadas en un meta análisis en el que se evidencia que el deterioro neurológico se incrementa, en función de la edad, desde un 10% entorno a los 70 años hasta el 25% en los 80 años¹⁶⁰. Además, estudios observacionales arrojan prevalencias similares a la nuestra, independientemente de la toma o no de IBPs^{128,129}. Es interesante destacar que la tasa de casos de deterioro cognitivo, en nuestro estudio, es unas cuatro veces superior en pacientes con hipovitaminosis B12 respecto a los que tienen niveles normales de esta vitamina, lo que apoya la relación entre déficit de vitamina B12 y deterioro neurológico. Pero si comparamos los resultados de nuestro estudio con los del metanálisis, no podemos considerar que exista un aumento de riesgo de deterioro cognitivo en pacientes tratados con IBPs, ya que la media de edad de nuestra población es de unos 80 años y la incidencia que obtenemos es similar a los casos de la población del metaanálisis, de esta misma edad¹⁶⁰. Se requieren, por

tanto, más datos para poder determinar el nivel de riesgo de deterioro psiconeurológico asociado al tratamiento con IBPs.

Como hemos comentado, algunos estudios relacionan el riesgo de deterioro cognitivo con déficit de vitamina B12^{102,106}. Esta vitamina es un micronutriente cuya absorción puede verse afectada por la toma de IBPs^{3,11,14}. Es relativamente común encontrar hipovitaminosis B12 en pacientes geriátricos debido al riesgo de malnutrición, especialmente de micronutrientes, como vitamina B12¹⁶¹. Este riesgo aumenta con la edad, debido a la atrofia gástrica, toma de ciertos medicamentos, como los IBPs, y a una ingesta dietética baja¹⁶¹. Por tanto, se deben realizar controles de vitamina B12, sobre todo en pacientes con síntomas sugestivos de demencia que tomen medicamentos que puedan agravar o causar hipovitaminosis^{102,106}. Sin embargo, en nuestro estudio hemos comprobado que en un 33% de pacientes, en tratamiento crónico con IBPs, no se determinaron niveles de vitamina B12. En el 8,1% de los pacientes a los que se habían realizado controles analíticos, se detectó hipovitaminosis de B12. En otros estudios sobre prevalencia de hipovitaminosis B12 se han observado diferentes resultados. Por ejemplo, en la población geriátrica de Hong Kong la prevalencia de hipovitaminosis B12 fue del 5% al 15%¹³⁹, y, en un estudio realizado en España se detectó hipovitaminosis B12 en el 16,5% de pacientes mayores de 65 años¹³⁸. Sin embargo, estos estudios no diferencian población geriátrica consumidora y no consumidora de IBPs ya que el consumo de IBPs no es una variable analizada. Por tanto, nuestros datos, no apoyan un aumento de hipovitaminosis B12 en la población geriátrica consumidora de IBPs. Para abordar esta cuestión de manera más precisa, serían necesarios estudios tipo casos y controles que permitiera controlar el sesgo de confusión relacionado con el uso o no de IBPs. Si correlacionamos los niveles de vitamina B12 con el deterioro cognitivo, se

evidencia que el 17,9% de los pacientes con hipovitaminosis B12 presenta deterioro cognitivo, mientras que solo en el 4,6% de los casos de déficit de vitamina B12 no se asocia con deterioro cognitivo. Por tanto, estos datos apoyan, como anteriormente comentámos, a una relación entre hipovitaminosis B12 y déficit psiconeurológico, pero no podemos afirmar que la toma de IBPs empeore la tasa de hipovitaminosis y produzca un deterioro cognitivo.

4. Riesgo cardiovascular.

El consumo de IBPs se ha asociado al riesgo de mortalidad cardiovascular²⁰ debido a un aumento de radicales libres, deterioro endotelial, hipomagnesemia e incremento de CgA^{20,60,61}. Además, el uso crónico de IBPs puede provocar una elevación de dimetilarginina que reduce niveles de -NO y favorece la agregación plaquetaria y el desarrollo de arterioesclerosis^{2,20,60}

La prevalencia de eventos coronarios agudos en los pacientes de nuestro estudio es del 11.9%, de los que el 16% son varones y el 8.5% mujeres. En España la encuesta del instituto nacional de estadística en 2012 indica una prevalencia del 2,13% en varones de 65-74 años y 1.01% en mujeres. Estas cifras ascienden al 3.93% y 1,58% respectivamente en las edades de 75 a 84 años¹³⁶. Los datos registrados en la población de Estados Unidos muestran una prevalencia del 12% en hombres y del 3% en mujeres en edades comprendidas entre 60 y 79 años¹³⁶. Las diferencias en las tasas de riesgo cardiovascular entre la población europea y la americana se deben a que este riesgo está influido por factores nutricionales, tasas de obesidad, actividad física, tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipidemia, además de factores sociales como la pobreza y el acceso al sistema de atención

médica^{162,163}. Los datos de prevalencia de nuestro estudio son superiores a los obtenidos por el instituto nacional de estadística y sugieren una asociación entre consumo de IBPs y riesgo cardiovascular.

5. Enfermedad renal

El tratamiento crónico con IBPs se ha relacionado con riesgo de Nefritis Intersticial aguda que puede evolucionar a ERC. El mecanismo propuesto, responsable de esta nefritis, es una respuesta inmunitaria idiosincrásica con infiltrados intersticiales difusos de eosinófilos y linfocitos⁵⁰. Además, el riesgo de ERC se incrementa por el estrés oxidativo, consecuencia de la hipomagnesemia mantenida que produce disfunción de la Na-K-ATPasa e incremento de concentraciones de Na⁺ y Ca²⁺ en los miocitos vasculares que aumenta la acción vasoconstrictora de angiotensina II y catecolaminas y disminuye la liberación de óxido nítrico. Todo ello genera una lesión tubular y deterioro de la función renal^{2,20,50-53}.

En nuestro estudio encontramos un 1,4% de casos de nefritis intersticial aguda diagnosticada mediante biopsia, estos datos son difíciles de recoger y sólo se han apreciado en pacientes con insuficiencia renal aguda e ingreso hospitalario. La incidencia de nefritis intersticial en las biopsias realizadas en pacientes hospitalizados con fracaso renal agudo oscila entre el 5 y el 27% de los casos y parece que este porcentaje se está incrementado en los pacientes mayores debido al consumo de determinados fármacos¹³¹. El porcentaje obtenido en este trabajo es bastante inferior, pero en nuestro estudio la población es comunitaria y no hospitalaria, por lo que, a no ser que los pacientes requieran ingreso hospitalario es difícil poder objetivar el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.

En nuestra investigación la prevalencia de ERC es del 22,8%. La enfermedad renal crónica está en relación directa con la edad. De hecho, en un estudio realizado en Berlín se detectó una prevalencia del 23% en pacientes con edades comprendidas entre 70 y 79 años, y del 52% en mayores de 80¹³³. También influye la ubicación geográfica ya que se aprecian notables diferencias entre países con datos que varían desde un 3,39% en Noruega hasta el 17,3% en Alemania¹³². Los resultados del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA) en nuestro país nos muestran una prevalencia de ERC en cualquiera de sus estadios del 15,1% para población general ¹³⁵. Si consideramos los datos por edad, en España, la prevalencia de ERC es más del 20% en mayores de 60 años, llegando a ascender hasta 40% en octogenarios¹³⁴. Por tanto, nuestra prevalencia es muy similar a la de los datos recogidos en estudios españoles y por ello, no podemos concluir que exista un incremento de ERC asociado al uso de IBPs.

6. Alteraciones de la absorción de nutrientes.

El uso crónico de IBPs se asocia a diversas alteraciones malabsortivas que deben ser controladas por el médico prescriptor, pero en nuestro análisis hemos observado que no se realizan los controles analíticos aconsejables.

a. Magnesio

Los IBPs provocan hipomagnesemia, por mecanismos no del todo aclarados^{3,11,14}. Se postula que el pH puede afectar al receptor transitorio de melastatina 6 y 7 involucrado en la absorción del Mg⁴⁴. Esta hipomagnesemia debe tenerse en cuenta porque puede alterar no solo la

síntesis de proteínas, sino otros múltiples procesos metabólicos ya que magnesio actúa como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas^{3,44,142,164}. Por tanto, conviene realizar controles periódicos de niveles de Mg en sangre en pacientes tratados con IBPs. Sin embargo, en el 76,3% de nuestros pacientes nunca se había realizado una determinación analítica de este ion a pesar de que casi el 50% de ellos presentaban otra posible causa de hipomagnesemia, destacando el uso de diuréticos. El magnesio se ha denominado "electrolito olvidado" porque, a pesar de ser uno de los cationes más abundantes a nivel intracelular y participar en múltiples procesos moleculares, bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos, no se controla adecuadamente en la práctica clínica. Esto se debe a la gran variabilidad de síntomas que puede generar y que varían desde asintomático o síntomas inespecíficos como debilidad muscular, temblores y parestesias en casos leves, hasta graves arritmias cardíacas como "torsade de pointes" y fibrilación ventricular en casos graves. La incidencia de hipomagnesemia en la población general es del 2%, pero a nivel hospitalario es del 8,43% y del 36% en mayores de 65 años¹⁴². En nuestro estudio registramos un 19.2% de casos de hipomagnesemia. Nuestros resultados no son comparables con los previamente mencionados, dado que los datos de hipomagnesemia se obtuvieron en pacientes mayores de 65 años ingresados en un hospital, es decir, en pacientes con patologías y situaciones agudas graves que requirieron hospitalización. En un estudio realizado en Italia en pacientes geriátricos hospitalizados y en tratamiento con IBPs se encontró un 19.9% de casos de hipomagnesemia, que es una cifra similar a la obtenida en nuestros resultados¹⁶⁵. En dicho estudio compararon los pacientes con toma de IBPs y sin toma de IBPs, y, aunque el porcentaje era ligeramente superior en los pacientes con toma de IBP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas¹⁶⁵. Como

anteriormente comentamos, estos resultados en pacientes ingresados en una unidad geriátrica no son equiparables a los nuestros que provienen de una población ambulatoria con patologías estables.

Por otro lado, debido al reducido número de casos en los que se determinaron niveles séricos de magnesio, no podemos concluir que la diferencia entre tasas registradas en población general (2%) y las obtenidas en nuestro estudio (19,2%) sea debida al tratamiento con IBPs. Por tanto, se evidencia la necesidad de un mayor control de magneemia en esta población susceptible.

b. Calcio y Hierro.

Calcio es otro ion cuyos niveles séricos pueden verse afectados por cambio del pH gástrico, con los consiguientes riesgos para el paciente de tetania, convulsiones tónico-clónicas y prolongación del intervalo QT que puede derivar en taquicardia polimorfa^{166,167}. La prevalencia de hipocalcemia es del 18% en pacientes hospitalizados, pero no hay datos concretos de esta prevalencia en el medio extrahospitalario¹⁴³ ya que, en pacientes ambulatorios, solo se han reportado los casos graves de hipocalcemia que han requerido hospitalización^{143,167}. El 24% de los casos incluidos en nuestro estudio presentaban hipocalcemia, porcentaje ligeramente superior al anteriormente mencionado en pacientes hospitalizados. Aunque no se pueden comparar estos datos por ser poblaciones con diferentes características, tampoco se puede excluir la posibilidad de que en esta diferencia influya el consumo de IBPs.

Los IBPs pueden reducir la absorción de hierro por el cambio inducido en el pH gástrico ya que el ácido clorhídrico favorece el paso de forma férrica, inabsorbible, a la ferrosa y facilita su absorción^{144,168}. La prevalencia de

ferropenia en la población se incrementa con la edad, desde un 5 al 10% en pacientes de edades comprendidas entre 65 y 70 años hasta el 15-25% en los pacientes octogenarios. En el considerado "anciano frágil," es decir, aquel que por sus condiciones médicas, mentales o sociales, se encuentra en una situación de equilibrio inestable, este porcentaje asciende hasta el 48 y 60%^{145,169}.

En nuestro estudio, los datos de los pacientes a quienes se les realizó control de hierro sérico indican que un 48% de ellos presentan ferropenia. Las cifras que hemos obtenido son similares a las estimadas en la población de ancianos frágiles^{145,169}. Nos encontramos con la limitación de que en la historia clínica no hemos apreciado en ningún caso el diagnóstico de anciano frágil. Por lo tanto, si consideramos que nuestra muestra no incluye ancianos frágiles, podríamos concluir que las tasas de ferropenia en nuestro estudio son mayores que en la población anciana habitual. Sin embargo, es muy probable que incurramos en un sesgo ya que el diagnóstico de paciente frágil es difícil y poco estandarizado en la atención primaria habitual¹⁷⁰.

Uso racional de IBPs y deprescripción:

El consumo de IBPs actual es muy superior al estimado con un uso racional¹¹⁹. Durante el año 2019 el consumo de fármacos utilizados en España para el control de acidez de estómago ascendió a un total de 70 millones de envases, siendo el quinto subgrupo terapéutico más prescrito y, de éstos, los IBPs con 66,1 millones de envases, son el subgrupo de mayor consumo¹⁵⁴. Además, en la población geriátrica se debe tener especial precaución por las interacciones medicamentosas y complicaciones que podemos encontrar por el uso de fármacos, ya que en estos pacientes es

muy habitual la polifarmacia. En varios estudios se ha comprobado que entre los MPI más frecuentes, junto a antidepresivos y antipsicóticos, están los IBPs^{99,117} que en muchas ocasiones se coadministran con fármacos con los que existe riesgo de interacciones¹⁷¹. Por tanto, es a veces necesario proceder a la deprescripción de estos fármacos. El método para desarrollar este proceso no se ha establecido en nuestro país, aunque en otros países se han realizado actividades comunitarias, dirigidas a facultativos, para concienciarles en la importancia de deprescripción de IBPs. Por ejemplo, en Australia se han realizado prácticas educativas encaminadas a la deprescripción y campañas de formación a médicos de atención primaria, farmacéuticos, otro personal sanitario y a la población en general sobre el uso racional de fármacos. Además, entre 2009 y 2015 se realizó, en ese país, una campaña educativa dirigida a médicos de atención primaria sobre prescripción de IBPs. Tras estas campañas se revisaron las prescripciones realizadas y se apreció un descenso estadísticamente significativo del 8,6% en la prescripción de estos fármacos¹¹⁵. Sin embargo, en otro estudio también realizado en Australia, que evaluó estas campañas a nivel nacional solo se detectó una disminución no significativa en las prescripciones a dosis estándar, sin observar cambios significativos en tratamientos con dosis altas y bajas. Tampoco, en este estudio, se observaron cambios en la interrupción del tratamiento, lo que llevó a la conclusión e interpretación de que quizás las medidas educativas por sí solas no permitan alcanzar el objetivo de una adecuada deprescripción. Los autores concluyen en la necesidad de abordar barreras adicionales además de las intervenciones educativas multifacéticas¹¹⁸. En Australia, a menudo se imponen restricciones a los fármacos subvencionados, lo que ayuda a las iniciativas educativas y aumenta la disponibilidad de IBPs en el mercado¹¹⁸. Estas restricciones se establecen en función de la pertenencia

de fármacos a 3 subgrupos: Los medicamentos incluidos en el grupo "beneficios sin restricciones" están disponibles para uso general sin límites en la indicación subsidiada de prescripción. Los considerados con "beneficios restringidos" están destinados al tratamiento de determinadas indicaciones o grupos de pacientes, pero si se prescriben fuera de la indicación especificada no son subsidiados. Los medicamentos con "beneficios requeridos por la autoridad" requieren autorización del departamento de Servicios Humanos¹⁷². Este podría ser un método eficaz de reducir el consumo en nuestro país, como se hizo en Australia, mediante un control de prescripciones de IBP al incluir este grupo en el de medicamentos con 'beneficios restringidos'. En otro estudio que se llevó a cabo a nivel hospitalario en China para evaluar el impacto de la intervención de farmacéuticos clínicos en la prescripción de IBP a pacientes hospitalizados junto a la implementación de directrices para la prescripción de IBPs. Estos profesionales corrigieron malentendidos en las recetas médicas, revisaron las historias clínicas y supervisaron las prescripciones de IBP de acuerdo con las directrices del hospital. Como resultado de esta intervención dual, se observó una disminución en el consumo y gastos en la prescripción de IBPs a nivel hospitalario¹¹⁶.

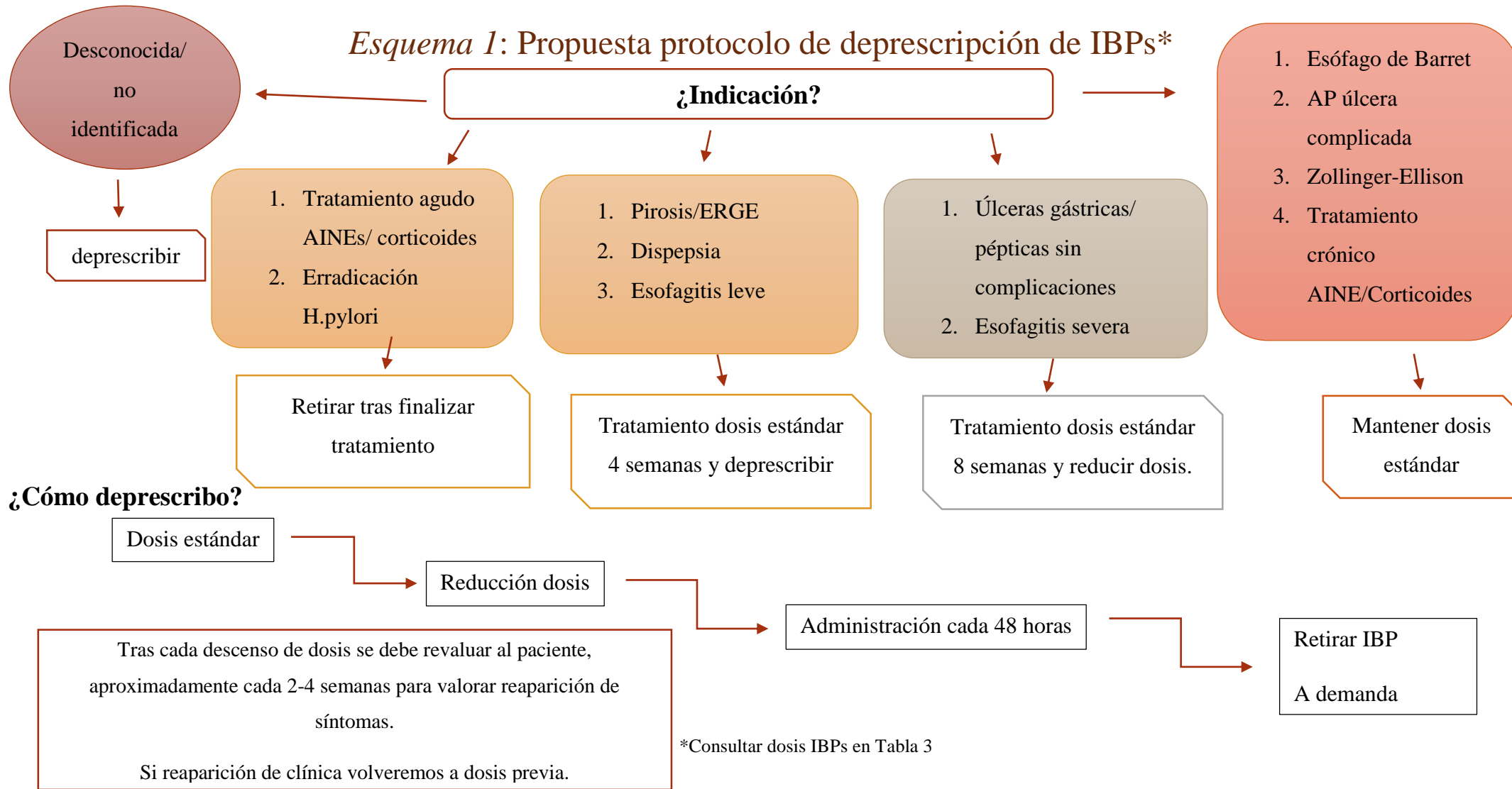
Aunque existe concienciación en el ámbito sanitario de la importancia de la prescripción razonada y la necesidad de desprescribir los fármacos cuando no aporten beneficios al paciente, en nuestro país no hay una guía a nivel nacional ni recomendaciones específicas de desprescripción de fármacos en general ni de IBPs, en particular. No obstante, se han realizado algunos intentos para establecer pautas de actuación en este sentido. Por ejemplo, en la Ciudad Autónoma de Ceuta, la Gerencia de Atención Sanitaria de su Dirección Territorial analizó el consumo de medicamentos y posteriormente elaboró una guía de recomendaciones para la prescripción y

desprescripción. También la Junta de Castilla y León ha establecido unas normas de deprescripción de IBPs^{66,173}.

Analizando los resultados de nuestro estudio hemos evidenciado la importancia de la deprescripción de IBPs, dado que en muchos casos la toma de estos fármacos es excesiva en términos de duración, con los riesgos que esto conlleva. Después de realizar una revisión bibliográfica de recomendaciones e indicaciones de métodos de deprescripción^{18,28,69,82} y con el objetivo de facilitar la tarea de deprescribir, hemos resumido la información básica necesaria en un esquema. De esta manera, buscamos crear una herramienta rápida y de fácil uso que pueda ser empleada en la asistencia clínica cotidiana y en la formación de los médicos prescriptores. Para su elaboración, hemos utilizado como base los algoritmos ya existentes en Australia y Canadá, y los hemos complementado con cierta información de las guías y fichas técnicas que, consideramos, mejorarían la comprensión y el manejo del esquema, además de incorporar pautas de deprescripción (*Esquema 1*). Debido a la evidencia existente del riesgo de “Efecto Rebote”, es decir del aumento de la secreción ácida a niveles superiores a los anteriores al inicio de tratamiento con IBPs, tras suspender su administración, el proceso de deprescripción debe realizarse reduciendo la dosis de forma gradual y progresiva^{67,69,82}. Por ejemplo, si el paciente toma una dosis estándar de omeprazol (20mg/día), reduciremos a 10mg y posteriormente, tras 2-4 semanas de tratamiento a esta mínima dosis, espaciaremos la administración a 48 horas hasta finalmente intentar la retirada completa. Si durante el proceso de descenso de dosis reaparecen los síntomas, nos mantendremos en la dosis/escalón anterior y ésta será considerada la mínima dosis eficaz. Otra opción de deprescripción válida es espaciar la toma de IBPs a días alternos y, posteriormente, mantener la

prescripción a demanda, explicando al paciente que debe tomarlo sólo cuando presente alguna sintomatología.

Esquema 1: Propuesta protocolo de deprescripción de IBPs*



Seguimiento del paciente tratado con IBPs.

Los IBPs son comúnmente denominados “Protectores de estómago”, lo que ha creado la falsa creencia en la población de su inocuidad y de su necesidad de consumirlos, obviando a veces el necesario control para detectar posibles RAMs que pueden pasar desapercibidas. De hecho, en este trabajo hemos evidenciado déficits en el control de posibles efectos adversos, como niveles de magnesio sérico o vitamina B12.

Aunque se requieren investigaciones de poblaciones mas amplias para obtener datos mas consistentes de incidencia de efectos adversos de estos fármacos, tras la realización de este estudio y revisión de la información que hemos dispuesto planteamos una serie de recomendaciones para intentar reducir posibles efectos adversos en pacientes tratados con IBPs.

- Realizar control analítico de vitamina B12 en los pacientes en tratamiento crónico de IBP, especialmente en ancianos con riesgo de deterioro cognitivo.
- Control analítico de Mg, prestando mayor atención a los pacientes en tratamiento crónico con diuréticos, fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.
- Control de niveles de hierro sanguíneo, particularmente en pacientes en los que, además del tratamiento con IBPs, existan otras posibles causas alternativas de ferropenia.

No existe suficiente evidencia científica para recomendar controles densitométricos en los pacientes en tratamiento crónico de IBPs y, por tanto, no se puede proponer el gasto sanitario que supondría la solicitud de densidometrías, por lo que, sugerimos utilizar la herramienta FRAX, (acrónimo inglés Fracture Risk Assessment). Esta herramienta online permite calcular el riesgo de fractura a partir de factores de riesgo de

osteoporosis como: edad, sexo, tratamiento con corticoides, fracturas previas, fracturas de cadera en progenitores, tabaquismo, consumo de alcohol, artritis reumatoide y diagnóstico de osteoporosis secundaria. Al introducir los datos se obtiene un resultado de riesgo de fractura de cadera en 10 años y riesgo de fractura osteoporótica mayor (fractura clínica de columna, antebrazo, cadera u hombro)¹⁷⁴. Nuestra recomendación es realizar el cálculo de riesgo de fractura con FRAX en pacientes en tratamiento crónico de IBPs, independientemente de edad y sexo, para así poder rescatar aquellos con riesgo elevado y realizar estudios densitométricos. Se considera riesgo elevado cuando la puntuación de fractura de cadera es mayor o igual a 3% y la de fractura osteoporótica mayor o igual al 10%, pero las recomendaciones de la sociedad española de reumatología es realizar la densitometría a partir del 5% de riesgo de fractura mayor. Aunque esta medida es independiente de la toma de IBP, realizarla nos permitirá captar antes a pacientes de riesgo y evitar que la toma crónica con IBP sea un posible agravante en caso de presentar osteoporosis¹⁵⁸.

Con las medidas sugeridas creemos que se podría evitar complicaciones en pacientes ancianos en tratamiento crónico de IBP anticipándonos a situaciones de mayor gravedad como deterioro cognitivo, incremento de riesgo cardiovascular o fracturas en estos pacientes. Además, estas medidas son de bajo coste sanitario y escasa carga laboral para el médico de familia.

Gasto en IBPs

El gasto sanitario en recetas médicas en nuestro país es muy elevado. En 2019 superó los 11.243 millones de euros¹⁷⁵. Desde 2014 el gasto sanitario farmacéutico presenta un incremento anual de entre el 2.6 y el 2.9%, siendo Murcia con un 8% en 2018 y 2019 una de las comunidades con mayor incremento de este gasto¹⁷⁵.

Hemos comprobado en este trabajo que a un elevado porcentaje de pacientes mayores de 65 años se ha prescrito un IBP sin que exista criterio que lo justifique. Esto no solo genera un posible perjuicio al paciente, sino que incrementa innecesariamente el gasto sanitario. En el caso de los IBPs hay una elevada Dosis por Habitante y Día (DHD), estimada en 120,3 ‰, lo que indica que, en promedio, se estima que 120,3 personas de cada 1.000 toman una dosis diaria de un IBP. Este consumo es significativamente mayor, comparado con el de otros fármacos, como por ejemplo con el de benzodiazepinas cuya DHD es de 55 o el de los antiinflamatorios con una DHD de 28,2¹⁷⁵.

En un estudio realizado en España del consumo farmacológico en los años 2020-2021, se evidenció que la facturación de IBPs era de 413 millones de euros, lo que suponía un 3,3% del gasto total de medicamentos¹⁷⁵. El Omeprazol es el principio activo de mayor consumo, con 48,5 millones de envases que lo sitúa en el 4,9 % del total de medicamentos facturados con un gasto de 134 millones de euros. El 89,3% de los envases facturados de omeprazol son en presentaciones genéricas^{154,175}. Los pacientes jubilados tienen un límite en la aportación del pago en farmacia en base a su renta. Este límite se establece según la tarjeta sanitaria individual y varía desde aportación nula en jubilados con rentas más bajas, hasta una aportación del 60% con un límite máximo de 61,75 euros al mes en las rentas de más de

100.000 euros^{176,177}. La mayoría de la población jubilada en 2017 se encontraba en el rango de aportación del 10% con un límite máximo de 8,23 euros al mes¹⁷⁷. En el caso de un paciente jubilado que consuma omeprazol genérico a una dosis de 20 mg/día con envases de 56 capsulas, cuyo precio es de 4,15 euros por envase y un copago del 10%, el paciente pagaría 0,4 euros y el SNS aportaría 3,7 euros cada 56 días y un total de 24,1 euros anuales. Si extrapolamos estos datos a nuestro estudio, en el que la mayoría de pacientes pueden tener un nivel de copago similar, podríamos hacer un cálculo aproximado del posible consumo inadecuado. De hecho, en 111 pacientes tratados con IBPs en nuestra revisión, no existía indicación para ello. Esto supuso un gasto anual innecesario de 2.675 euros por parte del sistema sanitario. Esto es sólo un ejemplo que nos ilustra el gasto sanitario anual que se realiza de una medicación cuya administración no estaría indicada.

Por tanto, con la prescripción racional de IBPs no sólo evitaríamos medicación innecesaria y posibles complicaciones en nuestros pacientes, sino también una reducción en el gasto sanitario.

Futuros Proyectos

Los resultados de nuestro análisis pueden estimular nuevas investigaciones y proyectos. Con estos resultados podemos plantearnos aspectos de mejora en la prescripción de IBP en nuestra región y también valorar su validez externa, comprobando si los resultados obtenidos en nuestro estudio son extrapolables a otras áreas sanitarias de la región, mediante la realización de nuevos estudios de consumo de estos fármacos en otras zonas de nuestra comunidad. Sería enriquecedor realizar un estudio en el cual estuviesen involucradas las diferentes áreas sanitarias, porque el nuestro sólo incluye población del área sanitaria VI (Hospital Morales Meseguer) que corresponde a la Vega media del segura. En la región de Murcia existe un total de 9 áreas sanitarias (Murcia Oeste, Cartagena, Lorca, Noroeste, Altiplano, Vega media del segura, Murcia Este, Mar menor y Vega alta del segura) y si se realiza un análisis de prescripción en el que se involucrasen todas estas áreas podríamos comprobar si los puntos de mejora en la prescripción racional de IBPs son similares o existen diferencias entre ellas.

Este trabajo también abre paso a la elaboración de proyectos de mejora del sistema sanitario murciano. El desarrollo de proyectos de formación, como los realizados en Australia, y la generalización de un algoritmo de deprescripción de IBP puede ayudar a los profesionales a la mejora de la calidad de prescripción y calidad de vida de nuestros pacientes, generando además una mejora de la administración de fondos sanitarios. Sería también conveniente estimular la realización de estudios para avanzar en el conocimiento y esclarecer la relación entre posibles reacciones adversas y consumo de IBPs, así como de casos y controles o cohortes para poder aportar información de mayor calidad sobre efectos adversos de los IBPs.

LIMITACIONES

Limitaciones:

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de los estudios descriptivos, ya que, no se permite establecer relaciones causales entre variables.

Hemos encontrado una limitación en la recogida de datos debido a los sistemas informáticos del SMS. Esto se debe a que no hay datos registrados posteriores a 2010 y, además, presentan gran dificultad para acceder a los evolutivos o descripciones realizadas por los médicos de familia. En ocasiones únicamente tenemos acceso al diagnóstico, por lo cual, no podemos conocer la evolución de la patología.

Además, fue difícil obtener datos de la población que recibía prescripciones de IBP debido a la falta de una aplicación accesible en el sistema de salud. Los profesionales sanitarios solo pueden acceder a los registros de pacientes que tienen prescripción específica de un medicamento en un centro de salud determinado, pero no tienen acceso a los datos de prescripción farmacológica general en un área sanitaria. Esta limitación, junto con la mencionada anteriormente, complicó la obtención de datos y redujo el tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. El IBP más prescrito es omeprazol. En la mayoría de los casos la prescripción de omeprazol es crónica, es decir, de duración mayor de 3 meses. Atención primaria es el ámbito sanitario más habitual en el que se inició esta prescripción
2. En la mitad de prescripciones crónicas no se recogía en la historia clínica ninguna indicación establecida para ello. En un tercio de los pacientes, en que sí había indicación para la toma de IBP, hubiese sido recomendable realizar una deprescripción de estos fármacos, que no se realizó
3. La principal indicación de tratamiento crónico con IBP es dispepsia, seguida de los diagnósticos de hernia de hiato y pirosis. En el caso de prescripciones agudas, la principal causa es dispepsia, seguida de la gastroprotección en tratamientos con AINEs o corticoides.
4. Encontramos un mayor porcentaje de prescripción crónica en comparación con otros estudios. Esto puede ser debido a que en el nuestro, el tratamiento crónico se establece en 12 semanas mientras que en otros estudios el criterio de tratamiento crónico es de mayor duración. Nuestros datos de prescripción crónica son similares a los obtenidos en otros trabajos, a nivel nacional, en el ámbito hospitalario. En coincidencia con otros estudios, el IBP más prescrito es omeprazol y la idoneidad de prescripción de IBPs en nuestros datos es similar a la de otros estudios nacionales y europeos.

5. En el seguimiento del tratamiento con IBPs hemos observado que no se realizan todos los controles analíticos que serían aconsejables. En la mayoría de pacientes no se han realizados controles analíticos de niveles de magnesio ni en un tercio de los pacientes de vitamina B12. En cambio, se han determinado habitualmente valores de hierro y calcio iónico.
6. No podemos apreciar un aumento de ERC en los pacientes tratados con IBPs respecto a controles históricos y serían necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.
7. De los controles analíticos revisados no podemos concluir que exista un descenso de niveles de vitamina B12, aunque si podemos apreciar una tendencia a la hipocalcemia y ferropenia en pacientes tratados con IBPs. En el caso del magnesio, debido al reducido número de determinaciones de magnesemia no podemos establecer conclusiones, aunque cabe reseñar la existencia de hipomagnesemia en el 20% de los casos en que se determinaron niveles séricos y las graves complicaciones (ingreso en UCI), en tres de estos casos.
8. En nuestro análisis se detecta una mayor prevalencia de NAC respecto a controles históricos. Los resultados de este estudio también apuntan a un ligero aumento del riesgo de accidente cardiovascular agudo.

Anexos

Anexos:

Anexo 1: Actualización criterios Beers e IBPs ⁹⁵

TABLE 2 (Continued)

Organ system, therapeutic category, drug(s) ^a	Rationale	Recommendation	Quality of evidence ^b
Megestrol	Minimal effect on weight; increases the risk of thrombotic events and possibly death in older adults.	Avoid	Moderate
Growth hormone	Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, and impaired fasting glucose.	Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology.	High
Gastrointestinal			
Proton-pump inhibitors Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Risk of <i>C. difficile</i> infection, pneumonia, GI malignancies, bone loss, and fractures.	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (e.g., oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett's esophagitis, pathologic hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (e.g., because of failure of drug discontinuation trial or H2-receptor antagonists).	<i>C. difficile</i> , bone loss, and fractures: High Pneumonia and GI malignancies: Moderate
Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; the risk may be greater in frail older adults and with prolonged exposure.	Avoid, unless for gastroparesis with a duration of use not to exceed 12 weeks except in rare cases.	Moderate
GI antispasmodics with strong anticholinergic activity Atropine (excludes ophthalmic) Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness.	Avoid	Moderate
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available.	Avoid	Moderate
Genitourinary			
Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments for nocturia (including non-pharmacologic).	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria.	Moderate
Pain medications			
Non-COX-2-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etodolac Flurbiprofen	Increased risk of GI bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years old or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate	Avoid chronic use unless other alternatives are not effective and the patient can take a gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol). Avoid short-term scheduled use in combination with oral or parenteral	Moderate

Bibliografía

Bibliografía:

1. Castro LA. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016. 108:145-153.
2. Monserrat LB. Evolución de los fármacos antisecretores: Farmacología y usos clínicos. *Rev Médica.* 2019. 10:174-184.
3. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017. 11:27-37. doi:10.5009/gnl15502
4. Gómez Rodríguez B, Casado Caballero F. Proton pump inhibitors (ppi): towards rational prescription. *Rev Andal Patol Dig.* 2020. 43:380-389.
5. Pagán Escribano J, Martín Cascó M, Castejón Giménez BM Et al. Análisis sobre el empleo de omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones en un hospital de segundo nivel. *Rev Clínica Esp.* 2018. 208:719P.
6. Blackett JW, Chen L, Li J, Wright JD, Freedberg DE. Inappropriateness of Proton Pump Inhibitors After Hospital Discharge Is Associated with Thirty-Day Hospital Readmission. *Dig Dis Sci.* 2021. doi:10.1007/s10620-021-06909-3
7. Douglas S. 11 fármacos que ud. seriamente debería considerar desprescribir. *medscape.* 2017. farmacos/boletines/feb201801/09_once 8.
8. Kim J, Blackett JW et Jodorkovsky D. Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018. 16: 20:27.
9. PubChem. Pyridyl-2-thioacetamide monohydrochloride. 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3035162>
10. Aizpurua Imaz I, Braceras Izaguirre L, Elizondo López de Landache I, et al. Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso. *Eusko Jaurlaritzaren Argit Zerbitzua Nagusia.* 2016. https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informacion_estudio/es_pub/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf
11. FICHA TÉCNICA: omeprazol cinfa 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG. 2018. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63983/FT_63983.html
12. FICHA TÉCNICA: esomeprazol cinfa 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG. 2020. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82921/82921_ft.pdf
13. FICHA TÉCNICA: lansoprazol cinfa 15 mg cápsulas gastrorresistentes EFG. 2018. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66146/FichaTecnica_66146.html

14. FICHA TÉCNICA: pantoprazol cinfa 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG. 2019. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71118/FT_71118.html
15. FICHA TÉCNICA: Rabeprazol ratio 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG. 2017. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/75791/FT_75791.html
16. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018. 14:447-460.
17. Martín de Argila de Prados C, Aguilera Castro L, Rodriguez de Santiago E. Los IBP: entre una sobreutilización y una falta de prescripción cuando realmente son necesarios. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2015. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001100001&lng=es&nrm=iso
18. Helgadóttir, Björnsson. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019. doi:10.3390/ijms20215469
19. Inhibidores de la bomba de protones. Revista MED Comunicación Médica Continua. 2020. <https://med-cmc.com/inhibidores-de-la-bomba-de-protones/>
20. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021. doi:10.7759/cureus.12759
21. Nimish B. Fisiología de la secreción de ácido gástrico - UpToDate. 2022. https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-gastric-acid-secretion?search=secreccion%20gastrica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H8
22. Bañón Morón N, Montes Gómez E, Alonso Rivero JM, Pérez Mendoza JM, et al. Prescripción razonada de ibp. 2015. <https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/13072015151735.pdf>
23. Enríquez-Gutiérrez E, Hernández-Arroyo M, Sánchez-Martín E, Díaz-Madero A, et al. Lo que un médico de familia debe de saber sobre los inhibidores de la bomba de protones. *Medicina General y de Familia*. 2018. <https://mgyf.org/lo-que-medico-familia-debe-saber-sobre-inhibidores-bomba-protones/>
24. Alcedo j, Balboa A, Ciriza C. Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto. *Asoc Esp Gastroenterol*. 2019. <https://www.aegastro.es/p/documentos-posicionamiento-aeg/>
25. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552570/>
26. Mascort Roca JJ, Molina-Infante J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *AEGastrum-semFYC*. 2018. <https://www.aegastrum-semfyc.es/contenido/enfermedad-reflujo-gastroesofagico>

27. Peláez-Luna M, Hernández-Guerrero, F, Valdovinos-Andraca F. Guías de diagnóstico, vigilancia y manejo del Esófago de Barrett. *Asoc Mex Endosc Gastrointest*. 2017. 29:97-112.
28. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017. 63:354-364.
29. García García D, Gómez Rodríguez B. Eradication treatment on Helicobacter Pylori infection. *Rev Andal Patol Dig*. 2023.46:16-25.
30. Sánchez Delgado J, García-Iglesias P, Titó L, et al. Actualización en el manejo de la infección por Helicobacter pylori. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2018.41:272-280.
31. A. Montoro Huguet, M., Amador Romer, J. El paciente con dispepsia. *AEGastrum-SemFYC*. 2019. <https://www.aegastrum-semfyc.es/contenido/paciente-dispepsia>
32. Banco de Preguntas Preevid. ¿Qué evidencia científica hay para asociar un inhibidor de la bomba de protones a un paciente en tratamiento con Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)? Murciasalud,. 2018. <http://www.murciasalud.es/preevid/22481>
33. Mark Feldman, M, Shounak Das M. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. Uptodate. Accessed October 17, 2020. https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity?search=NSAIDs%20and%20gastroprotection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
34. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, 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 Enfermedades Dig*. 2016.108:207-224.
35. Proton Pump Inhibitors (PPIs) and corticosteroids. Advisory guidance on when to initiate a PPI for gastro-protection. *NICE CKS*. 2022. <https://westsexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3341-ppi-advisory-guidance-on-when-to-iniaite-with-corticosteroid-for-gastro-protection/file>
36. Gómez Rodríguez BJ, Casado Caballero FJ. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP): Hacia la prescripción racional. *RAPD ONLINE*. 2020. <https://www.sapd.es/rapd/2020/43/6/01>
37. Laurie Aukes, Bruce Fireman, et al. A Risk Score to Predict Clostridioides difficile Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2021. doi: 10.1093/ofid/ofab052.

38. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021. 27:697-703.
39. René Rojas B. Diagnóstico y manejo de la colitis microscópica. *Gastroenterol Latinoam.* 2019. 30:35-38.
40. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog.* 2021. doi:10.1186/s13099-021-00414-8
41. Brusselsaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol.* 2020. 55:453-461.
42. Wan QY, Wu XT, Li N, Du L, Zhou Y. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut.* 2019; 68:762-764.
43. Banco de Preguntas Preevid. ¿Existe asociación real entre el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y el cáncer gástrico? 2017. <http://www.murciasalud.es/preevid/21567>
44. Sengül Aydın Yoldemir, Guzin Zeren Ozturk, Murat Akarsu, Mustafa Ozcan. Is there a correlation between hypomagnesemia linked to long-term proton pump inhibitor use and the active agent? *springer.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01834-x>
45. Yu AS. Hipomagnesemia: Causas de la hipomagnesemia - UpToDate. 2022. https://www.uptodate.com/contents/hypomagnesemia-causes-of-hypomagnesemia?search=hypomagnesemia%20farmacos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H8658067
46. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci.* 2019. doi:10.3390/ijms20205203
47. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health.* 2019. doi:10.3390/ijerph16091571
48. Briganti SI, Naciu AM, Tabacco G, et al. Proton Pump Inhibitors and Fractures in Adults: A Critical Appraisal and Review of the Literature. *Int J Endocrinol.* 2021. doi:10.1155/2021/8902367
49. Fattahi MR, Niknam R, Shams M, et al. The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density. *Risk Manag Healthc Policy.* 2019. 12:349-355.

50. Yang Y, George KC, Shang W, Zeng R, Ge S, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017.11:1291-1299.
51. Azem R, Daou R, Bassil E, et al. Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020. doi:10.1186/s12882-020-1713-3
52. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep.* 2021. doi:10.1038/s41598-021-83099-y
53. Idrovo Vásquez VA, Quichimbo Míguítama BP. Trastornos electrolíticos. En: *Medicina de Urgencias.* Ed. Santillán Lima JC; Pérez Ramírez JE et al. Puerto Madero. 2022. 390-417.
54. Ikuta K, Nakagawa S, Momo K, et al. Association of proton pump inhibitors and concomitant drugs with risk of acute kidney injury: a nested case-control study. *BMJ Open.* 2021. doi:10.1136/bmjopen-2020-041543
55. Arnold J, Bruning K, Riquelme A, Vargas JI. Eventos adversos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones: un análisis crítico de la evidencia actual. *Gastroenterol Latinoam.* 2018; 29:61-68.
56. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut.* 2021.70:76-84.
57. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *J Am Coll Gastroenterol.* 2020.115:1707-1715.
58. Li GF, An XX, Yu Y, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut.* 2021.70:1806-1808.
59. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast.* 2018. doi:10.1155/2018/5257285
60. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019. doi:10.14797/mdcj-15-3-214
61. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Katsiki N, Manolis AS. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: Real or surreal worries? *Eur J Intern Med.* 2020: 72:15-26.
62. European Medicine agency. *Interaction between Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors.*; 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-interaction-between-clopidogrel-proton-pump-inhibitors_en.pdf

63. Boletín mensual del mes de julio de 2016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2016/julio/boletin-julio/>
64. Modlin IM, Aslanian H, Bodei L, Drozdov I, Kidd M. A PCR blood test outperforms chromogranin A in carcinoid detection and is unaffected by proton pump inhibitors. *Endocr Connect*. 2014. 3:215-223.
65. Humphries, Merritt. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999. 13:18-26.
66. García de Paredes J, Abdelkader Maanan M. Protocolo de uso racional de los inhibidores de la bomba de protones. 2020. https://ingesa.sanidad.gob.es/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/periodicasRevistas/docs/2020/ProtocolosC_V2_N1_2020.pdf
67. Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how. *Med J Aust*. 2018.209:436-438.
68. Jungo KT, Streit S, Lauffenburger JC. Utilization and Spending on Potentially Inappropriate Medications by US Older Adults with Multiple Chronic Conditions using Multiple Medications. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021. doi:10.1016/j.archger.2020.104326
69. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi:10.1002/14651858.CD011969.pub2
70. García García FJ. Demografía y epidemiología del envejecimiento. En: *Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamento de La Atención Sanitaria de Los Mayores*. Ed. Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. Elsevier; 2015:2-8..
71. Romero Rizos, L., Hernández Zegarra, P, Bardales Mas, Y. Demografía y epidemiología del envejecimiento. Longevidad. Centenarios. En: *Medicina Geriátrica. Una Aproximación Basada En Problemas*. Ed. Jordán Bueso, J, Luengo Márquez, C. Elsevier; 2012.3-10.
72. Instituto Nacional de Estadística. Proporción de personas mayores de cierta edad por provincia (1488). INE. 2021. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1488>
73. Sánchez Jurado PM, Hernández Zegarra PA, Martínez Reig M. Cambios fisiológicos en los sistemas corporales durante el envejecimiento. En: *Medicina Geriátrica. Una Aproximación Basada En Problemas*. Ed. Jordán Bueso, J, Luengo Márquez, C. Elsevier; 2012 :31-36.
74. Jungo KT, Streit S, Lauffenburger JC. Patient factors associated with new prescribing of potentially inappropriate medications in multimorbid US older adults using multiple medications. *BMC Geriatr*. 2021. doi:10.1186/s12877-021-02089-x

75. Romero Rizos, L, Abizanda Soler, P, Luengo Márquez, C. El proceso de enfermar en el anciano: fundamentos de la necesidad de una atención sanitaria especializada. En: *Tratado de Medicina Geriatrica. Fundamento de La Atencion Sanitaria de Los Mayores*. Ed. Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas Elveiser; 2015.9-16.
76. Jordán Bueso, J, Garrido Cid, MJ, Galindo Anaya, MF. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano. En: *Tratado de Medicina Geriatrica. Fundamento de La Atencion Sanitaria de Los Mayores*. Ed. Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas. Elsevier; 2015.47-57.
77. Jordán Bueso, J, García Martínez, EM, Galindo Anaya, MF. Modificaciones farmacocinéticas en el anciano. En: *Medicina Geriatrica. Una Aproximación Basada En Problemas*. Ed. Jordán Bueso, J, Luengo Márquez, C. Elveiser; 2012.64-7159-66.
78. Centros Gerontológicos Gipuzkoa. Guía Farmacoterapeutica para los pacientes geriaticos. 2012. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/eu_def/adjuntos/farmacia/guia_pacientes_geriaticos.pdf
79. García Martínez, EM, Jordán Bueso, J, Galindo Anaya, MF. Modificaciones farmacodinámicas en el anciano. En: *Medicina Geriatrica. Una Aproximación Basada En Problemas*. Ed. Jordán Bueso, J, Luengo Márquez, C. Elveiser; 2012.64-71.
80. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Definiciones - navarra.es. 2023. http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Definiciones.htm
81. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/>
82. Esteban Jiménez Ó, Arroyo Anié MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, et al. Deprescribiendo para mejorar la salud de las personas o cuando deprescribir puede ser la mejor medicina. *Aten Primaria*. 2018. 50:70-79.
83. Susan E. Merel, MD, Douglas S. Paanw, MD. Common Drug Side Effect and Drug-Drug Interaction in Elderly Adults in Primary case. *JAGS*. 2017. 65:1578-1585.
84. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Sánchez Ruiz JF, et al. Prescripción potencialmente inadecuada en mayores de 65 años según los criterios de Beers originales y su versión adaptada. *Aten Primaria*. 2018.50:106-113.

85. Piccoliori G, Mahlkecht A, Sandri M, et al. Epidemiology and associated factors of polypharmacy in older patients in primary care: a northern Italian cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2021. doi:10.1186/s12877-021-02141-w
86. Placido A, Maria Herdeiro T, Morgado M, Figueiras A, Et al. Drugs-related problems in Home-dwelling Older Adults: A systematic Review. *Clin Ther.* 2020;42:559-572.
87. Huang CH, Umegaki H, Watanabe Y, et al. Potentially inappropriate medications according to STOPP-J criteria and risks of hospitalization and mortality in elderly patients receiving home-based medical services. *PLOS ONE.* 2019. doi:10.1371/journal.pone.0211947
88. Jiménez ÓE, Pemán CN, Rubio FG, Giménez JL. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Pública.* 2017. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&nrm=iso
89. Maerz AH, Walker BS, Collier BR, et al. The Beers criteria: Not just for geriatrics anymore? Analysis of Beers criteria medications in nongeriatric trauma patients and their association with falls. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019. 87:147-152.
90. Blake J, Mofoi L, Xiangqin C, Melissa S, Et al. Adverse Outcomes Associated with inpatient administration of Beer List Medications Following Total Knee Replacement. *Clin Ther.* 2020. 42: 592-604.
91. Sheikh Rezaei S, Šinkovec H, Schöberl A, et al. Utilization of potentially inappropriate medication and risk of adverse drug events among older adults with chronic renal insufficiency: a population-wide cohort study. *BMC Geriatr.* 2021. doi:10.1186/s12877-021-02057-5
92. Linda Brookes. The 2019 Beers Criteria: What You Need to know. *medscape.* 2019. https://www.medscape.com/viewarticle/909120_2?form=fpf.
93. American Geriatrics society. 2019 Update AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAGS.* 2019. doi: 10.1111/jgs.15767.
94. Fixen, D. 2019 AGS Beers Criteria for older adults. *PharmacyToday.* 2019. doi: 10.1111/jgs.15767.
95. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. 2023. doi:10.1111/jgs.18372
96. Manso MEG, Oliveira HSB de. “Top ten”: another alert on the prescription of proton-pump inhibitors (PPIs) for the elderly. *Rev Assoc Médica Bras.* 2019. 65:742-743.

97. Gallo C, Vilosio J. Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. 2015. <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6366>
98. Gonzalez-Lopez A, Nava-Rebollo A, Chocarro-Martinez A, et al. Prescripción potencialmente inapropiada en pacientes en diálisis utilizando los criterios STOPP-START. *Nefrología*. 2019.39:92-94.
99. Karch FE, Lasagna L Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21:247-54.
100. Anexo no 07 instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo karch y lasagna modificado. 2015 http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/4_Formato_Evaluac_de_Causalidad_Algoritmo.pdf
101. Alcántara Acevedo L. Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010. Universidad nacional autónoma de méxico; 2010. <http://132.248.9.195/ptd2013/abril/0691795/0691795.pdf>
102. Robert T Means J, Kathleen M. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. UpToDate. 2021. https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies?search=etiologia%20deficit%20b12&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1977335754
103. Alan S. Hypomagnesemia: Causes of hypomagnesemia. UpToDate. 2021. https://www.uptodate.com/contents/hypomagnesemia-causes-of-hypomagnesemia?search=hypomagnesemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
104. Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. UpToDate. 2021. [https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-](https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in)
105. Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. UpToDate. 2021. https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-adults?search=hypocalcemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H24
106. Means R, Fairfield K. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. UpToDate. 2023. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency?search=b12&source=search_result&selectedTitle=3~148&usage_type=default&display_rank=2#H1060064805
107. De Araújo LML, de Moura Lopes MV, de Arruda RS, Martins RR, et al. Proton pump inhibitor and community pharmacies: Usage profile and factors associated with long-term use. *PLOS ONE*. 2021. 16. doi:10.1371/journal.pone.0252785

108. Haastrup PF, Rasmussen S, Hansen JM, Christensen RD, et al. General practice variation when initiating long-term prescribing of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study. *BMC Fam Pract.* 2016. doi:10.1186/s12875-016-0460-9
109. Nguyen PVQ, Tamaz R. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in a Community Setting. *Can J Hosp Pharm.* 2018. doi:10.4212/cjhp.v71i4.2828
110. Rückert-Eheberg IM, Nolde M, Ahn N, et al. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010–2018. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022. 78:657-667.
111. Matoso AGB, Almeida FAMT, Paiva L, et al. Proton pump inhibitor indications in a Brazilian tertiary hospital. *Rev Assoc Médica Bras.* 2020. 66:913-917.
112. Cheong S, Alhamid S, Li F, Ang S, Lim K. Improving prescribing for older patients – ‘Yes S-I-R-E!’ *Singapore Med J.* 2019. 60:298-302.
113. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer M, Azoulay L. Trends in acid suppressant drug prescriptions in primary care in the UK: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020. doi:10.1136/bmjopen-2020-041529
114. Bustillos H, Leer K, Kitten A, Reveles KR. A cross-sectional study of national outpatient gastric acid suppressant prescribing in the United States between 2009 and 2015. *PLOS ONE.* 2018. doi:10.1371/journal.pone.0208461
115. Wu J, Dickinson S, Elgebaly Z, et al. Impact of NPS MedicineWise general practitioner education programs and Choosing Wisely Australia recommendations on prescribing of proton pump inhibitors in Australia. *BMC Fam Pract.* 2020. doi:10.1186/s12875-020-01158-1
116. Luo H, Fan Q, Xiao S, Chen K. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists’ effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Serv Res.* 2018. doi:10.1186/s12913-018-3358-5
117. Di Martino E, Provenzani A, Polidori P. Evidence-based application of explicit criteria to assess the appropriateness of geriatric prescriptions at admission and hospital stay. *PLOS ONE.* 2020. 15. doi:10.1371/journal.pone.0238064
118. Bruno C, Pearson SA, Daniels B, Buckley NA, Schaffer A, Zoega H. Passing the acid test? Evaluating the impact of national education initiatives to reduce proton pump inhibitor use in Australia. *BMJ Qual Saf.* 2020. 29:365-373.
119. Littman J, Halil R. Potential effects of rational prescribing on national health care spending. 2016. 62:235-244.
120. Akhtar A, Hassali MAA, Zainal H, Ali I, et al. Respiratory-tract infections among geriatrics: prevalence and factors associated with the treatment outcomes. *Ther Adv Respir Dis.* 2021. doi:10.1177/1753466620971141
121. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management. 2006. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1077

122. Aronen M, Viikari L, Kohonen I, et al. Respiratory tract virus infections in the elderly with pneumonia. *BMC Geriatr.* 2019. doi:10.1186/s12877-019-1125-z
123. Jackson ML, Walker R, Lee S, Larson E, Dublin S. Predicting 2-Year Risk of Developing Pneumonia in Older Adults without Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2016. 64:1439-1447.
124. De Miguel Díez J, Álvarez-Sala JL. Factores pronósticos en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Interna.* 2007.24:465-466.
125. González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Candel FJ. Community-acquired pneumonia: selection of empirical treatment and sequential therapy. SARS-CoV-2 implications. *Rev Esp Quimioter.* 2021. 34:599-609.
126. Flores-Copete M, Reolid-Martínez R, López-García M, et al. Riesgo de enfermedad neumocócica en pacientes ancianos con y sin vacunación previa. *Aten Primaria.* 2019. 51:571-578.
127. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018. 90:126-135.
128. Wojszel ZB. Dementia Diagnoses and Treatment in Geriatric Ward Patients: A Cross-Sectional Study in Poland. *Clin Interv Aging.* 2020. 15:2183-2194.
129. Alsebayel FM, Alangari AM, Almubarak FH, Alhamwy R. Prevalence of Dementia and Its Associated Risk Factors Among Geriatric Patients Visiting Primary Healthcare Centers in Riyadh, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2022. doi:10.7759/cureus.24394
130. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2020. 395:709-733.
131. Monte EG, Fontan FC, Juarez GF. Nefropatías Intersticiales. 2020 <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatias-intersticiales-252>
132. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016. 27:2135-2147.
133. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. doi:10.1093/ndt/gfw079
134. Mora-Gutiérrez JM, Slon Roblero MF, Castaño Bilbao I, Izquierdo Bautista D, et al. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2017. 52:152-158.

135. García-Maset R, Bover J, Segura De La Morena J, et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrol Engl Ed.* 2022. 42:233-264.
136. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014. 67:139-144.
137. Villarín Castro A, Hernández Sanz A. Valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Clínica Med Fam.* 2015. 8:48-58.
138. Vazquez-Pedrazuela M del C, Canton-Alvarez MB, de la Fuente-Hontañón M, et al. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2012. 47:259-261.
139. Wong C. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J.* 2015. doi:10.12809/hkmj144383
140. Catalano A, Bellone F, Chilà D, et al. Rates of hypomagnesemia and hypermagnesemia in medical settings. *Magnes Res.* 2021. 34:1-8.
141. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner YN. Prevalence of hypomagnesemia (HM) in a geriatric long-term care (LTC) setting. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010. 51:36-40.
142. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci.* 2019. doi:10.3390/medsci7040056
143. Rodríguez-Sánchez I, Moral-Cuesta D, Menéndez-Colino R, González-Montalvo JI. Hipocalcemia crónica severa en paciente asintomática. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2017. 52:171-172.
144. Vilaplana M. El metabolismo del hierro y la anemia ferropénica. *OFFARM.* 2001.20:123-127.
145. Muñoz Muñoz JA, García Vela JA. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el anciano. *Jano.* 2009. 79: 29-33
146. Pedrero-Chamizo R, Albers U, Palacios G, Pietrzik K, Meléndez A, et al. Health Risk, Functional Markers and Cognitive Status in Institutionalized Older Adults: A Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020. doi:10.3390/ijerph17197303
147. Esperanzas de vida en España, 2020. 2022. <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5944>
148. De La Guardia Gutiérrez MA, Ruvalcaba Ledezma JC, De La Guardia Gutiérrez MA, Ruvalcaba Ledezma JC. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. *J Negat No Posit Results.* 2020. 5:81-90.
149. Envejecimiento y salud. Organización mundial de la salud. 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

150. Reinoso Hermida S, Díaz Grávalos GJ, Robles Castiñeiras A, Pereiro Sánchez E, et al. Forma de acceso a los Servicios de Urgencia hospitalarios y pertinencia de la consulta. *Rev Clínica Med Fam.* 2011. 4 :205-210.
151. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Enríquez-Gutiérrez E, Teijeiro-Bermejo MC, et al. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Med Fam SEMERGEN.* 2018. 44:316-322.
152. Romero VM, de Almeida CT, Castroviejo NR, et al. V-119 - uso de protectores gástricos en la planta de medicina interna. 2018. ¿hacemos una adecuada indicación?. <https://www.revclinesp.es/es-congresos-xxxix-congreso-nacional-sociedad-espanola-78-sesion-varios-4929-uso-de-protectores-gastricos-en-57663>
153. Consulta Interactiva del SNS. 2023. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/sistema-de-informacion-de-atencion-primaria-siap/actividad/ordinaria>
154. Muñoz Montalvo, Alfaro Latorre, Aguilera Guzman. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2020-2021. *Minist Sanid Consumo Bienestar Soc.* 2021. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFORME_ANUAL_2020_21.pdf
155. Uso de servicios sanitarios (consulta médica, hospitalización, mamografía, citología, consulta ginecológica). Instituto nacional de estadística. 2023. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926695829&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
156. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Consumo inhibidores de la bomba de protones (ATC A02BC). Ministerio de sanidad. 2023. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYWWE0MmMyZGMtZTZjYi00Mjc0LTlkMTYtOGYwMDkxNzZkZDQ3IiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOiJh9>
157. Carreño Rodríguez, Noblecilla Grunauer. Determinación de La Prevalencia, Etiología y Factores de Riesgo Para Neumonía Adquirida En La Comunidad, Mediante Exámenes Clínico, Laboratorial e Imagenológico En Pacientes Adultos Mayores. Hospital Homero Castanier. 2013 - 2014. Univerisdad Central de Ecuador; 2015. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4729>
158. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica.* 2019.15:188-210.
159. Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martínez JP. Osteoporosis secundarias. *An Sist Sanit Navar.* 2003: 26:53-62.
160. Petersen RC. Deterioro cognitivo leve: epidemiología, patología y evaluación clínica. UpToDate. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment-epidemiology-pathology-and-clinical->

assessment?search=deterioro%20cognitivo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

161. Gana W, De Luca A, Debacq C, et al. Analysis of the Impact of Selected Vitamins Deficiencies on the Risk of Disability in Older People. *Nutrients*. 2021. doi:10.3390/nu13093163
162. Álvarez-Fernández C, Vaquero-Abellán M, Ruíz-Gandara Á, Romero-Saldaña M, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la población en situación de riesgo de pobreza y exclusión social. *Aten Primaria*. 2017. 49:140-149.
163. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011. 43:668-677.
164. Barbagallo M, Domínguez LJ. Magnesio, diabetes y síndrome metabólico. *Cir Cir*. 2013. 81:365-367.
165. Pastorino, A, Greppi, F, Bergamo, D. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in polymorbid elderly adults. *JAGS*. 2015. doi: 10.1111/jgs.13212.
166. Goltzman, D. Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia. UpToDate. 2023. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia?search=hypocalcemia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
167. Guillén López OB. Hipocalcemia severa por deficiencia de vitamina D en una adulta mayor. *Rev Medica Hered*. 2018. doi:10.20453/rmh.v29i3.3407
168. Espinoza TJO. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. *Rev Gastroenterol Perú*. 2011. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292011000100009&lng=es&nrm=iso
169. Urrutia A, Sacanella E, Mascaró J, Formiga F. Anemia en el anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2011. 45:291-297.
170. Clausell AB, Ramos GEL, Reyes DV, Moreira OM. Diagnóstico del síndrome de fragilidad. *Arch Hosp Univ Gen Calixto García*. 2022. <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/e837>
171. Cena C, Traina S, Parola B, Bo M, et al. Prescription of proton pump inhibitors in older adults with complex polytherapy. *Eur J Hosp Pharm*. 2020. 27:341-345.
172. Mellish L, Karanges EA, Litchfield MJ, et al. The Australian Pharmaceutical Benefits Scheme data collection: a practical guide for researchers. *BMC Res Notes*. 2015. doi:10.1186/s13104-015-1616-8
173. Junta de Castilla y León. Revisión farmacoterapéutica: inhibidores de la bomba de protones. 2015. <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/deprescripcion-ibps>.

174. Gómez Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010. 11:100-106.
175. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. *Prestación Farmacéutica En El Sistema Nacional de Salud, 2020-2021. Informe Monográfico*. 2022. https://www.sanidad.gob.es/bibliotecaPub/repositorio/libros/29241_prestacion_farmaceutica_en_el_Sistema_Nacional_de_Salud_2020-2021_-_informe_monografico.pdf
176. SaludInforma - Aportación en la prestación farmacéutica. Acceso en 7 marzo 2023. <https://www.saludinforma.es/portalsi/servicios-prestaciones/medicamentos/aportacion-prestacion-farmaceutica>
177. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Aportación al pago de medicamentos por receta en el SNS. 2012. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/aportacionRecetaSNS.pdf>