

TRABAJO FIN DE MÁSTER

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE LA CORRECTA PRESCRIPCIÓN DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN LAS CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN CARTAGENA, MURCIA.

Autor: Romera Martínez, Rocío

Tutora: Giménez Andreu, María Del Rosario

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2019-2020

RESUMEN:

Introducción: los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos seguros y efectivos para el manejo de patología por secreción gástrica ácida, con indicaciones muy concretas. Actualmente, existe evidencia de sobreutilización en la práctica clínica, especialmente importante en el ámbito ambulatorio, lo que conlleva aumento del gasto sanitario y riesgo de efectos secundarios.

El objetivo de este estudio es demostrar que la prescripción crónica de inhibidores de la bomba de protones, desde atención primaria, no se ajusta a las indicaciones recogidas por las guías de práctica clínica consultadas.

Material y métodos: se trata de un estudio observacional descriptivo transversal. Los sujetos del estudio son pacientes, de edad mayor de 14 años, con prescripción de IBP superior a 3 meses que acuden al centro de salud entre enero y diciembre de 2019. 342 (n) IC 95% e=5%. P<0.05.

Las variables a analizar son: edad, sexo, tipo de IBP, antecedentes personales de enfermedad gastroduodenal, tratamiento farmacológico, toma de fármacos gastrolesivos concomitante, patología relacionada con secreción gástrica, presencia de efectos secundarios.

La selección de los pacientes se realizará por muestreo aleatorio sistemático a partir de los datos recogidos en el programa informático OMI-AP. Se excluirán los pacientes que no hayan acudido en el periodo de estudio al centro de salud, los menores de 14 años, y aquellos con tratamiento con IBP menor de 3 meses.

El análisis de los datos se realizará mediante estadística descriptiva (frecuencia, media, desviación estándar). Para la estadística inferencial se realizará un análisis bivalente utilizando Xi-cuadrado, T-student y ANOVA si es necesario.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones, Atención Primaria, prescripción

SUMMARY:

Introduction: Proton-pump inhibitors (PPI) are safe and effective drugs for the management of pathology caused by acidic gastric secretion, with very specific indications. Actually, there is evidence of overuse in clinical practice, especially in primary care, which leads to increased health spending and risk of side effects.

The objective of this study is to evaluate whether the indication of PPI treated in our health center is correct.

Material and methods: this is a transversal descriptive observational study. The subjects of the study are patients, older than 14 years, with prescription of PPI greater than 3 months who come to health center between January and December 2019. 342 (n) IC 95% e=5%. $P < 0.05$.

The variables to be analyzed are: age, sex, type of PPI, personal history of gastroduodenal disease, pharmacological treatment, taking of concomitant gastrolesive drugs, pathology related to gastric secretion, presence of side effects.

The selection of patients will be made by systematic random sampling from the data collected in the OMI-AP computer program. Patients who have not visited the health center during the study period, children under 14, and those with PPI treatment less than 3 months will be excluded.

The data will be analyzed using descriptive statistics (frequency, mean, standard deviation). For inferential statistics a bivariate analysis will be performed using Xi-squared, T-student and ANOVA if necessary.

Key words: proton-pump inhibitors, primary care, prescription

INDICE:

1. Título.....	5
2. Pregunta de Investigación	5
3. Pregunta en formato PICO	5
4. Antecedentes y estado actual del tema	5
5. Justificación.....	9
6. Hipótesis	10
7. Objetivos	10
8. Material y Método.....	11
8.1 Tipo de diseño.....	11
8.2 Población diana y población a estudio.....	11
8.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	11
8.4 Cálculo del tamaño de la muestra.....	12
8.5 Método de muestreo.....	12
8.6 Método de recogida de datos.....	12
8.7 Variables.....	13
8.8 Estrategia de análisis estadístico.....	16
9. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.....	16
10. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	17
11. Calendario y cronograma.....	18
12. Limitaciones y posibles sesgos, y métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos.....	18
13. Consideraciones éticas.....	18
14. Ley de protección de datos.....	19
15. Personal que participara en el estudio y cuál es su responsabilidad...19	
16. Instalaciones, instrumentación.....	19
17. Presupuesto.....	20
18. Bibliografía.....	20
19. ANEXOS.....	23

1. TÍTULO

Estudio descriptivo sobre la correcta prescripción de inhibidores de la bomba de protones en las consultas de atención primaria en Cartagena, Murcia.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se ajusta la prescripción crónica de IBP para adultos a las indicaciones recogidas en las guías de práctica clínica, en el Área II de salud de la Región de Murcia?

3. PREGUNTA EN FORMATO PICO

P: Pacientes mayores de 14 años que acuden a las consultas de Atención Primaria en el centro de Salud Mar Menor en el Algar, incluidas en el estudio desde enero hasta diciembre de 2019

I/E: En tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante más de tres meses

C: Ausencia de toma de IBP.

O: Prescripción ajustada a las indicaciones recogidas en las guías de práctica clínica

4. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se introdujeron clínicamente hace más de 25 años, y desde entonces han demostrado ser una familia de fármacos efectivos y seguros en el manejo terapéutico de gran cantidad de patología relacionada con la secreción gástrica ácida¹. Los IBP han reemplazado a los antagonistas del receptor de histamina tipo 2 en la mayoría de las indicaciones², por ser más potentes, lo que ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad de úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)^{2,3}.

En España se comercializan en la actualidad cinco principios activos: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol; siendo el omeprazol el de uso más extendido⁴, quizá por ser el más antiguo, pero no

existe criterio específico para elegir entre ellos⁵ y el esomeprazol ha demostrado ser más efectivo en la erradicación de *Helicobacter pylori* y curación de esofagitis severa⁶.

Las indicaciones reconocidas de los IBP son: tratamiento de úlcera péptica gastroduodenal, profilaxis de sangrado gastrointestinal en pacientes de alto riesgo, erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con antibióticos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y sus manifestaciones clínicas (incluyendo esófago de Barrett, esofagitis no erosivas, estenosis esofágica y esofagitis eosinofílica), hipersecreción patológica gástrica (como el síndrome Zollinger-Ellison) y tratamiento a corto plazo de dispepsia funcional tipo pirosis (fuera de ficha técnica)³. Otras indicaciones válidas para la terapia con IBP son: reducción del riesgo de úlceras gástricas en pacientes con alto riesgo en tratamiento con AINES con antecedentes de complicaciones gastrointestinales o de hemorragia gastrointestinal superior, tratamiento con ventilación mecánica prolongada en pacientes críticos y esteatorrea refractaria a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina, terapia previa y posterior a endoscopia gastrointestinal en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior o úlceras de alto riesgo. *Consideramos pacientes de alto riesgo aquellos con una edad superior a 65 años o uso concomitante de corticoesteroides, agentes plaquetarios o anticoagulantes con antecedente de enfermedad ulcerosa péptica)².

Actualmente, existe una evidencia clara de sobreutilización de IBP, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, así como un aumento progresivo de su prescripción por razones mal definidas, sin correspondencia clara con las indicaciones de la literatura médica y en condiciones en las que no se ha demostrado que sean beneficiosos^{6,7}. Además, con frecuencia se utilizan dosis más altas de lo recomendado y durante más tiempo de lo indicado², expandiéndose en contextos clínicos inapropiados (del 19-86%), donde su empleo ofrece escaso beneficio³. Este aumento de prescripción de IBP puede relacionarse con su excelente perfil farmacológico y de seguridad, lo que se suma su fácil accesibilidad debido a la aparición de genéricos y la

disponibilidad sin receta, colocándose entre los medicamentos más vendidos del mundo^{6,8}.

Eso conlleva la gran importancia de revisar la terapia con IBP de acuerdo con las indicaciones válidas, para reducir la polimedicación, las interacciones farmacológicas, el riesgo de efectos adversos así como el incremento del gasto sanitario asociado⁹.

Como hemos nombrado anteriormente, la indicación principal para la terapia con IBP es la profilaxis del sangrado gastrointestinal en pacientes de alto riesgo y la principal indicación de prescripción inapropiada es la profilaxis en pacientes de bajo riesgo⁷.

Entre las razones del uso incorrecto de IBP se encuentran la prevención del sangrado gastrointestinal en pacientes de bajo riesgo y profilaxis de úlcera de estrés en pacientes ingresados fuera de Unidad de Cuidados Intensivos, tratamiento con corticoides en dosis bajas sin factores de riesgo asociados, tratamiento concomitante con tratamiento esteroideo, antiplaquetario o anticoagulante en monoterapia en pacientes de bajo riesgo o sin antecedente de daño gástrico previo, tratamiento excesivo de dispepsia funcional a largo plazo y diagnóstico erróneo de enfermedad relacionada con ácido gástrico^{9, 10, 11}.

Además, hay que mencionar que, si bien hay una alta tasa de prescripción de IBP en especialidades hospitalarias, como Traumatología, Cirugía vascular o Neurología, en el ámbito de Atención Primaria hay tendencia a mantener el tratamiento hospitalario, sin especificar en la prescripción la duración del tratamiento, favoreciendo el uso a largo plazo y puede situar la proporción de prescripciones inadecuadas en torno al 50%^{9, 14}. Asimismo, el mantenimiento como terapia se explica también por la demanda de los pacientes como alivio sintomático, en relación con mejora de calidad de vida (8).

Sin embargo, su uso no es inocuo y en los últimos años se han descrito efectos secundarios potencialmente graves en relación con la administración continuada a largo plazo de los IBP². Se ha observado que una gran proporción de usuarios de IBP sin indicación, no tiene ningún beneficio que supere

cualquier riesgo de efectos adversos y esto supone una preocupación importante.

Entre los efectos secundarios se describen el déficit en la absorción de micronutrientes (provocando deficiencia de vitamina B12, anemia e hipomagnesemia entre otros), alteración en la densidad mineral ósea lo que da lugar a osteoporosis y fracturas óseas, enfermedad renal crónica (desarrollando nefritis intersticial aguda), poliposis de las glándulas fúndicas gástricas y gastritis atrófica crónica lo que produce un aumento del riesgo de neoplasia gástrica, así como enfermedad hepática influyendo en las complicaciones de la cirrosis y del cáncer de hígado^{12,15}. Además, varios estudios documentan que el uso de IBP a largo plazo aumenta el riesgo de demencia y puede afectar la función del sistema inmunitario dando lugar a infecciones entéricas (causadas *Clostridium difficile* o sobrecrecimiento bacteriano en pacientes cirróticos con un mayor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea) o neumonías adquiridas en la comunidad^{7,13}.

Entre las interacciones farmacológicas más relevantes hay que considerar los anticoagulantes, antidepresivos, y benzodiazepinas, destacando las interacciones con atazanavir, ciclosporina, warfarina, acenocumarol, carbamacepina y antifúngicos; siendo de mayor riesgo en pacientes de edad avanzada y polimedicados^{8, 15}. Diferentes IBP interactúan en diversos grados, siendo el omeprazol el IBP que mayor interactúa en el caso del acenocumarol, con respecto al pantoprazol con el que su interacción es mínima¹⁶.

Las recomendaciones para la deprescripción y para disminuir la prescripción de IBP incluyen: reducción de dosis, su interrupción o utilizar la prescripción a demanda en vez de forma crónica; realizándose tras completar 4 semanas de tratamiento con IBP para acidez gástrica, ERGE leve-moderada o esofagitis con mejoría de la sintomatología, sin incluir a pacientes en tratamiento con antecedentes de sangrado por úlceras gastrointestinales, esofagitis severa grado C-D o esófago de Barret^{17, 18}.

A pesar de que las indicaciones para el uso de IBP se han expandido, numerosos estudios han documentado la prescripción inadecuada prevalente, de modo que los pacientes sin indicación pueden ser el grupo más grande de usuarios^{19,20}. Con todos estos datos, el planteamiento de este estudio es analizar si la prescripción de IBP de forma ambulatoria se corresponde con las indicaciones recogidas en la literatura y en las guías de práctica, realizada en un centro de salud, considerando además que en la Comunidad de Murcia el incremento de consumo de IBP ha sido especialmente significativo en los últimos años^{21,22,23}, a fin de concienciar a los profesionales sanitarios del adecuado empleo de estos medicamentos.

5. JUSTIFICACIÓN

Considerando que la deprescripción farmacológica es un tema que está a la orden del día, empezar por cuestionarnos si la prescripción inicial de un fármaco se ajusta con las indicaciones del mismo, o si la prescripción es correcta o no, debería de ser un aspecto fundamental a tener en cuenta en nuestra práctica clínica diaria.

En el caso de los Inhibidores de la bomba de protones, se trata de un grupo de fármacos que consume la mayor parte de la población, y qué mejor que este tipo de fármacos “inocuos” o que pasan desapercibidos en las recetas electrónicas para preguntarnos el por qué de su prescripción así como para permitirnos conocer las indicaciones, el perfil del fármaco, las interacciones farmacológicas o el riesgo de los efectos secundarios durante el uso crónico de los mismos, entre otros.

Los IBP son fármacos seguros y con escasos efectos adversos a corto plazo por lo que se ha descrito una expansión de prescripción a todos los grupos de edad, incluidos los ancianos polimedcados, pero el uso acrítico de los mismos para tratar enfermedades o síntomas no causados por enfermedades subyacentes con el ácido clorhídrico es un problema generalizado y por ello lo he elegido como tema de revisión.

Se ha demostrado que no hay evidencia que respalde su uso para prescripción como la dispepsia funcional, o la prevención de los efectos secundarios gastroduodenales de la polifarmacia en pacientes de bajo riesgo, documentándose efectos secundarios y aumento de interacciones farmacológicas con su uso crónico, de ahí la gran importancia de ceñirse a las guías de práctica clínica y de seguir planteándonos la prescripción/deprescripción diaria de este grupo de fármacos.

6. HIPÓTESIS

La prescripción crónica de Inhibidores de la Bomba de protones, desde Atención Primaria, no se ajusta a las indicaciones recogidas por las guías de práctica clínica consultadas.

7. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Demostrar que la prescripción crónica de inhibidores de la bomba de protones, desde atención primaria, no se ajusta a las indicaciones recogidas por las guías de práctica clínica consultadas.

Objetivos secundarios:

- Estimar en que porcentaje, la prescripción de estos fármacos resulta inadecuada.
- Evaluar las causas más prevalentes de indicación de Inhibidores de la Bomba de Protones en los pacientes del estudio
- Conocer los motivos de la prescripción inadecuada de Inhibidores de la Bomba de Protones en estos pacientes del estudio
- Analizar el perfil del paciente con prescripción no indicada de Inhibidores de la Bomba de Protones en dicho centro de salud
- Estimar si la posología en los pacientes del estudio en tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones es apropiada
- Valorar la frecuencia de efectos secundarios de la toma crónica de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes del estudio

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Tipo de diseño

Se realiza un estudio observacional descriptivo transversal en el que se incorporan participantes desde enero hasta diciembre de 2019.

8.2 Población diana y población a estudio

La población de estudio son los pacientes adultos con prescripción de IBP de forma crónica en el municipio de Cartagena, Murcia. La población diana está constituida por la totalidad de pacientes ambulatorios mayores de 14 años, con prescripción de IBP de forma crónica (superior a tres meses) que acuden a consulta de Atención Primaria del centro de Salud Mar Menor. El Centro de Salud Mar Menor presta atención sanitaria a los habitantes de la localidad El Algar correspondiente al municipio de Cartagena, que pertenece al Área de Salud 2 del Servicio Murciano de Salud.

Por tanto la muestra estudiada son los pacientes adultos que llevan a cabo el seguimiento en las consultas de AP, con una toma de IBP de forma crónica, entre Enero a Diciembre de 2019.

8.3 Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión seleccionados son:

- Paciente con una edad mayor de 14 años
- Pacientes que acude al Centro de Salud Mar Menor, Cartagena, Murcia
- Pacientes un tratamiento de Inhibidores de Bomba de Protones superior a tres meses

Los criterios de exclusión elegidos son:

- Pacientes con una edad inferior a 14 años
- Pacientes que no acuden o no están en seguimiento en el Centro de Salud Mar Menor, Cartagena, Murcia
- Pacientes que realizan terapia con IBP inferior a tres meses de tratamiento.

8.4 - Cálculo del tamaño de la muestra

La población total que comprenden los cuatro cupos de pacientes adultos del Centro de Salud Mar Menor es de 6214 pacientes (N=6214). Del 1 de Octubre al 1 de diciembre de 2019, se han recogido todos los pacientes que toman IBP durante más de tres meses, y se ha obtenido un total de 20110 pacientes. Para obtener la muestra consideraremos una proporción esperada del 50%, un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y una tasa de pérdidas del 5%, obteniendo un tamaño muestral final de 342 pacientes (n=342) para el estudio. El cálculo se realiza con el programa para análisis de los datos Epidat 4.2.

8.5 - Método de muestreo

Se elige un muestreo aleatorio sistemático para la selección de los pacientes, captándose los pacientes mayores de 14 años que toman IBP más de tres meses durante las consultas de atención primaria de los cuatro cupos del Centro de Salud Mar Menor, desde enero a diciembre de 2019, hasta completar como mínimo el tamaño muestral calculado. Como criterio de aleatorización, se seleccionaran aquellos pacientes cuyo número de historia clínica sea par.

8.6 Método de recogida de datos

La recogida de datos, será realizada por la investigadora principal. Para ello, una vez obtenido el permiso para la realización del estudio, por parte del Comité de Investigación Clínica y Ética, del Área II, solicitaremos al servicio de informática del área II que nos facilite el listado de pacientes que cumplen el criterio de inclusión “prescripción de IBP” y cuya tarjeta sanitaria se encuentre adscrita al Centro de Salud Mar Menor. De esta manera, obtendremos un listado sin datos de filiación, del que extraeremos nuestra muestra. La fuente de información para la recogida de los datos se realizara mediante el sistema de codificación que asigne el servicio de informática, para acceder a la prescripción, y que garantice el acceso confidencial (sin conocer el nombre del paciente). De esta manera, accederemos a los datos precisos de la herramienta de prescripciones del paciente disponible en Oficina Médica Informatizada para Atención Primaria (OMI-AP), programa informático utilizado en el área de salud en AP. En caso de dudas sobre el origen y otro aspecto de

la prescripción, se solicitará al servicio de informática, que cruce los datos con Selene, programa utilizado en ámbito hospitalario, donde se encontrarán los resultados de las analíticas, las altas por parte de consultas externas de especialidad o de ingreso hospitalario. Desde ambas fuentes se obtendrán las variables que son descritas a continuación.

Para facilitar la recogida de datos y unificar los criterios, se diseña un documento denominado cuaderno de recogida de datos (Anexo I) que tendrá cada uno de los participantes del estudio, donde se incluyen las variables seleccionadas y los valores posibles para cada una de ellas, para codificarlas y para realizar la base de datos posterior.

8.7 Variables:

Las variables analizadas del estudio son:

- Indicación correcta o incorrecta, ajustándose a los criterios según las guías clínicas
- Edad
- Género
 - Hombre
 - Mujer
- Tipo de IBP
 - Omeprazol
 - Lansoprazol
 - Rabeprazol
 - Pantoprazol
 - Esomeprazol.
- Antecedentes personales de enfermedades gastroduodenales
 - Hemorragia digestiva alta
 - Ulcus péptico
- Tratamiento farmacológico con:
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) de forma aguda o crónica.
 - Anticoagulantes
 - Antiagregantes

- Corticoides
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Toma concomitante de otros fármacos gastrolesivos
- Enfermedades relacionadas con secreción gástrica
 - Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
 - Erradicación de Helicobacter Pylori
 - Úlcera gastroduodenal
 - Síndrome Zollinger-Ellison
 - Esófago de Barrett
 - Dispepsia
- Efectos secundarios
 - Malabsorción intestinal de Vitamina B12
 - Anemia ferropénica por déficit de absorción de hierro
 - Hipomagnesemia
 - Infecciones del tracto entérico
 - Osteoporosis o fracturas
 - Neumonía adquirida en la comunidad
 - Nefritis intersticial aguda
 - Demencia

Definición de variables:

- Edad de corte: Se ha tomado como edad de corte los 65 años, por ser la edad más comúnmente utilizada en las recomendaciones sobre gastroprotección en tratamientos con AINE, aunque existen otras recomendaciones que establecen la edad de corte en 60 años (14).
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), entre los que consideraremos el ibuprofeno, el diclofenaco, el dexketoprofeno, el naproxeno, la indometacina: así como otros inhibidores selectivos de la cox-2 (coxibs), debido a que no hay datos concluyentes que apoyen que los coxibs aporten una protección adicional frente a la asociación de un AINE + IBP.
- Tratamiento con antiagregantes, como adiro o clopidogrel. Se ha demostrado que la gastroprotección podría ser adecuada en los mayores de 65 años en tratamiento con AAS. En caso contrario, con

respecto al clopidogrel se ha documentado una posible reducción de su efectividad al asociarse a un IBP, por lo que la gastroprotección únicamente estaría indicada en casos de alto riesgo de sangrado antecedentes de hemorragia digestiva alta y en asociación a otros fármacos gastrolesivos (incluida la doble antiagregación).

- Tratamiento con anticoagulantes, como Acenocumarol, Heparinas, Edoxabán, Rivaroxabán, Dabigatrán, Apixaban. Se ha descrito que se considera adecuada la profilaxis de hemorragia digestiva alta o úlcera péptica cuando se asocia a otros fármacos gastrolesivos, así como es preciso individualizar la prescripción en pacientes con monoterapia y mayores de 65 años en función de factores como la edad, la comorbilidad, la fragilidad, etc.
- Tratamiento con Inhibidores selectivos de Serotonina (ISRS), como Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina, debido a que existe asociación de estos fármacos con aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Enfermedades por secreción gástrica: entre las que se incluyen: enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), enfermedad por *Helicobacter pylori*, úlcera gastroduodenal, Síndrome de Zollinger-Ellison, esófago de Barrett y dispepsia. Estas patologías causan una afectación significativa sobre la calidad de vida, y en el caso de ERGE y del esófago de Barrett tiene importancia como factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico.
- Efectos secundarios de los Inhibidores de la bomba de protones: como malabsorción de vitamina B12, anemia ferropénica, hipomagnesemia, osteoporosis y riesgo de fractura, infección entérica, neumonía, nefritis intersticial y demencia, que son los mejor definidos y documentados en el seguimiento a largo plazo del tratamiento con IBP. El déficit de vitamina B12 y de hierro está causado por la afectación del pH ácido necesario para su absorción. En el caso de las fracturas por pérdida de densidad de masa ósea destacan en cadera, columna y muñeca. El aumento de infecciones entéricas y neumonías adquiridas en la comunidad por aspiración, se relacionan con la inhibición de la secreción ácida gástrica que permite la colonización bacteriana del estómago y por

sobrecrecimiento bacteriano. La afectación renal, como es el caso de la insuficiencia renal crónica y de la nefritis intersticial aguda puede estar ocasionada por una reacción idiosincrática a estos medicamentos.

8.8 - Estrategia de análisis estadístico,

Una vez creada la base de datos y volcados en ésta los datos incluidos del cuaderno del recogida de datos y a su vez de las historias clínicas electrónicas elegidas aleatoriamente, se iniciará el análisis estadístico.

Inicialmente se lleva a cabo un análisis descriptivo de las variables, expresando las variables cualitativas como frecuencias y proporciones, y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar si siguen una distribución normal, y como mediana en caso contrario. Para realizar la estadística inferencial se lleva a cabo un análisis bivalente empleando el test de Chi Cuadrado con variables cualitativas; y el test T student con las variables cuantitativas y cualitativas con distribución normal y el test de ANOVA si existen más de dos categorías cualitativas. Además, se realiza un análisis multivariante para determinar posibles variables de confusión, determinando el número de variables a incluir como máximo en función del número de eventos. La significación estadística se establece para $p < 0.05$. El análisis estadístico se realiza con el programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 24.

9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS

Si se cumpliera la hipótesis de este estudio, la prescripción crónica de IBP no se ajustaría a las indicaciones recogidas por las guías de práctica clínica por lo que se podrían introducir diferentes modelos de deprescripción para llevarlos a cabo en nuestra práctica clínica diaria. Esto provocaría una disminución del riesgo de los efectos secundarios de los IBP en su uso crónico así como de las interacciones farmacológicas. Además, debe servir para educar a la población general y para concienciar a los profesionales de la salud sobre el peligro de la creciente expansión del uso de los IBP y así evitar la iatrogenia farmacológica, sobretodo en los pacientes ancianos polimedicados,

10. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para poder llevar a cabo una recopilación de información que permitiera plantear el tema, se recurrió a la revisión de artículos por medio de una búsqueda bibliográfica de diferentes bases de datos: Pubmed, Cuiden, Biblioteca Virtual de Salud, Tripdatabase Epistemonikos, Scielo, IME y Cochrane.

La estrategia de búsqueda en las bases consultadas se realizó a partir de descriptores, los cuales se establecieron a partir de los Descriptores de las Ciencias de la Salud (DeCS) y los "Medical Subject Headings":

- **DeCS:** "IBP", "Prescripción", "Indicación terapéutica", "Úlcera péptica" "Tratamiento", "Adultos", "Efectos adversos", "Antiulcerosos"
- **MeSH:** "Proton Pump Inhibitors ", "Therapeutic Uses", "Drug Prescriptions ", "Anti-Ulcer Agents", "Peptic Ulcer", "Drug therapy", "Adult"

La estrategia de búsqueda bibliográfica planteada inicialmente se ha ido modificando comprobando en cada caso los resultados obtenidos hasta conseguir finalmente una adecuada estrategia.

A continuación se describen las distintas estrategias empleadas, empleando los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT" para relacionar y combinar los diferentes descriptores en las búsquedas:

- Proton Pump Inhibitors AND Therapeutic Uses AND Adult
- Proton Pump Inhibitors AND Therapeutic Uses AND Drug Prescriptions
- Proton Pump Inhibitors AND Adult AND (Therapeutic Uses OR Drug Prescriptions)
- Therapeutic Uses AND (Proton Pump Inhibitors OR Anti-Ulcer Agents OR Peptic Ulcer)
- Proton Pump Inhibitors AND Drug therapy AND Therapeutic Uses.

En un primer momento se obtuvieron un total de 280 artículos, que tras la aplicación de una serie de criterios de inclusión y exclusión fueron descartados 196. De los 84 artículos que quedaron restantes, se emplearon finalmente 28 para la realización de este TFM.

Se han excluido estudios que no estaban disponibles a texto completo, y se han evitado estudios de más de 5 años de antigüedad, sin limitar por idioma.

11. CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO

Se adjunta el calendario y cronograma en el Anexo II.

12. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS, Y MÉTODOS UTILIZADOS PARAMINIMIZAR LOS POSIBLES RIESGOS

Teniendo en cuenta el sesgo de selección, hay una parte de la población que no es accesible (pacientes que toman IBP por cuenta propia sin prescripción ni receta o aquellos que no acuden al centro de salud). Además, el tamaño muestral es limitado y puede comprometer la generalización de los resultados a la población de estudio, pudiendo llevarse a cabo un estudio multicéntrico en el futuro. Sobre el sesgo de información, puede haber errores en los datos recogidos en las historias clínicas o en los informes de consultas o de alta de ingreso hospitalarios.

Una parte de la población inmigrante puede ser excluida la tener un conocimiento insuficiente del español, que podría solucionarse con la figura de un traductor, pero hace necesaria la remuneración de los servicios prestados y aumentaría otros sesgos.

En cuanto al sesgo de confusión, se pueden presentar varios factores de confusión como obesidad, dieta rica en grasas, hábitos de vida poco saludables, país de origen, edad.... Para su identificación y análisis de su efecto, se realiza un análisis multivariante de los datos.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El protocolo se ha realizado considerando los principios expuestos en la Declaración de Helsinki. A pesar de tratarse de un estudio observacional, se decide incluir el consentimiento informado para garantizar la participación libre y voluntaria. El modelo de consentimiento informado cumple con lo expuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica. Se mantiene el anonimato de las participantes en todo

momento, como se expone de forma más extensa en el apartado reservado a la Ley de Protección de Datos.

Previamente a comenzar el estudio, se obtiene la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Área II-Cartagena para garantizar una adecuada metodología. Se facilita toda la documentación que es requerida.

14. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS

Los datos obtenidos desde el servicio de informática del Área II, garantizan el acceso a los datos anónimos. No se tendrá acceso directo a datos de filiación ni al número de historia clínica de los pacientes. De esta manera, tablas de datos creadas para tabular los resultados de este estudio, preservarán el anonimato. Además, la base de datos se protege con contraseña para garantizar la confidencialidad de los datos recabados. Todo esto se realiza en consonancia con lo expuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

15. PERSONAL QUE PARTICIPARA EN EL ESTUDIO Y CUÁL ES SU RESPONSABILIDAD

Se solicita la colaboración del equipo médico de AP Centro de Salud Mar Menor. Se usa la información reflejada en la historia clínica electrónica de las gestantes, introducida por el médico de AP y enfermería. Además, también serán de utilidad los informes de alta de hospitalización y de consultas externas de diferentes servicios como Medicina Interna, Digestivo, Traumatología, Cirugía General... Toda esta información será recogida por la autora e investigadora principal de este estudio.

16. INSTALACIONES, INSTRUMENTACIÓN

Los recursos materiales (consultas, ordenadores, impresora, hojas de papel, peso...) los proporciona el Servicio Murciano de Salud, sin ser necesario solicitar recursos extra de los disponibles en el Centro de Salud Mar Menor. Las peticiones de las analíticas son las habituales en el seguimiento del paciente adulto en tratamiento por patologías.

17. PRESUPUESTO

Para conseguir la financiación necesaria, con el objetivo de llevar a cabo el proyecto, nos centraremos en los fondos ligados a instituciones publicas.

Para ello, a nivel nacional, la fuente más importante es el Instituto Carlos III, a través de sus becas y ayudas de la Acción Estratégica de Salud, centrándonos concretamente en contratos predoctorales de formación en investigación en Salud (PFIS), contratos para la intensificación de la actividad investigadora en el SN o en proyectos de investigación en salud.

Mientras, a nivel autonómico, nos encontramos con fuentes de financiación como becas de apoyo a la investigación de la Fundación Séneca, ayudas para la realización de proyectos de la investigación científica del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria del Hospital Virgen de la Arrixaca (IMIB).

Se adjunta el Anexo III.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. Gut and Live. 2018;11(1):27-37.
2. Gamelas V, Salvado V, Dias L. Prescription Pattern of Proton Pump Inhibitors at Hospital Admission and Discharge. GE Port J Gastroenterol. 2019 Mar;26(2):114-120.
3. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. Ther Adv Drug Saf. 2018 Nov 19;10:2042098618809927.
- 4 . Ksiadzyna D, Szelag A, Paradowski L. Review article: Overuse of proton pump inhibitors. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2015;125(4).
5. Aizpura Imaz I, Braceras Izaguirre L et al. Inhibidores de la bomba de protones: Recomendaciones de uso. Departamento de Salud, Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco. 2016.
6. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in a Community Setting. Can J Hosp Pharm. 2018 Jul-Aug;71(4):267-271

- 7 . Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 21;20(20). pii: E5203.
8. Martínez López LA. Riesgo de resultados negativos asociados a inhibidores de la bomba de protones: revisión de las prescripciones electrónicas en pacientes polimedicados. *Farmacéuticos Comunitarios, SEFAC.* 2017;9(2):39-45.
9. Villamañán E, Ruano M et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalized patient and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dto.* 2015;107(11):652-658.
10. Aguilera-Castro L, Marín de Argila de Prados C, Albillos Martínez A. Review: Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(3):145-153.
11. Savarino V, Dulbecco P et al. Review Article: The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine.* 2017;37:19-24.
Internal Medicine. 2017;37:19-24.
12. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors, is it time to pause and rethink?. *Drugs.* 2012;72(4):437-445.
13. Savarino V, Marabotto E. Review: Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018.
14. Heildelbaugh JJ, Metz DC, Yang X. Review article: Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk?. *Int J Clin Pract.* 2017;66(6):582-591
15. De la Coba C, Argüelles-Arias F et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(4):207-224.
16. Farrell B, Pottie K et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician.* 2017;63:354-364
17. Martínez Gorostiaga F, Echevarría Orella E, Calvo Hernández B. Análisis de la utilización de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones en el área

de Atención Primaria de la Comarca de Araba. Rev Esp Salud Pública. 2018;92.

18. Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M et al. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): recomendaciones de uso. Infac, Eskualdeko Farmakoterapi Informaziona/Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2016; 24(8):44-51

19. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. Int J Mol Sci. 2019 Oct 21;20(20). pii: E5203

20 . Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in a Community Setting. Can J Hosp Pharm. 2018 Jul-Aug;71(4):267-271.

21. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, Meng L, Zhang HW, Wang YQ. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. Adv Ther. 2017 May;34(5):1070-1086.

22. Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. Eur J Intern Med. 2017 Jan;37:19-24.

23. Pellegatta G, Coppo C, Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, The appropriate use of proton-pump inhibitors. Minerva Med. 2018 Oct;109(5):386-399. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05705-1.

20. ANEXOS

ANEXO I . Cuaderno de recogida de información del paciente.

Nº participante: _____

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1. Indicación correcta del fármaco (INDIOK)

1= Si

2= No

2. Edad (EDAD): años

3. Sexo (SEXO):

1= Si

2= No

4. Duración del tratamiento con IBP (TIEMPO): meses.

5. Tipos de IBP (IBP):

1= Omeprazol

2= Lansoprazol

3= Rabeprazol

4= Pantoprazol

5= Esomeprazol

6. Antecedentes personales de hemorragia digestiva alta (APHDA)

1= Si

2= N

3= N/C

7. Antecedentes personales de ulcus péptico (APULCUS)

- 1= Si
- 2= No
- 3= N/C

8. Tratamiento farmacológico (TTO)

- 1= AINES agudo (7-30 días)
- 2=AINES crónico (>30días)
- 3=Anticoagulantes
- 4= Antiagregantes
- 5= Corticoides
- 6= ISRS

9. Paciente crónico (CRONIC)

- 1= Si
- 2= No

10. Terapia concomitante con otros fármacos gastrolesivos (TTOCONC)

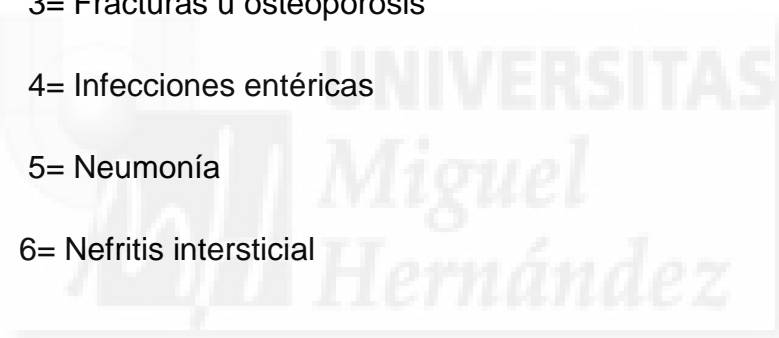
- 1= Si
- 2= No
- 3= N/C

11. Enfermedades relacionadas con secreción gástrica (ENFGAS).

- 1= ERGE, incluyendo esófago de Barret
- 2= Erradicación de Helicobacter Pylori
- 3= Tratamiento de úlcera gastroduodenal
- 4= Dispepsia

12. Efectos secundarios de tratamiento crónico de IBP (E2).

- 1= Malabsorción de Vitamina B12
- 2= Anemia ferropénica
- 3= Fracturas u osteoporosis
- 4= Infecciones entéricas
- 5= Neumonía
- 6= Nefritis intersticial



Anexo II: Cronograma

	2019			2020												2021					
	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	
Máster de Investigación	█																				
Elección del tema y formulación de la pregunta PICO				█																	
Búsqueda bibliográfica				█	█																
Antecedentes y estado actual del tema					█																
Hipótesis y objetivos					█																
Aplicabilidad y utilidad de los resultados					█																
Metodología					█																
Cronograma y organización del estudio						█															
Limitaciones y sesgos						█															
Obtención de permisos y presupuesto económico							█														
Bibliografía y realización de Anexos							█														
Entrega y defensa de TFM								█													
Recogida de datos									█	█	█	█	█	█	█						
Análisis de datos																█	█				
Redacción de resultados																		█			
Realización de discusión																			█		
Divulgación de los resultados																				█	

- **Octubre de 2019 – Junio 2020:** Máster de Investigación en Atención Primaria, donde se ha desarrollado título y tipo de estudio, objetivo general y los objetivos específicos.
- **15 de Enero - 28 de Enero de 2020:** Elección del tema y formulación de la pregunta PICO.
- **29 de Enero- 18 de Febrero de 2020:** Búsqueda bibliográfica, obtención, análisis y selección de la fuentes
- **19 de Febrero- 11 de Marzo de 2020:** Elaboración de la Introducción y los Antecedentes.

- **12 de Marzo- 25 de Marzo de 2020:** Elaboración de la Hipótesis y Objetivos
- **26 de Marzo- 1 de abril de 2020:** Elaboración de la Aplicabilidad y Utilidad de los resultados.
- **2 de Abril- 22 de Abril de 2020:** Elaboración de la Metodología.
- **23 de Abril- 29 de Abril de 2020:** Elaboración del Calendario previsto y el cronograma y organización del estudio.
- **30 de Abril- 6 de Mayo de 2020:** Elaboración de Limitaciones y Sesgos del estudio.
- **7 de Mayo- 27 de Mayo de 2020:** Obtención de permisos (aspectos ético-legales) y presupuesto económico estimado.
- **28 de Mayo-3 de Junio de 2020:** Bibliografía y realización de Anexos.
- **3 de Junio- 7 de julio de 2020:** Revisión y corrección del TFM, entrega del TFM y elaboración de presentación con su defensa posterior.
- **10 de julio- 31 de diciembre de 2020:** Recogida de datos y obtención de poblaciones de nuestro estudio
- **1 de enero - 28 de febrero de 2021:** Análisis de los datos
- **1 de marzo- 31 de marzo de 2021:** Elaboración y redacción de resultados del estudio.
- **1 de abril - 30 de abril de 2021:** Realización de discusión
- **1 de mayo- 31 de mayo de 2021:** Divulgación de los resultados del proyecto de investigación.

ANEXO III: Presupuesto

	Cantidad	Valor unitario	Total
Personal			
Estadístico para análisis de datos	-	-	1000 €
Total			1000 €
Materiales			
Hijas de papel	5000	0.01 €	50 €
Tóner tinta negra	2	64 €	128 €
Total			178 €
Divulgación			
Congresos	1	700 €	700 €
Publicación Open Access	1	2000 €	2000 €
Total			2700 €
GASTOS TOTALES			3878 €

