





**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina Clínica



**FALTA DE ADHERENCIA A LAS GUÍAS CLÍNICAS EN LA  
PRESCRIPCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE  
PROTONES EN POBLACIÓN GENERAL**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO  
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

Dña. Emma Mares García

**DIRIGIDA POR EL PROFESOR DOCTOR:**

D. Vicente Francisco Gil Guillén

**San Juan de Alicante, 2017**



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “FALTA DE ADHERENCIA A LAS GUÍAS CLÍNICAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN POBLACIÓN GENERAL “ realizado por Dña. Emma Mares García bajo la dirección del Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Quince de Abril de Dos Mil Diecisiete.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez  
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Vicente Francisco Gil Guillén, como Director de Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que el trabajo “FALTA DE ADHERENCIA A LAS GUÍAS CLÍNICAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN POBLACIÓN GENERAL” realizado por Dña. Emma Mares García ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Quince de Abril de Dos Mil Diecisiete.

Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Director de Tesis Doctoral



***Especialmente a mis padres; Enrique y Emma  
porque sin vuestro apoyo incondicional y  
vuestro cariño infinito nunca hubiera llegado  
hasta aquí.***



***A mi marido Antonio y mis niños Antonio y  
Enrique porque sois el motor de mi vida. Todo  
esto es por y para vosotros.***



***Mis agradecimientos a:***

***Doctor Vicente Gil por darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto.***

***A Antonio Palazón Bru, por hacer esto posible, gracias a tu apoyo, dedicación y paciencia.***

***Avelino Pereira Expósito por atenderme siempre con una sonrisa y ayudarme cuando lo he necesitado.***

***A mi compañera y amiga Gema Soriano Hurtado, mis primas Carmen y María Mares Calatayud y mis tíos Manuel Mares Arámbul, Mari Carmen Calatayud y Marisa Ibernón Mares por ayudarme en el trabajo de campo.***

***Gracias de corazón a todos.***



***Las sentencias cortas se derivan de una gran experiencia  
(Don Miguel de Cervantes).***





# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. Inhibidores de la bomba de protones.....	17
1.2. Fisiopatología del reflujo gastroesofágico y mecanismos de defensa gástrica.....	17
1.3. Farmacocinética y farmacodinamia de los inhibidores de la bomba de protones.....	21
1.4. Principales indicaciones del uso de los inhibidores de la bomba de protones.....	23
1.5. Interacciones.....	24
1.6. Coste económico.....	27
1.7. Efectos adversos.....	27
1.8. Recomendaciones de las guías para la utilización de los inhibidores de la bomba de protones.....	28
1.9. Incumplimiento terapéutico.....	31
1.9.1. Definición.....	33
1.9.2. Formas de medir el incumplimiento.....	35
1.9.2.1. Métodos objetivos.....	36
1.9.2.2. Métodos subjetivos.....	38
1.9.3. Papel de las oficinas de farmacia para vencer el incumplimiento.....	39
1.9.4. Incumplimiento terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones.....	42

2. OBJETIVOS.....	43
3. JUSTIFICACIÓN.....	43
4. HIPÓTESIS.....	43
5. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.....	45
5.1 Métodos.....	47
5.2 Resultados.....	50
5.3 Discusión.....	51
5.4 Conclusión.....	53
6. REFERENCIAS.....	55
7. ANEXOS.....	69



## 1. INTRODUCCIÓN.





### **1.1. Inhibidores de la bomba de protones.**

En España disponemos del primer inhibidor de la bomba de protones (IBP) para uso clínico, el omeprazol, desde el año 1989. La incorporación de esta familia de fármacos al arsenal terapéutico, ha tenido un impacto muy positivo en el tratamiento de un número muy amplio de enfermedades digestivas, en las que el ácido gástrico es un factor etiopatogénico de prioritario. Posteriormente se ha ido ampliando este grupo terapéutico con otros: primero lansoprazol, después pantoprazol y rabeprazol, y más reciente ha sido el esomeprazol (1).

De hecho, la eficacia terapéutica de los IBP's es consecuencia directa del efecto inhibidor de la secreción de ácido gástrico, lo que los ha convertido en los fármacos de elección en el amplio grupo patológico constituido por las denominadas enfermedades relacionadas con el ácido. La alta prevalencia de estas enfermedades y la elevada eficacia del tratamiento con IBP's, más la necesidad de mantener la administración del fármaco durante largos periodos, ha sido determinante para que este grupo terapéutico sea, según los datos oficiales, el de mayor gasto para el sistema sanitario español hasta hace apenas unos años (2).

### **1.2. Fisiopatología del reflujo gastroesofágico y mecanismos de defensa gástrica.**

El reflujo gastroesofágico (RGE) es en realidad una situación verdaderamente frecuente (3). El 7% de la población se considera que presenta pirosis diaria, el 14% tiene pirosis de forma semanal y el 15% mensual. Estudios que evalúan la frecuencia del reflujo gastroesofágico demuestran que el 27% de la población toma antiácidos más de dos veces al mes. El RGE como podemos observar, es una situación francamente frecuente y que no todos los que lo sufren tienen lesiones esofágicas acompañantes (1). Por lo tanto, hay que separar a su vez hechos diferenciales en muchos de estos pacientes, ya que estamos acostumbrados a ver pacientes con grandes lesiones producidas por reflujo,

pero sin síntomas, frente a otros que presentan gran sintomatología y curiosamente la endoscopia (4,5) no pone de manifiesto la existencia de lesiones. El reflujo fisiológico se da en condiciones normales durante y después de la ingesta, y es muy raro durante la noche por lo común en posición de decúbito. La duración de dichos episodios de reflujo es normalmente menor a 5 minutos, y es excepcional encontrar un episodio que dure más de 10 minutos. Si monitorizamos por pHmetría esofágica a un sujeto sano durante 24 horas, el tiempo en el que el pH se encuentra por debajo de 4 en el esófago (6,7) es menor de 3.4%. El reflujo patológico contrariamente es aquél que no cumple estas condiciones. En estos casos patológicos, el tiempo total de reflujo a un pH <4 puede ser muy elevado, la duración de los episodios muy prolongada y el número de episodios alto. También puede aparecer por la noche o en decúbito, etc (1).

El estómago mantiene su mucosa integra por diferentes mecanismos (8,9), siendo éstos: la producción de mucus, la secreción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), el flujo sanguíneo local, la renovación celular y la producción de determinadas prostaglandinas, como la PGE2. La falta de alguno de estos factores puede propiciar el daño de la mucosa del órgano. Las células epiteliales de la mucosa actúan como barrera de defensa a través de la secreción mucosa y el  $\text{HCO}_3^-$ . Esta secreción protege a las células de la mucosa, las lubrica, retiene agua y forma una barrera que impide el paso de iones hidrógeno ( $\text{H}^+$ ), desde la luz gástrica hasta las células epiteliales de la mucosa (1). Este impedimento en la difusión de iones hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) se produce gracias a la viscosidad del mucus y a que se mantiene una concentración adecuada de bicarbonato. En la úlcera producida por estrés (8), se piensa que el principal factor que la determina es la falta del flujo sanguíneo local (1).

En términos generales se pueden dividir los mecanismos de defensa gástrica en:

1. Mecanismos locales: barrera mucobicarbonato-fosfolípidos; células epiteliales superficiales (hidrofóbicas) y gap-junctions; reparación de células continua, gracias a la migración células epiteliales sanas

periglandulares (minutos) y la regeneración desde células progenitoras (3-7 días para superficie mucosa y meses para células glandulares); marea alcalina; microcirculación mucosa (NO y PGI<sub>2</sub>); inervación sensitiva de la mucosa gástrica (tono de arteriolas submucosas); síntesis continua de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> (9,10).

2. Mecanismos de regulación neurohormonales: gastrina, CCK, TRH, bombesina, CRF, péptido YY, análogos neurocinina A, peptona intragástrica (9,10).

Los fármacos antiulcerosos (Figura 1) son aquéllos que se emplean en situaciones patológicas relacionadas con la secreción ácida gástrica, como esofagitis por reflujo, úlcera gastroduodenal, gastropatía por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y síndrome de Zollinger-Ellison. Se trata de enfermedades crónicas recurrentes, que afectan a un gran sector de la población (5-15% en países civilizados) (1).

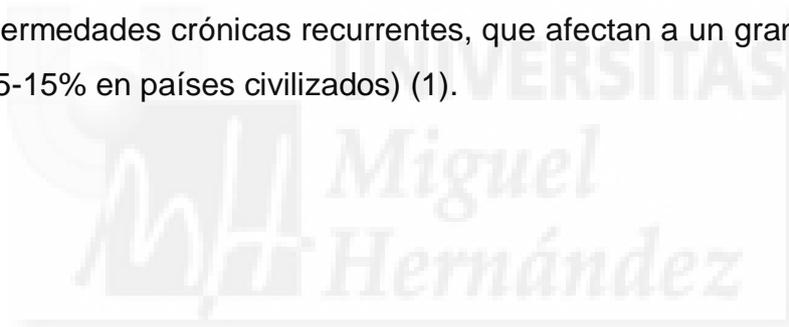
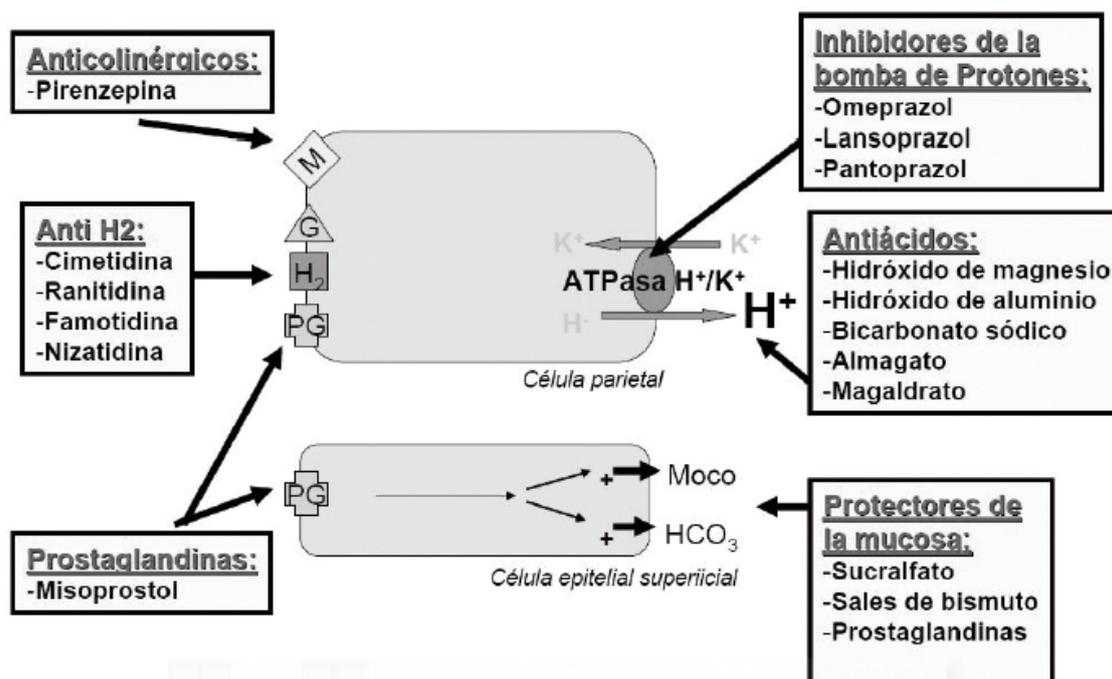


Figura 1. Tipo de fármacos antiulcerosos activos (adaptado de García López) (1).



Abreviaturas: ATPasa H/K<sup>+</sup>, bomba de protones; H, hidrogeno; K, potasio; HCO<sub>3</sub>, bicarbonato; PG, prostaglandinas; H<sub>2</sub>, receptor histamínico; M, receptor colinérgico; G, gastrina.

En la actualidad, entre todos los fármacos antiulcerosos destaca la gran variedad y aumento comercial de los IBP's (11), habiendo sido comercializados actualmente más de 246 IBP's entre genéricos y marcas: aproximadamente hay 54 omeprazoles, 73 lansoprazoles, 55 pantoprazoles, 35 esomeprazoles y 29 rabeprazoles. Los IBP's son un grupo de medicamentos cuya acción principal es reducir de forma pronunciada y duradera la producción de ácido en el jugo gástrico. Se trata de bases débiles lipofílicas y, sobre su estructura, todos estos fármacos son distintas variantes del benzimidazol (12).

### **1.3. Farmacocinética y farmacodinamia de los inhibidores de la bomba de protones.**

La mayor parte de los IBP's se encuentran disponibles en forma de cápsulas, aunque también los hay en comprimidos bucodispersables. En el estómago el medio ácido disuelve la cápsula y expone los gránulos de prodroga. Los gránulos tienen una cubierta polimérica que se disuelve sólo a pH 6, encontrado en el duodeno, con la consecuente liberación del producto a ese nivel intestinal. Por tanto el IBP es absorbido a nivel duodenal y pasa a la circulación portal con un importante primer paso a nivel hepático. Posteriormente llega al estómago vía hiatógena, atraviesa la mucosa y se acumula en el espacio canalicular de las células parietales. Una vez en el canalículo la droga requiere de un medio ácido para su conversión al metabolito activo, que es el que ejerce la acción (1). Una vez es activado el IBP, éste se une a un residuo de cisteína de la bomba de protones (enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa) por un enlace covalente y bloqueando así de forma permanente la vía final común de la secreción de ácido gástrico (13,14). Este efecto se alcanza de forma rápida desde el momento de la ingestión con una concentración plasmática máxima a las 2-4 horas posteriores a la administración del fármaco por vía oral (1).

La duración de la acción va a depender de la recuperación de la capacidad de secreción gástrica ácida por las células parietales del estómago, determinada por la síntesis de nuevas bombas de protones, debido al mecanismo de acción de los PPI antes descrito (15). Los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando de forma irreversible la ATPasa (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa) de membrana, una enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica, denominada también bomba de protones. Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción de protones en el estómago y es responsable de forma directa de la secreción de iones H<sup>+</sup> al lumen del estómago, convirtiéndola en una diana ideal para la inhibición de la secreción ácida. El uso de esta etapa final como blanco, así como la naturaleza irreversible de la inhibición, hace que esta familia de fármacos sean más efectivos que los

antagonistas de H<sub>2</sub>, ya que reducen la secreción ácida entre un 90-99% durante 24 horas (14).

Los IBP's tienen unas características comunes que son: vida media plasmática corta (≈1h) pero, al formar un enlace covalente con la enzima estimuladora de la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene durante más de 24 horas (16); metabolismo hepático rápido: los IBP se degradan a pH ácido, están provistos de una cubierta entérica" que impide degradación en estómago y facilita su absorción en duodeno, se absorben en duodeno y de forma rápida pasan a sangre, se concentran en medio ácido de células parietales, y allí se protonan y se convierten en su forma activa, la sulfonamida, uniéndose a bomba de protones de forma que la inhiben y presentan biodisponibilidad diferente según sean marcas o genéricos (1). Si se administra con cubierta entérica, la biodisponibilidad aumenta hasta 50% (realmente la biodisponibilidad por vía oral variará entre distintos preparados, siendo el tiempo medio para llegar a concentración máxima <20 min en soluciones orales, <30 min en gránulos no recubiertos y 2-5 h en gránulos con recubrimiento entérico). Deben ser administrados con el estómago vacío, sin influir el tiempo hasta siguiente comida. El rango de absorción de omeprazol, disminuye con la entrada de comida. A su vez, la absorción de lansoprazol o esomeprazol también disminuye y se retrasa por comida (1). Estos efectos farmacocinéticos, no obstante, no tienen un impacto significativo en la eficacia. La vida media de los IBP's varía entre las 0.5 y las 2 horas; aun así, el efecto de una sola dosis sobre la secreción de ácidos persiste unos 2-3 días (17). Esto se debe a la acumulación del fármaco en las células parietales y a la naturaleza irreversible de la inhibición. Incrementa su propia biodisponibilidad por su actividad antsecretora, teniendo una eliminación rápida y casi total por metabolismo (60% de metabolitos sulfona e hidroxí son excretados por orina en las primeras 6h), interviniendo el sistema citocromo P-450 hepático (18-20), por lo que son susceptibles de causar interacciones farmacológicas, específicamente CYP2C19. Esta enzima está ausente en aproximadamente en el 3% de la raza blanca y en el 20% de la asiática. En estos casos puede darse intoxicación al usar el medicamento en dosis habituales. Por tanto, la

insuficiencia hepática retrasaría el metabolismo de la droga, siendo a veces necesario ajustar la dosis (1). Al contrario no existe riesgo de intoxicación por insuficiencia renal, ya que los metabolitos inactivos son secretados en la orina. Rabeprazol es el único IBP que es metabolizado principalmente a través de una vía de reducción no enzimática, formando rabeprazol tioéter (21).

Los IBP's son pro-fármacos tipo bases débiles que necesitan un medio ácido para pasar a su forma activa (ionizada). De esta forma la velocidad de activación de cada IBP depende de su "reactividad", de su pKa, la pKa de un IBP se define como el pH en el que la mitad del fármaco está en su forma activa ( $\text{pH} = \text{pKa} + \log \left( \frac{[\text{no ionizado}]}{[\text{ionizado}]} \right)$ ) (22).

#### **1.4. Principales indicaciones del uso de los inhibidores de la bomba de protones.**

El uso de IBP está aceptado ampliamente en la literatura como fármaco de elección en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, en la erradicación de *Helicobacter pylori* como parte de la triple terapia junto a dos antibióticos, en el tratamiento de la esofagitis por RGE y en el mantenimiento de su curación, así como en el manejo sintomático de la enfermedad por RGE (1). Constituye también el tratamiento médico de elección en el síndrome de Zollinger-Ellison (23,24). También es utilizado en la profilaxis de úlceras inducidas por AINEs en el tratamiento de éstas, en el mantenimiento de su remisión y en la disminución de sus complicaciones. Otros usos destacados de los IBP con la disminución de la mortalidad y de complicaciones en los episodios agudos de hemorragia digestiva alta por patología péptica y la profilaxis de úlceras por estrés en pacientes gravemente enfermos (25). En estudios que comparan la efectividad de los IBP en relación con otros supresores de la acidez gástrica, se observa que los IBP son efectivos en el tratamiento de la esofagitis que a su vez resulta resistente al uso H<sub>2</sub>-RA (26,27).

## 1.5. Interacciones.

El incremento del pH intragástrico que se produce por la acción de los IBP modifica la absorción de otros fármacos o nutrientes. En algunos casos la reduce, y como ejemplos más significativos se encuentra el ketoconazol, la tiroxina o antirretrovirales como atazanavir y ritonavir. También se ha considerado la posibilidad de déficits en la absorción de calcio, hierro (en los alimentos o administradas de forma terapéutica en sus distintas sales) y vitamina B12 (2). Existen estudios (28,29) que describen un aumento en las fracturas de cadera en pacientes que toman IBP de forma crónica, sobre todo mujeres, pero muchos se han cuestionado (30) por no incluir el impacto de situaciones clínicas concomitantes (insuficiencia renal, aclorhidria,...) que afectan al metabolismo de este mineral o los métodos utilizados para evaluar la absorción del calcio, de manera que este tema aún no está cerrado y no parece necesario restringir el uso de IBP por este motivo (2). La repercusión sobre la absorción de hierro es discutible y el análisis de pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison que fueron tratados con antiseoretos potentes por periodos largos, entre 6 y 10 años, no pudo observar una disminución en los depósitos férricos o síntomas de deficiencia de éste (31). El déficit de puede ser causado por dos motivos, por un lado la inhibición ácida dificulta la acción de la pepsina de forma que rompe la unión entre las proteínas y esta vitamina. Por otro lado, el sobrecrecimiento bacteriano secundario a una inhibición mantenida del CIH (ácido clohídrico) hace que aumente su consumo intestinal (2). Sin embargo, su importancia es cuestionable ya que los depósitos de vitamina B12 que existen en el hígado, bazo, etc. hace que se necesiten tratamientos muy prolongados para que ambas acciones tengan repercusión clínica, excepto en poblaciones de riesgo como ancianos o personas con dietas especiales e, incluso en estos casos, es fácilmente prevenible porque no interfiere con la absorción de la vitamina B12 contenida en los preparados vitamínicos de uso frecuente o la administración parenteral de la misma (32).

El tratamiento con IBP incrementa la absorción de otros fármacos, como la digoxina, nifedipina, aspirina y furosemida, que son los ejemplos más

significativos. De esta forma, la interacción con claritromicina aumenta el área bajo la curva del IBP que origina una potencial sinergia beneficiosa para la terapia erradicadora. Éste es el motivo por el que las pautas erradicadoras de *Helicobacter pylori* está basado en una interacción farmacocinética de los IBP. Los IBP no tienen prácticamente acción bactericida, pero disminuyen la degradación ácido-dependiente de los antibióticos y permiten que éstos actúen durante más tiempo sobre el germen (2).

Recientemente, se han publicado varios artículos (33-38) analizando y alertando sobre una posible interacción entre los IBP y el clopidogrel. El volumen de población recibiendo doble antiagregación (ácido acetilsalicílico + clopidogrel) y la gravedad de la condición clínica inicial que determina utilizarla, está siendo objeto de mucha discusión y ha dado lugar a diversas alertas por parte de las agencias reguladoras nacionales e internacionales que proponen limitar su administración conjunta, y dosificar con pautas de administración temporal separadas para minimizar esta posible interacción. El clopidogrel es un profármaco y para poder actuar debe ser convertido en su forma activa por el CYP2C19, que es el mismo isoenzima involucrado en el metabolismo de los IBP. Esto provoca una competición entre ambos substratos que determine una menor actividad del CYP2C19 sobre el clopidogrel y una reducción en su biodisponibilidad y en su eficacia (2). Hay evidencias de que las personas con un polimorfismo genético en el CYP2C19 tienen una marcada reducción en los efectos antiagregantes del clopidogrel, mientras que los pacientes con enfermedad coronaria con disfunción genética del CYP2C19 y que son tratados con clopidogrel muestran un menor efecto del fármaco (39) a nivel plaquetario y mayor índice de problemas cardíacos que los pacientes que no tienen esta mutación genética (40,41). Basándonos en la hipótesis inicial, estudios observacionales parecen demostrar una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes combinando IBP y clopidogrel + aspirina que aquellos que no toman IBP (42) Sin embargo, en estos mismos trabajos los pacientes con mayor probabilidad de riesgo cardiovascular eran los que más IBP recibían por lo que no podemos diferenciar si es el IBP o la mayor gravedad inicial del paciente el causante de que aumente la incidencia de

efectos cardiovasculares. Aunque estudios con omeprazol han demostrado que tras 7 días de uso parece disminuir la eficacia antiagregante del clopidogrel (33), el análisis con otros IBP como lansoprazol, pantoprazol o esomeprazol no evidenció estos efectos (34,43). Un estudio reciente publicado con más de 13,000 pacientes señala que aunque algunos parámetros de respuesta plaquetaria están modificados, el tratamiento concomitante con un IBP y clopidogrel (u otra tienopiridina como prasugrel) no se puede asociar directamente con un aumento en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus (44). La propia Agencia Española del Medicamento reconoce (45) que hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos controlados, diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular relacionado con esta interacción, y que la evidencia disponible respecto a su repercusión clínica no es directamente proporcional entre estudios observacionales y análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados (2). Esta variabilidad entre distintos estudios puede ser debida tanto a la diferente metodología utilizada, como a la posibilidad de que el perfil cardiovascular de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no represente completamente el riesgo de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Aunque la evaluación realizada por las agencias reguladoras ha concluido que los datos disponibles no demuestran una reducción clara de la eficacia de clopidogrel como consecuencia de la posible interacción con los IBP estudiados, en pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, a no ser que se considere estrictamente necesario. Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución (2). Aun así, se recomienda considerar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y valorar los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos (46). Por último, teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de los IBP, en concreto su limitada vida media, se puede plantear la opción de darlos por la mañana y el clopidogrel por la noche, buscando separarlos en el tiempo y disminuir la posibilidad de coincidencia en su metabolización hepática (2).

## 1.6. Coste.

En la Tabla 1 se observan datos recogidos sobre el coste por receta y dosis diarias definidas (DDD) (omeprazol 20 mg, esomeprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg y lansoprazol 30 mg) (47). En ella se aprecia que el tipo de IBP con más coste es el esomeprazol y la de menor coste es el omeprazol.

**Tabla 1: Coste por receta y dosis diaria definida para los inhibidores de la bomba de protones (47).**

Tipos	Coste por receta (€)	Coste por DDD (€)
<b>Esomeprazol</b>	40.81	1.44
<b>Rabeprazol</b>	35.99	1.36
<b>Lansoprazol</b>	26.83	1.07
<b>Pantoprazol</b>	21.78	0.98
<b>Omeprazol</b>	4.15	0.14

Abreviaturas: DDD, dosis diaria definida.

Dadas las evidencias de similar eficacia (48), seguridad y un perfil de interacciones superponible entre los cinco IBP comercializados en nuestro país, es evidente que la eficiencia se basa en este grupo en su coste. Por este motivo, la selección del medicamento por su coste-eficacia no ofrece duda que es el omeprazol, al ser entre 7 y 10 veces más barato que los demás, tener más amplia experiencia de uso, mejores y más prolongados estudios de seguridad y tener indicaciones aprobadas para todas las patologías estudiadas (47).

## 1.7. Efectos adversos.

Generalmente, omeprazol y lansoprazol se toleran bien, y los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tratados con omeprazol en dosis de 60 a 360

mg/día, hasta una duración de seis años, no ha mostrado graves efectos adversos. Alrededor del 1.5 y 3% de los pacientes tratados con omeprazol o lansoprazol experimentan efectos gastrointestinales, como náusea, diarrea y cólico; se han informado con menor frecuencia efectos sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, cefalalgia, mareos y somnolencia). De forma menos frecuente se observan erupciones cutáneas e incremento de la actividad plasmática de las aminotransferasas hepáticas. Un dato que no se ha confirmado con respecto a estos fármacos pero son riesgos potenciales de la elevación del pH gástrico a largo plazo, son la proliferación bacteriana excesiva en el tubo digestivo y la aparición de neumonía nosocomial. Sin embargo, en las pruebas clínicas con testigos y placebo, no se han encontrado por el momento diferencias en cuanto a incidencia de efectos adversos entre el uso de los inhibidores de la bomba de protones y el tratamiento con placebo (49,50).

### **1.8. Recomendaciones de la guía de la práctica clínica.**

*¿En qué situaciones están indicados los IBP?*

Los IBP están indicados principalmente en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, donde han demostrado tener mayor eficacia que otros antiulcerosos como los antihistamínicos-H<sub>2</sub> (26,27). Además, son utilizados para la prevención de gastropatías secundarias a fármacos y también pueden ser indicados en patologías más específicas que requieren tratamiento a corto plazo, como por ejemplo (51,52), úlcera sangrante, colocación de bandas esofágicas, etc.

*Enfermedades relacionadas con la secreción gástrica (51,52)*

- Tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

- Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico, incluyendo la enfermedad de Barrett.
- Tratamiento del síndrome Zollinger-Ellison.
- Dispepsia funcional tipo pirosis

#### *Prevención de gastropatías secundarias a fármacos*

El uso no justificado de los IBP como protector gástrico se considera una causa frecuente de sobreconsumo. Como gastroprotectores, los IBP únicamente estarían indicados en ficha técnica para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por un AINE en pacientes que tienen factores de riesgo. Por el contrario, existen otros fármacos potencialmente gastrolesivos y los IBP podrían ser beneficiosos para prevenir sus complicaciones gastrointestinales (51,52).

En la Tabla 2 se indican las recomendaciones teniendo en cuenta los siguientes factores de riesgo gastrointestinal: antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva alta, edad, tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente gastrolesivos (AINEs, antiagregantes, anticoagulantes, corticoides e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Para su elaboración, se han consensuado las situaciones en las que se recomienda utilizar un IBP en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos (51,52).

**Tabla 2: Recomendaciones en función de los factores de riesgo.**  
**Adaptado de la Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco (51).**

<b>Tratamiento</b>	<b>Antecedentes HDA o úlcera péptica</b>	<b>No asociados a otros fármacos gastrolesivos (&lt;65 años)</b>	<b>No asociados a otros fármacos gastrolesivos (&gt;65 años)</b>	<b>Asociados a otros fármacos gastrolesivos</b>
<b>AINE agudo (7-30 días)</b>	SI	NO	SI	SI
<b>AINE crónico (&gt;10 días)</b>	SI	NO	SI	SI
<b>Otros analgésicos (paracetamol, tramadol...)</b>	NO	NO	NO	NO
<b>Antiagregantes</b>	SI	NO	SI con AAS* NO con Clopidogrel**	SI (incluida doble antiagregación)
<b>Anticoagulantes</b>	SI	NO	Individualizar*	SI
<b>Corticoides</b>	Individualizar*	NO	NO	SI
<b>ISRS</b>	Individualizar*	NO	NO*	SI
<b>Polimedicación (excluido med. anteriores)</b>	NO	NO	NO	NO

Abreviaturas: HDA, hemorragia digestiva alta; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AAS, ácido acetilsalicílico.

\* No hay evidencia clara ni unanimidad en las recomendaciones de los distintos autores.

\*\* No hay unanimidad en las recomendaciones. El uso de clopidogrel con inhibidores de la bomba de protones podría reducir la actividad antiagregante de clopidogrel, lo que conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico (ver apartado interacciones).

Individualizar tratamiento.

Se han desarrollado estudios científicos para valorar si las prescripciones realizadas de IBPs se adhieren a las guías de práctica clínica (53-68), o dicho de otra forma, determinar la magnitud de prescripciones no recomendadas de este grupo de fármacos. Sus resultados han mostrado que es un problema muy prevalente, oscilando la magnitud entre el 26.8 y el 90.8% (53-68). Además, estos mismos estudios determinaron la asociación de la falta de adherencia con determinados factores sociodemográficos (edad y zona de residencia), factores relacionados con la medicación del paciente (AINEs, número total de fármacos que no son IBPs, anticoagulantes, profilaxis gastrointestinal e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y sus patologías (depresión, cirugía, osteoporosis, tos crónica, comorbilidades severas y hernia de hiato), así como factores del sistema sanitario (seguro médico, tipo de hospital, farmacia no gratuita e indicación de IBPs en el historial médico del paciente) (53-68). Por otro lado, la mayoría de estudios se han centrado en el ámbito hospitalario, ya que sólo uno de ellos ha valorado la falta de adherencia a las guías en atención primaria en salud. Teniendo en cuenta que la importancia de una prescripción adecuada afecta tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, deberían de realizarse estudios que valoraran conjuntamente todas las prescripciones de IBPs (hospitales y centros de salud).

### **1.9. Incumplimiento terapéutico.**

El incumplimiento, ha sido un tema postergado en todos los ámbitos sanitarios hasta bien avanzado el siglo XX, ya que hasta entonces no se le ha dado la relevancia científica que realmente tenía. Por tanto, no fue hasta la década de los años 60, cuando la investigación sobre el incumplimiento de la medicación tomó relevancia a manos de la escuela canadiense de Epidemiología clínica (69). En efecto, al realizar una revisión sobre estudios de investigación sobre el incumplimiento, no se encuentran las primeras citas bibliográficas hasta los años 60. En aquellas primeras investigaciones (70), ya se detectó un 37% de

incumplimiento de las órdenes médicas, siendo estas cifras muy parecidas a las que se pueden encontrar 40 años después (71).

El incumplimiento terapéutico ya fue considerado como un problema por el mismo Hipócrates y pudo demostrar que los pacientes mentían con frecuencia sobre la toma de la medicación que les había sido prescrita. Así, el padre de la medicina moderna, aconsejaba a sus discípulos que “llevaran cuidado cuando preguntaban a sus pacientes si cumplían los tratamientos, pues ellos iban a mentir para tener contentos a sus médicos” (Hipócrates) (72).

El progreso de la farmacología y la medicina dio lugar a una serie de tratamientos o remedios inadecuados fruto del desconocimiento de la época, como fueron, entre otros muchos, los baños de agua hirviendo para tratar el cólera, la medicación con venenos o sustancias tóxicas, las sangrías, que causaron daños irreparables a muchos enfermos (73), o el uso de ciertos remedios empíricos, más cercanos a la brujería que a la medicina. Por tanto, la existencia del incumplimiento en estas épocas de la historia, podía ser la única manera de mejorar o incluso de seguir con vida.

El descubrimiento de nuevos fármacos y tratamientos para enfermedades, como la tuberculosis, puso de manifiesto la importancia del cumplimiento terapéutico (74). Hoy en día, por desgracia, el incumplimiento y la falta de adherencia es la causa del fracaso de muchos tratamientos y conlleva serios problemas en la calidad de vida de los pacientes, aumento de gastos para el sistema de salud, y principalmente contribuye a la falta de resultados clínicos satisfactorios. Es uno de los grandes temas olvidados por los profesionales de la salud, no se utiliza la mejor metodología para su detección y, además, se investiga poco en este campo (71).

### **1.9.1. Definición de cumplimiento e incumplimiento.**

En el Diccionario de la Lengua española encontramos como definición de cumplimiento la acción de cumplir, y cumplir es hacer lo que se debe. Como indica esta definición sus connotaciones son claras e implica que según este término los pacientes deben hacer lo que los profesionales sanitarios indiquen sin más.

Los términos cumplimiento o incumplimiento continúan siendo los más utilizados en la práctica médico-farmacéutica, y es muy frecuente encontrar el uso de cumplimiento y adherencia indistintamente y como sinónimos (75). Los términos cumplimiento, abandono y persistencia pueden ser medidos mediante estudios retrospectivos y mediante estudios prospectivos.

A veces los estudios prospectivos pueden a veces no representar a la población general y pueden producir efectos como el efecto Hawthorne mediante el cual los pacientes al sentirse observados mejoran su cumplimiento y persistencia en el tratamiento (76). La persistencia del tratamiento, normalmente, se estudia mediante investigaciones retrospectivas que evitan estos sesgos, mediante la utilización de bases de datos, pero los diferentes autores siguen diferentes metodologías que dificultan la comparación mundial de los resultados obtenidos. Un ejemplo es valorar la persistencia de diferentes IBPs durante un tiempo determinado, valorado mediante el número de recetas de fármacos que cada paciente ha adquirido de la farmacia y que están registrados en las bases de datos de prescripciones de farmacia de cualquier sistema de salud (76). El uso adecuado de un fármaco depende del cumplimiento (Figura 2), y persistencia del tratamiento en el tiempo y en los porcentajes establecidos.

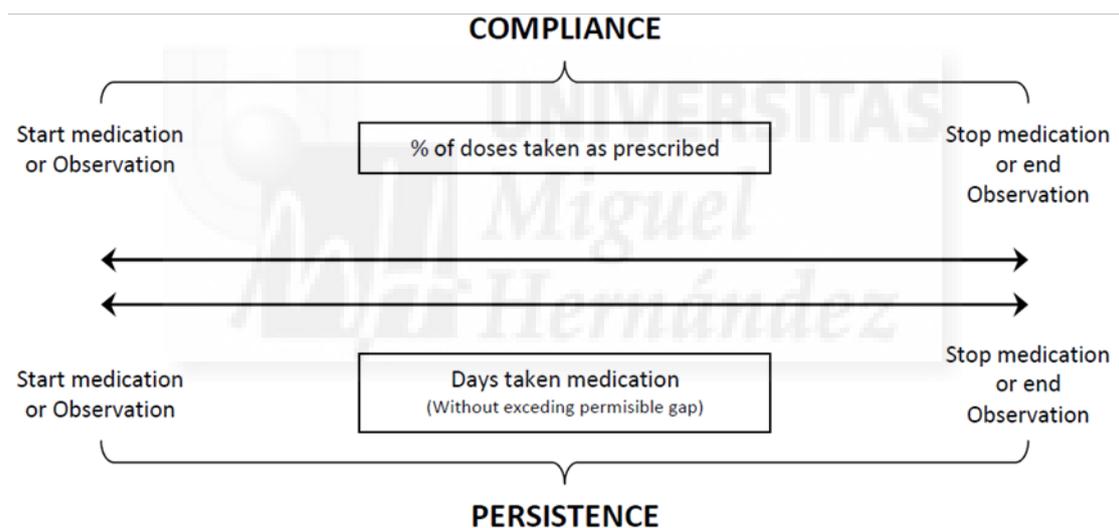
Los términos utilizados en los diferentes estudios respecto al uso adecuado de un medicamento por el paciente son (77,78):

- Cumplimiento: exactitud y regularidad con que se sigue un régimen terapéutico (es lo que en inglés se conoce como compliance); Haynes y Sackett (79) establecieron como límite del buen cumplimiento el hecho de tomar el 80-110% de la dosis prescrita.
- Cumplimiento de la medicación: "la medida en que el paciente actúa de acuerdo con el intervalo establecido, y la posología de un régimen de dosificación".
- El incumplimiento se refiere a la omisión de dosis de una medicación en un tratamiento crónico o continuado (79).
- Persistencia de la medicación: es el acto de continuar el tratamiento durante el tiempo prescrito. Se puede definir como "la duración del tiempo de iniciación a la interrupción del tratamiento". La persistencia es la utilización continuada de un fármaco o fármacos durante un período especificado y se estudia como una variable dicotómica en función de un período de tiempo (¿Fue el paciente persistente al año del inicio del tratamiento o no?) (80). La persistencia es fundamental para alcanzar resultados óptimos en el tratamiento de las patologías crónicas.
- El abandono del tratamiento se refiere al hecho de dejar de tomar la medicación de forma permanente durante un período de tiempo superior a 60 días o al tiempo correspondiente a 2 recetas omitidas (81).

Por lo tanto, persistencia, abandono del tratamiento y cumplimiento tienen diferentes connotaciones sobre la toma habitual de la medicación prescrita. Es importante remarcar que mejorando de la persistencia del tratamiento aumentan los gastos de sanidad a corto plazo, por incremento de gastos de farmacia, pero sin lugar a duda disminuye los gastos sanitarios a largo plazo, ya que se reducen otros gastos sanitarios como gastos hospitalarios o los tratamientos que conlleva una enfermedad mal curada (80,81).

De esta forma, se puede diferenciar tres tipos de pacientes: los que realizan un abandono total del tratamiento (incumplidores), los pacientes que, aunque realizando las reposiciones correspondientes de su medicación, no llegan a los límites establecidos de la buena cumplimentación (incumplidores parciales), y los pacientes que son persistentes a lo largo del tiempo y que, además, realizan una buena cumplimentación (cumplidores). Estas diferencias se deben a la dinámica que conlleva cualquier tratamiento con sus altibajos en la adherencia, que en unos estudios engloba al concepto de cumplimiento y persistencia, en otros estudios es sinónimo de cumplimiento (80,81).

**Figura 2: Definición de cumplimiento y persistencia (adaptado de Craner et al) (80).**



### 1.9.2. Formas de medir el incumplimiento.

Los métodos de medida para estudiar el cumplimiento se pueden clasificar en métodos objetivos y métodos subjetivos (71,81-85).

### **1.9.2.1. Métodos objetivos.**

#### *El porcentaje de días protegido y el recuento de comprimido*

Estos métodos se consideran objetivos, ya que permiten determinar de forma precisa si el paciente está incumpliendo. El problema es que son difíciles de aplicar en la práctica clínica habitual. Son métodos de reconocida certeza por todos los autores y están suficientemente validados (85).

Consiste en contar el número de comprimidos que quedan en el envase, teniendo en cuenta la pauta posológica y el tiempo que transcurre entre la prescripción y el recuento. Si se conoce la fecha del inicio del tratamiento (apertura del envase) pueden calcularse los comprimidos supuestamente tomados y el porcentaje que representa respecto a los prescritos (81).

Su uso se centra principalmente en las formas farmacéuticas orales sólidas, es un método simple y objetivo, aunque inexacto, porque puede sobrestimar el cumplimiento, ya que la falta de los comprimidos en el envase, no garantiza que se hayan tomado. Esa sobreestimación del cumplimiento se produce porque debe asumirse que la medicación ausente ha sido consumida por el paciente, y esto no siempre es cierto (86-88), es más, puede producirse un engaño intencionado por parte del paciente cuando éste supone que va a ser controlado (ejemplo: al pedirle que traiga el envase con la medicación que le quede en la próxima visita). Se podría evitar este sesgo actuando por sorpresa, o con otro pretexto, realizar el recuento en visitas no concertadas en el domicilio del paciente, o mediante consulta telefónica, pidiendo que sea el propio paciente el que haga el recuento en ese momento, pero esto no resulta demasiado operativo para la práctica clínica diaria (89).

Otras limitaciones son que su repetición facilita que el paciente se de cuenta de que está siendo controlado, que puede haber estado tomando el tratamiento más de un paciente compartiendo los mismos envases, o que el envase no sea aportado al control por olvido; por tanto este método puede ser usado con

mayor precisión, siendo necesarias una serie de condiciones entre las que destaca las siguientes (83,84):

- Conocer la fecha exacta de inicio del tratamiento; o en su defecto, para tratamientos crónicos, los comprimidos que le quedaban al paciente de la prescripción anterior justo antes de iniciar el periodo de observación.
- Prescribir un número mayor de comprimidos de los que se supone que debe tomar el paciente hasta la fecha de efectuar el recuento. El farmacéutico se debe asegurar de que tiene suficiente medicación hasta la fecha del recuento.
- Aportar al control, el envase o los envases de la medicación que le haya sobrado al paciente.
- Indicar al paciente que se está realizando un estudio de caducidad, control de lotes de los medicamentos o interacciones (nunca el motivo real), motivo por el que se le pide que traiga todos los comprimidos en su poder. En este sentido la experiencia indica, que el paciente los trae sin dificultad e incluso es útil para mejorar la relación farmacéutico-paciente.
- El recuento de comprimidos es sobre todo más recomendable y más certero si se realiza en personas jóvenes y sobre todo que inicien un nuevo tratamiento o tomen uno o dos fármacos.
- Calcular el porcentaje de cumplimiento según la fórmula:

$$\frac{N^{\circ} \text{ total de comprimidos consumidos}}{N^{\circ} \text{ total de comprimidos prescritos}} \cdot 100$$

Una de sus limitaciones del método es que informa globalmente de cómo se ha realizado el cumplimiento en un periodo de tiempo largo, pero no detalla cómo se produce la mala cumplimentación (85). Se considera que los límites de ese porcentaje, que definen el buen cumplimiento se sitúan en el consumo del 80-110% (69) de los comprimidos prescritos. Valores superiores o inferiores a estos niveles indicaría incumplimiento (hipo o hipercumplimiento).

### **1.9.2.2. Métodos subjetivos**

Se trata de cuestionarios y entrevistas, como el test de Morisky-Green-Levire (90) y el test de Haynes-Sackett (91). Son métodos indirectos, no son tan precisos como los anteriores y tiene que existir una buena relación médico-paciente. Estos métodos consisten en solicitar al paciente que informe sobre su cumplimiento. En general se utiliza la entrevista directa o la cumplimentación de cuestionarios por parte del paciente (92,93).

La efectividad de la entrevista puede verse limitada por una serie de aspectos. Ejemplos de ellos son (92,93):

- La personalidad del entrevistador.
- Las habilidades del entrevistador.
- La personalidad del paciente, su memoria y sus ganas de colaborar.
- La desconfianza del paciente.

El procedimiento consiste en pedirle al paciente que conteste una serie de preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de cumplimiento. Estos métodos son muy fiables si el paciente

se confiesa mal cumplidor, situación en la que presentan alto valor predictivo positivo. Pero si lo comparamos con otros métodos más exactos, existe un número importante de enfermos que mienten cuando dicen que toman toda la medicación (94).

### **1.9.3. Papel de las oficinas de farmacia para vencer el incumplimiento.**

A finales del siglo XIX y principios del XX, la profesión farmacéutica se estaba adaptando a la gran cantidad de descubrimientos científicos aportados por la ciencia. En ese momento el boticario era el elaborador de los fármacos de acuerdo con los formularios y farmacopeas que en ese momento existían y disponía de un auténtico laboratorio químico-farmacéutico en el que realizaba sus preparaciones, e intentaba sintetizar nuevos medicamentos y numerosos preparados a base de plantas medicinales. Por tanto, podemos considerar esta etapa como pionera desde el punto de vista del farmacéutico comunitario. La revolución industrial a finales del siglo XIX y el desarrollo de la industria farmacéutica a lo largo del siglo XX hizo que estos laboratorios primarios fueran desapareciendo, quedando como actividad residual la elaboración de fórmulas magistrales y la consiguiente disminución de la actividad de la oficina de farmacia como centro científico (71).

Durante el siglo XX el farmacéutico pasó a ser principalmente un dispensador de medicamentos y consejos ya que formula mucho menos, y este servicio de dispensación y consejo es el que, generalmente, se convierte en el centro de la actividad del farmacéutico y representa la principal demanda del consumidor (71). Así, en un estudio en farmacias comunitarias americanas en el año 2000, se observó que los farmacéuticos destinaban el 56% del tiempo a la dispensación (95).

A mediados de los años 60 comienza a surgir la farmacia clínica y los farmacéuticos empiezan a desarrollar toda su capacidad profesional, produciéndose una reprofesionalización del farmacéutico que busca resultados positivos en la salud de sus pacientes, mediante la Atención Farmacéutica (71). Paralelamente y de forma progresiva se ha producido un cambio en la denominación del lugar de trabajo, pasando de ser denominada como oficina de farmacia a conocerse como farmacia comunitaria. La primera hace referencia al local (oficina) y a las actividades que en ella se realizan (gestión y administración) y la segunda, supone una apertura al exterior, al paciente y a través de él, a la comunidad en la que está integrada y a la que presta servicio (96).

El farmacéutico comunitario gracias a la dispensación informada y el seguimiento farmacoterapéutico, procesos englobados ambos en la Atención Farmacéutica, filosofía cuya meta es optimizar la calidad de vida relacionada con la salud del paciente y lograr resultados clínicos positivos, puede actuar sobre el proceso y los resultados de la atención sanitaria para intentar mejorar la adherencia a los tratamientos, y por tanto disminuir el incumplimiento (96).

El farmacéutico podrá realizar una labor prospectiva para averiguar los conocimientos del paciente sobre su enfermedad, causa del tratamiento, conocimiento del régimen terapéutico, dosis, pautas, forma de administración, asegurarse de que el paciente lleva a cabo las técnicas de correcta administración y las recomendaciones asociadas y debe comprobar que el paciente conoce la duración del tratamiento, condiciones de conservación, precauciones y efectos adversos (96).

Una buena dispensación puede proporcionar, por tanto, el conocimiento necesario al paciente o al cuidador sobre el uso de sus medicamentos, y

suponer esto a su vez hacer que disminuya el incumplimiento involuntario y el incumplimiento voluntario (96).

Desde la farmacia comunitaria también, se puede conocer el estilo de vida de los pacientes, horarios, actividades y trabajos que realizan habitualmente, y con ésto se puede ajustar la administración de fármacos a sus necesidades; además, la Atención Farmacéutica va a permitir conocer el resto de medicamentos que toman los pacientes, lo que permitirá detectar los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia, también a través de información verbal y/o escrita, se deben aportar a los pacientes la educación sanitaria y los conocimientos suficientes que permitan una correcta utilización de los medicamentos, y de este modo obtener el máximo beneficio de éstos. Información sobre los hábitos higiénicos-dietéticos adecuados para su enfermedad, régimen terapéutico, e información sobre efectos adversos más relevantes, además de resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento (71,96).

Para poder identificar el incumplimiento de los tratamientos farmacológicos en los pacientes, el farmacéutico dispone de la entrevista farmacéutica como herramienta para obtener información relevante sobre los problemas con la medicación y discrepancias del paciente respecto a la medicación prescrita (96).

Prácticamente todas las estrategias o técnicas utilizadas en la farmacia comunitaria para mejorar el cumplimiento de los pacientes se encuentran enmarcadas dentro del complejo campo de las relaciones humanas y de las decisiones personales. Por tanto, la relación farmacéutico-paciente debe seguir una estrategia de cooperación y respeto a los pacientes que no consiguen seguir adecuadamente sus tratamientos sin realizar juicios de valor. Es el farmacéutico el que se debe adaptar a las necesidades de sus pacientes, ya que se trata de una relación que puede ser modificada a medida que se

profundiza en la interacción terapéutica establecida en las actividades de atención farmacéutica (96).

#### **1.9.4. Incumplimiento terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones.**

Aproximadamente entre un 20 y un 42% de los pacientes pueden no responder correctamente a la terapia de IBPs, pudiendo ocasionar complicaciones gastrointestinales (97). Uno de los principales factores asociados a esta falta de eficacia de los IBPs, es el incumplimiento terapéutico (97-104), cuya prevalencia puede llegar hasta un 50% (97-104). Por otro lado, se ha determinado que los pacientes tienen menor adherencia a terapia de IBPs cuando existen: determinados factores sociodemográficos, síntomas de complicaciones gastrointestinales, falta de comprensión sobre la toma de la medicación o la causa de su prescripción, efectos adversos y una relación médico-paciente inadecuada (99,100,102-105). Respecto al método de medida del incumplimiento de IBPs, se ha empleado el porcentaje de días protegido (97,98,100,102,104,107), el recuento de comprimido (106) o el test de Morisky (97,99).

## **2. OBJETIVOS.**

- 1) Realizar un estudio observacional transversal en oficinas de farmacia para cuantificar la falta de adherencia en la prescripción de IBPs, así como factores asociados a la misma.
- 2) Cuantificar el gasto asociado a prescripciones inadecuadas de IBPs.

## **3. JUSTIFICACIÓN.**

La mayoría de estudios que han cuantificado la falta de adherencia a las guías clínicas en la prescripción de IBPs, se han centrado en el ámbito hospitalario, ya que sólo uno de ellos la ha valorado en atención primaria en salud (53-68). Teniendo en cuenta que la importancia de una prescripción adecuada afecta tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, deben valorarse conjuntamente todas las prescripciones de IBPs (hospitales y centros de salud).

## **4. HIPÓTESIS.**

Los resultados de este trabajo, nos podrían servir para ayudar a elaborar medidas de cara a mejorar la prescripción de IBPs en la comunidad.



## **5. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.**





## 5.1. Métodos.

### *Población del estudio*

Pacientes con prescripción de IBPs (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) por cualquier causa en las localidades de Elda, Santa Pola y San Vicente del Raspeig, situadas en la provincia de Alicante (España). Esta provincia está situada en el sureste de España y en el año 2013 tenía una población de 1,854,244 habitantes. El número de habitantes de las localidades incluidas en el estudio era en 2013 de: 1) Elda, 54,056; 2) Santa Pola, 34,134; y 3) San Vicente del Raspeig, 55,781. El sistema sanitario es libre, gratuito y universal. Toda la medicación prescrita tanto por los médicos de atención primaria como por los de atención especializada es recogida por el paciente en las oficinas de farmacia, en donde queda registrada toda la información de forma automática (receta electrónica). Las farmacias comunitarias fueron escogidas por su colaboración directa con el equipo investigador, es decir, no fueron escogidas aleatoriamente. Son farmacias que atienden a cualquier ciudadano y dispensan los medicamentos tanto con receta como sin receta. Cuando son con receta, tal como se ha mencionado anteriormente, ésta es electrónica y se comprueba en el sistema informático antes de entregarle el medicamento al paciente.

### *Diseño del estudio y participantes*

Estudio observacional transversal cuyo objetivo es determinar la magnitud de falta de adherencia a las guías clínicas en la prescripción de IBPs, además de determinar factores asociados a la misma y los costes ocasionados al sistema sanitario por la realización de prescripciones inadecuadas. Hubo tres farmacias comunitarias participantes en el estudio, cada una situada en una localidad distinta (Elda, Santa Pola y San Vicente del Raspeig). A todo paciente que acudió a las mismas para retirar su medicación prescrita de IBPs entre agosto y octubre de 2013 se le invitó a participar en el estudio. Notar que no existe

ningún criterio de exclusión adicional, ya que estábamos interesados en saber la magnitud de falta de adherencia en todas las prescripciones, es decir, englobando atención primaria en salud y hospitales.

### *Variables y medidas*

La variable principal de este estudio fue la falta de adherencia en la prescripción de IBPs, la cual fue definida como no seguir las guías clínicas a la hora de prescribir la medicación gastroprotectora (51,52). Para determinar esta variable, se analizó el motivo de prescripción del fármaco dado por el profesional sanitario, ya que dicha información se encuentra disponible en la receta electrónica. Si dicho motivo no era concordante con las guías clínicas (51,52), se consideró que el paciente tenía falta de adherencia.

Como variables secundarias, se analizaron aquéllas que podrían tener algún tipo de influencia sobre la falta de adherencia: sexo (hombre o mujer), edad, antidepresivos, osteoporosis, artrosis, coste de la prescripción por mes (€) y número total de enfermedades crónicas (enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, osteoporosis, artrosis, trastorno psiquiátrico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica / asma y enfermedad cardiovascular). Todas estas variables fueron obtenidas a través de la receta electrónica, salvo el coste mensual, el cual fue determinado a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (108).

El uso de antidepresivos, la presencia de comorbilidades, como la osteoporosis, y la edad han sido determinados como factores asociados previamente (53-68). Hemos analizado la osteoporosis y la artrosis por ser enfermedades que requieren un tratamiento antiinflamatorio para disminuir el dolor. El sexo es una variable que debe de estudiarse en todo estudio de investigación clínica. Finalmente, se han estudiado los costes con un doble fin: 1) determinar si costes más reducidos se asocian a la falta de adherencia, ya que es posible que los médicos sean más conscientes de este problema cuando el fármaco es más costoso; 2) calcular el coste medio por prescripción de IBP que no está recomendado por las guías clínicas y a través de este coste

medio determinar el gasto de este tipo de prescripciones en nuestro país, junto con su intervalo de confianza (IC). Para el segundo fin se calculó la variable coste innecesario, definida con valor nulo cuando la prescripción era correcta y con el coste del fármaco cuando había falta de adherencia.

#### *Cálculo del tamaño de la muestra*

Se calcula el tamaño muestral para estimar la proporción de falta de adherencia a la guías clínicas en la prescripción de IBPs en una población finita (N=143,971, la suma de los habitantes de las tres poblaciones analizadas). Se fija el error tipo I en un 5%, se asume una proporción de falta de adherencia del 63.9% (valor obtenido de hacer la media de todos los valores de las referencias previas, 53-68) y una precisión del 5.5%. Con estos datos se obtuvo un tamaño muestral de 293 pacientes.

#### *Métodos estadísticos*

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas a través del cálculo de medianas y rangos intercuartílicos. Dado que se utilizaron datos de 3 localidades distintas, se aplicaron pruebas basadas en la  $X^2$  (Pearson y Fisher) y el test de ANOVA para comprobar que no existían diferencias entre las mismas. En caso de presentarse se haría un análisis estratificado por localidad. Si esta condición no se daba, se juntarían los datos de las 3 localidades en una única base de datos.

Para valorar factores asociados a la falta de adherencia se construyó un modelo multivariante de regresión logística binaria, que incluyó como predictores a todas nuestras variables secundarias y como variable principal a la presencia (o ausencia) de falta de adherencia. La bondad de ajuste del modelo se verificó mediante el likelihood ratio test y el Hosmer-Lemeshow test.

Con este modelo se obtuvieron las odds ratio ajustadas para cada uno de los factores analizados. Por otra parte, sabiendo que existían 59,386,630 prescripciones realizadas en España de IBPs (51), se determinó el coste innecesario, es decir, aquél que no estaba recomendado por las guías clínicas. Esto se realizó calculando el coste innecesario medio y multiplicándolo por el número total de prescripciones realizadas en España. De todo parámetro relevante se obtuvo su IC asociado y el error  $\alpha$  fue fijado en 0.05. El paquete estadístico empleado fue el IBMS SPSS Statistics 19.

### *Cuestiones éticas*

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Departamento de Salud de Elda y tanto la recogida de los datos como su análisis se realizaron de forma anónima y encriptada. Todo paciente dio su consentimiento a participar en el estudio de forma oral.

### **5.2. Resultados.**

Un total de 302 pacientes participaron en el estudio, es decir, un número superior al tamaño muestral calculado previamente. Las características descriptivas de la muestra analizada, tanto globalmente como de forma estratificada por farmacia, quedan reflejadas en la Tabla 2 del artículo. En ella destacamos que hubo un total de 192 pacientes con falta de adherencia (63.6%, IC 95%: 58.1-69.0%) y que la mediana del coste del medicamento fue de 2.6€ al mes. No se mostraron diferencias en ninguna de las variables analizadas entre las diferentes farmacias, por lo que en adelante se juntaron todos los datos en un único archivo para su análisis. El gasto asociado a la falta de adherencia al año en España fue de 192,646,688€ (IC 95%: 160,878,938-224,690,045€).

En lo referente a los factores asociados (Tabla 3 del artículo) con la falta de adherencia se obtuvo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) que los pacientes que utilizaban antidepresivos, que tenían osteoporosis o artrosis, y que presentaban un menor número de enfermedades crónicas, experimentaban mayores tasas de falta de adherencia, una vez ajustado por el resto de variables secundarias. Por otra parte, la edad quedó cerca de la significación estadística, encontrándose que los pacientes más jóvenes tenían mayor probabilidad de falta de adherencia. El modelo fue significativo al compararse al azar (modelo nulo) y no mostro diferencias entre eventos observados y esperados (Hosmer-Lemeshow test).

### **5.3. Discusión.**

#### *Sumario*

Este trabajo ha cuantificado de forma global (juntando atención primaria en salud y hospitales) que aproximadamente en 2 de cada 3 pacientes, la prescripción de IBPs es inadecuada, lo que equivale en España a un gasto anual de más de 190 millones de euros, siempre y cuando las características de nuestra muestra sean similares a la población española. Por otra parte, se ha encontrado una asociación de la falta de adherencia con la artrosis, la osteoporosis, los antidepresivos y con un menor número de enfermedades crónicas.

#### *Fortalezas y limitaciones del estudio*

La fortaleza principal de este estudio es que se cuantifica por primera vez la magnitud global de falta de adherencia de IBPs, ya que los otros trabajos científicos se han centrado principalmente en el ámbito hospitalario (53-68). Por otra parte, se cuantifica el gasto que podría haber sido evitado si los

facultativos hubieran realizados las prescripciones según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (51,52).

En lo referente al sesgo de selección, para minimizarlo se han reclutado a todos los pacientes de tres farmacias determinadas en un periodo de tiempo específico. Si tenemos en cuenta que todos los pacientes han de retirar su medicación de la farmacia comunitaria, dicho sesgo queda minimizado. Por otro lado, el hecho de utilizar la receta electrónica, que engloba toda la información necesaria para las farmacias comunitarias, logra que el sesgo de información se minimice. Finalmente, se han aplicado técnicas multivariantes y análisis estratificado para evitar sesgos de confusión.

#### *Comparación con la literatura existente*

Primeramente podemos observar que aunque nuestra magnitud de falta de adherencia es elevada, coincide con la media de los otros estudios (53-68). Su coste no ha sido valorado por los otros trabajos, por lo que no podemos comparar su valor con otros trabajos. Además, ninguno de ellos ha englobado los niveles hospitalarios y atención primaria en conjunto.

Respecto a los factores asociados, en primer lugar, hemos encontrado que al contrario que en otros trabajos (55,56), un paciente que tiene prescritos fármacos antidepresivos tiene mayores tasas de falta de adherencia. Estas diferencias podrían ser debidas a que la población de los otros estudios se corresponde con ancianos, cuyo comportamiento a nivel psicológico puede ser distinto al de la población general (todas las prescripciones de IBPs). Estas mismas discrepancias se han dado en la osteoporosis (56). Una posible explicación para esto, dado que la artrosis ha sido encontrada también como factor asociado a la falta de adherencia, es que cuando el médico prescribe tratamiento antiinflamatorio, independientemente de que sea AINEs, es cauto a la hora de utilizar este tipo de medicación, por lo que prefiere asegurarse y prescribir un gastroprotector. Finalmente, un mayor número de enfermedades crónicas se ha mostrado como factor protector de la falta de adherencia, lo cual podría explicarse por el cuidado que presta el facultativo a la hora de prescribir

un nuevo fármaco a pacientes que ya tienen una complejidad terapéutica elevada.

#### *Implicaciones para la práctica y la investigación*

Para obtener un mayor conocimiento sobre las causas por las que los facultativos prescriben inadecuadamente IBPs, son necesarios estudios cualitativos que valoren los pensamientos, creencias y actitudes respecto al tratamiento con IBPs (109). Ello permitirá diseñar mejores intervenciones para a disminución de este problema, las cuales no se han visto efectivas en otros ámbitos (110), y con ello mejorar el cuidado del paciente y disminuir el gasto del sistema sanitario.

#### **5.4. Conclusión.**

Este estudio ha cuantificado de forma novedosa la falta de adherencia de IBPs en la comunidad, lo que ha permitido cuantificar el gasto económico asociado a la misma en una región española. Se necesitan estudios cualitativos para tratar de comprender la actitud de los profesionales sanitarios y en consecuencia el diseño e implementaciones de intervenciones para minimizar el problema planteado.



## 6. REFERENCIAS.





1. Blasco Alonso J. Actualización en inhibidores de bomba de protones en pediatría. *Vox Paediatrica*. 2008;16:33-8.
2. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Safety of proton pump inhibitors. *Med Clin (Barc)*. 2006;25;127:790-5.
3. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg*. 2016;151:73-8.
4. Henry MA. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Arq Bras Cir Dig*. 2014.27:210-5.
5. Gabbard SL, Fass R, Maradey-Romero C, Gingold Belfer R, Dickman R. Identifying Minimal Changes in Nonerosive Reflux Disease: Is the Pay Worth the Labor? *J Clin Gastroenterol*. 2016 ;50:11-6.
6. Levin MD, Korshun Z, Mendelson G. Pathological physiology of gastroesophageal reflux disease. Hypothesis (Literature review). *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013:72-88.
7. Sharma VK. Comparison of 24-hour intragastric pH using four liquid formulations of lansoprazole and omeprazole. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(23 Suppl. 4):S18-21.
8. Zhuikova SE, Samonina GE. Homeostasis of the gastric mucosa and bloodcirculation. 2. Role of ischemia in disruption of the gastric mucosa. *Usp Fiziol Nauk*. 2002;33:77-87.
9. Said H, Kaji I, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 ;31:486-91.
10. Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17:24.
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016.
12. Marchetti F, Bua J, Ventura A, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:81–85.

13. Israel D, Hassall E. Omeprazole and Other Proton Pump Inhibitors: Pharmacology, Efficacy, and Safety, with Special Reference to Use in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 568-79.
14. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. EEUU: Elsevier; 2002.
15. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63:2739-54
16. McQuaid KR. Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases. En: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical.* New York: McGraw-Hill. 2007.
17. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology.* New York: Lange Medical Books; 2004.
18. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole- a preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison síndrome. *Drugs.* 1986;32:15-47.
19. Gunasekaran TS, Hasall EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr.* 1993;123:148-54.
20. Andersson T. Omeprazole drug interaction studies. *Clin Pharmacokinet.* 1991;21:195-212.
21. Ishizaki T, et al. Review article cytochrome P45= and the metabolism of protón pump inhibitors: emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(suppl.3):27-36.
22. Huber R, Horai Y. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:363-78.
23. Ströker E, Leone L, Vandeput Y, Borbath I, Lefebvre C. Severe symptomatic hypomagnesaemia induced by the chronic use of proton pump inhibitors: a case report of a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Acta Clin Belg.* 2014;69:62-5.
24. Wilcox CM, Hirschowitz BI. Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1145-57.

25. Richardson P, Hawkey C, Stack W. Proton Pump Inhibitors: Pharmacology and Rationale Use in Gastrointestinal Disorders. *Drugs*. 1998;56:307-35.
26. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton Pump Inhibitor Utilization Patterns in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:421-7.
27. Gold BD, Freston JW. Gastroesophageal reflux in children: pathogenesis, prevalence, diagnosis, and role of proton pump inhibitors in treatment. *Paediatr Drugs*. 2002;4:673–85.
28. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
29. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of hip fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76-83.
30. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 (Suppl 2):S2-4.
31. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:83-98.
32. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1110-21.
33. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
34. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effect of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157:148.e1-5.
35. Juurlink DN, Gomez T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-18.

36. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
37. Lanas A. Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel en el paciente cardiovascular: ¿Riesgo vascular versus riesgo gastrointestinal?. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:1-5.
38. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: Fact or fiction?. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:34-41.
39. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108:2244-47.
40. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373:309-17.
41. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
42. Pezalla E, Day D, Pulliadhath A. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
43. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-84.
44. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor : an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97.
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/04 de 26 de abril de 2010 (corrección de 27 de abril de 2010): "Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: Actualización de la información y recomendaciones de

uso". Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm> [acceso febrero 2017].

46. Esplugues Juan V, Martí-Cabrera Miguel. Seguridad e interacciones de los IBP. Gen. 2010;64:221-7.
47. Sueiro Justel J, Caneda García Y, Chuclá Cuevas T, et al. Selección de un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Comisión de Farmacia y terapéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Santiago de Compostela Disponible en: [http://www.sergas.es/cas/DocumentacionTecnica/docs/Farmacia/XAP\\_Santiago/inhibidor%20de%20la%20bomba%20de%20protones.pdf](http://www.sergas.es/cas/DocumentacionTecnica/docs/Farmacia/XAP_Santiago/inhibidor%20de%20la%20bomba%20de%20protones.pdf) [acceso febrero 2017]
48. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos. 2004;32:821-27.
49. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. México: Mc Graw-Hill Interamericana;1996.
50. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. Br J Clin Pharmacol. 2000;50:366-72.
51. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco (Departamento de Salud). Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso. Donostia-San Sebastián, Spain: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2016
52. Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD. Actualización de la guía de práctica clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Unidad docente de MFYC. Sector Zaragoza I. Diciembre 2014. Disponible en:

[http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_509\\_IBP\\_gastropatias\\_2rias\\_fcos\\_completa.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcos_completa.pdf) [acceso febrero 2017].

53. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. *Dig Dis Sci.* 2015;60:2280-6.
54. van den Bemt PM, Chaaouit N, van Lieshout EM, Verhofstad MH. Noncompliance with guidelines on proton pump inhibitor prescription as gastroprotection in hospitalized surgical patients who are prescribed NSAIDs. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28:857-62.
55. Schepisi R, Fusco S, Sganga F, et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals. *J Nutr Health Aging.* 2016;20:665-70.
56. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Res Social Adm Pharm.* 2016. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.02.012.
57. van Vliet EP, Otten HJ, Rudolphus A, et al. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:608-12.
58. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med.* 2009;20:171-3.
59. Akram F, Huang Y, Lim V, Huggan PJ, Merchant RA. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? *Australas Med J.* 2014;7:465-70.
60. Villamañán E, Ruano M, Lara C, et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:652-8.
61. Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a

- questionnaire-based observational study. *J R Soc Med Sh Rep*. 2013;4:2042533313497183.
62. Reid M, Keniston A, Heller JC, Miller M, Medvedev S, Albert RK. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2012;7:421-5.
63. Jarchow-Macdonald AA, Mangoni AA. Prescribing patterns of proton pump inhibitors in older hospitalized patients in a Scottish health board. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:1002-9.
64. Eid SM, Boueiz A, Paranji S, Mativo C, Landis R, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med*. 2010;49:2561-8.
65. Sánchez Cuén JA, Irineo Cabrales AB, Bernal Magaña G, Peraza Garay Fde J. Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:131-6.
66. Martín Echevarría E, Pereira A, Torralba M, et al. Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:76-81.
67. de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Study of prescription-indication of proton pump inhibitors. *Rev Clin Esp*. 2006;206:266-70.
68. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5:288-97.
69. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; 1:1265-8.
70. Davis MS. Variations in patients compliance with doctors' advice: An empirical analysis of pattern of communication *Am J Public Health Nations Health*. 1968;58:274-88.
71. Rodríguez Chamorro MA. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios

- con riesgo cardiovascular (EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO) [Tesis]. Universidad de Granada; 2009.
72. Lasagna L. Fault and default. *N Engl J Med*. 1973;289:267-8.
73. Esteva Sagrera J, Gonzalez Bueno A, Gonzalez Nuñez J, et al. El medicamento y la vida humana. Barcelona: Ars Médica; 2005.
74. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García Jiménez E, Ruiz García E. Comisión de Formación Continuada Sistema Nacional de Salud. Como implantar un servicio de ayuda al cumplimiento en una farmacia comunitaria. Disponible en: [http://2011.auladelafarmacia.org/sefac/infor\\_curso.php?curso=3](http://2011.auladelafarmacia.org/sefac/infor_curso.php?curso=3) [acceso febrero 2017]
75. Hewson-Conroy KM, Burrell AR, Elliott D, et al. Compliance with processes of care in intensive care units in Australia and New Zealand a point prevalence study. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:926-35.
76. Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*. 2006;47:1039-48.
77. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;5:105-16.
78. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1280-88.
79. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for actions. Disponible en: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/) [acceso julio 2009].
80. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44-7.
81. Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. Tools to measure treatment adherence. *An Med Interna*. 2007;24:138-41.

82. García-Jiménez E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico. [Tesis] Granada; 2003.
83. Merino J, Gil VF, Cañizares R. Métodos de medida del cumplimiento aplicados a las enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(Supl 2):38-45
84. Piñero F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten. Primaria* 1997;19:372-6.
85. Puigventos Latorre F, Llodrá Ortolá V, Vilanova Boltó M, et al. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:702-6.
86. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 1975;1:1205-7.
87. Evans L, Spelman M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs*. 1983;25:63-76.
88. Gil V, Merino J. Cumplimiento terapéutico. En: *Tratado de Epidemiología Clínica*. Madrid: Du Pont Pharma; 1995. Pp 299-313.
89. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, De la Figuera Won-Vichman M, Gil Guillén V, Martell Claros N. El incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España. Análisis de los estudios publicados entre 1984 y 2001. *Hipertensión*. 2002;19:12-16.
90. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
91. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Couns Health Educ*. 1978;1:18-21.
92. Piñero F, Gil V, Pastor R, Merino J. El incumplimiento de las citas programadas en los pacientes hipertensos: perfil del paciente incumplidor. *Rev Clin Esp*. 1998;198:669-72.

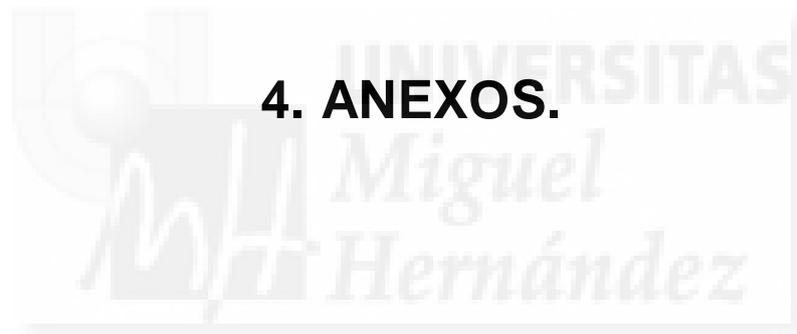
93. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MA. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40:413-417.
94. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2004;28:113-20.
95. Schommer JC, Pedersen CA, Doucette WR, Gaither CA, Mott DA. Community pharmacists' work activities in the United States during 2000. *J Am Pharm Asso (Wash)*. 2002;42:399-406.
96. Foro de Atención Farmacéutica Documento de consenso. Disponible en :  
[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000030.nsf/voDocumentos/102D18D0482BCDA0C125717F005663C4/\\$File/FORO\\_At\\_farma.pdf](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000030.nsf/voDocumentos/102D18D0482BCDA0C125717F005663C4/$File/FORO_At_farma.pdf) [acceso diciembre 2011].
97. Domingues G, Moraes-Filho JP. Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:761-5.
98. van Soest EM, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Verhamme KM, Siersema PD, Kuipers EJ. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:265-75.
99. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2012;25:107-13.
100. Hedberg J, Sundström J, Thuresson M, Aarskog P, Oldgren J, Bodegard J. Low-dose acetylsalicylic acid and gastrointestinal ulcers or bleeding--a cohort study of the effects of proton pump inhibitor use patterns. *J Intern Med*. 2013;274:371-80.
101. Jonasson C, Hatlebakk JG, Lundell L, Kouri JP, Andersen M, Granath F. Association between adherence to concomitant proton pump inhibitor therapy in current NSAID users and upper

- gastrointestinal complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:531-8.
102. Valkhoff VE, van Soest EM, Mazzaglia G, et al. Adherence to gastroprotection during cyclooxygenase 2 inhibitor treatment and the risk of upper gastrointestinal tract events: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2792-802.
103. Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract.* 1999;49:463-4.
104. Henriksson K, From J, Stratelis G. Patient-reported adherence to coprescribed proton pump inhibitor gastroprotection in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1611-7.
105. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:79-94. Review.
106. Lanas A, Polo-Tomás M, Roncales P, Gonzalez MA, Zapardiel J. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:707-14. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2012;107:639.
107. Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dieleman JP, Walton S, Goldstein JL. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1137-47.
108. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana. Criterios de consenso por los que se establece el Algoritmo de Decisión Terapéutica Corporativo de la Agencia Valenciana de Salud, para el manejo y prescripción farmacológica en el tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*. Valencia: Generalitat Valenciana; 2013.

109. Martínez-St John DR, Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, et al. Diagnostic inertia in obesity and the impact on cardiovascular risk in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2015; 65: e454-9.
110. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J.* 2007;83:66-8.



## **4. ANEXOS.**







## Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population

Emma Mares-García, Antonio Palazón-Bru, Álvaro Martínez-Martín, David Manuel Folgado-de la Rosa, Avelino Pereira-Expósito & Vicente Francisco Gil-Guillén

To cite this article: Emma Mares-García, Antonio Palazón-Bru, Álvaro Martínez-Martín, David Manuel Folgado-de la Rosa, Avelino Pereira-Expósito & Vicente Francisco Gil-Guillén (2017): Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population, Current Medical Research and Opinion, DOI: [10.1080/03007995.2017.1308921](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1308921)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1308921>



Accepted author version posted online: 20 Mar 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 4



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icmo20>

## **Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population**

Short title: Proton pump inhibitor prescribing.

Emma Mares-García<sup>1</sup>, Antonio Palazón-Bru<sup>1</sup>, Álvaro Martínez-Martín<sup>1</sup>, David Manuel Folgado-de la Rosa<sup>1</sup>, Avelino Pereira-Expósito<sup>2</sup>, Vicente Francisco Gil-Guillén<sup>1,2</sup>.

1. Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.

2. Research Unit, General University Hospital of Elda, Elda, Alicante, Spain.

**Corresponding author:** Antonio Palazón-Bru, Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Carretera de Valencia - Alicante S/N, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain. E-mail: antonio.pb23@gmail.com

### **TRANSPARENCY**

#### Declaration of funding

Nothing to declare.

#### Declaration of financial/other relationships

The authors report no relevant financial or other relationships. CMRO peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

#### Acknowledgments

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for help with the English language version of the text.

JUST ACCEPTED



## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the magnitude of non-guideline-recommended prescribing (NGRP) of proton pump inhibitors (PPIs) in the general population, its associated factors and expense.

**Methods:** We undertook a cross-sectional observational study in three community pharmacies in a Spanish region in 2013 involving a total of 302 patients with a prescription for PPIs. The main variable was the NGRP of PPIs. Secondary variables were: gender, age, antidepressants, osteoporosis, osteoarthritis, prescription cost per month and total number of chronic diseases. The cost associated with NGRP was calculated. To evaluate the associated factors, a multivariate binary logistic regression model was constructed and the adjusted odds ratios (OR) were obtained.

**Results:** NGRP was observed in 192 cases (63.6%). The average cost associated with NGRP per prescription was 3.24 euros per month. The factors significantly associated with NGRP ( $p < 0.05$ ) were: antidepressants (OR=2.66,  $p=0.001$ ), osteoporosis (OR=3.53,  $p=0.001$ ), osteoarthritis (OR=3.57,  $p < 0.001$ ) and number of chronic diseases (OR=0.73,  $p=0.003$ ).

**Conclusion:** A novel approach was used to quantify NGRP of PPIs in a Spanish community, as well as the associated economic costs. Qualitative studies are needed to better understand the causes of NGRP of PPIs. This analysis will aid in designing interventions to minimize this problem.

**Limitations:** Qualitative studies are needed to better understand the attitude of health professionals when prescribing PPIs.

**KEYWORDS:** Proton pump inhibitors; Prescriptions; Guideline adherence; Health services.

UNIVERSITAS  
Miguel  
Hernández  
JUST ACCEPTED

## INTRODUCTION

Proton pump inhibitors (PPIs) are a group of drugs the function of which is to suppress gastric acid secretion. In addition, this group of drugs is one of the most prescribed in the world, occupying the eighth position in number of packs prescribed in the United States (around 150 million),<sup>1</sup> the fifth in England (almost 61 million),<sup>2</sup> and the first in Spain (about 59 million).<sup>3</sup> This entails an expenditure of 10.1 billion dollars (ninth position in terms of cost), 133.6 million pounds (19th position) and 647.1 million euros (second position), respectively. Despite possible reductions in cost with generic drugs, though, an important and growing reason for looking at PPIs is now their perceived over use [enhanced in some countries by misuse of ready over-the-counter (OTC) access] leading to increased risk of infections and osteoporosis that is increasingly discussed in the literature. Furthermore, concerns arise concerning patients who continued a healing dose of PPIs when they should be downgraded to a maintenance dose, for example, thus enhancing long-term side-effects. These concerns are enhanced if PPIs are added to existing regimens when patients are already on polypharmacy.<sup>4</sup>

Proton pump inhibitors are indicated for the treatment and prophylaxis of gastric and duodenal ulcers, including ulcers caused by gastric damaging drugs like nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); for gastroesophageal reflux disease; for the eradication treatment (along with antibiotics) of *Helicobacter pylori* infection; and for Zollinger-Ellison syndrome. These indications have only minor variations between the different clinical guidelines in the United States, England and Spain.<sup>3-7</sup>

Studies have assessed whether PPI prescribing adheres to clinical practice guidelines (Table 1), or in other words, to determine the extent of non-guideline-recommended prescription (NGRP) for this group of drugs. Results of these studies have shown that it is a very prevalent problem, with the magnitude of NGRP ranging between 26.8% and 90.8% (Table 1). These same studies determined the association between NGRP and certain sociodemographic factors (age and area of residence), factors related to patient medication (NSAIDs, total number of non-PPI drugs, anticoagulants, gastrointestinal prophylaxis and selective serotonin reuptake inhibitors), and the associated condition (depression, surgery, osteoporosis, chronic cough, severe comorbidities and hiatal hernia), as well as factors pertaining to the health system (medical insurance, type of hospital, no-free pharmacy and PPI indication in the chart) (Table 1). As can be seen in Table 1, most studies focused on the hospital setting, while only one has evaluated NGRP in primary health care.

Considering that proper prescribing is important at both the hospital and outpatient levels, we carried out a study that jointly evaluated all prescriptions for PPIs in a Spanish region (hospitals and health centers). These prescriptions were obtained through community pharmacies, as in Spain this is where all prescribed medication must be collected. Through analysis of NGRP we determined its total magnitude in the population, the associated factors, and the economic cost of inappropriate prescribing. The results of this work will help us develop measures to improve prescribing of PPIs in this Spanish community.

## PATIENTS AND METHODS

### *Study population*

Patients prescribed PPIs in the towns of Elda, San Pola and San Vicente del Raspeig were enrolled. These towns are located in the province of Alicante, in the southeast of Spain. The number of inhabitants of these cities in the year 2013 was 54,056, 34,134 and 55,781, respectively. The health system provides free and universal medical care. Regarding drug prescription, once medications are prescribed both at the hospital and primary care level, the patient collects the prescription at the community pharmacy. All prescriptions are made in computerized form (electronic prescription) and this information is available in the community pharmacies. In other words, no OTC or paper prescriptions of PPIs are available in our health system.

### *Study design and participants*

This cross-sectional study aimed to determine the extent of NGRP of PPIs, as well as the associated factors and costs incurred to the health system due to inappropriate prescribing. Three community pharmacies participated in the study, each in a different location (Elda, Santa Pola and San Vicente del Raspeig). All patients who visited the pharmacy to collect their prescribed PPI medication between August and October 2013 were invited to participate in the study. Note that there were no additional exclusion criteria, since we were interested in ascertaining the magnitude of NGRP in all prescriptions, i.e., encompassing primary health care and hospitals. The community pharmacies were selected because of their direct collaboration with the research team, thus they were not selected randomly. However, they are typical pharmacies that attend any citizen and dispense all types of medicines, whether or not they require a prescription. When a prescription is required, this (as mentioned earlier) is electronic and it is checked on the computer before dispensing the drug in question. If this is not done, then the pharmacy will not receive its payment and its inventory will not balance.

### *Variables and measurements*

The primary variable was the NGRP of PPIs, which was defined as not following clinical guidelines when prescribing gastroprotective medication.<sup>3-7</sup> To determine this variable, the reason for prescription of the drug given by the health professional was analyzed, as this information is available in the electronic prescription. If this reason was inconsistent with clinical guidelines,<sup>3-7</sup> the patient was considered to experience NGRP.

Antidepressant use, the presence of comorbidities, such as osteoporosis, and age have been previously determined as associated factors (Table 1). We analyzed osteoporosis and osteoarthritis as diseases that require anti-inflammatory treatment to reduce pain. Gender is a variable that must be considered in any clinical research study. As secondary variables in the patient, we analyzed those that could have some influence on NGRP: gender (male or female), age (years), antidepressants (yes or no), osteoporosis (yes or no), osteoarthritis (yes or no), prescription cost per month (euros) and total number of chronic diseases (thyroid disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, osteoporosis, osteoarthritis, psychiatric disorder, chronic obstructive pulmonary disease/asthma and cardiovascular disease). All these variables were obtained through the electronic prescription, except for the monthly cost, which was determined through the General Directorate of Pharmacy and Health Products.<sup>24</sup> Finally, costs were studied with a dual purpose: 1) to determine whether

lower costs are associated with NGRP, since it is possible that physicians are more aware of this problem when the drug is more costly; 2) to calculate the average cost per prescription for PPI medication that is not recommended by the clinical guidelines and, through this average cost, determine the expenditure for this type of prescription in Spain, together with its confidence interval. For the second objective, the variable unnecessary cost was calculated, defined as null (unnecessary cost = €0) when the prescription was correct and with the cost of the drug when there was NGRP.

#### *Sample size calculation*

The sample size was calculated to estimate the proportion of NGRP of PPIs in a finite population (N=143,971, the sum of the inhabitants of the three populations analyzed). The type I error was set at 5%, and an NGRP ratio of 63.9% (value obtained by calculating the mean of all the values in Table 1) and an accuracy of 5.5% were assumed. With these data, a sample size of 293 patients was obtained.

#### *Statistical methods*

Qualitative variables were described by absolute and relative frequencies, while quantitative variables were described by calculating medians and interquartile ranges. Since data from three different locations were used, tests based on  $\chi^2$  (Pearson and Fisher) and ANOVA were applied to verify that there were no differences between them. If differences proved to be present, then a stratified analysis would be done by location. If no differences were found then the data for the three locations would be combined in a single database. To evaluate factors associated with NGRP, a multivariate binary logistic regression model was constructed. The predictors were all of our secondary variables and the main variable was the presence (or absence) of NGRP. The goodness of fit of the model was verified by the likelihood ratio test and the Hosmer-Lemeshow test. With this model the adjusted odds ratios were obtained for each of the factors analyzed. Knowing that 59,386,630 PPI prescriptions were written in Spain in 2012,<sup>3</sup> the unnecessary cost was determined; that is, the NGRP cost. This was done by calculating the mean unnecessary cost and multiplying it by the total number of prescriptions written in Spain. For all relevant parameters their confidence interval (CI) was obtained and the  $\alpha$  error was set at 0.05. The statistical package used was IBM SPSS Statistics 19.

#### *Ethical issues*

The study was approved by the Ethics Committee of the Elda Health Department and is consistent with the principles of the Helsinki Declaration and the European Guidelines for Good Clinical Practice. All patients gave oral consent to participate.

## RESULTS

A total of 302 patients participated in the study, i.e., a number higher than the previously calculated sample size. The descriptive characteristics of the sample analyzed, both overall and stratified by pharmacy, are shown in Table 2. We note that NGRP occurred in 192 cases (63.6%, 95% CI: 58.1-69.0%) and that the median cost of the drug prescription was 2.6 euros per month. The cases of NGRP were: 1) 122 patients older than 60 years of age who had no cardiovascular disease or other

condition requiring PPI prescription (taking NSAIDs or having risk factors for upper gastrointestinal bleeding); 2) 70 patients younger than 60 years of age who were taking PPIs with no risk factors for upper gastrointestinal bleeding (19 patients with no cardiovascular disease who were taking NSAIDs and 51 patients with no cardiovascular disease and who were not taking NSAIDs). There were no differences in any of the variables analyzed between the different pharmacies. Consequently, all the data were combined in a single file for analysis. The expenditure associated with NGRP per year in Spain was 192,646,688 euros (95% CI: 160,878,938-224,690,045 euros).

Concerning the factors associated with NGRP, we found that patients who used antidepressants, had osteoporosis or osteoarthritis, and had fewer chronic diseases, experienced significantly ( $p < 0.05$ ) higher NGRP rates, adjusted for the rest of the secondary variables. Age was near statistical significance, with younger patients being more likely to experience NGRP. The model was significant when compared to chance (null model) and did not show differences between observed and expected events (Hosmer-Lemeshow test).

## DISCUSSION

### *Summary*

In a comprehensive way (combining primary health care and hospitals), this study determined that in approximately two out of three patients inappropriate PPI prescribing occurs, which equates to an annual expenditure of more than 190 million euros in Spain, provided of course that the characteristics of our study population are similar to those of the rest of the population in Spain. Additionally, an association was found between NGRP and osteoarthritis, osteoporosis, antidepressants, as well as with a smaller number of chronic diseases.

### *Comparison with the existing literature*

Although the magnitude of NGRP in our study was high, it coincides with the average found in other studies (Table 1). The cost incurred due to NGRP has not been evaluated by other studies, so no comparison can be made. Moreover, none of the studies has included hospital and primary care levels together.

Regarding the associated factors, first, we found that unlike in other studies,<sup>10,11</sup> patients prescribed antidepressant drugs experienced higher rates of NGRP. These differences could be due to the fact that the population in the other studies corresponds to the elderly, whose behavior at a psychological level may be different from that of the general population (all prescriptions of PPIs). These same discrepancies have occurred in osteoporosis.<sup>11</sup> One possible explanation for this, since osteoarthritis has also been found to be a factor associated with NGRP, is that when prescribing anti-inflammatory treatment, regardless of whether it is NSAIDs, physicians are cautious about using this type of medication and, consequently, prescribe a gastroprotective drug. Finally, a greater number of chronic diseases has been shown to be a protective factor for NGRP, which could be explained by the care given by the practitioner when prescribing a new drug to patients who already have a high therapeutic complexity.

### *Implications to research*

For a greater understanding of the reasons why physicians inappropriately prescribe PPIs, qualitative studies evaluating thoughts, beliefs and attitudes regarding PPI treatment are necessary.<sup>25</sup> This new information will allow the design of better interventions to reduce this problem, interventions that have so far not been effective in other areas,<sup>26</sup> and thereby improve patient care and reduce health system expenditure.

### *Strengths and limitations of the study*

The main strength of this study is that it is the first to quantify the overall magnitude of NGRP of PPIs, as other scientific studies have focused mainly on the hospital setting (Table 1). We have also quantified the expenditure that could have been avoided if the practitioners had prescribed according to the clinical practice guideline recommendations.<sup>3-7</sup>

To minimize selection bias, all patients from three pharmacies were recruited during a specific period of time, in addition to which all the patients collected their medication from the community pharmacy. However, the characteristics of our selected patients could be slightly different to the Spanish population. The use of the electronic prescription, which includes all the information necessary for community pharmacies, ensured that information bias was minimized. Finally, multivariate techniques and stratified analysis were applied to avoid confounding bias.

### CONCLUSIONS

This study used a novel approach to quantify NGRP of PPIs in the community, which enabled us to quantify the associated economic expenditure in a Spanish region. Qualitative studies are needed to better understand the attitude of health professionals in order to facilitate the design and implementation of interventions to minimize the problem.

## REFERENCES

1. IMS Institute for Healthcare Informatics. The use of medicines in the United States: Review of 2011 [updated 2012; cited Nov 2016]. Available from: [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Use%20of%20Medicines%20in%20the%20United%20States%202011/IHII\\_Medicines\\_in\\_U.S\\_Report\\_2011.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Use%20of%20Medicines%20in%20the%20United%20States%202011/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf).
2. Prescribing and Medicines Team, Health and Social Care Information Centre. Prescriptions dispensed in the community: England 2005-2015 [updated 2016; cited Nov 2016]. Available from: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB20664/pres-disp-com-eng-2005-15-rep.pdf>.
3. Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD. Guía de práctica clínica: Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de las gastropatías secundarias a fármacos. Zaragoza, Spain: Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria; 2012.
4. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 2012; 72: 437-45.
5. Department of Health & Human Services (USA), Center for Medicare & Medicaid Services. Proton pump inhibitors: use in adults [updated 2013; cited Nov 2016]. Available from: <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ppi-adult-factsheet.pdf>.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline 184. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management [updated 2014; cited Nov 2016]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184?unlid=94258992620168295624>.
7. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Inhibidores de la bomba de protones: Recomendaciones de uso [updated 2016; cited Nov 2016]. Available from: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_publicos/adjuntos/Inhibidores\\_de\\_la\\_Bomba\\_de\\_Protones\\_Recomendaciones\\_mayo\\_2016.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_publicos/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf)
8. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2280-6.
9. van den Bemt PM, Chaaouit N, van Lieshout EM, Verhofstad MH. Noncompliance with guidelines on proton pump inhibitor prescription as gastroprotection in hospitalized surgical patients who are prescribed NSAIDs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 857-62.
10. Schepisi R, Fusco S, Sganga F, et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 665-70.
11. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Res Social Adm Pharm* 2016. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.02.012.
12. van Vliet EP, Otten HJ, Rudolphus A, et al. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 608-12.

13. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 171-3.
14. Akram F, Huang Y, Lim V, Huggan PJ, Merchant RA. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? *Australas Med J* 2014; 7: 465-70.
15. Villamañán E, Ruano M, Lara C, et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 652-8.
16. Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *J R Soc Med Sh Rep* 2013; 4: 2042533313497183.
17. Reid M, Keniston A, Heller JC, Miller M, Medvedev S, Albert RK. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in hospitalized patients. *J Hosp Med* 2012; 7: 421-5.
18. Jarchow-Macdonald AA, Mangoni AA. Prescribing patterns of proton pump inhibitors in older hospitalized patients in a Scottish health board. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 1002-9.
19. Eid SM, Boueiz A, Paranj S, Mativo C, Landis R, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med* 2010; 49: 2561-8.
20. Sánchez Cuén JA, Irineo Cabrales AB, Bernal Magaña G, Peraza Garay Fde J. Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 131-6.
21. Martín Echevarría E, Pereira A, Torralba M, et al. Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 76-81.
22. de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Study of prescription-indication of proton pump inhibitors. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 266-70.
23. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5: 288-97.
24. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana. Criterios de consenso por los que se establece el Algoritmo de Decisión Terapéutica Corporativo de la Agencia Valenciana de Salud, para el manejo y prescripción farmacológica en el tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*. Generalitat Valenciana, Valencia; 2013.
25. Martínez-St John DR, Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, et al. Diagnostic inertia in obesity and the impact on cardiovascular risk in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2015; 65: e454-9.
26. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007; 83: 66-8.

Table 1: Scientific papers assessing non-guideline-recommended prescriptions for proton pump inhibitors.

Reference	Population	n	NGRP (%)	Associated factors
Kelly et al., 2015 <sup>8</sup>	Inpatients	257	26.1	Aspirin and surgery
van den Bemt et al., 2016 <sup>9</sup>	Inpatients with NSAIDs	119	90.8	N/A
Schepisi et al., 2016 <sup>10</sup>	Older inpatients	717	45.0	Younger age, no depression, no aspirin, and no systemic steroids
Rane et al., 2016 <sup>11</sup>	Elderly nursing home residents	355,600	51.4	Medicare, no osteoporosis, no SSRI, chronic cough, and metropolitan statistical area
van Vliet et al., 2008 <sup>12</sup>	Inpatients	300	14-18	N/A
Ntaios et al., 2009 <sup>13</sup>	Inpatients	430	81.2	N/A
Akram et al., 2014 <sup>14</sup>	Inpatients	80	81.2	N/A
Villamañán et al., 2015 <sup>15</sup>	Inpatients	143	63.6	N/A
Haroon et al., 2013 <sup>16</sup>	Inpatients	162	45.1	N/A
Reid et al., 2012 <sup>17</sup>	Inpatients	922,436	73.0	N/A
Jarchow-Macdonald et al., 2013 <sup>18</sup>	Older inpatients	148	85.8	Total number of non-PPI drugs and higher CCI
Eid et al., 2010 <sup>19</sup>	Inpatients	400	61.0	No anticoagulants, no NSAIDs, non-academic hospitalist, PPI indication not documented in the chart, and gastrointestinal prophylaxis as part of the admissions order set
Sánchez Cuén et al., 2013 <sup>20</sup>	Hospital outpatients	153	35.3	N/A
Martín Echevarría et al., 2008 <sup>21</sup>	Inpatients	208	68.1-73.07	N/A
de Burgos Lunar et al., 2006 <sup>22</sup>	Primary health care	412	63.6	No hiatal hernia and no free pharmacy
Ramirez et al., 2010 <sup>23</sup>	Inpatients	328	61.25-80.24	N/A

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; NGRP, non-guideline-recommended prescription; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; N/A, not available; PPI, proton pump inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors.

Table 2: Descriptive analysis of the patients according to the three participating pharmacies (Elda, Santa Pola and San Vicente del Raspeig).

Variable	Total n=302 n(%) / median(IQR)	Pharmacy 1 (Elda) n=183 n(%) / median(IQR)	Pharmacy 2 (Santa Pola) n=74 n(%) / median(IQR)	Pharmacy 3 (San Vicente del Raspeig) n=45 n(%) / median(IQR)	p- value
NGRP of PPI	192(63.6)	116(63.4)	48(64.9)	28(62.2)	0.955
Male gender	138(45.7)	87(47.5)	33(44.6)	18(40.0)	0.645
Antidepressants	109(36.1)	67(36.6)	26(35.1)	16(35.6)	0.972
Osteoporosis	65(21.5)	39(21.3)	20(27.0)	6(13.3)	0.210
Osteoarthritis	126(41.7)	79(43.2)	31(41.9)	16(35.6)	0.650
Age (years)	70(20)	70(20)	67(21)	72(16)	0.700
Prescription cost per month (€)	2.6(2.8)	2.6(2.8)	2.6(2.8)	2.6(7.2)	0.748
Total number of chronic diseases	3(2)	3(2)	3(2)	3(3)	0.480

Abbreviations: IQR, interquartile range; NGRP, non-guideline-recommended prescription; n(%), absolute frequency (relative frequency); PPI, proton pump inhibitors.

Guideline-recommended prescription of PPI: prevention of upper gastrointestinal disorders in high-risk patients<sup>3-7</sup>

Table 3: Multivariate analysis of non-guideline-recommended prescriptions for proton pump inhibitors.

Variable	Adj. OR (95% CI)	p-value
Male gender	1.43(0.82-2.48)	0.208
Antidepressants	2.66(1.46-4.84)	0.001
Osteoporosis	3.53(1.66-7.49)	0.001
Osteoarthritis	3.57(1.95-6.53)	<0.001
Age (years)	0.98(0.96-1.00)	0.056
Prescription cost per month (€)	0.97(0.92-1.01)	0.143
Total number of chronic diseases	0.73(0.59-0.90)	0.003

Abbreviations: Adj. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Guideline-recommended prescription of proton pump inhibitors: prevention of upper gastrointestinal disorders in high-risk patients<sup>3-7</sup>

Goodness-of-fit of the model:  $X^2=39.2$ ,  $p<0.001$ , Hosmer-Lemeshow  $X^2=12.5$ ,  $p=0.131$ .



