

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**CONSTRUCCIÓN, VALIDACIÓN INTERNA E IMPLEMENTACIÓN
EN UNA APLICACIÓN MÓVIL DE UN SISTEMA DE PUNTOS
PARA PREDECIR LA NO ADHERENCIA A INHIBIDORES DE LA
BOMBA DE PROTONES.**

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

D. Avelino Pereira Expósito.

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES DOCTORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillén.

D. Ernesto Cortés Castell.

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 “CONSTRUCCIÓN, VALIDACIÓN INTERNA E IMPLEMENTACIÓN EN UNA APLICACIÓN MÓVIL DE UN SISTEMA DE PUNTOS PARA PREDECIR LA NO ADHERENCIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES” realizado por D. Avelino Pereira Expósito bajo la dirección de los Profs. Drs. D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Ernesto Cortés Castell.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Cinco de Junio de Dos Mil Diecisiete.

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



D. Vicente Francisco Gil Guillén y Ernesto Cortés Castell, como
Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “CONSTRUCCIÓN, VALIDACIÓN INTERNA E IMPLEMENTACIÓN EN UNA APLICACIÓN MÓVIL DE UN SISTEMA DE PUNTOS PARA PREDECIR LA NO ADHERENCIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES” realizado por D. Avelino Pereira Expósito ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firman para los oportunos efectos en Sant Joan d’ Alacant
a Cinco de Junio de Dos mil Diecisiete.

D. Vicente Francisco Gil Guillén
Director de Tesis Doctoral.

D. Ernesto Cortés Castell.
Director de Tesis Doctoral.



A mis padres.

A María del Mar.

A Mario, Antonio, Irene y Paola.





Mis agradecimientos a:

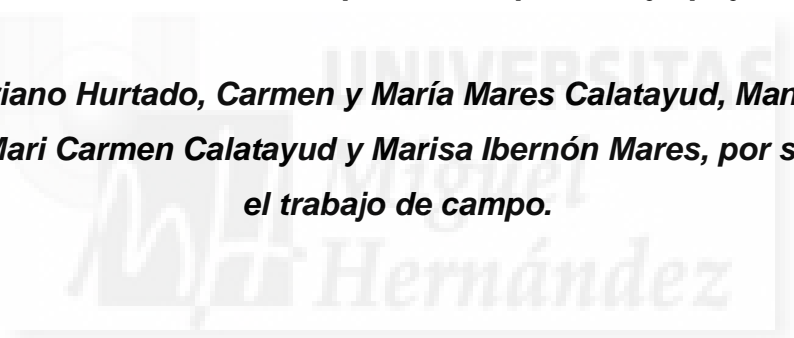
Prof. Vicente Francisco Gil Guillén, por darme esta oportunidad, sus enseñanzas y amistad.

Prof. Ernesto Cortés Castell, por apoyarme en esta oportunidad y su dedicación.

Prof. Antonio Palazón Bru, por hacer esto posible, su dedicación y comprensión.

Emma Mares García, por su complicidad y apoyo.

Gema Soriano Hurtado, Carmen y María Mares Calatayud, Manuel Mares Arámbul, Mari Carmen Calatayud y Marisa Ibernón Mares, por su ayuda en el trabajo de campo.





Es falso creer que... “Todo lo sustancial de cada tema científico está apurado: ¿qué importa que yo pueda añadir algún pormenor, espigar en un campo donde más diligentes observadores recogieron copiosa mies? Por mi labor, ni la Ciencia cambiará de aspecto, ni mi nombre saldrá de la oscuridad.

(Don Santiago Ramón y Cajal).





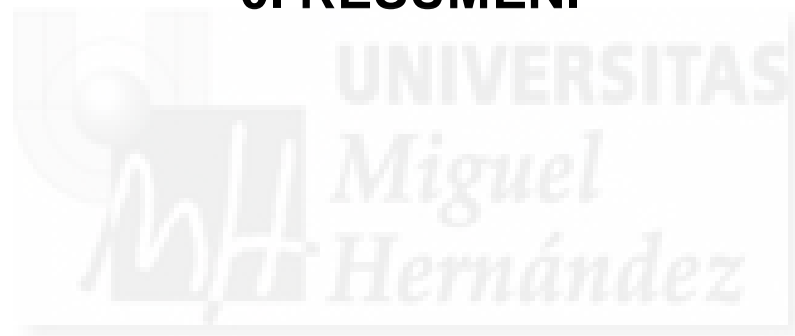
ÍNDICE

0. RESUMEN.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. El reflujo gastroesofágico: fisiología y mecanismos de defensa..	21
1.2. Los inhibidores de la bomba de protones.....	24
1.3. Cinética y dinámica de los fármacos inhibidores de la bomba de protones	24
1.4. Indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones.....	27
1.5. Interacciones de los inhibidores de la bomba de protones.....	27
1.6. Coste económico por tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.....	31
1.7. Efectos adversos por tratamiento con inhibidores de la bomba de protones	31
1.8. Recomendación de los inhibidores de la bomba de protones según las guías clínicas	32
1.9. Incumplimiento terapéutico.....	35
1.9.1. Definición de cumplimiento terapéutico.....	36
1.9.2. Métodos para medir el incumplimiento.....	39
1.9.2.1. Métodos objetivos.....	39
1.9.2.2. Métodos subjetivos.....	41
1.9.3. Las oficinas de farmacia frente al incumplimiento.....	42
1.9.4. Incumplimiento terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones.....	44
2. OBJETIVOS.....	45

3. HIPÓTESIS.....	49
4. JUSTIFICACIÓN.....	53
5. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.....	57
5.1 Métodos.....	59
5.2 Resultados.....	63
5.3 Discusión.....	64
5.4 Conclusiones.....	67
6. REFERENCIAS.....	69
7. ANEXOS.....	85



0. RESUMEN.





RESUMEN

Objetivos: Aunque otros estudios han valorado incumplimiento en inhibidores de la bomba de protones (IBP) ninguno de ellos elaboró una prueba de cribado para su detección, por lo que realizamos un estudio para construir y validar internamente un modelo predictivo para dicho incumplimiento.

Métodos: Estudio observacional prospectivo con seguimiento de un mes realizado en 2013 en España, que incluyó a 302 pacientes con prescripción de IBP. Variable principal: incumplimiento de IBP (recuento de comprimido). Variables secundarias: sexo, edad, antidepresivos, tipo de IBP, dividido entre número de comprimidos IBP y número total de medicamentos. Se construyó un modelo de regresión logística binaria para predecir incumplimiento con las variables secundarias y se adaptó a sistema de puntos. Se calculó la curva ROC, junto con su área (ABC), y se estableció el punto de corte óptimo. El sistema de puntos fue validado internamente a través de 1.000 muestras aplicadas e implementadas en una aplicación móvil (Android).

Resultados: El sistema de puntos tuvo 3 variables pronósticas: número total de medicamentos, dividido entre número de comprimidos IBP y antiinflamatorios. El ABC fue de 0.88 (95% CI: 0.84-0.92, $p < 0.001$). La prueba arrojó una sensibilidad de 0.83 (95% CI: 0.75-0.90) y una especificidad de 0.81 (95% CI: 0.75-0.86). Los tres parámetros fueron muy similares en la validación por pasos.

Conclusiones: Se ha construido, validado internamente e implementado en una aplicación móvil, un sistema de puntos para predecir incumplimiento de IBP.

Limitaciones: De obtenerse resultados similares en estudios de validación externa, dispondremos de una herramienta de cribado para detectar incumplimiento de IBP.

Palabras clave: inhibidor de la bomba de protones; adherencia a la medicación; cumplimiento del paciente; modelo estadístico.

ABSTRACT

Background. Other studies have assessed nonadherence to proton pump inhibitors (PPIs), but none has developed a screening test for its detection.

Objectives. To construct and internally validate a predictive model for nonadherence to PPIs.

Methods. This prospective observational study with a one-month follow-up was carried out in 2013 in Spain, and included 302 patients with a prescription for PPIs. The primary variable was nonadherence to PPIs (pill count). Secondary variables were gender, age, antidepressants, type of PPI, non-guideline-recommended prescription (NGRP) of PPIs, and total number of drugs. With the secondary variables, a binary logistic regression model to predict nonadherence was constructed and adapted to a points system. The ROC curve, with its area (AUC), was calculated and the optimal cut-off point was established. The points system was internally validated through 1000 bootstrap samples and implemented in a mobile application (Android).

Results. The points system had three prognostic variables: total number of drugs, NGRP of PPIs, and antidepressants. The AUC was 0.87 (95% CI: 0.83-0.91, $p < 0.001$). The test yielded a sensitivity of 0.80 (95% CI: 0.70-0.87) and a specificity of 0.82 (95% CI: 0.76-0.87). The three parameters were very similar in the bootstrap validation.

Conclusions. A points system to predict nonadherence to PPIs has been constructed, internally validated and implemented in a mobile application. Provided similar results are obtained in external validation studies, we will have a screening tool to detect nonadherence to PPIs.

KEYWORDS: Proton Pump Inhibitors; Medication Adherence; Patient Compliance; Models, Statistical.

1. INTRODUCCIÓN.





1.1. El reflujo gastroesofágico: fisiología y mecanismos de defensa.

El 7% de la población considera que presenta ardores de estómago diariamente, el 14% de forma semanal y el 15% mensual; es decir, el reflujo gastroesofágico (RGE) es frecuente (1). Según estudios, el 27% de la población toma antiácidos más de dos veces al mes para combatirlo.

No todos los que sufren RGE tienen lesiones esofágicas acompañantes (2). Cabe diferenciar pacientes con grandes lesiones producidas por reflujo, pero sin síntomas, de aquellos que presentan gran sintomatología, pero después de practicarles endoscopia (3,4) no se encuentran lesiones. En condiciones normales el RGE se da durante y después de la ingesta, menos durante la noche, sobre todo en posición de decúbito. Los reflujos duran menos 5 minutos, con excepción más de 10 minutos. La pHmetría esofágica indica que un sujeto sano, durante un periodo de 24 horas, con un $\text{pH} < 4$ en el esófago (5,6) es menor del 3.4%. En el RGE patológico, el tiempo total de reflujo a un $\text{pH} < 4$ puede ser muy elevado, de episodios muy prolongados y muy repetidos, incluso, pueden por la noche o en decúbito (2).

Intervienen diferentes factores en el mantenimiento adecuado de la mucosa del estómago (7,8), la falta de alguno puede propiciar su daño: la producción de mucus, la secreción de bicarbonato (HCO_3^-), el flujo sanguíneo local, la renovación celular y la producción de determinadas prostaglandinas, como la PGE_2 .

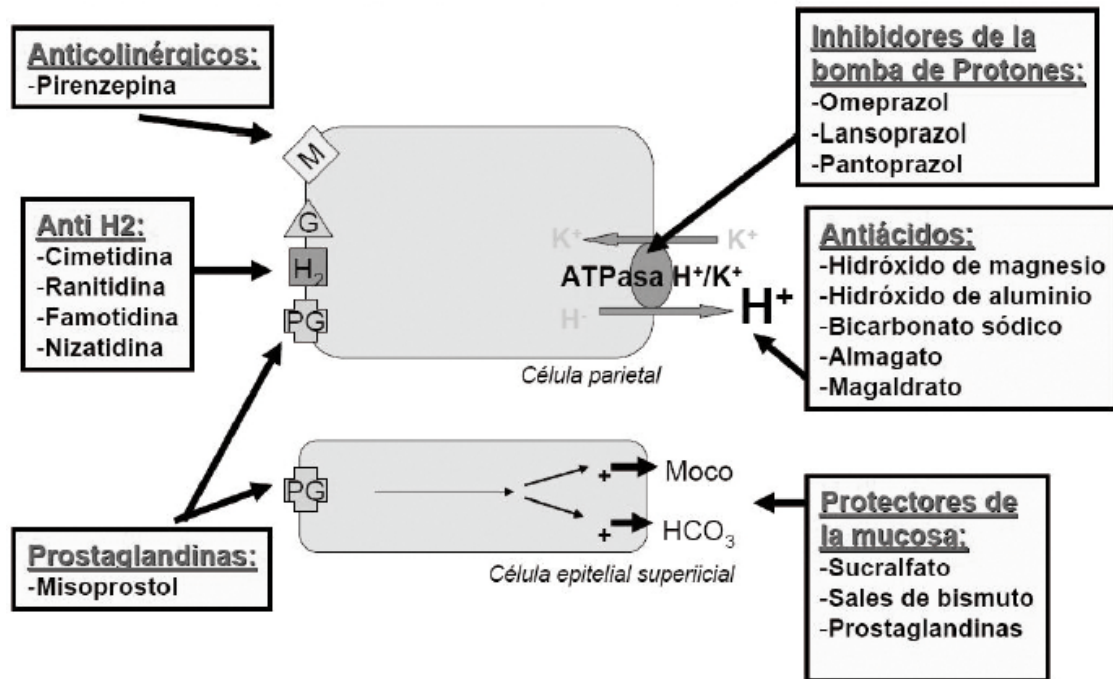
Las células epiteliales de la mucosa actúan como barrera de defensa, a través de la secreción mucosa y el HCO_3^- . Esta secreción protege a las células de la mucosa, las lubrica, retiene agua y forma una barrera que impide el paso de iones hidrógeno (H^+), desde la luz gástrica hasta las células epiteliales de la mucosa (2). Este impedimento en la difusión de iones hidrógeno (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 (7), se considera que el factor que más influye es la falta del flujo sanguíneo local (2).

Los mecanismos de defensa gástrica pueden ser clasificados en:

- Locales: marea alcalina; microcirculación mucosa (NO y PGI₂); células epiteliales superficiales (hidrofóbicas) y gap-junctions; barrera mucobicarbonato-fosfolípidos; 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); innervación sensitiva de la mucosa gástrica (tono de arteriolas submucosas); síntesis continua de PGE₂ y PGI₂ (8,9).
- De regulación neurohormonales: análogos neurocinina A, péptido YY, gastrina, bombesina, CRF, peptona intragástrica, CCK, TRH (8,9).

Son patológicas relacionadas con la secreción ácida gástrica, la esofagitis por reflujo, la úlcera gastroduodenal, la gastropatía por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el síndrome de Zollinger-Ellison. Se trata de enfermedades crónicas recurrentes, que afectan a un gran sector de la población (5-15%) (2) y los fármacos que las tratan se denominan antiulcersos (Figura 1).

Figura 1. Fármacos antiulcerosos activos (2).



Abreviaturas: ATPasa H/K^{*}, bomba de protones; H, hidrogeno; K, potasio; HCO₃, bicarbonato; PG, prostaglandinas; H₂, receptor histamínico; M, receptor colinérgico; G, gastrina.

Entre todos los fármacos antiulcerosos destacar los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (10). Actualmente se comercializan más de 246 IBP, entre los que se incluyen los genéricos. Enumerar aproximadamente, 54 omeprazoles, 73 lansoprazoles, 55 pantoprazoles, 35 esomeprazoles y 29 rabeprazoles. La acción principal de los IBP es reducir la producción de ácido en el jugo gástrico de forma eficiente y duradera. Son bases débiles lipofílicas y se trata de fármacos de estructura elaborada a partir de variantes del benzimidazol (11).

1.2. Los inhibidores de la bomba de protones.

Los IBP se introdujeron en España para el tratamiento del ácido gástrico, además de para otras enfermedades gástricas, con la comercialización en 1989 del omeprazol. Estos tratamientos se han ido ampliando con otros: lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, y más recientemente el esomeprazol (2).

La eficacia terapéutica de los IBP se basa en el inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Se han convertido en fármacos de elección para el amplio grupo patológico constituido por las enfermedades relacionadas con el ácido. Considerando la alta prevalencia de estas enfermedades y la elevada eficacia de su tratamiento con IBP, más la necesidad de mantener la administración del fármaco durante largos periodos, según los datos oficiales, este grupo de fármacos se erigía en el de mayor gasto para el sistema sanitario español hasta hace apenas unos años (12).

1.3. Cinética y dinámica de los fármacos inhibidores de la bomba de protones.

En el estómago, el medio ácido disuelve la cápsula (como se pueden presentar los IBP, también se dispensan en comprimidos bucodispersables) 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. 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 (2). Una vez es activado el IBP, éste se une a un residuo de cisteína de la bomba de protones (enzima H⁺/K⁺ATPasa) por un enlace covalente y bloquea así de forma permanente, la vía final común de secreción del ácido gástrico (13,14). Este efecto se alcanza

rápidamente desde el momento de la ingestión, con una concentración plasmática máxima entre las 2 y 4 horas (2).

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^+/K^+ 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^+ 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_2 , ya que reducen la secreción ácida entre un 90-99% durante 24 horas (14).

Los IBP presentan unas características comunes:

Vida media plasmática corta ($\approx 1h$) 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 (2). 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 (2). Estos efectos farmacocinéticos, no obstante, no tienen un impacto significativo en la eficacia.
- La vida media de los IBP 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 antisecretora, teniendo una eliminación rápida y casi total por metabolismo (60% de metabolitos sulfona e hidroxi 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 (2). 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 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. Indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones.

La literatura considera ampliamente los IBP como fármacos de elección para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, en el tratamiento de la esofagitis por RGE y en el mantenimiento de su curación, para el manejo sintomático de la enfermedad por RGE, así como para la erradicación de *Helicobacter pylori* como parte de la triple terapia junto a dos antibióticos (2).

Los IBP son también, el tratamiento médico de elección en el síndrome de Zollinger-Ellison (23,24). Los IBP se usan para 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).

Existen estudios que comparan la efectividad de los IBP en relación con otros supresores de la acidez gástrica, en los que se observa que los IBP son efectivos en el tratamiento de la esofagitis cuando se muestra resistente al uso de H2-RA (26,27).

1.5. Interacciones de los inhibidores de la bomba de protones.

Los IBP actúan incrementando el pH intragástrico modificando la absorción de otros fármacos o nutrientes. Por ejemplo, reduce la absorción del ketoconazol, la tiroxina o antirretrovirales como atazanavir y ritonavir. Produce 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 del calcio 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 antisecretores 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).

Destacar la interacción de los IBP con el clopidogrel. 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 recientemente 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 económico por tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

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). Representado el esomeprazol el de mayor coste y el omeprazol de menor importe.

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

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

Abreviaturas: DDD, dosis diaria definida.

El omeprazol es el medicamento seleccionado por su coste-eficacia, 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). Todo ello, al considerar las evidencias de similar eficacia (48), seguridad y un perfil de interacciones superponible entre los cinco IBP comercializados en nuestro país.

1.7. Efectos adversos por tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

El omeprazol y lansoprazol se toleran bien generalmente, 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. Recomendación de los inhibidores de la bomba de protones según las guías clínicas.

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-H₂ (26,27): tratamiento de la úlcera gastroduodenal, erradicación de *helicobacter pylori*, enfermedad por RGE, incluyendo la enfermedad de Barrett, tratamiento del síndrome Zollinger-Ellison, Dispepsia funcional tipo pirosis.

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.

Como gastroprotectores, los IBP únicamente estarían indicados en ficha técnica para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por un AINEs 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).

El uso no justificado de los IBP como protector gástrico se considera una causa frecuente de sobreconsumo. En la Tabla 2 se indican las recomendaciones del uso de los IBP 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 (51).

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

Para valorar si las prescripciones realizadas de IBP se adhieren a las guías de práctica clínica (53-68) se han producido diferentes estudios, o para determinar la magnitud de prescripciones no recomendadas de este grupo de fármacos. Sus resultados han mostrado que se trata de un problema muy prevalente, oscilando la magnitud entre el 26.8 y el 90.8% (53-68). 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 IBP, 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 IBP en el historial médico del paciente) (53-68).

Por otro lado, la mayoría de los estudios se han centrado en el ámbito hospitalario. Sólo uno de ellos ha valorado la falta de adherencia a las guías en atención primaria en salud. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la importancia de una prescripción adecuada afecta tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, deberían de realizarse estudios que valoraran de forma conjunta todas las prescripciones de IBP.

1.9. Incumplimiento terapéutico.

Aunque 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 durante el mundo griego por Hipócrates, padre de la medicina moderna, que pudo demostrar que los pacientes mentían con frecuencia sobre

la toma de la medicación que les había sido prescrita. Hipócrates ya aconsejaba entonces 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” (72). Aunque también, existieron épocas de la historia en las que el incumplimiento terapéutico pudieron mejorar o incluso garantizar la supervivencia del enfermo, ante terapias más propias de brujería (73). Diferente ha sido después porque, el descubrimiento de nuevos fármacos y tratamientos para enfermedades, como la tuberculosis, puso de manifiesto la importancia del cumplimiento terapéutico (74).

Por todo ello, 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.

El Diccionario de la Real Academia Española define cumplimiento como la acción de cumplir, y cumplir es hacer lo que se debe. Es decir, el término implica para los pacientes, que deben hacer lo que los profesionales sanitarios les indiquen. 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, por 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 IBP 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.

Existe variedad de términos dependiendo de los diferentes estudios respecto al uso adecuado de un medicamento por el paciente (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.

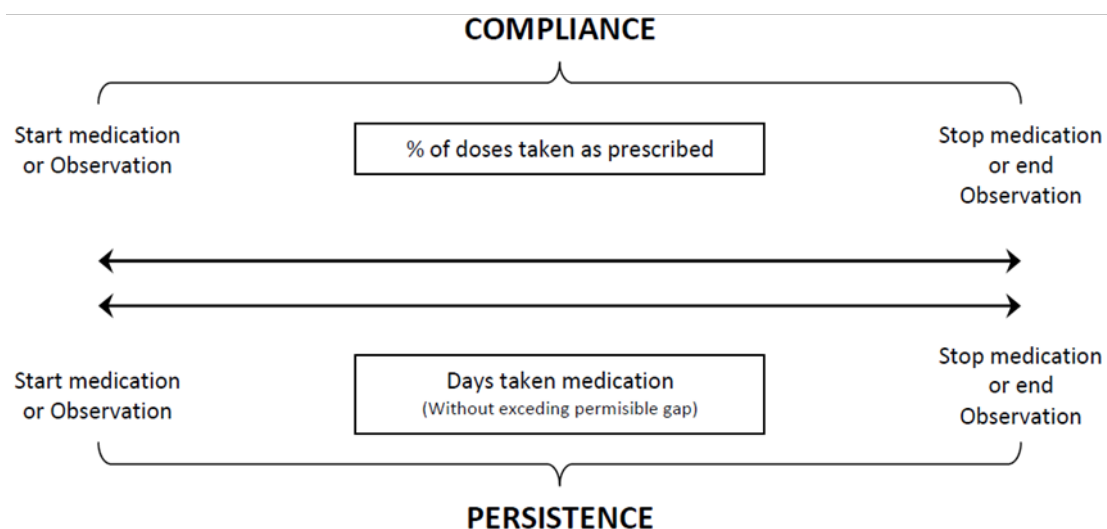
- El abandono del tratamiento se refiere al hecho de dejar de tomar la medicación de forma permanente durante un período de tiempo superior a 60 días o al tiempo correspondiente a 2 recetas omitidas (81).

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 (80).



1.9.2. Métodos para 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.

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

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. 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. 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).

Hay que considerar la 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 consideraciones 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 lo 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:

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

Sin embargo, este método solo 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

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. Se trata de cuestionarios y entrevistas, como el test de Morisky-Green-Levire (90) y el test de Haynes-Sackett (91). Es decir, se utiliza la entrevista directa o la cumplimentación de cuestionarios por parte del paciente y su efectividad puede verse limitada por una serie de aspectos (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.

Estos métodos son muy fiables si el paciente se confiesa mal cumplidor, situación en la que presentan alto valor predictivo positivo. Recordar que este 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. 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. Las oficinas de farmacia frente al incumplimiento.

Con el desarrollo de la industria farmacéutica a lo largo del siglo XX hizo que los laboratorios primarios localizados en las farmacias fueran desapareciendo, quedando como actividad residual para la elaboración de fórmulas magistrales (71). Así durante el siglo XX el farmacéutico pasó a ser principalmente un dispensador de medicamentos y consejos, lo que se convierte en la principal actividad del farmacéutico y que representa también, 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 aparece la farmacia clínica y los farmacéuticos empiezan a desarrollar toda su capacidad profesional, el farmacéutico ahora busca resultados positivos en la salud de sus pacientes, mediante la Atención Farmacéutica (71). La oficina de farmacia se conoce como farmacia comunitaria. Resultado de 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 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. 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. 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 IBP, pudiendo ocasionar complicaciones gastrointestinales (97). Uno de los principales factores asociados a esta falta de eficacia de los IBP, es el incumplimiento terapéutico, cuya prevalencia puede llegar hasta un 50% (97-104).

Por otro lado, se ha determinado que los pacientes tienen menor adherencia a terapia de IBP 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 IBP, 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.





Aunque otros estudios han valorado incumplimiento en IBP, ninguno de ellos elaboró una prueba de cribado para su detección, por ello, se planteó como objetivo de este trabajo:

"Realizar un estudio encaminado a construir y validar internamente un modelo predictivo para valorar el incumplimiento terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones".





3. HIPÓTESIS.





La consecución del objetivo planteado, podría servir para ayudar a elaborar medidas de cara a mejorar la prescripción de IBP en la comunidad al tener una herramienta válida que permita predecir. Por ello, se establece como hipótesis de trabajo:

"A partir de factores asociados al incumplimiento terapéutico en pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se puede establecer una escala de riesgo y su correspondiente aplicación informática para su cálculo".





4. JUSTIFICACIÓN.





Los IBP se prescriben en la práctica clínica como tratamiento del RGE y también, en relación con otros desórdenes gástricos (15). Se ha incrementado la indicación de su uso, especialmente en pacientes con problemas digestivos o que están tomando una medicación que puede causar daño o patologías secundarias gástricas, úlceras o hemorragias digestivas (111).

Aproximadamente entre un 20 y un 42% de los pacientes pueden no responder correctamente a la terapia de IBP, pudiendo ocasionar complicaciones gastrointestinales (97). Uno de los principales factores asociados a esta falta de eficacia de los IBP, es el incumplimiento terapéutico (97-102), cuya prevalencia puede llegar hasta un 50% (97-104). Por otro lado, se ha determinado que los pacientes tienen menor adherencia a terapia de IBP 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 (99,103,104-107).

A la hora de detectar cuándo un paciente está incumpliendo con la terapia de IBP, se ha empleado el porcentaje de días protegido por el IBP (97,100,102,104,107), el recuento de comprimido (106) o el test de Morisky (97,99). Los dos primeros métodos se consideran directos, pues son objetivos y permiten determinar de forma precisa si el paciente está incumpliendo, pero son difíciles de aplicar en la práctica clínica habitual. Por otro lado, el test de Morisky (método indirecto) no es tan preciso como los anteriores y tiene que existir una buena relación médico-paciente (112). En otras palabras, no disponemos de una medida objetiva que sea fácil de aplicar en la práctica clínica habitual y que nos da resultados precisos, es decir, una prueba de cribado para determinar falta de adherencia a la terapia de IBP. Por ese motivo decidimos realizar un estudio prospectivo, construyendo y validando internamente a través de pasos un modelo predictivo de falta de adherencia a terapia de IBP, empleando factores objetivos de fácil medida. Para facilitar su implementación en la práctica clínica habitual, dicho modelo se adaptó a sistema de puntos y se implementó en una aplicación para teléfono móvil en el sistema operativo Android. En caso de validarse en otras regiones nuestro

sistema de puntos, dispondremos de una herramienta de cribado para disminuir el incumplimiento de terapia de IBP y con ello disminuir posibles complicaciones gastrointestinales (97-104).



5. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.





5.1. Métodos.

Población del estudio

Pacientes con prescripción de IBP (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).

Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional prospectivo con seguimiento de un mes realizado entre agosto y octubre de 2013, en tres oficinas de farmacia de la provincia de Alicante (Elda, Santa Pola y San Vicente del Raspeig). Se invitó a participar a todos los pacientes que acudieran a estas oficinas de farmacia en el periodo del estudio a recoger su prescripción de IBP. Ésta era prescrita por su facultativo con fines de protección gástrica, ya sea por uso de antiinflamatorios (AINEs), problemas gástricos o posibles interacciones entre diferentes fármacos. Dado que el objetivo de nuestro estudio era determinar qué pacientes no se adherían a la medicación de IBP (predicción de este suceso), se excluyeron a aquéllos que presentaran problemas que les impidiera acercarse a la oficina de farmacia en visitas posteriores para determinar si estaban tomándose la medicación de IBP correctamente.

Durante el mes de seguimiento los pacientes realizaron tres visitas a la oficina de farmacia (Figura 1 del artículo). Para evitar que el paciente retirase los comprimidos de los envases y obtener buenos recuentos de comprimidos, se le

indicó como pretexto que trajera todos los envases, porque se iba a realizar un control de calidad sobre su medicación. Esto fue realizado fuera de la visión del paciente y únicamente se realizó el recuento de comprimidos de los IBP. De esta forma se minimizó el sesgo de información de la variable principal de este estudio, el incumplimiento de IBP.

Se escogió el periodo de un mes, a pesar de que los IBPs pueden ser prescritos con mayor duración, debido a que era la cantidad de tiempo en la que se deberían de terminar los comprimidos del paquete prescrito. Por otra parte, hemos de tener en cuenta que este estudio ha sido realizado en oficinas de farmacia, con el objetivo de ayudar a los médicos prescriptores a disminuir el incumplimiento terapéutico del paciente. Esto es consecuencia de que los profesionales de las oficinas de farmacia pueden actuar sobre el proceso y los resultados de la atención sanitaria para intentar mejorar la adherencia a los tratamientos (96).

Variables y medidas

La variable principal de nuestro estudio fue el incumplimiento terapéutico de IBP por parte del paciente. Para determinar esta variable se realizó el cociente entre el número total de comprimidos tomados por el paciente en el seguimiento (medido en la segunda y en la tercera visita), entre el número total de comprimidos prescritos por el facultativo (obtenido en la receta electrónica en la primera visita). Dicho cociente fue multiplicado por 100 y a través de este valor definimos incumplimiento cuando el paciente no tomó entre el 80 y el 110% de los comprimidos prescritos por su facultativo (112).

Como variables secundarias se recogieron en la primera visita: sexo (hombre o mujer), edad (años), prescripción de antidepresivos (sí o no), tipo de IBP (omeprazol u otros), no recomendación de la prescripción por las guías clínicas y número total de medicamentos. Los IBPs generalmente son indicados en enfermedades relacionadas con la secreción de ácidos gástricos. También son utilizados para la prevención de medicamentos gastrolesivos y pueden ser indicados en enfermedades más específicas que requieran tratamiento a corto

plazo (26,27,51,52). Todas estas variables están recogidas en la receta electrónica, la cual incluye toda la información relativa a las prescripciones farmacológicas que tiene cada paciente, junto con la edad y el sexo del propio paciente.

Nuestras variables secundarias fueron escogidas con el objetivo de explicar el incumplimiento a través de las mismas. Otros estudios de cumplimiento de IBP han visto que los factores sociodemográficos pueden influir en que el paciente tome la medicación correctamente. Además, nosotros estudiamos la falta de adherencia a las guías en la prescripción de IBPs, porque la presencia de síntomas gástricos es un importante factor asociado con el incumplimiento terapéutico (99,103,105-107). Por otra parte, otros estudios de otro tipo de fármacos han determinado que cuantas más prescripciones tiene un paciente, mayor probabilidad de incumplimiento terapéutico (112). En lo que refiere a la utilización de la variable prescripción de antidepresivos, se incluyó en el estudio, debido a que existía la sospecha de que un paciente deprimido podría tener un mayor olvido a la hora de tomar la medicación prescrita por su facultativo. Finalmente, dado que la mayoría de las prescripciones eran con el principio activo omeprazol, se quiso determinar si su utilización producía un menor incumplimiento.

Cálculo del tamaño de la muestra

Dado que el objetivo de nuestro trabajo fue construir un modelo predictivo (un modelo de regresión logística, el tamaño muestral tenía que basarse en la razón de eventos por variable. Esta razón tenía que ser mayor o igual a 10. En nuestro estudio teníamos 99 eventos (pacientes con incumplimiento), por lo tanto con este tamaño muestral podíamos construir un modelo predictivo con 9 variables explicativas (113).

Métodos estadísticos

Las variables cualitativas fueron descritas a través del cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), mientras que las cuantitativas fueron

descritas mediante el cálculo de la mediana y del rango intercuartílico. Dado que se emplearon datos de tres oficinas de farmacia de localidades diferentes, previamente se comprobó la homogeneidad de las mismas, a través de pruebas basadas en la χ^2 (Pearson o Fisher) y la prueba de la mediana. Una vez comprobada dicha homogeneidad, se analizaron todos los datos conjuntamente.

Se construyó un modelo de regresión logística binaria, en el que la variable dependiente fue el incumplimiento terapéutico a IBP y las variables independientes fueron nuestras variables secundarias (sexo, edad, antidepressivos, omeprazol, no adherencia a las guías y número total de medicamentos). A través de este modelo se obtuvieron los riesgos relativos ajustados (RR). La bondad de ajuste de nuestro modelo se realizó a través del test del cociente de máxima verosimilitud, Hosmer-Lemeshow test y Nagelkerke's R^2 . El modelo fue adaptado a sistema de puntos a través de la metodología del estudio Framingham (114), el cual realiza una ponderación de los coeficientes determinando una puntuación asociada para cada variable y de esta forma pueden utilizarse en la práctica clínica habitual. Esta metodología se ha aplicado a varias áreas de conocimiento dentro de la Medicina (115-122). Una vez calculada la puntuación asociada a cada paciente, se calculó la curva ROC y se estableció el punto de corte como aquél que minimizaba la raíz cuadrada de $(1-\text{Sensibilidad})^2 + (1-\text{Especificidad})^2$. Tras obtención de este punto, se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), y cocientes de probabilidades positivo (CPP) y negativo (CPN).

Para realizar la validación interna del sistema de puntos, se tomaron 1,000 muestras bootstrap de la muestra original (muestras aleatorias con reposición del mismo número de elementos que la muestra original) y en cada una de ellas se calcularon sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva ROC (ABC). De esta forma obtuvimos una distribución para los tres parámetros, la cual fue representada a través de histogramas (113).

El error tipo I se fijó en un 5% para todos los cálculos y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (IC). Todos los cálculos se implementaron con IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2.

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.

Aplicación móvil

El sistema de puntos ha sido integrado en una aplicación para teléfono móvil con sistema operativo Android. Su descarga desde la *store* (Google Play) es gratuita para cualquier usuario. El nombre de esta aplicación es *Nonadherence to PPIs*.

5.2. Resultados.

En el periodo del estudio 302 pacientes participaron en el estudio. No hubo ninguna negación a participar, ni pérdida en el seguimiento. Nuestro número de pacientes reclutado fue superior al tamaño muestral calculado *a priori*. Del total de pacientes analizados, 99 presentaron incumplimiento a IBP (32.8%, IC 95%: 27.5-38.1%). En lo referente a las características descriptivas de la muestra analizada (Tabla 1), se observa una proporción de hombres cercana a la mitad (45.7%), un 36.1% de prescripciones de antidepresivos, un 63.6% de las prescripciones fueron inapropiadas, una edad mediana de 70 años y una mediana del número de fármacos de 5. No hubo diferencias entre las 3 oficinas de farmacia analizadas en ninguna de las variables, con p-valores oscilando entre 0.153 y 0.972 (Tabla 1).

En la Tabla 2 se observan los RR estimados a través del modelo multivariante, el cual tuvo una bondad de ajuste muy satisfactoria en todas las pruebas empleadas (test del cociente de máxima verosimilitud, $p < 0.001$; Hosmer-Lemeshow, $p = 0.181$; Nagelkerke's R^2 , 0.483). Tras adaptar a sistema de puntos (Figura 2 del artículo), se quedaron 3 variables en el sistema (número total de medicamentos, no recomendación a las guías de IBPs y antidepresivos). Al aplicar la puntuación sobre nuestros pacientes, se obtuvo un ABC cercana al 90% (Figura 3 del artículo) y el punto óptimo tuvo un valor de 4, es decir, si el paciente tiene una puntuación total igual o superior a 4 puntos, se considera que la prueba es positiva. Los parámetros de la prueba fueron: sensibilidad, 0.80 (IC 95%: 0.70-0.87); especificidad 0.82, (IC 95%: 0.76-0.87); VPP, 0.69 (IC 95%: 0.59-0.77); VPN, 0.89 (IC 95%: 0.84-0.93); CPP, 4.50 (IC 95%: 3.29-6.15); y CPN, 0.25 (IC 95%: 0.17-0.37).

En la validación por bootstrapping (Figura 4 del artículo) se encontraron parámetros muy similares en las medias y la distribución de valores mostró valores muy elevados, ya que el AUC fue casi siempre mayor que 0.80, y la sensibilidad y la especificidad por encima de 0.75.

5.3. Discusión.

Sumario

Este estudio construyó y validó internamente un sistema de puntos para predecir incumplimiento terapéutico de IBP. Dicho sistema mostró una bondad de ajuste muy satisfactoria, tanto en la construcción como en la validación. Además, para facilitar su utilización a los profesionales sanitarios, se ha implementado en una aplicación móvil para el sistema operativo Android.

Fortalezas y limitaciones del estudio

La fortaleza fundamental de nuestro trabajo es la idea clínica desarrollada, ya que de forma innovadora estamos construyendo y validando internamente un modelo de predicción para tratar de disminuir el incumplimiento de IBP y con

ello el riesgo de problemas gastrointestinales (97-102). En segundo lugar, el hecho de corroborar la validación con 1,000 muestras y en todas ellas obtener valores de sensibilidad, especificidad y ABC muy elevadas, nos da mayor validez a nuestros resultados. Finalmente, el hecho de utilizar una aplicación para teléfono móvil en el mundo de las tecnologías, podría ayudar a implementar nuestro modelo de predicción en la práctica clínica, ya que en pocos segundos el facultativo sabrá si su paciente tiene riesgo de incumplir con la medicación de IBP.

En lo referente al sesgo de selección, se cogieron todos los pacientes de una época de tiempo determinada y se vieron que no existían diferencias en las tres farmacias analizadas. El sesgo de información fue minimizado, ya que nuestra fuente de información (receta electrónica) recoge toda la información empleada en nuestro estudio de forma precisa y el incumplimiento fue valorado con un método directo (112). Por otro lado, el sesgo de confusión fue minimizado a través del empleo de un modelo multivariante de regresión logística. También, se han observado variables no significativas que han permanecido en el sistema de puntos. Hemos de tener en cuenta que nosotros estamos valorando la globalidad del modelo a la hora de realizar la predicción y no cada variable por separado (115-122). Finalmente, no se ha incluido otras variables que otros autores han visto que estaban asociadas a un peor cumplimiento de la medicación de IBP (99,103,105-107). Sin embargo, sin la utilización de estos factores hemos obtenido una capacidad discriminante muy satisfactoria ($ABC=0.87$). Por ejemplo, si hubiéramos incluido el tiempo de la prescripción, es probable que nuestra ABC mejorara. No obstante, un valor cercano al 90% es un indicador de alta discriminación entre el paciente cumplidor y el no cumplidor. Finalmente, como limitación metodológica utilizar una aplicación móvil puede tener el inconveniente de que algunas personas podrían no estar familiarizadas con las nuevas tecnologías. Sin embargo, estas personas pueden utilizar el sistema de puntos de forma manual.

Comparación con la literatura existente

Si comparamos nuestro sistema de puntos con los métodos directos e indirectos para valorar el incumplimiento terapéutico, vemos que nuestro sistema tiene sólo variables objetivas, se valora en pocos segundos (aplicación móvil) y el error en la estimación es reducido. Los métodos directos (recuento de comprimido y días cubierto) son complejos de realizar, ya que necesitamos comprobar si el paciente se está tomando la medicación mirando el envase de IBP, lo cual presenta serias dificultades en la práctica clínica habitual, ya que no podemos citar al paciente sólo para comprobar si está cumpliendo con la medicación prescrita. Por otra parte, los métodos indirectos necesitan una buena relación médico-paciente y no son tan precisos como los métodos directos (112). En otras palabras, nosotros hemos creado un método indirecto para valorar el incumplimiento que se basa en variables completamente objetivas y que no necesita una buena relación médico-paciente; ya que, con mirar la prescripción realizada por el facultativo, estaremos en condiciones de aplicar el modelo de predicción.

En lo referente a la prevalencia de incumplimiento y a los factores asociados al mismo, nuestros resultados tuvieron concordancia con aquéllos encontrados por otros autores (97-107), a excepción del tratamiento antidepresivo, el cual no fue valorado por otros autores. Nosotros pensamos que esto podría ser debido a que una persona que está deprimida, olvida la toma de su medicación. No obstante, al igual que han sugerido otros autores (26,27), esta hipótesis debería ser analizada a través de un estudio cualitativo con este tipo de pacientes, en los que se determinaran las causas de incumplimiento de IBP.

Implicaciones para la práctica y la investigación

Se plantea la validación externa en otras áreas geográficas, en donde se determine la capacidad discriminante de la prueba construida (ABC), así como la sensibilidad y especificidad. De obtenerse resultados similares a los de nuestro trabajo, dispondremos de una prueba de cribado para detectar qué paciente está incumpliendo con la medicación de IBP y tratar de forma

empática de explicarle las consecuencias de este incumplimiento (97-102). Finalmente, sería interesante replicar este estudio con un periodo de seguimiento mayor.

El hecho de que la prueba de cribado contenga parámetros objetivos y que pueden ser obtenidos a través de la receta electrónica, permite que incluso en la oficina de farmacia se pueda determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de incumplir con la medicación de IBP y de esta forma mejorar la relación entre las oficinas de farmacia y los médicos, todo ello en beneficio del paciente.

5.4. Conclusiones.

Se ha construido y validado internamente un sistema de puntos para predecir incumplimiento de IBP. El sistema ha sido implementado en una aplicación móvil para Android. Se plantea la validación externa de nuestro modelo de predicción en otras áreas geográficas. De obtenerse resultados similares, dispondremos de una herramienta de cribado para detectar incumplimiento y con ello disminuir posibles complicaciones gastrointestinales.



6. REFERENCIAS.





1. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg.* 2016;151:73-8.
2. Blasco Alonso J. Actualización en inhibidores de bomba de protones en pediatría. *Vox Paediatrica.* 2008;16:33-8.
3. Henry MA. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Arq Bras Cir Dig.* 2014.27:210-5.
4. 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.
5. Levin MD, Korshun Z, Mendelson G. Pathological physiology of gastroesophageal reflux disease. Hypothesis (Literature review). *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013:72-88.
6. 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.
7. 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.
8. Said H, Kaji I, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 ;31:486-91.
9. Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17:24.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016.
11. 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.
12. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Safety of proton pump inhibitors. *Med Clin (Barc).* 2006;25;127:790-5.
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, Pulliadath 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 [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 [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

[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 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/ [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. Piñeiro 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.
111. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-34.
112. Perseguer-Torregrosa Z, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, et al. Magnitude of pharmacological nonadherence in hypertensive patients taking antihypertensive medication from a community pharmacy in Spain. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:1217-25.

113. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol.* 2016;74:167-76.
114. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631-60. Review.
115. Palazón-Bru A, Carbayo-Herencia JA, Vigo MI, Gil-Guillén VF. A method to construct a points system to predict cardiovascular disease considering repeated measures of risk factors. *PeerJ* 2016;4:e1673.
116. Artigao-Ródenas LM, Carbayo-Herencia JA, Palazón-Bru A, et al. Construction and Validation of a 14-Year Cardiovascular Risk Score for Use in the General Population: The Puras-GEVA Chart. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1980.
117. Azrak C, Palazón-Bru A, Baeza-Díaz MV, et al. A predictive screening tool to detect diabetic retinopathy or macular edema in primary health care: construction, validation and implementation on a mobile application. *PeerJ* 2015;3:e1404.
118. Piqueras-Rodríguez F, Palazón-Bru A, Martínez-St John DR, Folgado-de la Rosa DM, Gil-Guillén VF. A Tool to Quickly Detect Short Hamstring Syndrome in Boys who Play Soccer. *Int J Sports Med* 2016;37:1-5.
119. Gutiérrez-Gómez T, Cortés E, Palazón-Bru A, Peñarrieta-de Córdova I, Gil-Guillén VF, Ferrer-Diego RM. Six simple questions to detect malnutrition or malnutrition risk in elderly women. *PeerJ* 2015;3:e1316.
120. López-Bru D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Gil-Guillén VF. Scoring System for Mortality in Patients Diagnosed with and Treated Surgically for Differentiated Thyroid Carcinoma with a 20-Year Follow-Up. *PLoS One* 2015;10:e0128620.
Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, et al. A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ* 2015;3:e984.
121. Palazón-Bru A, Martínez-Orozco MJ, Perseguer-Torregrosa Z, et al. Construction and validation of a model to predict nonadherence to

guidelines for prescribing antiplatelet therapy to hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2015;31:883-9.

122. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract* 2015;69:474-84.





7. ANEXOS.







Antonio Palazón Bru <antonio.pb23@gmail.com>

Decision on your PeerJ submission: "Construction, internal validation and implementation in a mobile application of a scoring system to predict nonadherence to proton pump inhibitors" (#2017:03:16641:1:0:REVIEW)

1 mensaje

PeerJ <peer.review@peerj.com>
Responder a: PeerJ <peer.review@peerj.com>
Para: Antonio Palazón-Bru <antonio.pb23@gmail.com>

22 de mayo de 2017, 2:44

PeerJ

Dear Antonio,

Thank you for your submission to PeerJ.

I am writing to inform you that your manuscript - [Construction, internal validation and implementation in a mobile application of a scoring system to predict nonadherence to proton pump inhibitors](#) - has been **Accepted** for publication. Congratulations!

We are now checking your article for production and you will soon receive a list of [Production tasks](#).

This is great news, why not share it with a tweet!

Great news! My article has just been accepted for publication in the Open Access journal

Send Tweet

(you can edit before sending)

Congratulations again, and thank you for your submission.

With kind regards,



[Daniel López López](#)
Academic Editor, PeerJ

Editor's Comments

The title and subject of research are interesting as it is a novel idea due to the use of new technologies as a tool to know the adherence of treatment instead of traditional methods its new

Experimental design

The objectives are adequately described

Material and Methods. As a methodological limitation, using a mobile application may have the disadvantage that some people are not related to new technologies.

Validity of the findings

Regarding statistics, the use of a logistic regression model is adequate for the events studied and the treatment of the study variables

The authors choose's ROC curves and the establishment of cut-off points for classification is correct as a statistical method

The writing of the results is adequate and clear in terms of the references it makes of sensitivity and specificity to classify study subjects as well as their representation in the article in Figures 1 and 2

Comments for the Author

The changes introduced make the article publishable

Article ID: 16641

[Need help? Just reply to this email.](#)

Follow us on Twitter, Facebook, Google+ and our Blog

© 2017, PeerJ, Inc. PO Box 910224 San Diego, CA 92191, USA



Construction, internal validation and implementation in a mobile application of a scoring system to predict nonadherence to proton pump inhibitors.

Emma Mares-García¹, Antonio Palazón-Bru^{Corresp.}¹, David M Folgado-de la Rosa¹, Avelino Pereira-Expósito², Álvaro Martínez-Martín¹, Ernesto Cortés-Castell³, Vicente F Gil-Guillén^{1,2}

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

³ Department of Pharmacology, Pediatrics and Organic Chemistry, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain

Corresponding Author: Antonio Palazón-Bru
Email address: antonio.pb23@gmail.com

Background. Other studies have assessed nonadherence to proton pump inhibitors (PPIs), but none has developed a screening test for its detection. **Objectives.** To construct and internally validate a predictive model for nonadherence to PPIs. **Methods.** This prospective observational study with a one-month follow-up was carried out in 2013 in Spain, and included 302 patients with a prescription for PPIs. The primary variable was nonadherence to PPIs (pill count). Secondary variables were gender, age, antidepressants, type of PPI, non-guideline-recommended prescription (NGRP) of PPIs, and total number of drugs. With the secondary variables, a binary logistic regression model to predict nonadherence was constructed and adapted to a points system. The ROC curve, with its area (AUC), was calculated and the optimal cut-off point was established. The points system was internally validated through 1000 bootstrap samples and implemented in a mobile application (Android). **Results.** The points system had three prognostic variables: total number of drugs, NGRP of PPIs, and antidepressants. The AUC was 0.87 (95% CI: 0.83-0.91, $p < 0.001$). The test yielded a sensitivity of 0.80 (95% CI: 0.70-0.87) and a specificity of 0.82 (95% CI: 0.76-0.87). The three parameters were very similar in the bootstrap validation. **Conclusions.** A points system to predict nonadherence to PPIs has been constructed, internally validated and implemented in a mobile application. Provided similar results are obtained in external validation studies, we will have a screening tool to detect nonadherence to PPIs.

1 AUTHOR COVER PAGE:

2 Title: Construction, internal validation and implementation in a mobile application of a scoring
3 system to predict nonadherence to proton pump inhibitors.

4 Authors: Emma Mares-García¹, Antonio Palazón-Bru¹, David Manuel Folgado-de la Rosa¹,
5 Avelino Pereira-Expósito², Álvaro Martínez-Martín¹, Ernesto Cortés-Castell³, Vicente Francisco
6 Gil-Guillén^{1,2}.

7 Institutions:

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

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

11 3. Department of Pharmacology, Pediatrics and Organic Chemistry, Miguel Hernández
12 University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.

13 Corresponding author: Prof. Antonio Palazón-Bru, PhD. Department of Clinical Medicine,
14 Miguel Hernández University, Carretera de Valencia - Alicante S/N, 03550, San Juan de
15 Alicante, Alicante (Spain). Phone number: +34 965919449. Fax number: +34 965919450. E-
16 mail: antonio.pb23@gmail.com

17

18 ABSTRACT

19 **Background.** Other studies have assessed nonadherence to proton pump inhibitors (PPIs), but
20 none has developed a screening test for its detection.

21 **Objectives.** To construct and internally validate a predictive model for nonadherence to PPIs.

22 **Methods.** This prospective observational study with a one-month follow-up was carried out in
23 2013 in Spain, and included 302 patients with a prescription for PPIs. The primary variable was
24 nonadherence to PPIs (pill count). Secondary variables were gender, age, antidepressants, type of
25 PPI, non-guideline-recommended prescription (NGRP) of PPIs, and total number of drugs. With
26 the secondary variables, a binary logistic regression model to predict nonadherence was
27 constructed and adapted to a points system. The ROC curve, with its area (AUC), was calculated
28 and the optimal cut-off point was established. The points system was internally validated through
29 1000 bootstrap samples and implemented in a mobile application (Android).

30 **Results.** The points system had three prognostic variables: total number of drugs, NGRP of PPIs,
31 and antidepressants. The AUC was 0.87 (95% CI: 0.83-0.91, $p < 0.001$). The test yielded a
32 sensitivity of 0.80 (95% CI: 0.70-0.87) and a specificity of 0.82 (95% CI: 0.76-0.87). The three
33 parameters were very similar in the bootstrap validation.

34 **Conclusions.** A points system to predict nonadherence to PPIs has been constructed, internally
35 validated and implemented in a mobile application. Provided similar results are obtained in
36 external validation studies, we will have a screening tool to detect nonadherence to PPIs.

37 INTRODUCTION

38 Proton pump inhibitors (PPIs) are prescribed in clinical practice for the treatment of gastro-
39 esophageal reflux disease, as well as other acid-related disorders (Robinson & Horn, 2003). The
40 indications for their use are increasing, especially in patients with digestive problems, or those
41 who are taking a medication that may cause damage or secondary diseases such as gastritis,
42 digestive ulcers or bleeding (Domingues & Moraes-Filho, 2014).

43 Approximately 20-42% of patients may not respond correctly to PPI therapy, which can
44 cause gastrointestinal complications in patients using anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (van
45 Soest et al., 2007). One of the main factors associated with the lack of effectiveness of PPIs is
46 therapeutic nonadherence, the prevalence of which can reach up to 50% (Domingues & Moraes-
47 Filho, 2014; Henriksson, From & Stratelis, 2014). It has also been shown that patients have
48 lower adherence to PPI therapy when there are certain sociodemographic factors, symptoms of
49 gastrointestinal complications, lack of understanding about taking medication or reason for
50 prescription, adverse effects, and an inadequate doctor-patient relationship (Sturkenboom et al.,
51 2003; Fass et al., 2005; Hungin, Rubin & O'Flanagan, 1999; Dal-Paz et al., 2012; Lanas et al.,
52 2012).

53 To detect patient nonadherence to PPI therapy, we used the percentage of days covered
54 by the PPI (Domingues & Moraes-Filho, 2014; Henriksson, From & Stratelis, 2014), the pill
55 count (Lanas et al., 2012) or the Morisky test (Dal-Paz et al., 2012; Domingues & Moraes-Filho,
56 2014). The first two methods are considered direct, as they are objective and allow accurate
57 determination of whether the patient is nonadherent, but are difficult to apply in clinical practice.
58 On the other hand, the Morisky test (indirect method) is not as accurate as the methods
59 mentioned above and there must be a good doctor-patient relationship (Perseguer-Torregrosa et

60 al., 2014). In other words, we do not have an objective measure that is easy to apply in clinical
61 practice and that gives us accurate results, i.e., a screening test to determine nonadherence to PPI
62 therapy. For this reason we decided to conduct a prospective study, constructing and internally
63 validating through bootstrapping a predictive model of nonadherence to PPI therapy using
64 objective, easy to measure factors. To facilitate its implementation in routine clinical practice,
65 this model was adapted to a points system and implemented in an application for the Android
66 mobile phone operating system. Provided our points system is validated in other regions, we will
67 have a screening tool to reduce nonadherence to PPI therapy and thus reduce possible
68 gastrointestinal complications (Hedberg et al., 2013; Jonasson et al., 2013; Domingues &
69 Moraes-Filho, 2014).

70

71 MATERIALS & METHODS

72 *Study population*

73 The study population comprised patients prescribed PPIs (omeprazole, lansoprazole,
74 pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole) for any cause in the towns of Elda, Santa Pola and
75 San Vicente del Raspeig, located in the province of Alicante (Spain). This province is situated in
76 the southeast of Spain and in 2013 had a population of 1,854,244 inhabitants. The number of
77 inhabitants of the towns included in the study in 2013 was: 1) Elda, 54,056; 2) Santa Pola,
78 34,134; and 3) San Vicente del Raspeig, 55,781. The health system is free and universal. All
79 medication prescribed by both primary and specialized care physicians is collected by the patient
80 at the pharmacy, where all information is recorded automatically (electronic prescription).

81 *Study design and participants*

82 This was a prospective observational one-month follow-up study carried out between August and
83 October 2013, at three pharmacies in the province of Alicante (Elda, Santa Pola and San Vicente
84 del Raspeig). All patients who visited these pharmacies during the study period to collect their
85 prescribed PPIs were invited to participate. The PPI was prescribed by the physician for gastric
86 protection due to use of NSAIDs, gastric problems, or possible interactions between different
87 drugs. Since the objective of our study was to determine which patients did not adhere to PPI
88 medication (prediction of this event), we excluded those who presented problems that prevented
89 them from approaching the pharmacy on subsequent visits to determine whether they were
90 taking the PPI medication correctly.

91 During the month of follow-up, the patients made three visits to the pharmacy (Fig. 1). To
92 prevent the patient withdrawing tablets from the package to achieve good pill counts, as a pretext
93 he or she was instructed to bring all packages so that quality control could be performed on the
94 medication. This procedure was done outside of the patient's vision and only the PPI tablet count
95 was performed. Thus information bias in the primary variable of this study, nonadherence to
96 PPIs, was minimized.

97 A one-month period was chosen, even though PPIs can be prescribed for a longer period,
98 because it was the length of time during which all tablets in the package prescribed should have
99 been taken. Moreover, we must bear in mind that this study was conducted in pharmacies, in
100 order to help prescribing physicians reduce patient treatment nonadherence. This is a
101 consequence of the fact that pharmacy professionals can act on the process and outcomes of
102 healthcare to try to improve adherence to treatment (Foro de Atención Farmacéutica, 2008).

103 *Variables and measurements*

104 The primary study variable was therapeutic nonadherence to PPIs by the patient. To determine
105 this variable, the ratio between the total number of tablets taken by the patient at follow-up and
106 the total number of tablets prescribed by the doctor (obtained from the electronic prescription at
107 the first visit) were calculated. We defined nonadherence as when the patient failed to take
108 between 80% and 110% of the tablets prescribed by their physician (Perseguer-Torregrosa et al.,
109 2014).

110 The secondary variables recorded at the first visit were: gender (male or female), age
111 (years), prescription of antidepressants (yes or no), type of PPI (omeprazole or others), non-
112 guideline-recommended prescription (NGRP) of PPIs and the total number of drugs. PPIs are
113 indicated mainly in diseases related to gastric acid secretion. They are also used for prevention of
114 secondary drug gastropathies and may also be indicated in more specific pathologies that require
115 short-term treatment (Robinson & Horn, 2003; Domingues & Moraes-Filho, 2014;
116 Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco, 2016). All these variables are
117 contained in the electronic prescription, which includes all information relating to drug
118 prescriptions for each patient, along with the age and gender of the patient.

119 Our secondary variables were chosen with the aim of using them to explain the
120 nonadherence. Other studies on adherence to PPIs have shown that sociodemographic factors
121 may influence the correct taking of medication. In addition, we studied NGRP of PPIs, because
122 the presence of gastric symptoms (main recommendation of the guidelines) (Robinson & Horn,
123 2003; Domingues & Moraes-Filho, 2014; Administración de la Comunidad Autónoma del País
124 Vasco, 2016) is an important factor associated with adherence (Dal-Paz et al., 2012; Lanás et al.,
125 2012). Studies on other drugs have determined that the more prescriptions a patient has, the
126 greater likelihood of treatment nonadherence (Perseguer-Torregrosa et al., 2014). The variable

127 'prescription of antidepressants' was included in the study because there was a suspicion that a
128 depressed patient could have greater forgetfulness when taking the medication prescribed by his
129 or her physician. Finally, since most prescriptions contained the active ingredient omeprazole,
130 we wanted to determine whether its use was associated with a lower nonadherence.

131 *Sample size calculation*

132 As the objective of our work was to construct a predictive model (a logistic regression model),
133 the sample size had to be based on the events-per-variable ratio. This ratio had to be greater than
134 10. In our study we had 99 events (patients with nonadherence), therefore with this sample size
135 we could construct a predictive model with 9 explanatory variables (Palazón-Bru et al., 2017).

136 *Statistical methods*

137 The qualitative variables were described by calculating absolute and relative frequencies
138 (percentages), while quantitative variables were described by calculating the median and
139 interquartile range. Since data from three pharmacies in different locations were used, the
140 homogeneity of the same was verified beforehand through tests based on the χ^2 (Pearson or
141 Fisher) and the median tests. After verifying the homogeneity, all data were analyzed together.

142 A binary logistic regression model was constructed in which the dependent variable was
143 therapeutic nonadherence to PPIs and the independent variables were our secondary variables
144 (gender, age, antidepressants, omeprazole, NGRP of PPIs, and the total number of drugs).
145 Through this model, the adjusted relative risks (RR) were obtained. The goodness-of-fit of our
146 model was performed using the likelihood ratio test, Hosmer-Lemeshow test and Nagelkerke's
147 R^2 . The model was adapted to a points system through the methodology of the Framingham
148 study (Sullivan, Massaro & D'Agostino, 2004), which weights coefficients determining an
149 associated score for each variable and thus can be used in routine clinical practice. This

150 methodology has been applied to various areas of knowledge in the field of medicine (Artigao-
151 Ródenas et al., 2015; Azrak et al., 2015; Gutiérrez-Gómez et al., 2015; López-Bru et al., 2015;
152 Palazón-Bru et al., 2015; Ramírez-Prado et al., 2015a). After calculating the score associated
153 with each patient, the ROC curve was calculated and the cut-off point was established as the one
154 that minimized the square root of $(1-\text{Sensitivity})^2 + (1-\text{Specificity})^2$ (Hanley & McNeil, 1982).
155 After obtaining this point, sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive values
156 (NPV) and positive (PLR) and negative likelihood ratios (NLR) were calculated.

157 To perform internal validation of the points system, 1000 bootstrap samples from the
158 original sample were taken (random samples with replacement of the same number of elements
159 as the original sample) (Steyerberg et al., 2001) and in each of them sensitivity, specificity and
160 AUC were calculated. Thus we obtained a distribution for the three parameters, which was
161 represented through histograms.

162 The type I error was set at 5% for all calculations and for each relevant parameter its
163 associated confidence interval (CI) was calculated. All calculations were implemented with
164 IBM SPSS Statistics 19 R 2.13.2.

165 *Ethical issues*

166 The study was approved by the Ethics Committee of the Department of Health of Elda and both
167 data collection and analysis were conducted anonymously and encrypted. All patients gave their
168 consent to participate in the study orally.

169 *Mobile Application*

170 The points system has been integrated into an application for mobile phones with the Android
171 operating system. Download from the store (Google Play) is free. The name of this application is
172 Nonadherence to PPIs.

173

174 RESULTS

175 A total of 302 patients were invited to participate during the study period. No patient refused to
176 participate or was lost to follow-up. Our number of recruited patients was higher than the sample
177 size calculated a priori. Of all the patients analyzed, 99 showed nonadherence to PPIs (32.8%,
178 95% CI: 27.5-38.1%). The descriptive characteristics of the sample (Table 1) showed a
179 proportion of men close to half (45.7%), 36.1% had prescriptions for antidepressants, 63.6% of
180 the prescriptions were inappropriate, the median age was 70 years and the median number of
181 drugs prescribed was five. There were no differences between the three pharmacies analyzed in
182 any of the variables, with p-values ranging between 0.153 and 0.972 (Table 1).

183 Table 2 shows the estimated RR through the multivariate model, which had a very
184 satisfactory goodness-of-fit in all the tests used (likelihood ratio test, $p < 0.001$; Hosmer-
185 Lemeshow test, $p = 0.181$; Nagelkerke's R^2 , 0.483). After adapting to a points system (Fig. 2),
186 three variables remained in the system (total number of drugs, NGRP of PPIs, and
187 antidepressants). Applying the scores in our patients gave an AUC near 90% (Fig. 3) and the
188 optimal point had a value of four, that is, if the patient had a total score greater than or equal to 4
189 points, the test was considered to be positive. The test parameters were: sensitivity, 0.80 (95%
190 CI: 0.70-0.87); specificity 0.82, (95% CI: 0.76-0.87); PPV, 0.69 (95% CI: 0.59-0.77); NPV, 0.89
191 (95% CI: 0.84-0.93); PLR, 4.50 (95% CI: 3.29-6.15); and NLR, 0.25 (95% CI: 0.17-0.37).

192 Bootstrap validation (Fig. 4) gave very similar parameters in the means, and the
193 distribution of values showed very high values, as the AUC was almost always greater than 0.80,
194 and the sensitivity and specificity above 0.75.

195

196 DISCUSSION

197 *Summary*

198 This study constructed and internally validated a points system to predict therapeutic
199 nonadherence to PPIs. This system showed a very satisfactory goodness-of-fit both in the
200 construction and validation. In addition, to facilitate its use by health professionals, this system
201 has been implemented in a mobile application for the Android operating system.

202 *Strengths and limitations of the study*

203 The main strength of our work is the clinical idea developed as, in an innovative way, we
204 constructed and internally validated a prediction model to attempt to reduce nonadherence to
205 PPIs and consequently the risk of gastrointestinal problems (Jonasson et al., 2013; Domingues &
206 Moraes-Filho, 2014). Second, we corroborated the validation with 1000 samples and in all of
207 them we obtained very high sensitivity, specificity and AUC values, giving greater validity to
208 our results. Finally, using a mobile phone application in the world of technology could help
209 implement our prediction model in clinical practice, because in just a few seconds the doctor can
210 know if the patient is at risk of nonadherence to PPI medication.

211 With regard to selection bias, all patients during a specified period of time were included
212 and there were no differences in the three pharmacies analyzed. Information bias was minimized,
213 as our source of information (electronic prescriptions) collects all information used in our study
214 accurately and nonadherence was assessed with a direct method (Perseguer-Torregrosa et al.,
215 2014). Confounding bias was minimized through the use of a multivariate logistic regression
216 model. Also, nonsignificant variables remained in the points system. We must keep in mind that
217 we were assessing the comprehensiveness of the model when making the prediction and not each
218 variable separately (Ramírez-Prado et al., 2015b; Palazón-Bru et al., 2016; Piqueras-Rodríguez

219 et al., 2016). On the other hand, variables that others have shown to be associated with poorer
220 PPI adherence were not included (Dal-Paz et al., 2012; Lanas et al., 2012). However, without the
221 use of these factors we obtained a very satisfactory discriminating capacity (AUC=0.87). For
222 example, if we had included the length of time of prescribed treatment it is likely that our AUC
223 would have improved. Nonetheless, a value close to 90% is an indicator of high discrimination
224 between the nonadherent and the adherent patient. Finally, as a methodological limitation, using
225 a mobile application may have the disadvantage that some people may not be familiar with new
226 technologies. However, these people could still apply the scoring system manually.

227 *Comparison with the existing literature*

228 If we compare our points system with the direct and indirect methods for evaluating therapeutic
229 nonadherence, we see that our system contains only objective variables, assessment is made in a
230 matter of seconds (mobile application) and the estimation error is low. Direct methods (pill count
231 and days covered) are complex to carry out owing to the need to verify whether the patient is
232 taking the medication by checking the PPI container, which presents serious difficulties in
233 routine clinical practice, since we cannot have the patient come in for an appointment only to see
234 if he or she is taking the prescribed medication. On the other hand, the indirect methods require a
235 good doctor-patient relationship and they are not as accurate as direct methods (Perseguer-
236 Torregrosa et al., 2014). In other words, we have created an indirect method to assess
237 nonadherence based on completely objective variables and that does not require a close doctor-
238 patient relationship, because simply by looking at the prescription made by the doctor, we will be
239 able to apply the prediction model.

240 Regarding the prevalence of nonadherence and its associated factors, our results were
241 consistent with those found by others (Dal-Paz et al., 2012; Lanas et al., 2012; Hedberg et al.,

242 2013; Jonasson et al., 2013; Domingues & Moraes-Filho, 2014; Henriksson, From & Stratelis,
243 2014), with the exception of antidepressant treatment, which was not assessed by others. We
244 believe that this could be because a depressed person forgets to take medication. However, as
245 other authors have suggested (Martínez-St John et al., 2015; Rico-Ferreira et al., 2015), this
246 hypothesis should be analyzed through a qualitative study with this type of patient to determine
247 the causes of PPI nonadherence.

248 *Implications to research and practice*

249 External validation in other geographical areas in which the discriminatory capacity of the
250 constructed test (AUC) is determined, as well as the sensitivity and specificity, is proposed. If the
251 results obtained are similar to those of our study, we will have a screening test to detect which
252 patient is not adhering to the PPI treatment and empathetically try to explain the consequences of
253 nonadherence (Dal-Paz et al., 2012; Jonasson et al., 2013; Domingues & Moraes-Filho, 2014).
254 Finally, it would be interesting to replicate this study with a longer follow-up time.

255 As the screening test contains objective parameters that can be obtained through the
256 electronic prescription it is possible to determine at the pharmacy which patients are most at risk
257 of PPI nonadherence and thus improve the relationship between the pharmacies and doctors, all
258 to the benefit of the patient.

259

260 CONCLUSIONS

261 A points system to predict nonadherence to PPIs has been constructed and internally validated.
262 The system has been implemented in an application for Android. External validation of our
263 prediction model in other geographical areas is planned. If similar results are obtained, we will

264 have a screening tool to detect nonadherence and thus reduce possible gastrointestinal
265 complications.

266

267 ACKNOWLEDGMENTS

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



270 REFERENCES

- 271 Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco (Departamento de Salud). 2016.
- 272 *Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso*. Donostia-San Sebastián, Spain:
273 Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.
- 274
- 275 Artigao-Ródenas LM, Carbayo-Herencia JA, Palazón-Bru A, Divisón-Garrote JA, Sanchis-
276 Domènech C, Vigo-Aguiar I, Gil-Guillén VF. 2015. Construction and Validation of a 14-Year
277 Cardiovascular Risk Score for Use in the General Population: The Puras-GEVA Chart. *Medicine*
278 *(Baltimore)* 94: e1980.
- 279
- 280 Azrak C, Palazón-Bru A, Baeza-Díaz MV, Folgado-De la Rosa DM, Hernández-Martínez C,
281 Martínez-Toldos JJ, Gil-Guillén VF. 2015. A predictive screening tool to detect diabetic
282 retinopathy or macular edema in primary health care: construction, validation and
283 implementation on a mobile application. *PeerJ* 3: e1404.
- 284
- 285 Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EM. 2012.
286 Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in
287 gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus* 25: 107-113.
- 288
- 289 Domingues G, Moraes-Filho JP. 2014. Noncompliance is an impact factor in the treatment of
290 gastroesophageal reflux disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 8:761-765.
- 291

292 Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. 2005. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in
293 gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22:
294 79-94. Review.

295

296 Foro de Atención Farmacéutica. 2008. *Documento de Consenso*. Madrid, Spain: Consejo
297 General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

298

299 Gutiérrez-Gómez T, Cortés E, Palazón-Bru A, Peñarrieta-de Córdova I, Gil-Guillén VF, Ferrer-
300 Diego RM. 2015. Six simple questions to detect malnutrition or malnutrition risk in elderly
301 women. *PeerJ* 3: e1316.

302

303 Hanley JA, McNeil BJ. 1982. The meaning and use of the area under a receiver operating
304 characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36.

305

306 Hedberg J, Sundström J, Thuresson M, Aarskog P, Oldgren J, Bodegard J. 2013. Low-dose
307 acetylsalicylic acid and gastrointestinal ulcers or bleeding--a cohort study of the effects of proton
308 pump inhibitor use patterns. *Journal of Internal Medicine* 274: 371-380.

309

310 Henriksson K, From J, Stratelis G. 2014. Patient-reported adherence to coprescribed proton
311 pump inhibitor gastroprotection in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis
312 patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Patient Preference and Adherence* 8: 1611-
313 1617.

314

- 315 Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. 1999. Factors influencing compliance in long-term proton
316 pump inhibitor therapy in general practice. *British Journal of General Practice* 49: 463-464.
317
- 318 Jonasson C, Hatlebakk JG, Lundell L, Kouri JP, Andersen M, Granath F. 2013. Association
319 between adherence to concomitant proton pump inhibitor therapy in current NSAID users and
320 upper gastrointestinal complications. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 25:
321 531-538.
322
- 323 Lanas A, Polo-Tomás M, Roncales P, Gonzalez MA, Zapardiel J. 2012. Prescription of and
324 adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk
325 gastrointestinal patients. *American Journal of Gastroenterology* 107: 707-714.
326
- 327 López-Bru D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Gil-Guillén VF. 2015. Scoring System
328 for Mortality in Patients Diagnosed with and Treated Surgically for Differentiated Thyroid
329 Carcinoma with a 20-Year Follow-Up. *PLoS One* 10: e0128620.
330
- 331 Martínez-St John DR, Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Sepehri A, Navarro-Cremades F,
332 Ramírez-Prado D, Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Cortés E, Rizo-Baeza MM. 2015.
333 Diagnostic inertia in obesity and the impact on cardiovascular risk in primary care: a cross-
334 sectional study. *British Journal of General Practice* 65: e454-459.
335
- 336 Palazón-Bru A, Martínez-Orozco MJ, Perseguer-Torregrosa Z, Sepehri A, Folgado-de la Rosa
337 DM, Orozco-Beltran D, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén VF. 2015. Construction and

338 validation of a model to predict nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet therapy to
339 hypertensive patients. *Current Medical Research and Opinion* 31: 883-889.

340

341 Palazón-Bru A, Carbayo-Herencia JA, Vigo MI, Gil-Guillén VF. 2016. A method to construct a
342 points system to predict cardiovascular disease considering repeated measures of risk factors.

343 *PeerJ* 4: e1673.

344

345 Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Cortés-Castell E, López-Cascales MT, Gil-Guillén VF.
346 2017. Sample size calculation to externally validate scoring systems based on logistic regression
347 models. *PLoS One* 12: e0176726.

348

349 Perseguer-Torregrosa Z, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Pita-Fernandez S, Carratalá-
350 Munuera C, Pallares-Carratalá V, Lopez-Pineda A. 2014. Magnitude of pharmacological
351 nonadherence in hypertensive patients taking antihypertensive medication from a community
352 pharmacy in Spain. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 20: 1217-1225.

353

354 Piqueras-Rodríguez F, Palazón-Bru A, Martínez-St John DR, Folgado-de la Rosa DM, Gil-
355 Guillén VF. 2016. A Tool to Quickly Detect Short Hamstring Syndrome in Boys who Play
356 Soccer. *International Journal of Sports Medicine* 37: 1-5.

357

358 Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ,
359 Martínez-Díaz AM, Martínez-St John DR, Gil-Guillén VF. 2015. A four-year cardiovascular risk
360 score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ* 3: e984.

361

362 Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ,
363 Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. 2015. Predictive models for all-cause and cardiovascular
364 mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *International Journal of Clinical Practice*
365 69: 474-484.

366

367 Rico-Ferreira P, Palazón-Bru A, Calvo-Pérez M, Gil-Guillén VF. 2015. Nonadherence to
368 guidelines for prescribing antibiotic therapy to patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis: a
369 cross-sectional study. *Current Medical Research and Opinion* 31: 1319-1322.

370

371 Robinson M, Horn J. 2003. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising
372 physician needs to know. *Drugs* 63: 2739-2754.

373

374 Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. 2001.
375 Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression
376 analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 54: 774-781.

377

378 Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dieleman JP, Walton S, Goldstein JL. 2003.
379 Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal
380 anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18: 1137-1147.

381

382 Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. 2004. Presentation of multivariate data for clinical
383 use: The Framingham Study risk score functions. *Statistics and Medicine* 23: 1631-1660.
384 Review.
385
386 van Soest EM, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Verhamme KM, Siersema PD, Kuipers EJ.
387 2007. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers
388 and haemorrhage. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26: 265-275.



Figure 1

Phases of our study design.



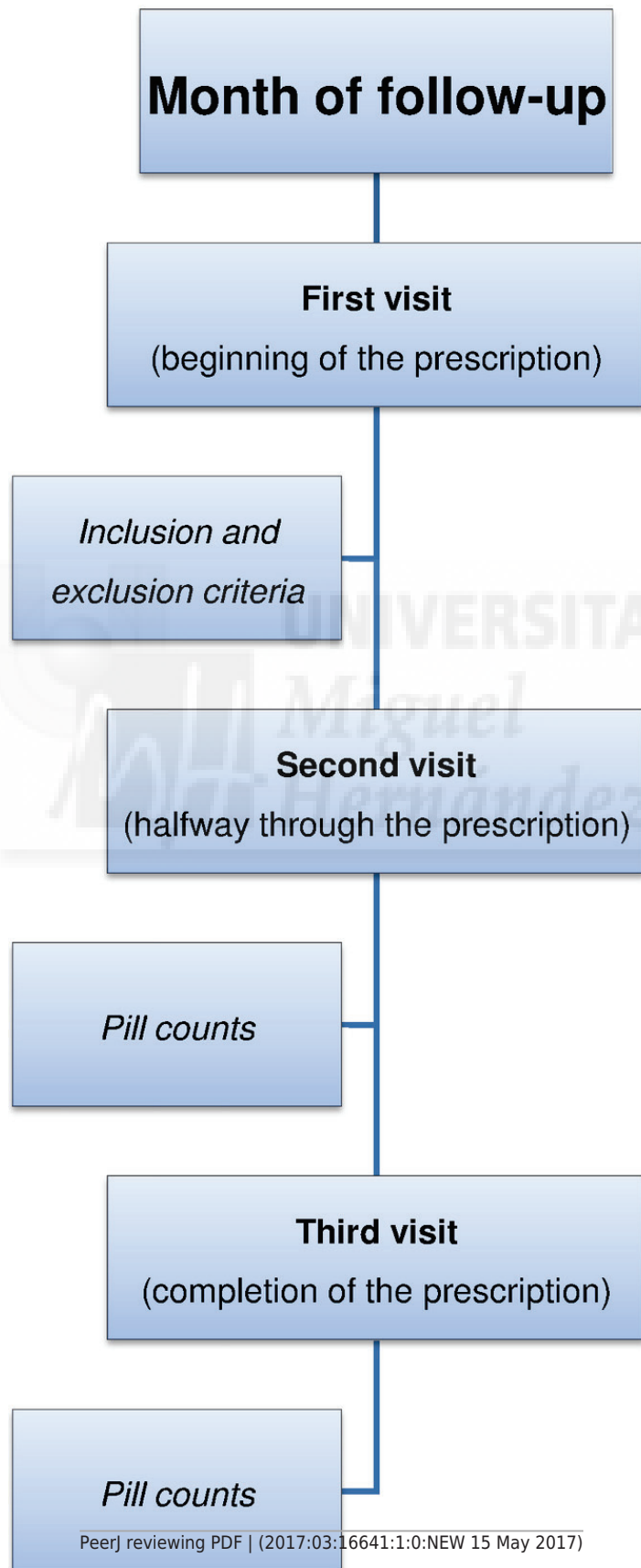


Figure 2

Scoring system to predict nonadherence to proton pump inhibitors.

Abbreviations: PPI, proton pump inhibitors; NGRP, non-guideline-recommended prescription. Guideline-recommended-prescription of PPI: prevention of upper gastrointestinal disorders in high-risk patients (Robinson & Horn, 2003; Domingues & Moraes-Filho, 2014; Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco, 2016).

Total number of drugs		Score	NGRP of PPI		Score
1		0	Yes		1
2-3		1	No		0
4-5		2			
6-7		3	Antidepressants		Score
8-9		4	Yes		3
≥10		5	No		0

Total score	Outcome
≥4	Positive
<4	Negative

Figure 3

Area under the ROC curve for the scoring system to predict nonadherence to proton pump inhibitors.

Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval.

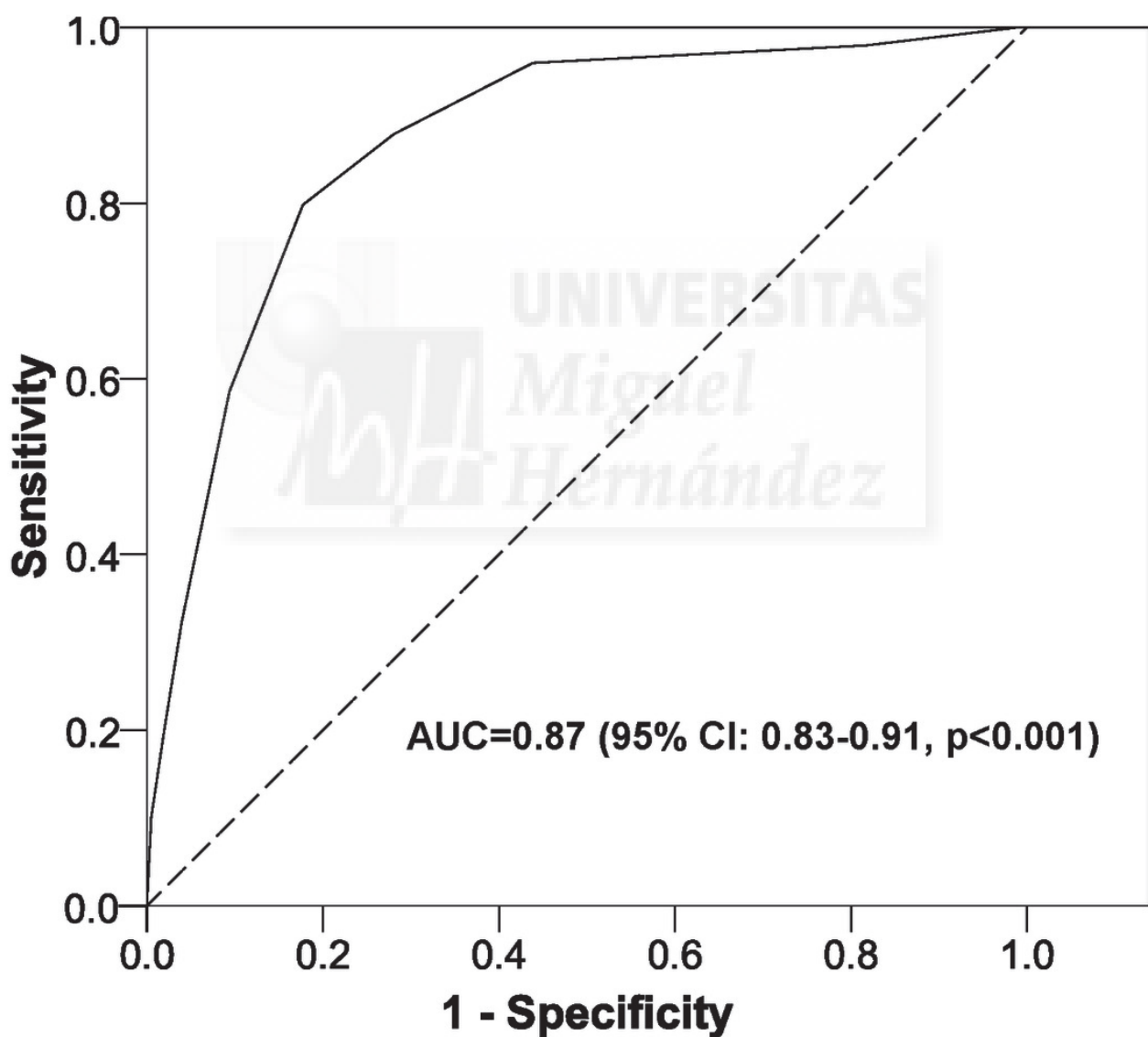


Figure 4

Internal validation of the scoring system to predict nonadherence to proton pump inhibitors.

A, area under the ROC curve; B, sensitivity; C, specificity. Abbreviations: AUC, area under the ROC curve.



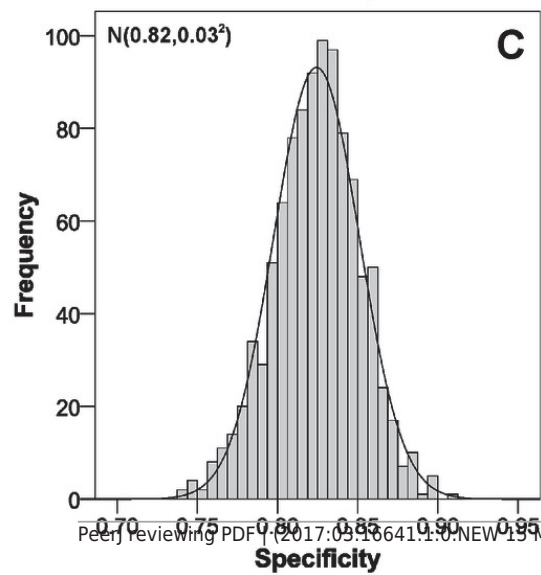
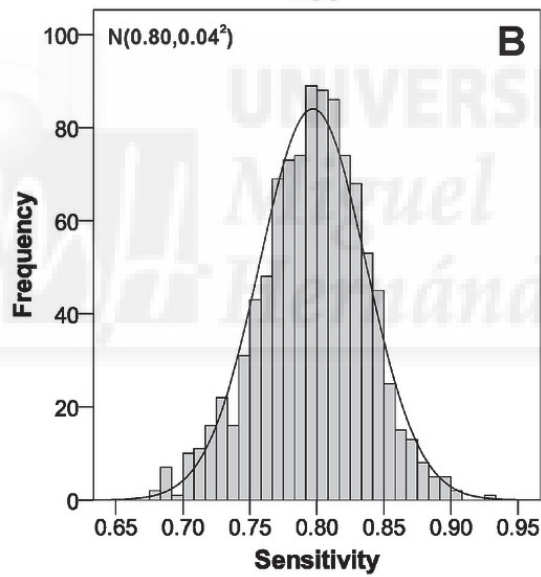
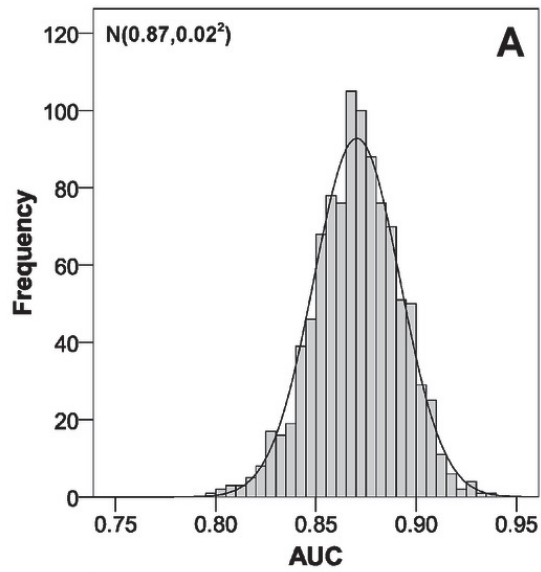


Table 1 (on next page)

Descriptive analysis of the patients between the three participant pharmacies (Elda, Santa Pola and San Vicente del Raspeig).

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 (Robinson & Horn, 2003; Domingues & Moraes-Filho, 2014; Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco, 2016).



Variable	Total n=302 n(%) / median(IQR)	Pharmacy 1 n=183 n(%) / median(IQR)	Pharmacy 2 n=74 n(%) / median(IQR)	Pharmacy 3 n=45 n(%) / median(IQR)	P- value
Nonadherence to PPI	99(32.8)	59(32.2)	28(37.8)	12(26.7)	0.439
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
Omeprazole	234(77.5)	144(78.7)	60(81.1)	30(66.7)	0.156
NGRP of PPI	192(63.6)	116(63.4)	48(64.9)	28(62.2)	0.955
Age (years)	70(20)	70(20)	67(21)	72(16)	0.700
Total number of drugs	5(4)	5(4)	6(4)	4(3)	0.153

Table 2(on next page)

Multivariate analysis of nonadherence to proton pump inhibitor drugs.

Abbreviations: Adj. RR, adjusted relative risk; CI, confidence interval; NGRP, non-guideline-recommended prescription; PPI, proton pump inhibitors. Guideline-recommended prescription of PPI: prevention of upper gastrointestinal disorders in high-risk patients (Robinson & Horn, 2003; Domingues & Moraes-Filho, 2014; Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco, 2016). Goodness-of-fit of the model: $X^2=128.7$, $p<0.001$, Hosmer-Lemeshow $X^2=7.6$, $p=0.181$ Nagelkerke's $R^2=0.483$.



Variable	Adj. RR (95% CI)	p-value
Male gender	1.29(0.66-2.55)	0.456
Antidepressants	11.91(6.01-23.58)	<0.001
Omeprazole	0.87(0.38-1.96)	0.735
NGRP of PPI	1.75(0.83-3.68)	0.138
Age (years)	1.00(0.97-1.03)	0.869
Total number of drugs	1.49(1.28-1.74)	<0.001

1



