



ORIGINAL

Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria



M.J. Hernández-Arroyo^{a,*}, A. Díaz-Madero^a, E. Enríquez-Gutiérrez^b,
M.C. Teijeiro-Bermejo^c, E. Sáez-Rodríguez^c y M.R. Gutiérrez-Martín^c

^a Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Gerencia de Asistencia Sanitaria de Zamora, Zamora, España

^b Centro de Salud Parada del Molino, Zamora, España

^c Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Gerencia de Asistencia Sanitaria de Zamora, Zamora, España

Recibido el 12 de junio de 2017; aceptado el 16 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 15 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Atención Primaria;
Formación médica
continua;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Patrones de
prescripción;
Prescripción
inadecuada

Resumen

Objetivo: El incremento en el consumo de antiulcerosos se acompaña de una elevada tasa de utilización incorrecta. Los objetivos del estudio fueron analizar la adecuación de la prescripción crónica de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en un centro de salud, así como la eficacia de una intervención de mejora.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia que incluyó a pacientes de un centro de salud en tratamiento con IBP durante, al menos, 3 meses consecutivos (de noviembre de 2016 a enero de 2017). Se analizó la indicación, posología y duración de tratamiento del IBP, interacciones farmacológicas y posibles riesgos que pudieran relacionarse con el uso continuado de IBP. Se realizó una intervención para optimizar la prescripción racional y eficiente de estos fármacos.

Resultados: Se incluyó a 703 pacientes, lo que supone el 5,4% sobre el total de los pacientes mayores de edad adscritos al centro. De ellos, 436 (62,0%) no presentaban criterios de adecuación; el 52,5% eran mujeres, el 70,0% mayores de 65 años y llevaban una media de $2,7 \pm 1,9$ años en tratamiento. El 48,1% presentaban interacciones y el 29,0%, algún factor de riesgo. Tras la intervención se corrigió la prescripción inadecuada a 112 pacientes (25,7%), que se redujo al 46,1% ($p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: farmac.gapza@saludcastillayleon.es (M.J. Hernández-Arroyo).

Conclusiones: Existe una elevada prevalencia de prescripción e inadecuación de IBP a largo plazo, por lo que resulta necesario mejorar la formación de los profesionales para potenciar su uso racional y reducir los riesgos. La puesta en marcha de un programa de intervención ha permitido revisar y optimizar los tratamientos.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Primary Care;
Continuing medical
education;
Proton pump
inhibitors;
Prescribing patterns;
Inappropriate
prescribing

Analysis of the use of proton pump inhibitors in primary health care

Abstract

Objective: The increase in the consumption of anti-ulcer drugs is accompanied by a high rate of incorrect use. The objectives of this study were to analyse the adequacy of repeat prescriptions of proton pump inhibitors (PPIs) in a Medical Centre, and to evaluate the efficacy of an improvement intervention.

Material and method: A cross-sectional, descriptive and observational study of prevalence was conducted on patients in a medical centre under treatment with PPIs for at least 3 consecutive months (November 2016-January 2017). An analysis was performed that included the indication, dosage and time of treatment with PPIs, drug interactions, and possible risks that could be related with their use. An intervention was carried out to optimise rational and efficient prescribing of these medicines.

Results: A total of 703 patients were included in the study, which is 5.4% of the total adult patients that are assigned to the centre. Adequacy criteria were not met by 436 (62.0%). Of these, 52.5% were women, 70.0% were over 65 years old, and had been on treatment for a mean of 2.7 ± 1.9 years. Interactions were observed in 48.1%, and 29.0% had some risk factors. After the intervention, the inadequate prescribing was corrected in 112 (25.7%) patients, which was a reduction of 46.1% ($P < .001$).

Conclusions: There is a high prevalence of prescription and inadequacy of PPIs in the long term. This suggests that it is necessary to improve training of professionals to strengthen rational use and to reduce risks. The launch of an intervention programme has led to the revision and optimisation of treatments.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El consumo de fármacos antiulcerosos en nuestro país se ha incrementado exponencialmente en los últimos años, en los que ha pasado de 33,3 en el año 2000 a 136,8 DHD en 2012¹. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido, fundamentalmente, los responsables de este crecimiento, con una prescripción un 70% por encima de la media europea².

Entre las causas que podrían explicar el elevado uso de IBP cabe destacar el favorable perfil «a priori» de eficacia y seguridad, la falsa creencia de inocuidad, el envejecimiento de la población, la automedicación, el elevado consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el tratamiento empírico de afecciones gástricas menores o la falta de revisión periódica de los tratamientos.

Este incremento en la prescripción se acompaña de una elevada tasa de utilización incorrecta de estos fármacos, según los criterios de indicación establecidos por las agencias reguladoras y las guías de práctica clínica. A lo anterior hay que añadir un elevado gasto farmacéutico, que ha justificado la elaboración de numerosos estudios³⁻⁶ y la monitorización de indicadores de calidad de prescripción

dirigidos a optimizar la utilización racional de estos medicamentos.

Es importante tener en cuenta que los IBP pueden plantear problemas de seguridad, sobre todo en tratamientos prolongados y, aunque son poco frecuentes, pueden ser potencialmente graves. Entre ellos destacan la neumonía adquirida en la comunidad⁷, el riesgo de fracturas óseas⁸, la infección por *Clostridium difficile*⁹, la hipomagnesemia¹⁰ o el daño renal¹¹. Es importante tenerlos en cuenta, especialmente, en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo intrínsecos para desarrollar los efectos adversos mencionados. Además, son numerosas las interacciones con fármacos cuya absorción es dependiente del pH gástrico o que sufren metabolismo hepático.

La frecuente utilización de los IBP sin criterios de adecuación durante largos periodos de tiempo, la elevada prescripción en pacientes de edad avanzada, pluripatológicos y polimedcados, la creciente evidencia sobre posibles efectos adversos a largo plazo y el elevado gasto que suponen al Sistema Nacional de Salud (SNS) justifican la necesidad de realizar estudios de prescripción-adequación

que permitan desarrollar estrategias para optimizar los tratamientos y mejorar la seguridad de los pacientes.

El objetivo principal del estudio fue analizar la adecuación en la prescripción de IBP a largo plazo en un centro de Atención Primaria. Los objetivos secundarios fueron conocer la eficacia de una intervención de mejora y el posible riesgo para el paciente con relación a efectos adversos, interacciones o contraindicaciones.

Material y métodos

Estudio observacional transversal de prescripción-indicación, que incluyó a pacientes mayores de 18 años adscritos a un centro de salud urbano, a los que se les dispensó, con receta del SNS, algún IBP durante 3 meses consecutivos (de noviembre de 2015 a enero de 2016). Los datos fueron obtenidos del sistema de información de consumo farmacéutico de la comunidad autónoma.

Para evaluar la idoneidad de la prescripción y las posibles interacciones, se revisó la historia clínica informatizada en cada paciente. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, fármaco IBP, posología, indicación, duración del tratamiento y medicación concomitante. También se analizaron, en los pacientes en tratamiento con AINE, posibles factores de riesgo de sangrado que justificaran la utilización del IBP¹²: edad mayor de 65 años, antecedentes de úlcera péptica, complicaciones gastrointestinales serias, tratamiento concomitante con corticoides, anticoagulantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes, utilización de dosis elevadas de AINE durante periodos prolongados de tiempo o comorbilidad grave (enfermedad cardiovascular, renal, hepática, diabetes o hipertensión).

Para evaluar los riesgos, se analizó si el paciente había presentado algún problema de salud que pudiera relacionarse con el uso de IBP, o bien, que pudiera desencadenarse o agravarse por su administración, como riesgo de fractura ósea¹³, infección por *Clostridium difficile*¹⁴, neumonía adquirida en la comunidad⁷, enfermedad renal¹¹, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) e infarto agudo de miocardio¹⁵, lupus eritematoso cutáneo subagudo¹⁶ o demencia¹⁷. También se analizó si existía alguna contraindicación para su uso (hipersensibilidad conocida al principio activo o tratamiento concomitante con nelfinavir).

Además, se analizaron posibles interacciones farmacológicas por disminución de la absorción de sales de hierro, calcio, vitamina B₁₂, levotiroxina y digoxina, o por modificación del metabolismo hepático de benzodiazepinas, antagonistas de vitamina K, clopidogrel, fenitoína y cilostazol. También se valoró la interacción con tacrólimus, cuyo mecanismo es desconocido, y con bisfosfonatos, por disminución de su efecto terapéutico. Para la búsqueda de interacciones, se utilizaron las fichas técnicas y Lexicomp®.

Finalmente, se consideró que la prescripción era adecuada cuando cumplía los criterios de indicación, posología y duración de tratamiento autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)¹² y por la guía terapéutica de la comunidad autónoma¹⁸ (tabla 1), y no existía contraindicación para el uso del IBP.

En septiembre de 2016 se impartió, en el centro de salud al que pertenecía la muestra, una sesión clínica en la que se hicieron recomendaciones para la prescripción racional

de los IBP, la optimización de los tratamientos y la selección más eficiente (omeprazol). Además, se mostraron los resultados del estudio y se entregó a cada médico la lista de los pacientes de su cupo en los que se había detectado inadecuación, con el fin de que realizara una revisión de los tratamientos.

Posteriormente, se analizó si en los meses postintervención (de diciembre de 2016 a enero de 2017) se había reducido el porcentaje de inadecuación en la muestra.

Con relación al análisis estadístico, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas como media \pm desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95%. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para estudiar la relación entre variables cuantitativas, el test chi-cuadrado de Pearson para estudiar la relación entre variables categóricas y el test de McNemar para comparar proporciones en datos pareados. Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS (versión 23.0.0.0)¹⁹.

Resultados

Se incluyeron 703 pacientes en tratamiento prolongado con IBP, lo que supone el 5,4% del total de los pacientes mayores de 18 años del centro de salud. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 2.

Inadecuación del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones

Un total de 436 pacientes (62,0%) tenían prescripciones de IBP que no cumplían criterios de adecuación. De ellos, 229 (52,5%) eran mujeres, 305 (70,0%) mayores de 65 años, 298 (68,3%) tenían prescritos más de 5 fármacos y 323 (74,1%) llevaban más de un año en tratamiento, con $2,7 \pm 1,9$ años de duración media. Omeprazol fue el más utilizado ($n = 281$; 64,4%), seguido de esomeprazol ($n = 84$; 19,3%).

Las causas de inadecuación detectadas fueron: 394 (90,4%) prescripciones no tenían indicación de tratamiento y, en los casos en que sí estaba indicado, en 40 (9,2%) la posología no era correcta y 2 (0,5%) excedían la duración de tratamiento recomendada. No se observaron contraindicaciones.

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en la adecuación en cuanto al género, edad (<65 vs. ≥ 65 años), tiempo en tratamiento (≤ 1 vs. >1 año) y número de fármacos por paciente (≤ 5 vs. >5).

Se identificaron 309 pacientes (44,0%) en los que el tratamiento estaba justificado. La causa más frecuente fue la prevención de gastropatía inducida por AINE en pacientes de riesgo ($n = 255$; 82,5%), seguida del control a largo plazo de la ERGE ($n = 70$; 22,7%), casos en los que esomeprazol fue el más utilizado (40,0%).

Análisis de riesgos asociados al uso de inhibidores de la bomba de protones

Del total, 204 pacientes (29,0%) tenían registrado al menos un factor de riesgo en su historia clínica, con un total de 244 detectados: 92 (13,1%) presentaban antecedentes de

Tabla 1 Indicaciones y posologías autorizadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para los IBP

	Duración de tratamiento	Posología en mg				
		Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento de la esofagitis por reflujo	4-8 semanas	20-40/24 h	30/24 h	40/24 h	20/24 h	40/24 h
Control a largo plazo de la ERGE para prevenir recidivas	No definida	10-40 /24 h	15-30/24 h	20-40/24 h	10-20/24 h	20/24 h
Eradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ^a	10-14 días	20/12 h	30/12h	40/12 h	20/12 h	20/12 h
Síndrome de Zollinger Ellison	Según clínica	60-120/24 h	60-180/24 h	80-160/24 h	60-120/24 h	40/12 h hasta 160/24 h
Tratamiento del úlcus gástrico	4-8 semanas	20/24 h	30/24 h	40/24 h	20/24 h	No autorizado
Tratamiento del úlcus duodenal ^b	2-4 semanas	20/24 h	30/24 h	40/24 h	20/24 h	No autorizado
Prevención de gastropatía inducida por AINE con alto riesgo de sangrado	Según duración de tratamiento del AINE	20/24 h	15-30/24 h	20/24 h	No autorizado	20/24 h

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

^a La duración de tratamiento recogida en las fichas técnicas es de 7 días, sin embargo, las recomendaciones actuales del tratamiento de erradicación de *H. pylori* contemplan pautas de 10-14 días³⁰.

^b En caso de úlcus duodenal inducido por AINE, la duración de tratamiento se amplía a 4-8 semanas. En esta indicación, todos los IBP están autorizados.

Tabla 2 Características de la muestra de pacientes

Características	N (%)	Media	DE (IC del 95%)
Relacionadas con el paciente			
<i>Edad (años)</i>	-	70,3	13,4 (69,3-71,3)
<65 años	221 (31,4)	-	-
≥65 años	482 (68,6)	-	-
<i>Mujeres</i>	382 (54,3)	-	-
<i>Medicamentos/paciente</i>	-	7,5	3,6 (7,2-7,8)
Relacionadas con la prescripción			
<i>Principio activo</i>			
Omeprazol	441 (62,7)		
Esomeprazol	124 (17,6)		
Pantoprazol	77 (11,0)		
Lansoprazol	56 (8,0)		
Rabeprazol	5 (0,7)		
<i>Tiempo en tratamiento (años)</i>		2,8	1,9 (1,7-2,0)
<3 años	387 (55,0)		
≥3 años	316 (45,0)		

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; N: frecuencia.

fractura y 51 (7,3%) recibían tratamiento concomitante con bisfosfonatos. Por otro lado, 47 (6,7%) pacientes tenían alte-

Tabla 3 Interacciones farmacológicas de los IBP

Fármaco	Pacientes N (%)
<i>Relacionadas con el metabolismo hepático</i>	
Benzodiazepinas ^a	147 (20,9)
Antagonistas de la vitamina K	64 (9,1)
Clopidogrel ^b	25 (3,8)
Cilostazol	5 (0,7)
<i>Relacionadas con la absorción gástrica</i>	
Calcio	72 (10,2)
Sales de hierro	68 (9,7)
Levotiroxina	54 (7,7)
Digoxina	14 (2,0)
Vitamina B ₁₂	13 (1,8)
<i>Otras</i>	
Bisfosfonatos	24 (3,4)
Tacrolimus	7 (1,0)

Nota: Un mismo paciente puede presentar varias interacciones.

^a Excepto lorazepam y oxazepam.

^b Excepto si el IBP prescrito fue pantoprazol.

rada la función renal, 24 (3,4%) presentaban diagnóstico de demencia, 23 (3,3%) algún episodio de neumonía, 4 (0,6%) pacientes con ERGE tenían diagnóstico previo de infarto de miocardio y 3 (0,4%) presentaban antecedentes de lupus eritematoso cutáneo subagudo. En 151 (74,0%) pacientes con factores de riesgo, el tratamiento era inadecuado.

Interacciones farmacológicas

Casi la mitad (n = 338; 48,1%) de los pacientes presentaron algún tipo de interacción, con un total de 493. De ellas, 207 (42,0%) eran evitables con la administración separada del IBP. Las más frecuentes se muestran en la [tabla 3](#).

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre el número de medicamentos por paciente y el número de interacciones farmacológicas.

Postintervención

El análisis realizado en febrero de 2017 reveló que se corrigió la prescripción de IBP en 112 pacientes (25,7%) sin criterios de adecuación. Se retiró a 100 pacientes (89,3%) que no tenían indicación (21 con riesgo de fractura y 11 con enfermedad renal), a 6 (5,4%) con posología incorrecta y a uno (0,9%) por exceder la duración recomendada de tratamiento. Además, en 5 (4,5%) se corrigió la posología, lo que redujo el porcentaje de inadecuación al 46,1% ($p < 0,001$). En la muestra de pacientes comunicados, la prescripción de esomeprazol se redujo un 35,7% ($p < 0,001$).

Discusión

La consideración de los IBP como simples «protectores gástricos» ha disparado su utilización y es frecuente que el tratamiento se prolongue en el tiempo. Ante la creciente preocupación por su elevado consumo y los problemas de seguridad que pueden plantear en tratamientos prolongados, se han desarrollado numerosos estudios que analizan la

prevalencia de uso y la adecuación de los tratamientos^{20,21}. Sin embargo, no es fácil encontrar estudios desarrollados en Atención Primaria y que analicen la adecuación de las prescripciones crónicas²².

En el presente estudio, más de un 5% de los pacientes mayores de edad, adscritos a un centro de salud urbano, recibía tratamiento a largo plazo con IBP; aproximadamente el 70% eran mayores de 65 años y polimedcados.

Los resultados obtenidos por diferentes autores alertan de que las prescripciones de IBP son, con frecuencia, inadecuadas^{21,23}. En España, un estudio similar a este²⁴, reveló que solo el 36,4% de las prescripciones era adecuada; similares resultados han obtenido recientemente Pujal Herranz⁴ en pacientes oncológicos ambulatorios (28,0%) y Villamañán et al.⁶ (36,4%) en pacientes que inician tratamiento al ingreso hospitalario. Fuera de nuestras fronteras, Kelly et al.²⁵ identificaron, en una selección de pacientes hospitalizados, un 26,8% de prescripciones sin una clara indicación, el 68,4% de las cuales superaban las dosis recomendadas. En nuestra muestra, el 62,0% de las prescripciones no cumplía criterios de indicación, posología o duración de tratamiento, sin diferencias en cuanto a edad, género, tiempo en tratamiento o número de fármacos por paciente. A este resultado hay que añadir que estos pacientes llevaban, de media, casi 3 años en tratamiento con IBP.

La principal causa de inadecuación fue la falta de indicación (90,4%). El hecho de que los pacientes incluidos fueran principalmente mayores y polimedcados indica que se pautaron como «gastroprotectores» en pacientes que no recibían fármacos gastrolesivos y no tenían otros factores de riesgo. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de evaluar, antes de iniciar el tratamiento, la existencia de factores de riesgo de sangrado y de revisar periódicamente su continuidad, sobre todo, al alta hospitalaria. La segunda causa identificada fue la posología incorrecta (9,2%): en casi todos los casos, la dosis doblaba la recomendada en profilaxis de gastropatía por AINE. Dado que el criterio de selección excluía a pacientes en tratamiento «agudo» con IBP, no ha sido posible evaluar la prescripción apropiada en úlcus, erradicación de *H. pylori*, síndrome de Zollinger Ellison o en el tratamiento de la ERGE, lo que previsiblemente hubiera incrementado el porcentaje de inadecuación.

En cuanto al tipo de IBP utilizado, omeprazol fue el más prescrito en profilaxis de gastropatía por AINE, pero no en el control a largo plazo de la ERGE, en el que el 40% de los pacientes recibía esomeprazol. Esto contrasta con los resultados de una reciente revisión sistemática²⁶ que concluyó que no hay evidencia que apoye el uso de esomeprazol sobre otros IBP, con importantes diferencias, sin embargo, en cuanto a costes. Tras la intervención, se retiró el esomeprazol a más de una tercera parte de los pacientes comunicados.

Por otro lado, los IBP ajustados a su indicación y duración apropiada son fármacos bien tolerados pero, en tratamientos prolongados, pueden plantear problemas de seguridad potencialmente graves. Numerosos estudios indican que aumentan el riesgo de fractura de cadera, vertebral y de cualquier localización²⁷. En nuestra muestra, 92 pacientes presentaban antecedentes de fractura y 51 recibían tratamiento con bisfosfonatos. Del mismo modo, también se asocian a mayor riesgo de enfermedad renal crónica^{11,28} y

en el estudio fueron utilizados en 47 pacientes con función renal alterada. Además, 24 pacientes estaban diagnosticados de demencia y, aunque todavía no existe una relación clara de causalidad, los IBP se han asociado a un incremento del riesgo^{17,29}.

Casi la mitad de los pacientes presentaron alguna interacción farmacológica, el 42% de ellas serían evitables si se informa al paciente sobre su correcta administración.

Por todo ello, se hicieron recomendaciones a los médicos para mejorar la prescripción racional y se les proporcionó la lista de pacientes en los que se había detectado inadecuación. Tras la intervención, el porcentaje de inadecuación se redujo aproximadamente un 25%.

En cuanto a las limitaciones del estudio, solo se identificaron pacientes a los que se les prescribió en receta del SNS. No se pudo valorar la adecuación en pacientes del ámbito privado, en los que se automedicaron, los que no retiraron sus medicamentos en los meses de estudio, o en los que fue imposible su identificación por usar recetas de médicos de atención especializada o prescripción manual.

Por otro lado, la información se recogió de la revisión de historias clínicas informatizadas, por lo que puede existir algún error en la valoración de la adecuación si los tratamientos no estaban correctamente asignados al problema de salud. Además, hubiera sido interesante considerar cuántos de los pacientes seleccionados habían estado hospitalizados, dado que existe una tendencia a mantener tratamientos que ya no son necesarios al alta, o cuando han desaparecido los factores de riesgo. Por último, en este estudio no se ha tenido en cuenta la infrautilización de IBP en pacientes que lo precisan, lo cual puede ser contemplado también como utilización inadecuada en investigaciones futuras.

Para concluir, existe en la práctica médica una elevada prescripción inadecuada de IBP a largo plazo, que favorece interacciones y potenciales efectos adversos, por lo que resulta necesario mejorar la formación de los profesionales para potenciar el uso racional de estos fármacos y reducir riesgos asociados a tratamientos prolongados. La puesta en marcha de un programa de intervención, encaminado a reducir el uso injustificado de los IBP, ha resultado de gran utilidad para revisar y retirar tratamientos innecesarios y disminuir, de esta manera, la iatrogenia.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

Agradecimientos

A D. Carlos Ochoa Sangrador, de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Complejo Asistencial de Zamora, por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de los datos.

A los médicos del centro de salud Parada del Molino' por colaborar en el estudio y facilitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012; 2014 [consultado 17 Jul 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>.
2. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*. 2012;44:335-47.
3. Cahir C, Fahey T, Tilson L, Teljeur C, Bennett K. Proton pump inhibitors: Potential cost reductions by applying prescribing guidelines. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:408.
4. Pujal Herranz M. Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment? *Farm Hosp*. 2016;40:436-46.
5. Sánchez-Cuén JA, Irineo-Cabrales AB, Bernal-Magaña G, Peraza-Garay FJ. 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.
6. Villamañán E, Ruano M, Lara C, Suárez-de-Parga JM, Armada E, Álvarez-Sala R, 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.
7. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0128004.
8. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
9. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-95.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 27/2011. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP); 2011 [consultado 5 May 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf.
11. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176:238-46.
12. Fichas técnicas de omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultado 5 May 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
13. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: An update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:339-47.
14. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1011-9.
15. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE*. 2015;10:e0124653.

16. Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: Evaluation and management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16:17.
17. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73:410–6.
18. Guía terapéutica Sacyl. Problemas de salud prevalentes en medicina familiar. Actualización 2013. [Consultado 5 May 2016]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/en/cim-sacyl/guias-terapeuticas/guia-terapeutica-medicina-familiar>.
19. IBM Corp. Released 2014. IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.
20. Ahrens D, Chenot J-F, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1265–71.
21. 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.
22. Ricart-Pena T, Lozano-Espinosa M, Martínez-Lerma E, Bueno-Macías S. [Use of proton pump inhibitors in primary care. Always right?] [artículo en español]. *Semergen.* 2015;41:455–6.
23. López-Dóriga Bonnardeaux P, Neira Álvarez M, Mansilla Laguía S. Inhibidores de la bomba de protones: Estudio de prescripción en una Unidad de Recuperación Funcional. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48:269–71.
24. De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp.* 2006;206:266–70.
25. 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.
26. Therapeutics initiative. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors. *Therapeutics Letter.* 2016;99:1-2 [Internet] [consultado 28 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/2016/06/28/99-comparative-effectiveness-proton-pump-inhibitors/>.
27. Yang S-D, Chen Q, Wei H-K, Zhang F, Yang D-L, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:4899–910.
28. División Garrote JA, Escobar Cervantes C. [Use of proton pump inhibitors and the risk of chronic kidney disease] [artículo en español]. *Semergen.* 2017;43:230–1.
29. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265:419–28.
30. Mensa Pueyo J, Gatell Artigas JM, García Sánchez JE. Guía de terapéutica antimicrobiana. 26th ed Barcelona: Antares; 2016.