



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA I.A.P

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

CONDUCTA DE PRESCRIPCIÓN DE INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES (IBP) EN LA COMUNIDAD MÉDICA.

TESIS

Que para obtener el grado de especialista en

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

ANUAR YITZHAK PONCE KURI

DIRECTOR DE TESIS

DR. RICARDO HUMBERTO RAÑA GARIBAY
Hospital Español de México



Ciudad de México, Febrero 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Titulares del curso

Nombre: Dr. Javier Ignacio Vinageras Barroso
Adscripción: Jefe del servicio de Gastroenterología
Lugar de trabajo: Hospital Español de México, servicio de Gastroenterología
Teléfono: 044-55-5434-8828
Correo electrónico:

Nombre: Dr. Mauricio De Ariño Suárez
Adscripción: Jefe del curso de Gastroenterología
Lugar de trabajo: Hospital Español de México, servicio de Gastroenterología
Teléfono: 044-55-5400-8647
Correo electrónico: mauriciodearino@gmail.com

Investigadores

Responsable: Dr. Anuar Yitzhak Ponce Kuri
Residente de tercer año de la especialidad de Gastroenterología.
Lugar de trabajo: Hospital Español de México, servicio de Gastroenterología
Teléfono: 044-55-2079-3385
Correo electrónico: dr.pkuri@gmail.com

Asesor de tesis: Ricardo Humberto Raña Garibay
Adscripción: Médico adscrito del servicio de Gastroenterología
Lugar de trabajo: Hospital Español de México, servicio de Gastroenterología
Teléfono: 044-55-5101-0313
Correo electrónico: rhrg1959@gmail.com

Índice:

1. Introducción	04
2. Marco teórico	04
3. Planteamiento del problema	14
4. Justificación	14
5. Hipótesis	15
6. Objetivos	15
7. Material y métodos	15
8. Variables	19
9. Técnicas y procedimientos de recolección de datos	19
10. Consideraciones éticas del estudio	19
11. Recursos financieros	19
12. Cronograma	20
13. Resultados	20
14. Discusión	37
15. Conclusiones	42
16. Referencias bibliográficas	42

CONDUCTA DE PRESCRIPCIÓN DE INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES (IBP) EN LA COMUNIDAD MÉDICA.

Dr. Anuar Yitzhak Ponce Kuri

Revisor: Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

1. INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre la clase de medicamentos más comúnmente recetados a nivel mundial, son ampliamente utilizados para tratar pacientes con trastornos relacionados con el ácido. Su prescripción es muy elevada y a menudo, con poca objetividad.

Omeprazol, el primer fármaco de esta clase, se introdujo en 1989 y fue seguido por lansoprazol (1995), rabeprazol (1999), pantoprazol (2000), esomeprazol (2001) y dexlansoprazol (2009).

En general, los IBP son medicamentos efectivos y bien tolerados, con efectos adversos poco frecuentes y discutibles por mucha literatura.

En México, los IBP están disponibles para la compra sin receta, lo que resulta en un mayor acceso público, además, se necesita dar a conocer las indicaciones precisas para su prescripción, y conocer el principal motivo por el cual el médico receta dichos medicamentos.

Aunque los IBP están aprobados para ciertas condiciones claras que mencionaremos mas adelante, también se han llegado a utilizar para tratar otros síntomas del tracto gastrointestinal superior.

2. MARCO TEÓRICO

Actualmente, la prescripción de los IBP, ha perdido objetividad e importancia. En ocasiones, los médicos lo prescriben subjetivamente y hoy en día, se observa con mayor frecuencia, la prescripción por solicitud del paciente. No podemos olvidar, que es un medicamento, como muchos otros, que puede provocar interacciones farmacológicas y efectos adversos no deseados. El problema actual, es el poco conocimiento de su correcta prescripción y de sus efectos adversos.

Los IBP son bases débiles, lábiles a los ácidos. Para prevenir la activación y degradación prematuras por el ácido gástrico luminal, estos medicamentos se empaquetan en una variedad de sistemas de administración.

Estos incluyen tabletas con recubrimiento entérico, cápsulas o gránulos recubiertos suministrados como polvo para suspensión. También se pueden empaquetar en combinación con bicarbonato para conferir neutralización temporal del pH luminal.

Una vez que están libres del estómago, los IBP se absorben en el intestino delgado proximal. También hay formulaciones intravenosas (IV) disponibles para lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol, que proporcionan supresión de ácido inmediata y son adecuadas para pacientes hospitalizados en quienes la vía oral de administración no es apropiada.

Una vez absorbidos, la circulación conduce a los IBP a las células parietales gástricas activadas, donde se concentran dentro de los canalículos secretores ácidos. Aquí, el IBP sufre una separación catalizada por ácido de un enlace sulfóxido quiral (excepto el esomeprazol y el dexlansoprazol que no son quirales) en ácido sulfénico activo y / o sulfonamida. Estos compuestos se unen covalentemente a los residuos de cisteína en la ATPasa H^+ / K^+ y actúan para inhibir la secreción de ácido hasta que se puedan sintetizar bombas de reemplazo (hasta 36 horas). Aunque con frecuencia, se considera equivalentemente efectivo, con respecto a los parámetros clínicos, las propiedades farmacológicas específicas entre los IBP individuales son algo diferentes.

Los IBP requieren la expresión activa de canalículos de las ATPasas H^+ / K^+ para la unión que ocurre en respuesta a una comida. Durante una sola comida, ni todas las células parietales, ni todas sus bombas de protones están activas. Solo alrededor de dos tercios de las bombas de protones se inhiben con una sola dosis de IBP, lo que deja sin inhibir hasta un tercio de las bombas. Con las comidas futuras, a medida que las enzimas previamente inactivas se reclutan en los canalículos secretores, el intercambio de protones volverá a aumentar (aunque atenuado). Esta fisiología es la proporción tanto para la dosificación preprandial (importante debido a la corta vida media en suero), como para la observación de la eficacia farmacológica creciente de los IBP después del tratamiento de varios días.

Los IBP están altamente unidos a proteínas y sujetos a degradación por los citocromos hepáticos P450. Aunque la vía CYP2C19 es dominante en general, los agentes individuales tienen variaciones que han generado preocupaciones sobre la eficacia y la interacción medicamentosa. El omeprazol y su estereoisómero esomeprazol son metabolizados casi en su totalidad por CYP2C19, ofreciendo así el mayor potencial para la interacción con otras drogas. El rabeprazol, lansoprazol y dexlansoprazol también son metabolizados por CYP2C19, pero poseen una afinidad significativa por CYP3A4. Las interacciones parecen menos significativas con estos agentes, tal vez debido a esta diferencia.

El pantoprazol, por otro lado, se degrada principalmente por la desmetilación de O-CYP2C19 y la conjugación de sulfato, lo que resulta en el menor potencial de inducción o inhibición de citocromo entre los bencimidoles.

Actualmente, la Food and Drug Administration (FDA), aprueba ciertas condiciones para el uso adecuado y objetivo de IBP, en donde múltiples ensayos controlados han mostrado su eficacia.

A continuación, se muestran las indicaciones para su uso:

1. Tratamiento agudo y crónico de esofagitis erosiva y complicaciones.
2. Tratamiento de ERGE
3. Reducción del riesgo de úlcera gástrica asociada con AINE
4. Erradicación de *H. pylori*.
5. Condiciones hipersecretoras, incluido el síndrome de Zollinger-Ellison.
6. Tratamiento a corto plazo y de mantenimiento de la úlcera péptica.

Los IBP, en general, son medicamentos seguros, aunque se han descrito múltiples efectos adversos atribuibles y discutibles, mencionaremos algunos, recalcando que, en múltiples estudios, no hay evidencia tajante o concluyente de dichos efectos, ocasionalmente se concluye la importancia de realizar más estudios para hacer la evidencia mas sólida. Los siguientes efectos adversos, se ha visto, que, en general, se presentan en cierta población y en menos de un 5%.

Absorción de vitaminas y minerales

Hierro

Los cambios relacionados con la inhibición del ácido gástrico a largo plazo pueden interferir, en particular, con la absorción de varias vitaminas y minerales. El hierro en la dieta está constituido principalmente por hierro “no hem” en forma férrica, que es poco soluble por encima de un pH de 3. Por lo tanto, el hierro férrico necesita ser oxidado a formas más solubles (ferroso, Fe^{2+}) para una mejor absorción en el duodeno. Este proceso parece ser facilitado por el jugo gástrico; en particular, la interacción entre la vitamina C liberada en la secreción gástrica y los compuestos de hierro, parece promover la formación de un férrico más absorbible. Como los IBP mantienen niveles bajos de ácido gástrico, se ha propuesto una posible interacción entre la terapia con IBP y la absorción de hierro, sin embargo, la evidencia de una correlación entre los IBP y el desarrollo de la anemia por déficit de hierro sigue siendo pobre y se basa principalmente en informes de casos o pequeños estudios observacionales. Por lo tanto, la investigación de rutina de la anemia en pacientes en tratamiento a largo plazo con IBP no se recomienda en la práctica clínica, aunque se debe considerar la asociación entre el tratamiento con IBP a largo plazo y la anemia después de excluir todas las demás causas principales.

Vitamina B12

La vitamina B12, es una vitamina unida a proteínas introducida principalmente a través de productos lácteos y carne, que requiere la presencia de ácido gástrico y pepsina para liberarse en el estómago.

La disminución de la producción de ácido gástrico inducida por los IBP podría hipotéticamente conducir a la malabsorción de vitamina B12.

Aunque varios estudios parecen sugerir que el uso a largo plazo de IBP podría causar malabsorción de vitamina B12 que promueva la deficiencia de dicha vitamina, los datos siguen siendo conflictivos, y se necesitan más estudios que se centren en el efecto del tratamiento a largo plazo de IBP en el metabolismo de la vitamina B12.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia se describió por primera vez como una complicación del tratamiento con IBP en 2006. Desde entonces, se han informado muchos otros casos, y en 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Emitió una advertencia sobre los bajos niveles de magnesio en suero asociados con el uso prolongado de IBP. Además, los resultados de una revisión sistemática reciente y de un metanálisis de nueve estudios observacionales, sugieren que, en caso de niveles bajos de magnesio en suero, se debe suspender el tratamiento con IBP. Se han informado varias manifestaciones clínicas de hipomagnesemia, que incluyen síntomas gastrointestinales (GI), depresión, temblor, parestesia, convulsiones, tetania y ataxia, aunque rara vez requieren tratamiento hospitalario.

La pronta resolución de la hipomagnesemia después de 1 a 2 semanas de la retirada de IBP y la recurrencia después de un nuevo desafío de IBP sugieren una posible interacción directa entre esta clase de fármacos y el metabolismo del magnesio. Los mecanismos subyacentes permanecen pobremente definidos. Se ha propuesto malabsorción gastrointestinal y emaciación renal, pero se requieren estudios basados en evidencia para definir mejor el mecanismo biológico detrás de esta asociación.

Absorción de calcio y riesgo de fractura ósea.

Los efectos de los IBP sobre el metabolismo del calcio también se han correlacionado con una mayor incidencia de fracturas óseas. Los mecanismos detrás de esta asociación son complejos y multifactoriales. El uso a largo plazo de los IBP podría conducir a una mala absorción de la vitamina B12 que aumenta los niveles de homocisteína y reduce la actividad osteoblástica con efectos posteriores sobre la formación y la resistencia ósea. Además, la hipergastrinemia secundaria a la supresión ácida prolongada, junto con una disminución de la absorción de calcio, desencadena la producción de parathormona que estimula la resorción ósea.

Un metaanálisis más reciente de 18 estudios observacionales, que incluyen un total de 244,109 fracturas, informó un mayor riesgo de fracturas de cadera, fracturas de columna y fracturas en cualquier sitio, no solo después del tratamiento a largo plazo, sino también en caso de uso de IBP por menos de 1 año. En conclusión, la evidencia sugiere precaución al prescribir tratamientos de IBP a largo plazo en pacientes con mayor riesgo de fracturas óseas. Además, en el caso de mujeres postmenopáusicas en terapia a largo plazo con IBP, se recomienda aumentar la ingesta de calcio y vitamina D en la dieta y, si es necesario, preferir suplementos de calcio que no estén influenciados por el ácido gástrico para la absorción, como el citrato de calcio.

Demencia

La hipótesis de que el uso de IBP, especialmente en pacientes de edad avanzada, puede asociarse con un mayor riesgo de demencia se ha formulado sobre la base del efecto de los IBP en el metabolismo amiloide en modelos animales.

De hecho, los tratamientos con IBP mejoran la producción de β -amiloide y modulan su degradación por los lisosomas en la microglia.

Esto conduce a niveles más altos de β -amiloide en cerebros de ratones, similar a la deposición extracelular de péptidos β -amiloide observados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Además, el bajo nivel de vitamina B12 se ha asociado con un déficit cognitivo que destaca un posible papel de la mala absorción de vitaminas debido al tratamiento con IBP a largo plazo.

Haenisch y colegas, utilizando datos de un largo estudio de cohorte multicéntrico longitudinal, evaluó la asociación entre el uso de IBP y riesgo de demencia en sujetos de edad avanzada. Descubrieron que los pacientes que recibían IBP tenían un riesgo significativamente mayor de demencia y de enfermedad de Alzheimer en comparación con los sujetos que no recibían medicación con IBP. Además, los autores del mismo grupo de investigación encontraron resultados similares en un gran estudio de cohorte prospectivo que analizó datos de observación de 73,679 participantes de 75 años de edad o más, confirmando que los pacientes que recibieron tratamiento con IBP tenían un riesgo significativamente mayor de demencia en comparación con los no usuarios.

Alteración de la farmacodinamia de clopidogrel y riesgo cardiovascular

Los pacientes que reciben terapia antiplaquetaria después de los síndromes coronarios agudos y las intervenciones coronarias percutáneas a menudo también reciben IBP para prevenir complicaciones gastrointestinales. Sin embargo, según los estudios de agregación plaquetaria farmacocinética in vitro, se han planteado preocupaciones sobre una posible interacción entre los IBP y el clopidogrel, que conduzca a un efecto antiplaquetario atenuado causado por los IBP.

De hecho, se ha sugerido un efecto de metabolismo competitivo porque los IBP son metabolizados por el citocromo P450, en particular CYP2C19 y CYP3A4, que también están involucrados en la biotransformación de clopidogrel a una forma activa. Estos hallazgos llevaron a la FDA en 2009 a advertir contra la combinación de clopidogrel y los IBP, en particular, contra potentes inhibidores de CYP2C19, nombrando principalmente omeprazol.

Dos metaanálisis recientes han confirmado que los pacientes que usan IBP con clopidogrel tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluida una mayor mortalidad general, infarto de miocardio y síndromes coronarios agudos, en comparación con los no usuarios cuando los estudios observacionales no aleatorios se agrupan. Estos resultados parecen sugerir que los IBP son un marcador de mayor riesgo en lugar de una causa directa de un peor resultado, y se necesitan más estudios que examinen el problema para aclarar este importante problema.

Por lo tanto, para reducir el metabolismo competitivo con clopidogrel, en primer lugar, se deben elegir IBP con una interacción reducida con la enzima CYP2C19 (por ejemplo, esomeprazol o pantoprazol).

Como alternativa, los antagonistas de los receptores H₂ pueden usarse para suprimir la producción de ácido gástrico, o los agentes antiplaquetarios de próxima generación que no dependen de la enzima CYP2C19, como ticagrelor o prasugrel, podrían usarse para sustituir el clopidogrel.

Finalmente, se ha desarrollado un nuevo bloqueador ácido competitivo con potasio para resolver las limitaciones de los IBP convencionales. Los ensayos clínicos iniciales han sido muy alentadores; sin embargo, la eficacia a largo plazo y los posibles efectos secundarios aún deben evaluarse.

Patología renal

Se ha sospechado cada vez más que los inhibidores de la bomba de protones causan daño renal, particularmente entre pacientes mayores. De hecho, la nefritis intersticial aguda (NIA) es el daño renal agudo más frecuentemente observado en los usuarios de IBP. Durante los últimos años, tres grandes estudios basados en la población, realizados en Canadá, Estados Unidos y Nueva Zelanda, informaron un mayor riesgo de NIA y daño renal agudo en pacientes recetados con IBP. En el estudio canadiense que incluyó a más de 290,000 personas mayores de 66 años en terapia IBP y un número igual de controles, el riesgo de enfermedad renal aguda y NIA fue 2.5 y 3 veces mayor, respectivamente, en usuarios de IBP en comparación con los controles. De manera similar, en el estudio de cohorte en la población de los Estados Unidos, que incluyó 184,480 sujetos de 18 años o más, la lesión renal aguda fue dos veces más común en pacientes que habían usado IBP en comparación con aquellos que no. En el estudio de Nueva Zelanda de 572,661 pacientes sin antecedentes de enfermedad renal, el riesgo de NIA fue cinco veces mayor para los usuarios actuales de IBP en comparación con toda la cohorte.

Todavía se desconoce el mecanismo específico por el cual los IBP conducen a NIA. Como ocurre con otras enfermedades renales inducidas por fármacos, es concebible que los IBP o sus metabolitos se depositen en el compartimento de túbulo-intersticial del riñón y estimulen directamente una respuesta inmune que conduzca a NIA. Además, datos recientes también han resaltado la posible asociación entre el tratamiento a largo plazo con IBP y la enfermedad renal crónica inducida (ERC). De hecho, la disminución de la filtración glomerular por tiempo prolongado, debido a la NIA inducida por IBP, puede pasar a una nefritis intersticial crónica que conduce a un mayor riesgo de ERC en un seguimiento a más largo plazo. En el estudio de Lazarus y colegas, el riesgo de ERC en 10,482 participantes fue un 50% mayor en los usuarios de IBP en comparación con los no usuarios. Además, los autores también informaron un efecto dosis-respuesta que muestra un mayor riesgo entre los pacientes que toman IBP dos veces al día en comparación con una vez al día, y un mayor riesgo en comparación con los pacientes que toman antagonistas H₂ de la histamina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriben IBP a sujetos de edad avanzada, especialmente si presentan otros factores de riesgo de enfermedad renal, lo que sugiere controlar la función renal en estos pacientes durante el tratamiento a largo plazo.

Infecciones

La secreción de ácido gástrico juega un papel fundamental en el proceso digestivo y también como parte del sistema defensivo local contra los patógenos ingeridos por vía oral. En este contexto, la secreción reducida de ácido inducida por los IBP podría alterar la composición de la flora gastrointestinal y puede facilitar la colonización bacteriana ascendente de los tractos intestinales distales a proximales. Por lo tanto, los cambios en la microbiota intestinal representan una explicación biológica plausible para una mayor susceptibilidad a las infecciones gastrointestinales durante la terapia con IBP.

Infecciones intestinales.

Múltiples estudios han investigado la posible asociación entre los IBP e infección por *Clostridium difficile* (ICD), se cree que los IBP aumentan la proliferación de esporas al disminuir la acidez gástrica intraluminal, lo que permite que las esporas sobrevivan en el entorno gástrico modificado, sin embargo, es poco probable que la asociación de ICD con el IBP se deba simplemente a una resistencia transgástrica de las esporas ingeridas, por lo que se ha recomendado el uso cuidadoso de los IBP en pacientes con mayor riesgo de desarrollar ICD, como las personas con factores de riesgo conocidos de infección, incluyendo edad avanzada, quimioterapia, inmunodeficiencia y exposición a sujetos infectados.

Un estudio prospectivo que investigó la relación entre el tratamiento con IBP y la supervivencia general en pacientes cirróticos, incluyendo 272 pacientes, 213 de los cuales estaban en tratamiento con IBP, informó que el tratamiento con IBP se asoció con un mayor puntaje en el modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y presencia de ascitis. Además, el tratamiento con IBP también se asoció significativamente con una mayor mortalidad y se consideró la segunda causa de muerte en pacientes cirróticos, después de la presencia de hepatocarcinoma, lo que confirma aún más que los IBP deben usarse con precaución en estos pacientes complejos con enfermedad hepática avanzada.

Neumonía.

Varios estudios examinaron el riesgo potencial de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) entre los sujetos tratados con IBP. El sobrecrecimiento bacteriano del tracto gastrointestinal superior, una posible consecuencia del tratamiento a largo plazo con IBP, puede conducir a una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias por microaspiración potencial o translocación a los pulmones.

Esta asociación parece biológicamente plausible, a pesar de que los estudios fueron residuales y de alguna manera confusos. De hecho, la relevancia clínica de la asociación es probablemente poco significativa. Dublín y sus colegas realizaron un estudio de casos y controles basado en la población entre más de 3300 adultos de 65 a 94 años con NAC y no encontraron una asociación significativa con la terapia IBP actual en comparación con los controles (21% vs 16%). Por lo tanto, en la actualidad, la evidencia epidemiológica sobre la asociación entre la terapia con IBP y la NAC sigue siendo controvertida, y otros estudios deberían abordar específicamente este tema.

Inhibidores de la bomba de protones y neoplasia gastrointestinal.

En modelos animales, el riesgo de cáncer de los IBP se ha estudiado ampliamente, especialmente en roedores donde se ha demostrado que los IBP causan cáncer y otros tumores gastrointestinales raros.

En humanos, esta asociación es menos evidente; sin embargo, se han planteado grandes preocupaciones sobre el uso de IBP a largo plazo y el desarrollo de cánceres gastrointestinales, en particular, cáncer gástrico, de colon y tumor carcinoide.

Pólipos gástricos. Los pólipos gástricos más comunes son los pólipos de las glándulas fúndicas (PGF) que se dividen en dos subtipos: los pólipos esporádicos, que se encuentran en casi el 2% de la población general, y los síndromes de PGF que están presentes en más del 80% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar. En su gran estudio de casos y controles, Jalving y sus colegas incluyeron 600 pacientes que evaluaban datos sobre el uso de IBP antes de someterse a una endoscopia y la presencia de PGF. El uso a largo plazo de IBP se asoció significativamente con un riesgo doble de PGF en el caso de 1 a 5 años de uso de IBP y un riesgo cuatro veces mayor de tratamiento que duró más de 5 años. Por otro lado, la terapia a corto plazo (<1 año) no se asoció significativamente con la presencia de PGF.

Por lo tanto, el riesgo de PGF esporádicos parece aumentar con el uso a largo plazo de IBP, y continúa aumentando con un uso prolongado, mientras que el tratamiento a corto plazo no parece estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de PGF.

Genta y colaboradores no encontraron evidencia de transformación maligna utilizando datos de más de 6,000 pacientes con PGF. La evolución de PGF hacia la displasia parece ser un evento extremadamente raro, y el seguimiento endoscópico para estos pólipos no se sugiere actualmente. Por el contrario, los síndromes de PGF asociadas con poliposis adenomatosa familiar, parecen tener un riesgo mayor de displasia, lo que sugiere una vigilancia endoscópica en estos pacientes.

Cáncer gástrico.

Varios estudios recientes intentaron definir una correlación entre el uso crónico de IBP y el desarrollo de cáncer gástrico (CG). Entre estos, un gran estudio observacional que analiza datos de una base de datos holandesa que contiene los registros de casi 30,000 usuarios de IBP, ha demostrado que, después de 8 años de seguimiento, 45 (0,16%) pacientes fueron diagnosticados con cáncer gástrico en comparación con 22 (0,01%) casos entre los 350,000 sujetos de control que no utilizan IBP. La diferencia entre los grupos fue significativa, por lo que se interpreta fácilmente como un mayor riesgo entre los usuarios de IBP; sin embargo, un posible sesgo (una lesión cancerosa podría haber estado presente antes de que se prescribieran los IBP) no podía ser excluido por los autores.

Se sabe que la infección por *H. pylori*, además de ser un factor de riesgo bien establecido para CG, causa una pérdida de células parietales y, por lo tanto, una reducción de la secreción gástrica.

La consiguiente hipoclorhidria podría aumentar el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano responsable del empeoramiento de la gastritis observada en pacientes con infección por *H. pylori* sometidos a tratamiento con IBP.

Además, la atrofia gástrica y la hipoclorhidria podrían conducir a un sobrecrecimiento de microbiota no helicobacteriano que puede aumentar el riesgo de desarrollar CG en pacientes infectados con *H. pylori*.

Un análisis de subgrupos realizado por Tran-Duy y sus colegas ha agregado información sobre la duración de la terapia IBP, informando que después de un tratamiento de larga duración con PPI (> 36 meses), la interacción entre la infección por *H. pylori* y el uso de IBP puede causar más gastritis grave que períodos de tratamiento más cortos, lo que aumenta el riesgo de gastritis atrófica.

En conclusión, no hay evidencia clara de que los IBP aumenten el riesgo de cáncer gástrico; sin embargo, en presencia de gastritis y atrofia predominante en los pacientes infectados por *H. pylori*, de acuerdo con las pautas de Maastricht, se recomienda el tratamiento de erradicación antes de comenzar la terapia IBP a largo plazo para prevenir la progresión a gastritis atrófica.

Cáncer de colon.

Se ha encontrado que la gastrina está involucrada en la génesis de tumores en el tracto gastrointestinal, y se ha demostrado que los niveles altos de gastrina tienen un efecto trófico también en las células de cáncer de colon in vitro; así, teóricamente, la hipergastrinemia podría conducir al desarrollo de adenoma de colon y cáncer colorrectal (CCR). Se han realizado tres grandes estudios de casos y controles para evaluar esta asociación en humanos. Un estudio de base de datos de investigación de práctica general del Reino Unido, basado en más de 4,400 casos de CCR y 44,000 controles, demostró que la terapia de IBP a largo plazo a una dosis regular no se asoció con un riesgo significativamente mayor de CCR durante > 5 años de exposición al IBP. De manera similar, los otros dos estudios, uno de Dinamarca y otro de Holanda, tampoco mostraron evidencia de un mayor riesgo de CCR en usuarios de IBP a largo plazo.

Publicaciones relacionadas al tema:

1. Se publicó un artículo en septiembre de 2019, en Nueva York, por parte de la División de Gastroenterología y Hepatología, en el Presbyterian Hospital / Weill Cornell Medicine, Nueva York, NY, EE. UU. El cual se titula: "Efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones. ¿Cuáles son las perspectivas y los patrones de comportamiento de médicos y pacientes?". En este estudio, el objetivo principal fue determinar la conciencia del paciente y del médico sobre los eventos adversos relacionados con el IBP, y el efecto posterior sobre el comportamiento del paciente y la práctica del médico.

Se realizó un cuestionario de 20 preguntas a pacientes adultos y médicos, sobre temas que incluyeron el conocimiento de efectos adversos y cambios en la conducta y la prescripción de los IBP.

En dicho estudio, se encuestaron a 277 pacientes, de los cuales el 45% informó que si conocían los efectos adversos y el que mas les preocupada era fracturas óseas.

De estos pacientes, el 38% cambió su comportamiento de conducta a la ingesta de IBP, debido a la preocupación de dicho efecto adverso, asociándose principalmente a pacientes mayores de 65 años. Por otro lado, de los 83 médicos encuestados, el 60% informó que estaba preocupado por los eventos adversos relacionados con el IBP, siendo las fracturas óseas y osteoporosis las preocupaciones mas frecuentes. El 37% de los médicos informaron que cambiaron su conducta de prescripción en función a dichos efectos adversos. Concluyendo así, que los usuarios de IBP, al conocer los efectos adversos, están cambiando su comportamiento en función de estas inquietudes, y los médicos están cambiando el comportamiento su conducta de prescripción en base a evidencia relativamente débil.

2. Otra revisión publicada en Leipzig Alemania, en 2016, titulada: “Las indicaciones, aplicaciones y riesgos de los IBP”. El objetivo fue analizar el espectro de indicaciones para la prescripción y sus posibles efectos adversos, basándose en una búsqueda selectiva en bases de datos de PubMed y Cochrane Library, con énfasis en ensayos aleatorios, prospectivos multicéntricos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y metanálisis. Mostrando que las indicaciones objetivas para su prescripción y que se resultan con éxito, son la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y duodenales, prevención secundaria de lesiones gastroduodenales que han surgido bajo tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico, y para la prevención de hemorragias recurrentes por úlceras después de una hemostasia endoscópica exitosa. Además, los IBP se administran junto con prácticamente todos los regímenes de antibióticos para la erradicación de la infección por *H. pylori*. El número de recetas para IBP ha aumentado linealmente en los últimos 25 años, y al no haber extensión de las indicaciones objetivas y exitosas, uno puede preguntarse si el uso actual y extenso de IBP está justificado. Existe evidencia de que los pacientes que toman IBP tienen un mayor riesgo de fracturas. Además, el nivel de vitamina B12 debe verificarse ocasionalmente en todos los pacientes que toman IBP. Por lo tanto, los IBP se encuentran entre los medicamentos más efectivos para el tratamiento de enfermedades asociadas con el ácido gástrico. En vista de su costo y posibles efectos adversos, solo deben prescribirse para indicaciones científicamente validadas, aunque en la actualidad, no sea solo así.

3. Otra revisión publicada en la revista española de enfermedades digestivas, en 2012, realizada en Culiacán, Sinaloa, en México, titulada “Prescripción inadecuada del consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones en un hospital en México. Estudio transversal”. En la cuál el objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de prescripción inadecuada del uso crónico de IBP en pacientes ambulatorios en un hospital especializado.

La población de estudio eran pacientes, usuarios crónicos de inhibidores de la bomba de protones, que acudían a consultas externas en un hospital de trabajadores del gobierno. Se investigaron parámetros como diagnóstico y prescripción de IBP, tiempo de uso, a qué nivel de atención se prescribieron IBP (atención primaria o especialista), automedicación, desde febrero a mayo de 2012. La revisión fue en 153 pacientes, 40 (26.1%) hombres y 113 (73.9%) mujeres, edad media 58 ± 11.4 años. La prescripción de tratamiento crónico con IBP fue adecuada en el 64,7% de los pacientes e inadecuada en el 35,3%. La prescripción apropiada más común (31.3%) del uso crónico de IBP se debió a la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La prescripción inadecuada más frecuente fue la ausencia de diagnóstico (22,2%) y la polifarmacia sin fármacos antiinflamatorios no esteroideos (16,6%). Concluyendo que la frecuencia de prescripciones inapropiadas de uso crónico de IBP fue alta, alrededor del 35,3%, similar a la reportada en hospitales de países desarrollados.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

- ¿Cuales son las indicaciones más frecuentes por la cual los médicos recetan IBP?
- ¿Los efectos adversos de los IBP, son un impedimento para recetarlos?

4. JUSTIFICACION

Existen pocos reportes en la literatura sobre el perfil de prescripción del medico con respecto al IBP y actualmente, en México, no hay.

Además, siendo uno de los medicamentos mas prescritos en nuestro país, se han reportado efectos adversos que obligan a estar en estrecha vigilancia del medicamento, sin necesariamente suspenderlo.

El consumo de IBP en nuestro país, se ha vuelto cotidiano, no necesariamente con una justificación clara ni con una prescripción correcta, por lo cual, considero que existe la necesidad de valorar el perfil de prescripción de IBP, hacer conciencia en los posibles efectos adversos, que, aunque poco frecuentes y ocasionalmente discutibles, se pueden evitar por completo al no ingerir dicho medicamento sin justificación clara y a su vez, compartir las indicaciones objetivas para su prescripción.

5. HIPÓTESIS

Actualmente, una gran cantidad de médicos, independientemente de la especialidad, recetan IBP en su práctica médica, en su gran mayoría, subjetivamente, siendo así, un medicamento que ha perdido prescripción objetiva y a su vez, sin que los efectos adversos, poco conocidos, sean un impedimento para su prescripción. Actualmente, la gastro-protección por consumo de medicamentos, sin incluir los AINE, es una de las principales indicaciones por la cual se prescribe IBP, sin ser una indicación objetiva ni sustentada por ninguna literatura científica. Además, existen efectos adversos, poco conocidos, y aunque son poco probables, se pueden prevenir al no consumir IBP cuando no se requiere.

6. OBJETIVOS

Objetivo Primario

- Conocer el perfil de prescripción de IBP entre la comunidad médica. ¿Cuales son las indicaciones más frecuentes por la cual los médicos recetan IBP?
- Conocer si los efectos adversos son un impedimento para su prescripción.

Objetivos Secundarios

- ¿Cuál es el IBP mas recetado y porqué?
- ¿Cuál es la dosis en enfermedad aguda y de mantenimiento, mas recetada?
- ¿Cuáles son los principales efectos adversos conocidos de los IBP?
- ¿Cuál sería la alternativa de prescripción de los médicos en caso de no recetar IBP?
- ¿Los médicos cambiarían la prescripción del IBP en caso de que el paciente ingiriera clopidogrel? Si es así, ¿Por cuál medicamento lo sustituirían?

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, descriptivo, prospectivo, prolectivo.

Análisis estadístico

Analisis estadístico descriptivo, posterior a resultados de cuestionario aplicado a través de una plataforma digital.

Población de estudio

Cualquier médico titulado, con o sin especialidad o sub-especialidad, de cualquier hospital o país.

Obtención de la muestra

Se realizó un cuestionario de 14 preguntas, por medio de una plataforma digital, en base a las indicaciones establecidas por la FDA para la prescripción de los IBP, y de los efectos adversos más estudiados y que se atribuyen a los IBP, con la finalidad de valorar si los médicos conocen las prescripciones objetivas, si conocen los efectos adversos y si estos son un impedimento para su prescripción. Criterios de inclusión: Cualquier médico titulado, con o sin especialidad o sub-especialidad, de cualquier hospital o país. A continuación, se muestra el cuestionario.

ENCUESTA ANONIMA

1. ¿Usted es medico del Hospital Español?
 - A) SI
 - B) NO

2. ¿De que especialidad es usted?
 - A) Anestesiología
 - B) Cardiología
 - C) Cirugía general y todas sus ramas.
 - D) Dermatología
 - E) Gastroenterología
 - F) Genética
 - G) Geriatria
 - H) Ginecología
 - I) Hematología
 - J) Imagenología diagnóstica y terapéutica
 - K) Infectología
 - L) Médico General
 - M) Medicina interna
 - N) Nefrología
 - O) Neumología
 - P) Neurología
 - Q) Oftalmología
 - R) Otorrinolaringología
 - S) Pediatría
 - T) Psiquiatria
 - U) Reumatología
 - V) Terapia intensiva
 - W) Traumatología y ortopedia
 - X) Urgencias
 - Y) Otra no mencionada

3. ¿Cuál es la indicación MÁS FRECUENTE por la cual usted prescribe IBP?
- A) Enfermedad ácido péptica.
 - B) Enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - C) Erradicación de H. Pylori.
 - D) Gastro-protección por AINE.
 - E) Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.
4. ¿Cuál es el IBP que usted más prescribe?
- A) Omeprazol
 - B) Esomeprazol
 - C) Pantoprazol
 - D) Lansoprazol
 - E) Dexlansoprazol
 - F) Rabeprazol
5. ¿Porqué ese IBP?
- A) Más económico y fácil de encontrar.
 - B) Mayor eficacia y rapidez para mejoría de síntomas.
 - C) Mejor tolerado por los pacientes.
6. De las siguientes opciones, ¿Cuál considera usted que NO es una indicación objetiva/aprobada para la prescripción de IBP?
- A) Enfermedad ácido péptica
 - B) Enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - C) Erradicación de H. Pylori
 - D) Gastro-protección por AINE
 - E) Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.
 - F) Todas las opciones son prescripciones correctas.
7. Seleccione dentro de las siguientes opciones, que efecto secundario usted conoce que es atribuible a los IBP. (Puede seleccionar varias opciones).
- A) Alteración en la absorción de vitamina B12
 - B) Alteración en la absorción ósea y riesgo de fracturas
 - C) Demencia
 - D) Hipomagnesemia
 - E) Infección por C. Difficile
 - F) Interacción con clopidogrel
 - G) Nefritis intersticial aguda
 - H) Neumonía
 - I) Todos los anteriores
 - J) Ninguna de las anteriores

8. ¿Usted por cuanto tiempo prescribe IBP en enfermedad aguda y que dosis?
- A) 20 mg/día por 2 semanas.
 - B) 20 mg c/12 horas por 2 semanas.
 - C) 40 mg/día por 4 semanas.
 - D) 40 mg c/12hrs por 4 semanas.
 - E) 40 mg/día por 8 semanas.
 - F) 40mg c/12hrs por 8 semanas.
 - G) Dependiendo de la enfermedad
9. ¿Usted por cuanto tiempo prescribe IBP para mantenimiento y a que dosis?
- A) Continuo: De forma ininterrumpida la dosis minima de IBP que proporcione control.
 - B) Intermitente: La dosis estandar por periodos definidos 2-4 semanas, cada vez que tenga recaída.
 - C) A demanda: Utilizar la dosis estandar cada vez que tenga síntomas y suspenderlo.
10. Seleccione cuál de los siguientes efectos secundarios NO es atribuible a los IBP (Puede seleccionar varias opciones).
- A) Hiponatremia
 - B) Nefritis intersticial aguda
 - C) Hipokalemia
 - D) Demencia
 - E) Hipomagnesemia
 - F) Hiperuricemia
11. ¿Si existe relación del IBP con alguno de los efectos secundarios mencionados en este cuestionario, usted, aún así, lo seguiría prescribiendo?
- A) SI
 - B) NO
12. En caso de haber contestado que NO; ¿Cuál sería su prescripción de elección?
- A) Famotidina
 - B) Hidróxido de aluminio
 - C) Magaldrato
 - D) Sucralfato
13. ¿Usted cambiaría su prescripción de IBP si su paciente tomara clopidogrel?
- A) SI
 - B) NO

14. En caso de haber contestado que SI; ¿Por cuál medicamento lo cambiaría?
- A) Famotidina
 - B) Hidróxido de aluminio
 - C) Magaldrato
 - D) Sucralfato
 - E) Otro IBP diferente al que inicialmente prescribió

Criterios de Selección

Cualquier médico titulado, con o sin especialidad o sub-especialidad, de cualquier hospital o país.

8. VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Médicos.	Profesional encargado del cuidado de la salud.	Cuestionario.	Cualitativa nominal.

9. TECNICAS Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente protocolo consta de dos etapas:

La primera consiste en la realización de un cuestionario, de 14 preguntas, en base a las indicaciones establecidas por la FDA para la prescripción de los IBP, y de los efectos adversos más estudiados, atribuibles y que se presentan más comunmente, con la finalidad de valorar si los médicos conocen las prescripciones objetivas y las erróneas, si conocen los efectos adversos y si estos son un impedimento para su prescripción. Posteriormente, se enviará el cuestionario a través de redes sociales (whatsapp), el cual será resuelto de forma anónima.

En la segunda etapa, se recabarán los resultados de dicho cuestionario, y se emplearán herramientas de estadística descriptiva y analítica para estudiar los datos recopilados.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El presente protocolo fue sometido a la evaluación y aprobación por parte del comité científico y de ética del Hospital Español de México. No fue necesaria la aplicación del consentimiento informado en el presente protocolo. Se siguieron las normas correspondientes para garantizar la confidencialidad y seguridad de la información contenida en los cuestionarios, ya que es anónimo.

11. RECURSOS FINANCIEROS

El presente trabajo no cuenta con ningún financiamiento ni apoyo económico.

12. CRONOGRAMA

Febrero 2020	Selección de tema, elaboración de protocolo de tesis.
Marzo 2020	Elaboración de protocolo por parte de asesor.
Abril 2020	Elaboración de cuestionario, y aprobación por asesor y jefatura de investigación.
Mayo 2020	Revisión del protocolo por parte del comité de ética del Hospital Español de México.
Junio 2020	Perfeccionamiento de cuestionario, y envío de prueba piloto.
Julio 2020	Envío de cuestionario, integración final de datos, llevar a cabo análisis estadístico de la información. Elaboración de apartado de resultados, conclusión y discusión.

13. RESULTADOS

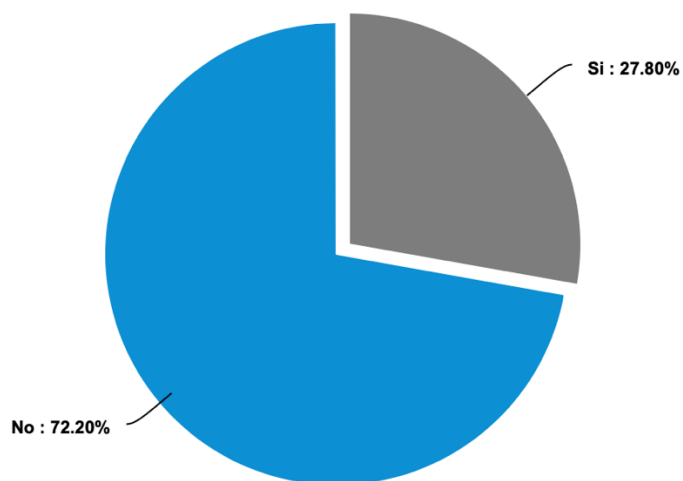
El día miercoles 08 de julio de 2020, a las 13:30hrs aproximadamente, se mandó el cuestionario vía redes sociales (whatsapp), a diferentes medicos de todas las especialidades y de diferentes hospitales, a nivel nacional y mundial. La encuesta se cerró el domingo 12 de julio a las 21:00hrs.

El cuestionario fue observado por 1437 medicos, de los cuales, respondieron el cuestionario 646 medicos de diferentes paises y hospitales.

En total, fueron de México 620 (95.97%), Republica Dominicana 17 (2.63%), Alemania 2 (0.30%), Inglaterra 1 (0.15%), Francia 1 (0.15%), España 1 (0.15%), Estados Unidos 1 (0.15%), Honduras 1 (0.15%), Guatemala 1 (0.15%), Argentina 1 (0.15%).

A continuación, se describen las preguntas del cuestionario, con su respectivo analisis:

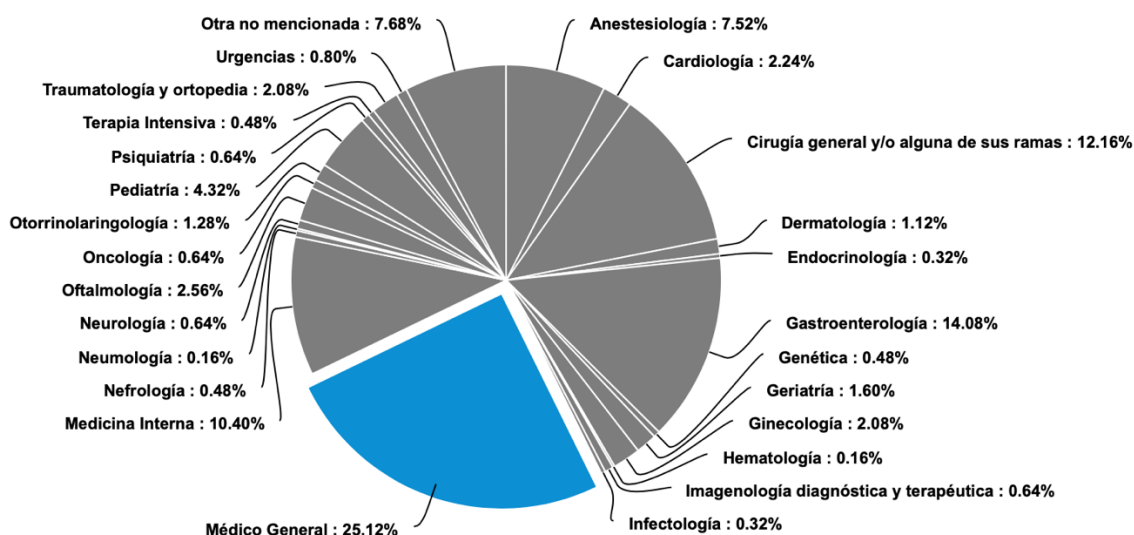
1. ¿Usted es médico del Hospital Español?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Si	179	27.80%
No	465	72.20%
Total	644	100%

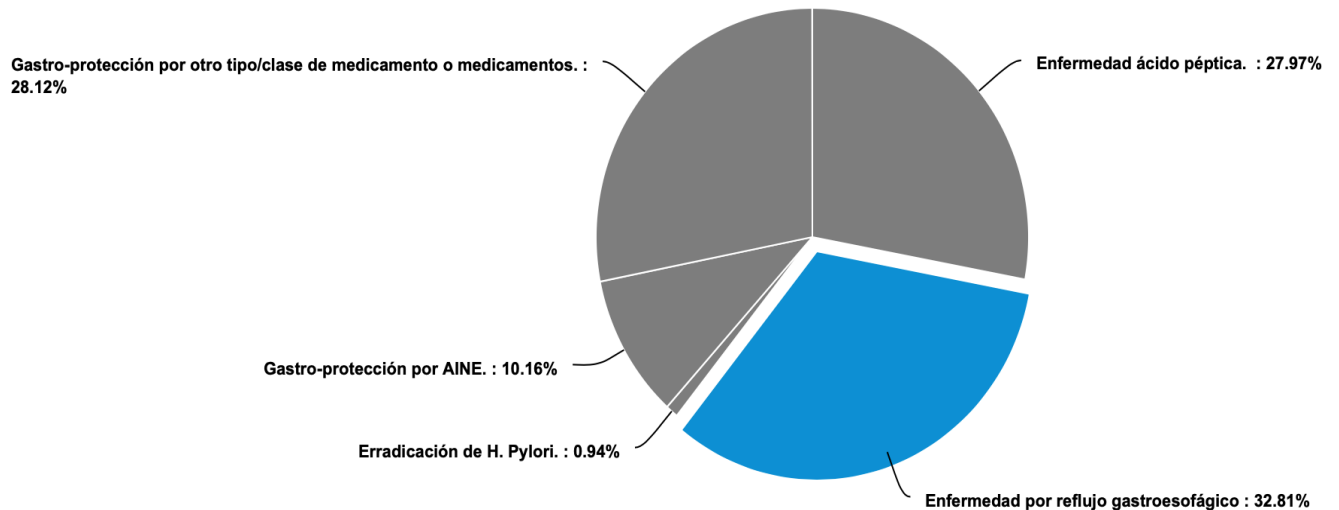
Como se puede observar, en su grán mayoría, la participación para dicho cuestionario fue por médicos que no son parte del equipo de trabajo del Hospital Español.

2. ¿De que especialidad es usted?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Anestesiología	47	7.52%
Cardiología	14	2.24%
Cirugía y/o alguna de sus ramas	76	12.16%
Dermatología	7	1.12%
Endocrinología	2	0.32%
Gastroenterología	88	14.08
Genética	3	0.48%
Geriatría	10	1.6%
Ginecología	13	2.08%
Hematología	1	0.16%
Imagenología diagnóstica y terapéutica	4	0.64%
Infectología	2	0.32%
Médico General	157	25.12%
Medicina Interna	65	10.4%
Nefrología	3	0.48%
Neumología	1	0.16%
Neurología	4	0.64%
Oftalmología	16	2.56%
Oncología	4	0.64%
Otorrinolaringología	8	1.28%
Pediatría	27	4.32%
Psiquiatría	4	0.64%
Reumatología	0	0%
Terapia Intensiva	3	0.48%
Traumatología y ortopedia	13	2.08%
Urgencias	5	0.8%
Otra no mencionada	48	7.68%
Total	625	100%

3. ¿Cuál es la indicación MÁS FRECUENTE por la cual usted prescribe IBP?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Enfermedad ácido péptica.	179	27.97%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	210	32.81%
Erradicación de H. Pylori.	6	0.94%
Gastro-protección por AINE.	65	10.16%
Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.	180	28.12%
Total	640	100%

	Respuestas	Porcentaje
MEDICO GENERAL		
Enfermedad ácido péptica.	39	24.84%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	51	32.48%
Erradicación de H. Pylori.	3	1.91%
Gastro-protección por AINE.	12	7.64%
Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.	52	33.12%
Total	157	100%

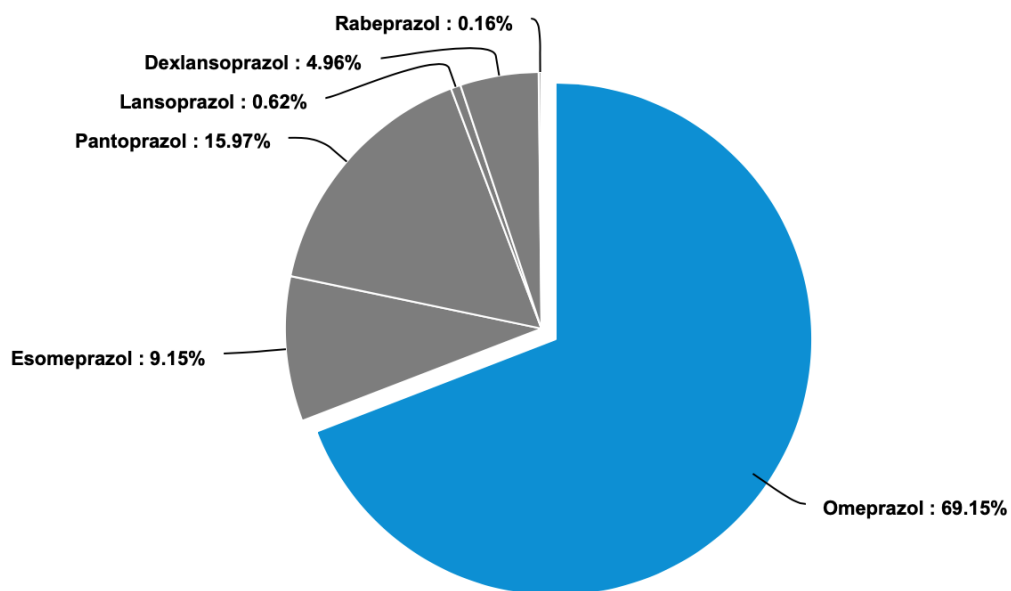
	Respuestas	Porcentaje
GASTROENTEROLOGÍA		
Enfermedad ácido péptica.	27	30.68%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	51	57.95%
Erradicación de H. Pylori.	1	1.13%
Gastro-protección por AINE.	5	5.68%
Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.	4	4.54%
Total	88	100%

	Respuestas	Porcentaje
CIRUGIA Y/O ALGUNA DE SUS RAMAS		
Enfermedad ácido péptica.	21	27.63%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	19	25%
Erradicación de H. Pylori.	0	0%
Gastro-protección por AINE.	10	13.15%
Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.	26	34.12%
Total	76	100%

	Respuestas	Porcentaje
MEDICINA INTERNA		
Enfermedad ácido péptica.	17	26.15%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	22	33.84%
Erradicación de H. Pylori.	1	1.53%
Gastro-protección por AINE.	6	9.23%
Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.	19	29.23%
Total	65	100%

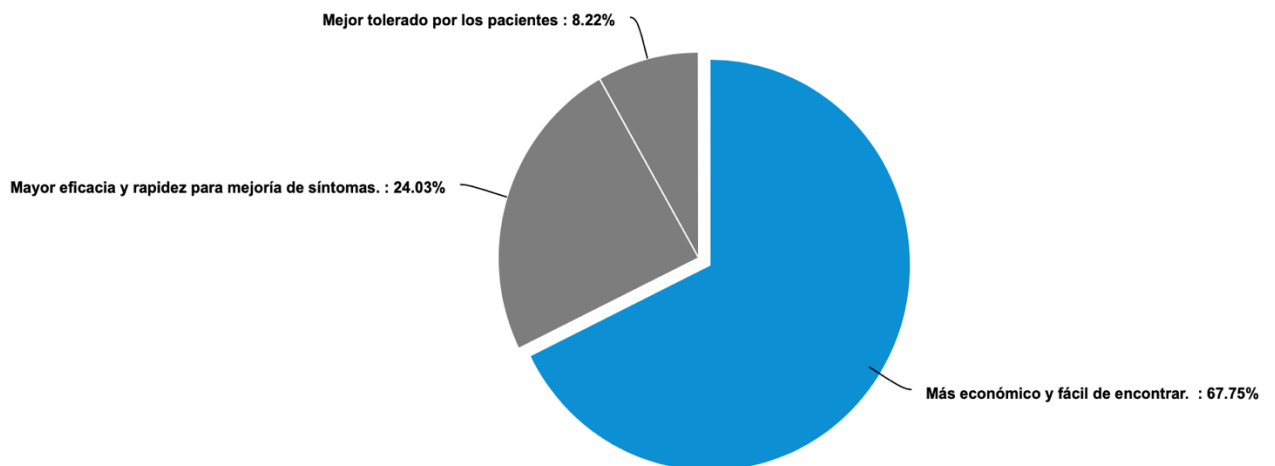
Esta pregunta es clave en esta tesis, la hipótesis es una realidad, la gastro-protección por medicamento o medicamentos (NO AINE), indicación que no es aprobada, es la segunda causa por la cuál un medico, independientemente de que especialidad, prescribe mas frecuentemente IBP. Además, dividiéndolo en las 4 especialidades con mayor número de respuestas ($n > 60$), sigue siendo una de las prescripciones más frecuentes. Para los médicos generales y los cirujanos, la indicación más frecuente por la que prescriben IBP es por gastro-protección por medicamentos (No AINE). Para los Gastroenterólogos, e internistas, la indicación más frecuente por la cual prescriben IBP, es enfermedad por reflujo gastroesofágico.

4. ¿Cuál es el IBP que usted más prescribe?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Omeprazol	446	69.15%
Esomeprazol	59	9.15%
Pantoprazol	103	15.97%
Lansoprazol	4	0.62%
Dexlansoprazol	32	4.96%
Rabeprazol	1	0.16%
Total	645	100%

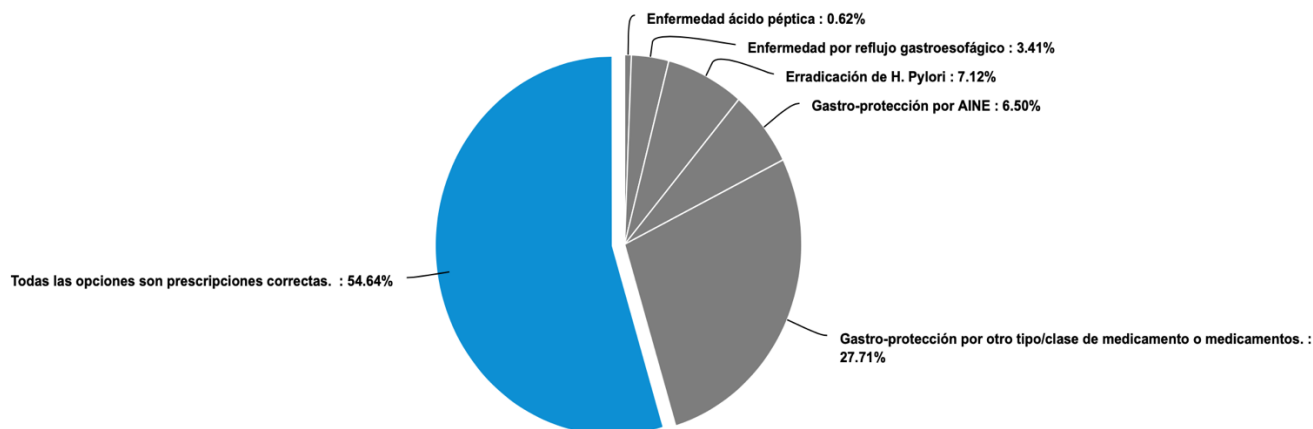
5. ¿Porqué ese IBP?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Más económico y fácil de encontrar.	437	67.75%
Mayor eficacia y rapidez para mejoría de síntomas.	155	24.03%
Mejor tolerado por los pacientes.	53	8.22%
Total	645	100%

Las dos preguntas previas, van en relación, y podemos observar que el omeprazol, es el IBP más prescrito de todos, siendo el bajo costo y la facilidad para encontrarlo, los principales motivos para su prescripción.

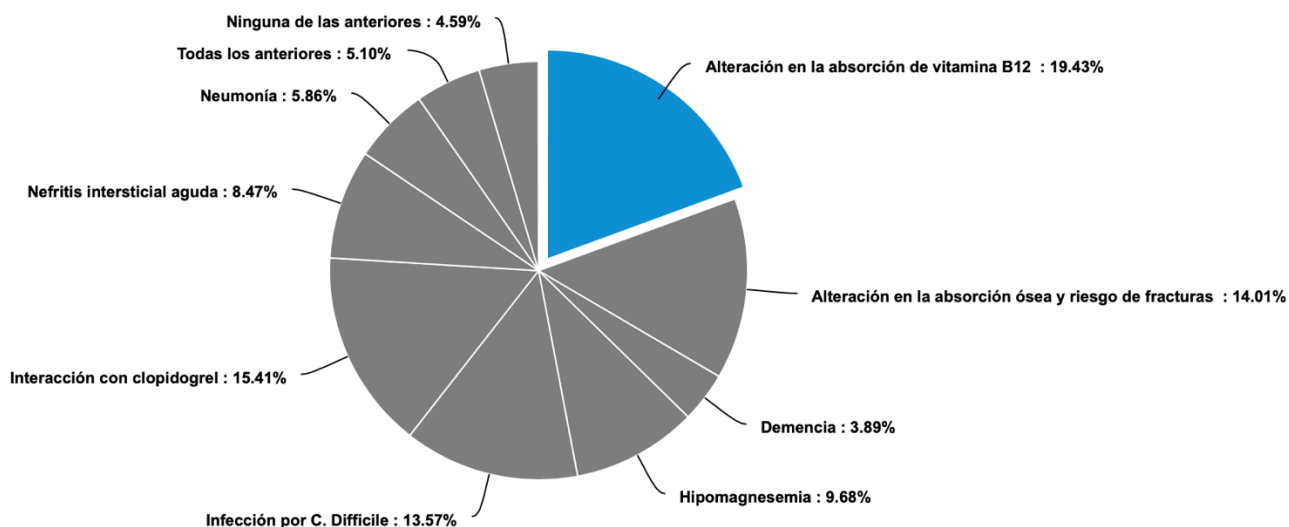
6. De las siguientes opciones, ¿Cuál considera usted que NO es una indicación objetiva/aprobada para la prescripción de IBP?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Enfermedad ácido péptica.	4	0.62%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	22	3.41%
Erradicación de H. Pylori.	46	7.12%
Gastro-protección por AINE.	42	6.50%
Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos.	179	27.71%
Todas las opciones son prescripciones correctas	353	54.64%
Total	646	100%

En esta pregunta, se intenta evaluar si el médico conoce las prescripciones objetivas/aprobadas de los IBP. Observando, que solo 179 medicos (27.71%), puede asegurar que la gastro-protección no es una indicación aprobada/objetiva para su prescripción. A su vez, una mayoría, con 353 respuestas (54.64%), saben que alguna de las prescripciones es incorrecta, pero no especificando cuál.

7. Seleccione dentro de las siguientes opciones, que efecto secundario usted conoce que es atribuible a los IBP. (Puede seleccionar varias opciones).

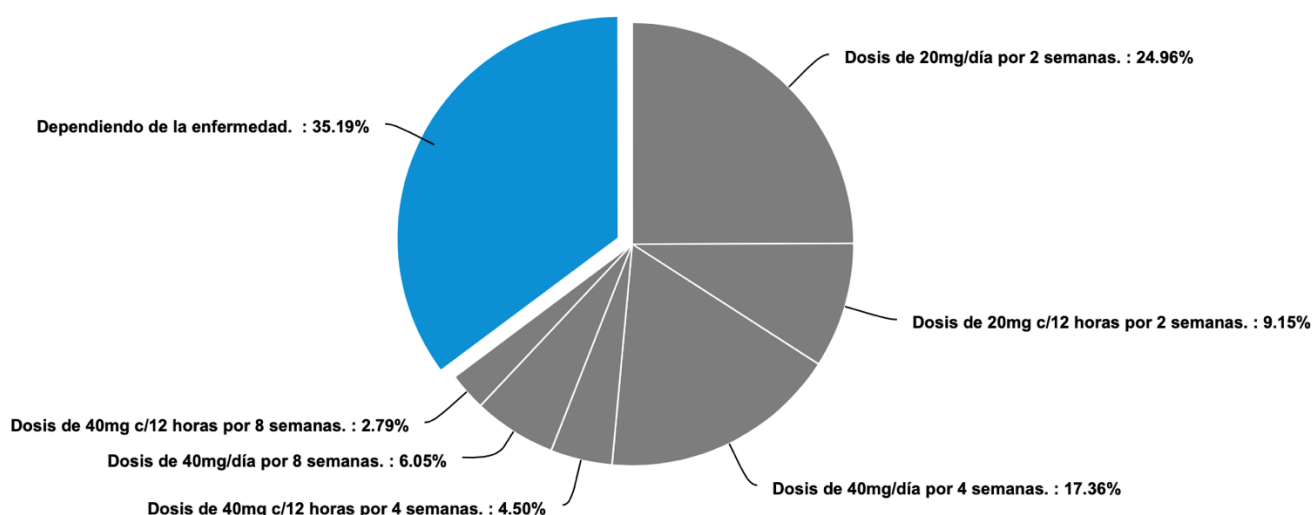


	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Alteración en la absorción de vitamina B12	305	19.43%
Alteración en la absorción ósea y riesgo de fracturas	220	14.01%
Demencia	61	3.89%
Hipomagnesemia	152	9.68%
Infección por C. Difficile	213	13.57%
Interacción con clopidogrel	242	15.41%
Nefritis intersticial aguda	133	8.47%
Neumonía	92	5.86%
Todas las anteriores	80	5.1%
Ninguna de las anteriores	72	4.59%
Total	1570	100%

Número de respuestas	Respuestas obtenidas
1 respuesta	175
2 respuestas	241
3 respuestas	375
4 respuestas	358
5 respuestas	260
6 respuestas	115
7 respuestas	46
Total	1570

Dentro de los múltiples efectos adversos que se han atribuido a los IBP, los mas conocidos por los medicos son la alteración en la absorción de vitamina B12, interacción con clopidogrel y alteración en la absorción osea y riesgo de fracturas, sumando entre los tres, un total de 48% de conocimiento. En cuanto a los menos conocidos que son atribuibles a los IBP, se encuentran la demencia, neumonía y la nefritis intersticial aguda, sumando entre los tres, un total de 18.22% de desconocimiento. Solo 80 médicos (5.1%), conoce que todos los efectos adversos mencionados han sido atribuibles a los IBP.

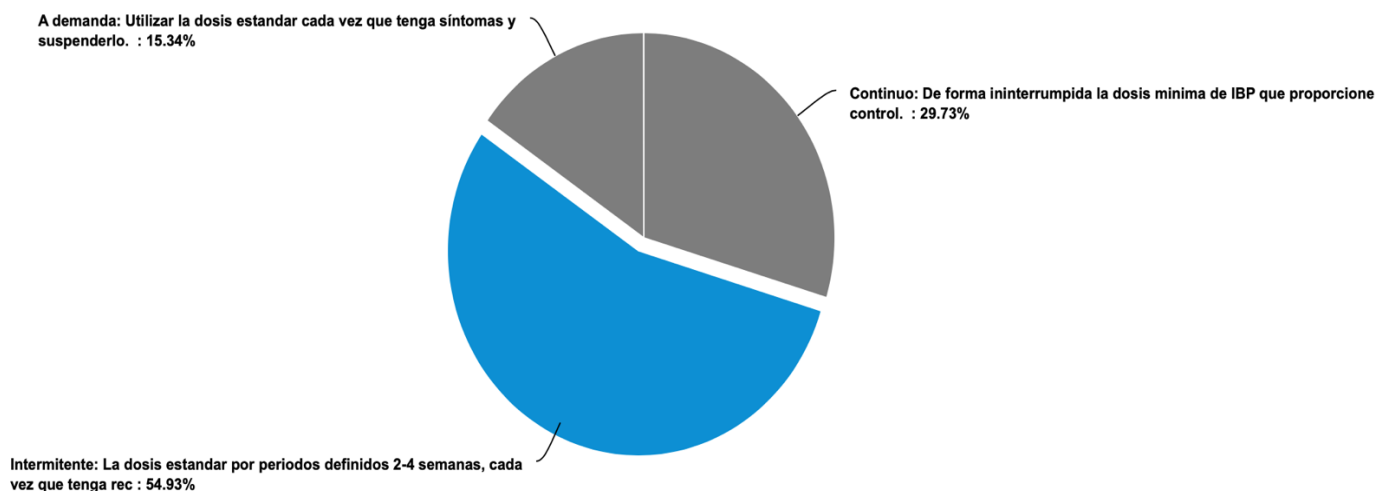
8. ¿Usted por cuanto tiempo prescribe IBP en enfermedad aguda y que dosis?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Dosis de 20 mg/día por 2 semanas.	161	24.96%
Dosis de 20 mg c/12 horas por 2 semanas.	59	9.15%
Dosis de 40 mg/día por 4 semanas.	112	17.36%
Dosis de 40 mg c/12hrs por 4 semanas.	29	4.5%
Dosis de 40 mg/día por 8 semanas.	39	6.05%
Dosis de 40 mg c/12hrs por 8 semanas.	18	2.79%
Dependiendo de la enfermedad	227	35.19%
Total	645	100%

La prescripción en enfermedad aguda, indiscutiblemente varía dependiendo de la patología, pero podemos darnos una idea, de como los médicos prescriben IBP en el momento en el que el paciente tiene síntomas o lo usará para gastroprotección, siendo así, que en su gran mayoría, lo prescriben en agudo dependiendo de la enfermedad, y en segundo lugar, lo prescriben en dosis de 20 mg al día por 2 semanas.

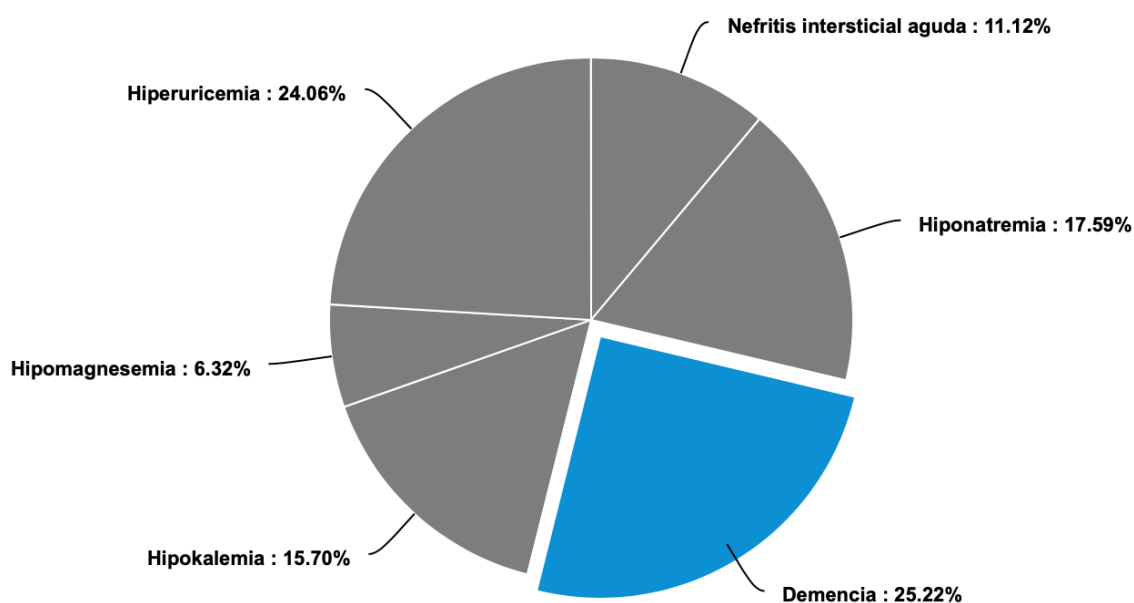
9. ¿Usted por cuanto tiempo prescribe IBP para mantenimiento y a que dosis?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Continuo: De forma ininterrumpida la dosis minima de IBP que proporcione control.	190	29.73%
Intermitente: La dosis estandar por periodos definidos 2-4 semanas, cada vez que tenga recaida.	351	54.93%
A demanda: Utilizar la dosis estandar cada vez que tenga síntomas y suspenderlo.	98	15.34%
Total	639	100%

En cuanto a prescripción para mantenimiento, en su gran mayoría, los medicos deciden dejar el IBP de forma intermitente, es decir, por periodos definidos, 2-4 semanas, cada vez que tenga recaida, pero dejando el IBP por un tiempo establecido, a pesar de que ya hayan remitido los sintomas o la “recaida”.

10. Seleccione cuál de los siguientes efectos secundarios NO es atribuible a los IBP (Puede seleccionar varias opciones).

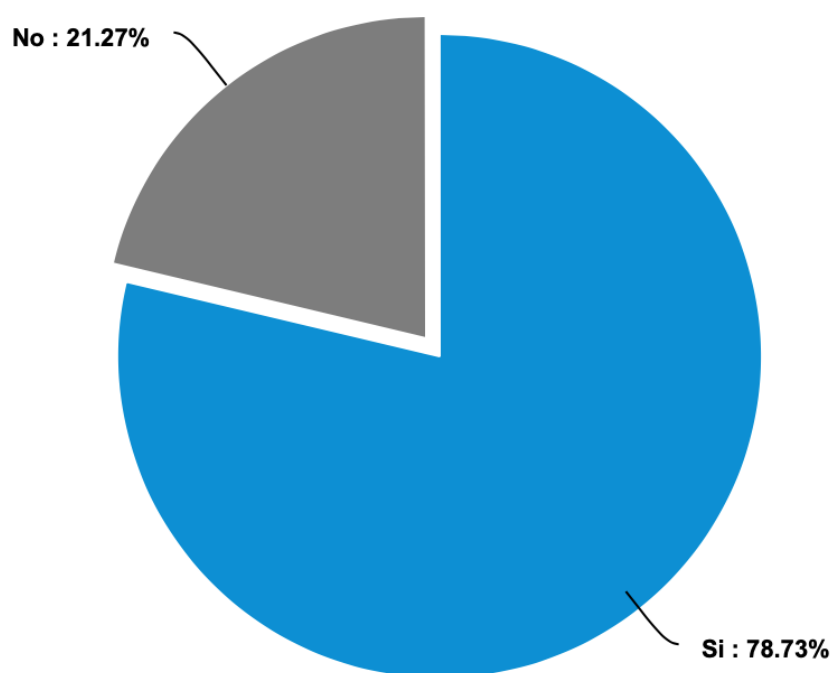


	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Nefritis intersticial aguda	153	11.12%
Hiponatremia	242	17.59%
Demencia	347	25.22%
Hipokalemia	216	15.7%
Hipomagnesemia	87	6.32%
Hiperuricemia	331	24.06%
Total	1376	100%

Número de respuestas	Respuestas obtenidas
1 respuesta	35
2 respuestas	147
3 respuestas	362
4 respuestas	391
5 respuestas	297
6 respuestas	144
Total	1376

En esta pregunta reforzamos la posibilidad del desconocimiento de los efectos adversos atribuibles a los IBP, mostrando que la demencia, hipomagnesemia y nefritis intersticial aguda, suman un total de 42.66% de medicos que desconocen que dichos efectos adversos se han atribuido a los IBP.

11. ¿Si existe relación del IBP con alguno de los efectos secundarios mencionados en este cuestionario, usted, aún así, lo seguiría prescribiendo?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Si	507	78.73%
No	137	21.27%
Total	644	100%

	Respuestas	Porcentaje
MEDICO GENERAL		
Si	127	80.89%
No	30	19.10%
Total	157	100%

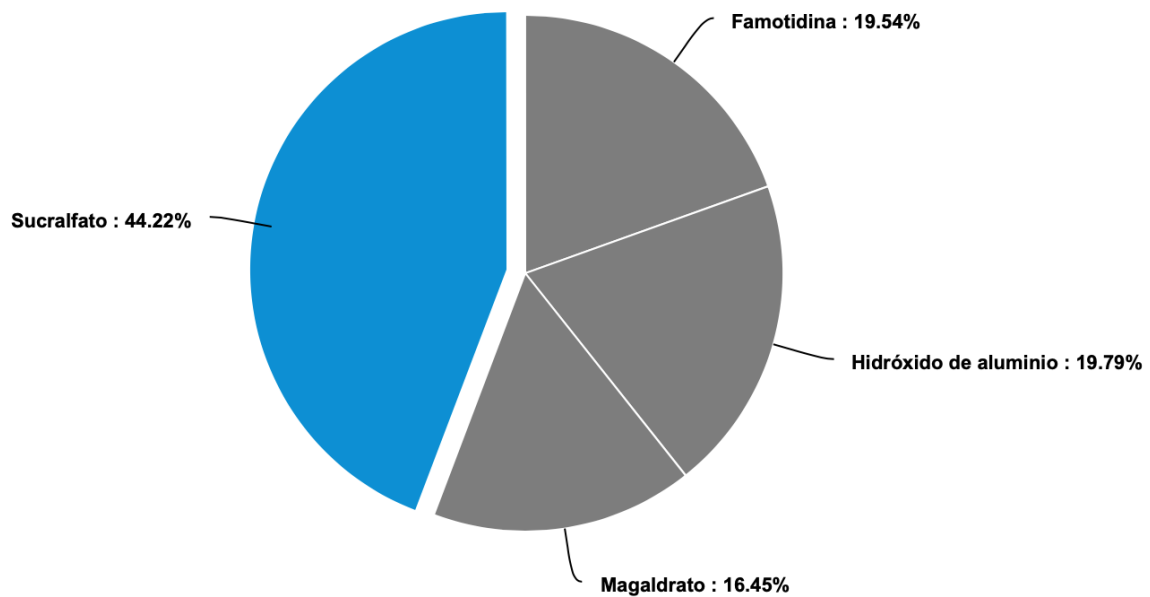
	Respuestas	Porcentaje
GASTROENTEROLOGÍA		
Si	86	97.72%
No	2	2.27%
Total	88	100%

	Respuestas	Porcentaje
CIRUGIA Y/O ALGUNA DE SUS RAMAS		
Si	67	88.15%
No	9	11.84%
Total	76	100%

	Respuestas	Porcentaje
MEDICINA INTERNA		
Si	54	83.07%
No	11	16.92%
Total	65	100%

Esta pregunta es clave en esta tesis, la hipótesis es una realidad, los efectos adversos atribuibles a los IBP, para la mayoría de los médicos, NO es un impedimento para su prescripción, con 507 respuestas (78.73%). Además, dividiéndolo en las 4 especialidades con mayor número de respuestas ($n > 60$), los médicos que mas lo dejarían de prescribir, son los médicos generales, y los que menos lo dejarían de prescribir, son los Gastroenterólogos.

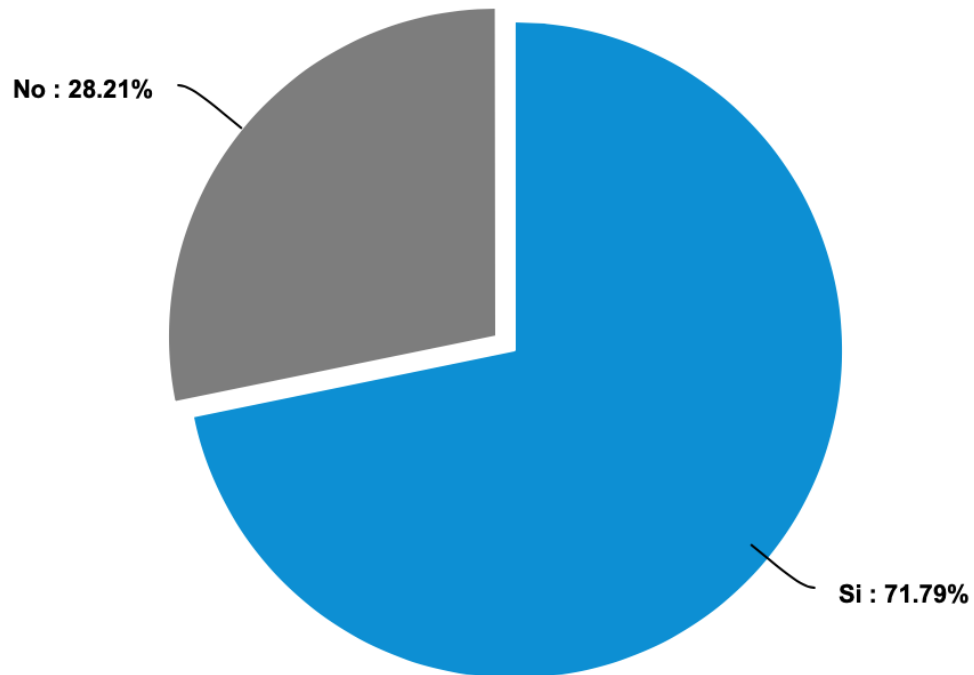
12. En caso de haber contestado que NO; ¿Cuál sería su prescripción de elección?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Famotidina	76	19.54%
Hidróxido de aluminio	77	19.79%
Magaldrato	64	16.45%
Sucralfato	172	44.22%
Total	389	100%

Los médicos que cambiarían su prescripción de IBP a causa de los efectos adversos atribuibles a los IBP, lo cambiarían en su gran mayoría por sucralfato.

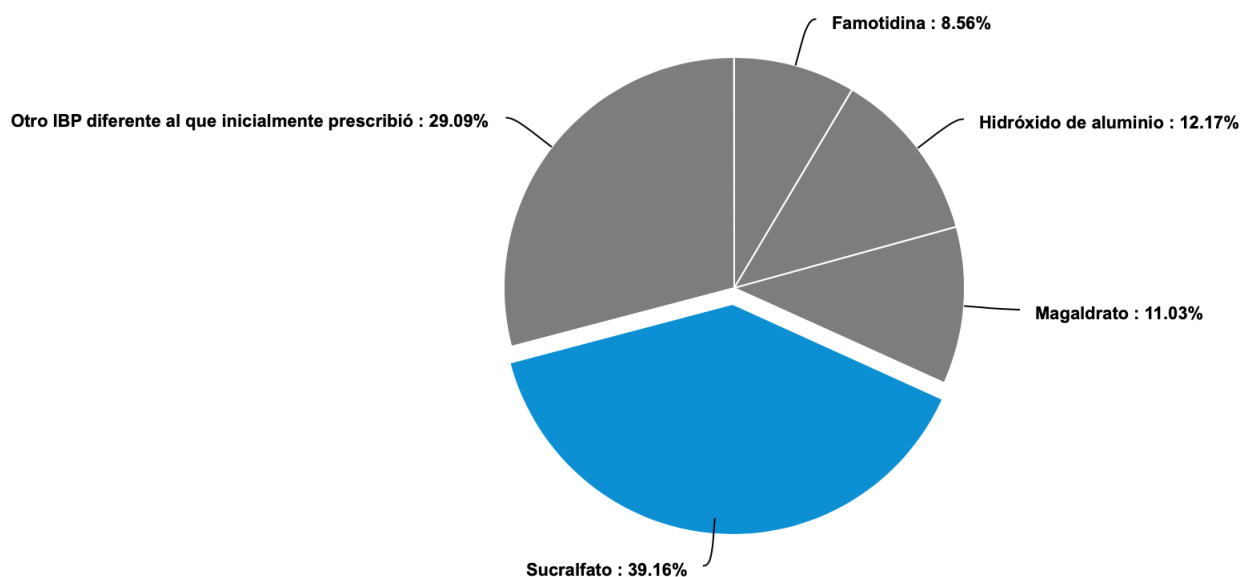
13. ¿Usted cambiaría su prescripción de IBP si su paciente tomara clopidogrel?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Si	458	71.79%
No	180	28.21%
Total	638	100%

	Respuestas	Porcentaje
CARDIOLOGÍA		
Si	10	71.42%
No	4	28.57%
Total	14	100%

14. En caso de haber contestado que SI; ¿Por cuál medicamento lo cambiaría?



	Número de respuestas obtenidas	Porcentaje
Famotidina	45	8.56%
Hidróxido de aluminio	64	12.17%
Magaldrato	58	11.03%
Sucralfato	206	39.16%
Otro IBP diferente al que inicialmente prescribió	153	29.09%
Total	526	100%

	Respuestas	Porcentaje
CARDIOLOGÍA		
Famotidina	2	14.28%
Hidróxido de aluminio	0	0%
Magaldrato	0	0%
Sucralfato	1	7.14%
Otro IBP diferente al que inicialmente prescribió	11	78.57%
Total	14	100%

En estas ultimas dos preguntas, en general, los medicos cambiarían su prescripción de IBP si su paciente consumiera clopidogrel, obteniendo 458 respuestas (71.79%), y la prescripción por la cual se cambiaría, sería por sucralfato, con 206 respuestas (39.16%). Especificamente en cardiología, que es la especialidad que más receta el clopidogrel, aunque es poca la cantidad de respuestas de dicha especialidad, 10 médicos (71.42%), cambiarían su prescripción de IBP si su paciente consumiera clopidogrel, y a su vez, 11 médicos (78.57%), cambiaría la prescripción de IBP por otro diferente al que inicialmente prescribió.

15.DISCUSIÓN

En la actualidad, los inhibidores de bomba de protones, son medicamentos efectivos, seguros, que son prescritos por la gran mayoría de los medicos, independientemente de la especialidad. Conforme ha pasado el tiempo, se han estudiado y atribuido gran cantidad de efectos adversos, que es importante tenerlos en cuenta a la hora de nuestra prescripción. En cuanto a las indicaciones mas frecuentes por las cuales los médicos prescriben IBP, según este cuestionario, se encuentra en primer lugar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, en segundo lugar la gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos (NO AINE), y en tercer lugar enfermedad ácido-péptica.

Cabe resaltar, que en las especialidades que tuvieron mayor número de respuestas (n>60), los Gastroenterologos y los internistas, fueron los médicos que menos prescriben los IBP para gastro-protección por otro tipo/clase de medicamentos, y que su principal prescripción, es ERGE, probablemente atribuible, a que son especialidades clínicas, que su especialidad los obliga a conocer las indicaciones claras para una adecuada prescripción, además de que son patologías sumamente comunes en su campo clínico.

Los médicos que más frecuentemente prescriben IBP para gastro-protección, son los médicos generales y los cirujanos generales y sus diversas ramas, siendo nuestra responsabilidad, difundir y enseñar las prescripciones correctas, no solo para esas especialidades, sino para todos los médicos que prescriben IBP, por lo cual, mencionaré la prescripción correcta de las patologías mencionadas en este cuestionario, basado en la literatura científica.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La principal indicación por la cuál se prescribe IBP, es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La ERGE se debe al ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por arriba de la unión gastroesofágica, causando síntomas y/o lesiones esofágicas que llegan a afectar la salud y calidad de vida de las personas que lo padecen. Tradicionalmente y desde un punto de vista práctico, se reconocen 3 variedades de ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofagico no erosivo (ERNE), enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo (ERGE) y esófago de Barrett.

Los síntomas típicos de ERGE son pirosis y regurgitación. La presencia de síntomas típicos 2 o más veces por semana en un paciente joven (menos de 50 años), sin datos de alarma, establecen el diagnóstico presuntivo de ERGE. En estos pacientes, se recomienda una prueba terapéutica con IBP.

Según las guías de la American College of Gastroenterology, y las guías más actuales del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, la prueba terapéutica con IBP puede usarse para el diagnóstico de ERGE en pacientes con síntomas típicos sin datos de alarma.

En general, se recomienda usar dosis doble de IBP por un mínimo de 2 semanas y se considera positiva cuando la mejoría de los síntomas es superior al 50%. Aunque esta prueba es fácil y ampliamente usada, su sensibilidad y especificidad son bajas.

Posteriormente a la prueba terapéutica, si resulta negativa (sin mejoría de síntomas), se recomienda realizar endoscopia de tubo digestivo superior, y observar si nos enfrentamos ante un ERNE o ERGE.

Según las guías de la American College of Gastroenterology, en general, se recomienda la prescripción de IBP en ayunas, 30 minutos antes de los alimentos, a dosis estandar. En los pacientes que presentan una respuesta parcial, se puede ajustar la prescripción a doble dosis o cada 12 horas, sobre todo en pacientes con síntomas nocturnos.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo (ERNE), se presenta en un 70% de las ocasiones, en estos casos, las guías recomiendan la prescripción de IBP, en general, por un periodo de 4-6 semanas, en caso de lograr control sintomático, se suspende el medicamento y se reinicia en caso de recaída.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo (ERGE), se presenta en un 30% de las ocasiones, en estos casos, las guías recomiendan, para ERGE con esofagitis erosiva, grado A y B según la clasificación de los Ángeles, la prescripción de IBP, por un periodo de 8 semanas, en caso de lograr control sintomático, se suspende el medicamento y se reinicia en caso de recaída, considerando mantenimiento.

En los grado C y D, según la clasificación de los Ángeles, la prescripción de IBP se recomienda por 8 semanas, considerando posteriormente nueva endoscopia, terapia de mantenimiento, o cirugía en gente joven, que cumpla con los criterios para el procedimiento.

Para pacientes con esófago de Barrett, en los que se requiere terapia de IBP a largo plazo, se recomienda administrar la dosis más efectiva para cada paciente, con la finalidad de mejoría clínica y el evitar la progresión de su enfermedad.

Gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos (NO AINE).

La gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos (NO AINE), fue la segunda indicación mas frecuente por la cuál los médicos prescriben IBP.

Actualmente, no hay ninguna literatura científica, la cual avale el uso de IBP para “protección gástrica”, por medicamentos, como por ejemplo, antibióticos, polifarmacia, entre otros, ni por el hecho de simplemente llegar a un servicio de urgencias, por diversas causas no relacionadas a las indicaciones aprobadas. La gastro-protección por AINE, si se recomienda, partiendo del punto en el cual los AINE inhiben las prostaglandinas, que entre muchas funciones, específicamente a nivel gástrico, estas aumentan la secreción de mucus gástrico y disminuyen la secreción de ácido gástrico. El tiempo recomendado para la prescripción de IBP, por AINE, va enfocado específicamente al tiempo en el cuál se usen los antiinflamatorios.

Enfermedad ácido péptica

Es un conjunto de padecimientos digestivos, en la cual la sobreproducción de ácido y pepsina producen inflamación. Habitualmente se encuentran en este grupo y nos enfocaremos en úlceras gástricas, duodenales y sus complicaciones (Hemorragia digestiva).

Se puede definir una úlcera en el aparato digestivo como una rotura de 5 mm o más de la cubierta mucosa, con una profundidad visible por endoscopia o con evidencia histológica. Una erosión es una rotura de menos de 5 mm.

El término úlcera gastroduodenal (UGD), o enfermedad ulcerosa péptica, se utiliza para englobar las úlceras y erosiones en el estómago y el duodeno debidas a varias causas. Se denomina a estas lesiones «pépticas», porque la pepsina, una enzima proteolítica en un pH ácido, desempeña un papel esencial a la hora de producir roturas mucosas, independientemente del agente incitante.

El síntoma predominante en los pacientes con UGD no complicada es el dolor epigástrico, urente, que aparece con el ayuno, o 2 a 5 horas después de los alimentos y el dolor nocturno mejora con alimentos, antiácidos o agentes anti-secretores.

En cuanto a las dos principales causas por las cuales se forman úlceras gastroduodenales, son *H. pylori* y AINE. De igual manera, según las guías de la American College of Gastroenterology, el tratamiento para la erradicación de *H. Pylori*, actualmente es la cuádruple terapia, que consta de un IBP cada 12 horas, más subsalicilato de bismuto, metronidazol y tetraciclina, por 14 días.

En cuanto a las úlceras ya formadas por H. Pylori, o por AINE, el tratamiento con IBP se debe mantener como mínimo 2 semanas, observando tasas de curación del 60-90%, y manteniéndolo 4 semanas, se ha observado tasas de curación de un 80-100%.

Gran cantidad de pacientes, van a requerir tratamiento a largo plazo, por lo cual, para esto, existen 3 alternativas:

- Tratamiento continuo: Es decir, de forma ininterrumpida la dosis mínima de IBP que proporcione control.
- Tratamiento intermitente: Se debe utilizar la dosis estandar por periodos definidos 2-4 semanas, cada vez que tenga recaída. Siempre y cuando se cumplan los periodos definidos, independientemente de presentar mejoría antes.
- Tratamiento a demanda: Utilizar la dosis estandar cada vez que tenga síntomas y suspenderlo.

No existe ningún IBP que sea absolutamente recomendado por ninguna guía, todos los IBP son eficaces usandolos adecuadamente. En este cuestionario, se pudo observar que el omeprazol es el medicamento más recetado, siendo un medicamento efectivo, seguro, económico y de muy facil acceso para todos los pacientes.

Efectos adversos y su prescripción alterna

Como previamente se mencionó y se explicó detalladamente, existen multiples efectos adversos atribuibles a los IBP, muy discutibles, y más común en cierta población.

En este cuestionario, se intentó valorar el conocimiento de los multiples efectos adversos, independientemente de que estén o no demostrados. Se observó, que los efectos adversos más conocidos por la comunidad médica, son la alteración en la absorción de vitamina B12, interacción con clopidogrel y alteración en la absorción osea y riesgo de fracturas, sumando entre los tres, un total de 48% de conocimiento. En cuanto a los menos conocidos que son atribuibles a los IBP, se encuentran la demencia, neumonía y la nefritis intersticial aguda, sumando entre los tres, un total de 18.22% de desconocimiento. Solo en 80 médicos (5.1%), pudimos observar el total conocimiento de todos los efectos adversos mencionados en este cuestionario, confirmado el poco conocimiento de los efectos adversos de los IBP. Sin duda alguna, el desconocer los efectos adversos de los IBP, hace que nosotros como Gastroenterólogos y toda la comunidad médica, tenga el compromiso de adquirir mayor conocimiento ante lo que prescribimos.

Además, pudimos observar, que la gran mayoría de la comunidad médica, con 507 respuestas (78.73%), continuarían prescribiendo IBP, independientemente de los efectos adversos, es decir, los efectos adversos no son un impedimento para su prescripción.

Observando también, que los médicos que mas lo dejarían de prescribir, son los médicos generales, y los que menos lo dejarían de prescribir, son los Gastroenterólogos, relacionando esto con mayor investigación y conocimiento de los IBP. El continuar la prescripción de los IBP, independientemente de que existan o no los efectos adversos, no es causa de espanto ni prescripción errónea, los efectos adversos que han sido atribuibles, no han sido demostrados tajantemente, existen artículos y evidencia que los muestran, mientras que otros los niegan, y una gran cantidad de efectos adversos, solo se presentan en población adulta mayor. Esto nos lleva, a la importancia de conocer los efectos adversos atribuibles, y de prescribir con precaución y objetividad, monitorizando los posibles efectos adversos. Además, se presentó un porcentaje de médicos que sí cambiarían su prescripción de IBP, por los efectos adversos atribuibles, y en el mayor porcentaje, la prescripción fue sucralfato.

El sucralfato es un medicamento que actúa localmente, reaccionando con el ácido clorhídrico del estómago, para formar una especie de pasta adherente que actúa tapizándolo y protegiéndolo de la acción corrosiva del jugo gástrico. Esta pasta se adhiere a las proteínas de la lesión de la mucosa gástrica, creando una barrera contra agentes nocivos como el ácido clorhídrico o la pepsina.

Actualmente, las guías no recomiendan el uso de sucralfato para ERGE o enfermedad ácido péptica, aunque existe poca evidencia que muestra una ligera eficacia vs placebo para úlceras gastroduodenales.

El uso de clopidogrel con los IBP, ha sido sumamente discutido, se ha planteado una posible interacción que conduce a un efecto antiplaquetario atenuado, causado por los IBP, principalmente porque los IBP son metabolizados por el citocromo P450, en particular CYP2C19 y CYP3A4, que también están involucrados en la biotransformación de clopidogrel a una forma activa. El IBP del cual más se ha hecho nombramiento ante posible efecto, es el omeprazol.

Por tal motivo, en este cuestionario, se realizó una pregunta para conocer si la comunidad médica cambiaría su prescripción, en supuesto caso, de que el paciente consumiera clopidogrel, mostrando que, en la gran mayoría, 458 respuestas (71.79%), sí cambiarían su conducta de prescripción, y en las respuestas de los cardiólogos, fue similar, con 10 respuestas (71.42%). A su vez, hubo discrepancia en la opción alterna de prescripción, ya que, en la comunidad médica, lo cambiarían de igual forma, por sucralfato, pero los médicos cardiólogos, cambiarían su conducta de prescripción por otro IBP diferente al que inicialmente contaba, observando así, que independientemente de que la interacción de los IBP con clopidogrel no esté demostrada en un 100%, no vale la pena arriesgarse, por lo que se recomendaría, como se mencionó previamente, hacer una prescripción objetiva, y con precaución, con un IBP diferente al omeprazol.

15. CONCLUSIONES

Actualmente, a través de este cuestionario, pudimos observar la conducta de prescripción de los IBP en la comunidad médica, mostrando que la gastro-protección por otro tipo/clase de medicamento o medicamentos (no AINE), es la segunda causa por la cual los médicos prescriben IBP, no siendo una prescripción aprobada, además, los efectos adversos atribuibles, no son un impedimento para su prescripción. Existe la necesidad de realizar consciencia acerca de la capacidad que tenemos nosotros como médicos, para prescribir medicamentos y el compromiso que tenemos de realmente conocerlos. Los IBP se deben prescribir con precaución, sobre todo, en poblaciones vulnerables. No sería algo grato para ningún médico, que a través de una mala prescripción, se presenten efectos poco deseados, que generen daño a los pacientes. Como médicos gastroenterólogos, tenemos el compromiso de compartir el conocimiento de los IBP, siendo estos medicamentos, nuestra mayor prescripción farmacológica.

Por tal motivo, realicé esta tesis, con el fin de que sea leída, y se compartan las indicaciones de como se debe prescribir, que efectos adversos se han atribuido, y saber en qué población de pacientes tenemos que tener mayor precaución de prescripción.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eusebi L.H, Rabitti S, Artesiani M.L, Gelli D, Montagnani M, Zagari R.M, et. al. Review Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 32: 1295-1302.
2. Freedberg D.E, Kim L.S, Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. 2017; 152: 706-715.
3. Ghosh G, Schnoll-Sussman F, Matheus S, Katz P.O. Reported proton pump inhibitor side effects: what are physician and patient perspectives and behaviour patterns?. Department of Medicine, New York- Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2019;00:1–8.
4. Helgadóttir H, Björnsson E.S. Review. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *International journal of molecular sciences, Division of Gastroenterology and Hepatology, The National University Hospital of Iceland*. 2019; 20: 1-17.
5. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández M.V, Remes-Troche J.M, Valdovinos-Díaz M.A, Tamayo-de la Cuesta J.L. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. 2016; 81: 208-222.
6. Katz P.O, Gerson L.B, Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American college of gastroenterology*. 2013; 108: 308-328.

7. Ka Seng Thong B, Ima-Nirwana S, Kok-Yong C. *Review Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved*. International Journal of environmental research and public health. Department of Pharmacology, Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre. 2019; 16: 1-17.
8. Lanza F.L, Francis K.L. Chan, Eamonn M.M. *Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications*. American college of gastroenterology. 2009;104: 728-738.
9. Li-Yuan Y, Lu-Ning S, Xue-Hui Z, Yue-Qi L, Lei Y, Zi-Qing Y.Y, et al. *A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors*. Department of Pharmacy, Jiangsu Shengze Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou, China. 2017; DOI 10.1007/s12325-017-0532-9.
10. Móssner J. *The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. A review after 25 years*. Deutsches Ärzteblatt International, Division of Gastroenterology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Neurology and Dermatology, University Hospital of Leipzig, Germany. 2016;113: 477-83.
11. Sánchez Cuén J.A, Irineo Cabrales A.B, Bernal Magaña G, Peraza Garay F.J. *Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study*. Department of Gastroenterology. Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Culiacán, Sinaloa. México. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2013; 105: 131-137.
12. Strand D.S, Kim D, Peura D.A. *25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review*. Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA, Gut and Liver. 2017; Vol. 11: 27-37.