

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS
SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS
ARMADAS HG-1 DURANTE EL MES DE AGOSTO DE 2011.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO

RIVADENEIRA YÁNEZ DAVID ESTEBAN

VILLACÍS STACEY FELIPE SEBASTIÁN

Director: DR. GALO PAZMIÑO Q.

Asesor Metodológico: DRA. MARÍA FERNANDA RIVADENEIRA

Quito 2011

DEDICATORIA

A Checho; padre, maestro, amigo y ejemplo de vida.

A Xime; fortaleza, esperanza y paz.

A Shanty, Felipe y Rafael; sueños, anhelos y crecimiento personal e intelectual.

A Adriana: luz de mi camino.

A Walter: mas que mi amigo mi hermano.

A mis amigos: todos aquellos que hicieron mi vida más alegre, feliz y tranquila.

Por ser los pilares fundamentales en los que diariamente asiento mis pies para seguir caminando.

David Esteban

DEDICATORIA

A mis padres, Fabián y María Augusta, por su ejemplo y apoyo incondicional.

A mi hermana, Belén, por crecer a mi lado y creer en mí.

A toda mi familia y amigos con los que siempre cuento.

A todos los pacientes y médicos que he tenido el honor de conocer.

A los que ya no están pero los llevo en el corazón.

Felipe Sebastián

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Galo Pazmiño, director de tesis, quien nos guió y aconsejó durante el la elaboración de la misma.

A la doctora Ma. Fernanda Rivadeneira, asesora metodológica, por su ayuda y recomendaciones.

A nuestros maestros, profesores y compañeros de aula y de hospital, ya que en el día a día, nos enseñaron e inculcaron el arte de ser médicos.

Felipe y David

INDICE GENERAL

CAPÍTULO I

1.	Introducción	1
2.	Justificación	3
3.	Objetivos	9
3.1.	Objetivo general	9
3.2.	Objetivos específicos	9
4.	Hipótesis	10

CAPÍTULO II

5.	Marco teórico	11
5.1.	Historia de los FSAG	11
5.1.1.	Antagonistas de los receptores de histamina	14
5.1.2.	Inhibidores de la bomba de protones	18
5.2.	Anatomía, morfología y fisiología gástrica	20
5.2.1.	Anatomía gástrica	20
5.2.1.1.	Configuración externa	20
5.2.1.2.	Dimensiones	21
5.2.1.3.	Caras y bordes	22
5.2.1.4.	Orificios	22
5.2.1.5.	Relaciones	23
5.2.1.6.	Arterias y venas	24

5.2.1.7.	Inervación	26
5.2.2.	Morfología gástrica	28
5.2.2.1.	Túnica serosa	29
5.2.2.2.	Túnica muscular o muscularis propia	29
5.2.2.3.	Túnica submucosa	30
5.2.2.4.	Túnica mucosa	30
5.2.3.	Organización glandular gástrica	32
5.2.4.	Fisiología gástrica	35
5.2.4.1.	Consideraciones generales	35
5.2.4.2.	Regulación de la función gástrica	36
5.2.4.3.	Péptidos gástricos	37
5.2.4.4.	Secreción de ácido gástrico	44
5.2.4.5.	Bases celulares de la secreción ácida	49
5.2.4.6.	Función de barrera gástrica	62
5.3.	Fármacos supresores de la acidez gástrica	66
5.3.1.	Inhibidores de la bomba de protones	66
5.3.1.1.	Farmacodinámica	67
5.3.1.2.	Farmacocinética	70
5.3.1.3.	Efectos adversos	71
5.3.1.4.	Interacciones farmacológicas	73
5.3.1.5.	Categoría en el embarazo	74
5.3.2.	Antagonistas de los receptores H2 (Anti-H2)	75
5.3.2.1.	Farmacodinámica	75

5.3.2.2.	Farmacocinética	75
5.3.2.3.	Efectos adversos	78
5.3.2.4.	Interacciones farmacológicas	80
5.3.2.5.	Categoría en el embarazo	81
5.3.3.	Tolerancia y rebote de los FSAG	82
5.3.3.1.	Tolerancia	82
5.3.3.2.	Hipersecreción ácida de rebote	83
5.3.4.	Infecciones nosocomiales	84
5.3.4.1.	Colitis pseudomembranosa	84
5.3.4.2.	Neumonía	89
5.4.	Indicaciones para el uso de FSAG	94
5.4.1.	Dispepsia funcional	97
5.4.1.1.	Definición	97
5.4.1.2.	Epidemiología	98
5.4.1.3.	Diagnóstico	98
5.4.1.4.	Tratamiento	100
5.4.1.5.	Referencia de pacientes	102
5.4.1.6.	Vigilancia y seguimiento	102
5.4.2.	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	103
5.4.2.1.	Definición	103
5.4.2.2.	Epidemiología	104
5.4.2.3.	Manifestaciones clínicas	105
5.4.2.4.	Diagnóstico	106

5.4.2.5.	Tratamiento	107
5.4.2.6.	Vigilancia y seguimiento	110
5.4.3.	Gastritis o esofagitis erosiva	111
5.4.3.1.	Gastritis erosiva	111
5.4.3.2.	Esofagitis erosiva	111
5.4.3.3.	Diagnóstico	112
5.4.3.4.	Tratamiento	112
5.4.4.	Úlcera péptica	113
5.4.4.1.	Definición	113
5.4.4.2.	Epidemiología	114
5.4.4.3.	Cuadro clínico	114
5.4.4.4.	Diagnóstico	114
5.4.4.5.	Tratamiento	115
5.4.4.6.	Vigilancia y seguimiento	118
5.4.5.	Infección por H. pylori	119
5.4.5.1.	Definición	119
5.4.5.2.	Epidemiología	119
5.4.5.3.	Enfermedades asociadas	119
5.4.5.4.	Diagnóstico	120
5.4.5.5.	Tratamiento	121
5.4.6.	Gastropatía inducida por AINEs	126
5.4.6.1.	Definición	126
5.4.6.2.	Epidemiología	128

5.4.6.3.	Diagnóstico	128
5.4.6.4.	Tratamiento	129
5.4.7.	Profilaxis para úlcera de estrés	131
5.4.7.1.	Definición	131
5.4.7.2.	Epidemiología	132
5.4.7.3.	Factores de riesgo	133
5.4.7.4.	Tratamiento	134
5.4.7.5.	Profilaxis para úlcera de estrés de bajo riesgo	135
5.4.8.	Hemorragia digestiva alta	138
5.4.8.1.	Definición	138
5.4.8.2.	Epidemiología	138
5.4.8.3.	Cuadro clínico	139
5.4.8.4.	Manejo del paciente con hemorragia digestiva alta	140
5.4.9.	Síndrome de Zollinger-Ellison	144
5.4.9.1.	Definición	144
5.4.9.2.	Epidemiología	145
5.4.9.3.	Cuadro clínico	145
5.4.9.4.	Diagnóstico	146
5.4.9.5.	Tratamiento	146
5.5.	Uso inadecuado de FSAG	149
5.5.1.	Hemorragia digestiva baja	153
5.5.2.	Protección gástrica para polifarmacia	155

5.5.3.	Protección gástrica para anticoagulantes orales	157
5.5.4.	Protección gástrica para corticoterapia	161
5.5.4.1.	Efectos gastrointestinales de los corticoides	164
5.5.5.	Protección gástrica para clopidogrel	166
5.5.5.1.	Farmacología	167
5.5.5.2.	Interacciones farmacológicas	169
5.5.5.3.	Efectos gastrointestinales del clopidogrel	171
5.5.5.4.	Efectos cardiovasculares del clopidogrel	173
5.6.	Indicaciones de FSAG tras el alta	175
5.7.	Repercusión económica del uso inadecuado de FSAG	178
5.8.	Aspectos bioéticos en la prescripción de medicamentos	181
5.8.1.	Ética de la prescripción	182
5.8.1.1.	Ética de la responsabilidad	185
5.8.2.	Uso racional de los medicamentos	187
5.8.2.1.	Racionalización de la prescripción	188
5.8.2.2.	¿Cómo se realizan las prescripciones?	191
5.8.2.3.	Los métodos eficientes para racionalizar las prescripciones	193
5.8.2.4.	Disociación y dispensación de la prescripción	197
5.8.3.	Conflicto de intereses	198
5.8.3.1.	Relación médico – farmacéutica	205
5.8.4.	Prescripción de medicamentos	212
5.8.5.	El estado y la salud	215

5.8.5.1.	Reglamentación del estado	217
5.8.6.	Farmacoeconomía	218
5.9.	Implementación de guías clínicas	221
5.9.1.	Las barreras para la adherencia del médico	222

CAPÍTULO III

6.	Materiales y métodos	229
6.1.	Tipo de estudio	229
6.2.	Muestra y tamaño de la muestra	229
6.2.1.	Cálculo de la muestra	229
6.2.2.	Criterios de inclusión	231
6.2.3.	Criterios de exclusión	232
6.3.	Procedimientos de recolección de los datos	232
6.3.1.	Instrumento de recolección de datos	232
6.3.2.	Método de recolección de datos	233
6.3.3.	Operacionalización de variables	233
6.4.	Análisis de los datos	234
6.4.1.	Análisis de la encuesta	234
6.4.2.	Base de datos	235
6.4.3.	Análisis estadísticos	235

CAPÍTULO IV

7.	Resultados	236
7.1.	Aspectos demográficos	236

7.2.	Grupos de FSAG de preferencia	239
7.3.	Medicamento utilizado según el grupo de FSAG	241
7.4.	Vía de administración de FSAG	242
7.5.	Dosificación de FSAG	243
7.6.	Frecuencia de administración de FSAG	245
7.7.	Justificación de la prescripción de FSAG	248
7.8.	Adecuación de la prescripción de FSAG	249
7.9.	Mantenimiento de la terapia supresora ácida tras el alta	262
7.10	Conocimientos farmacológicos	268
7.10.1.	Efectos adversos de los FSAG	268
7.10.2.	Mecanismo de acción de los FSAG	272
7.11.	Análisis del conocimiento y práctica.	274

CAPÍTULO V

8.	Discusión	276
9.	Fortalezas y debilidades del estudio	297
9.1.	Fortalezas	297
9.2.	Debilidades	298

CAPÍTULO VI

10.	Conclusiones y recomendaciones	299
10.1.	Conclusiones	299
10.2.	Recomendaciones	302

11. Bibliografía

305

ANEXOS

INDICE DE TABLAS

1.	Tipos de células gástricas, ubicación y función	32
2.	Categoría de los IBP's en el embarazo	74
3.	Categoría de los Anti-H2 en el embarazo	81
4.	Factores de Riesgo de Dispepsia	97
5.	Signos y síntomas de alarma de Dispepsia	100
6.	Tratamiento farmacológico para dispepsia	101
7.	Factores de Riesgo de ERGE	103
8.	Síndromes constituyentes de ERGE	104
9.	Signos y síntomas de alarma de ERGE	106
10.	Tratamiento farmacológico para ERGE	109
11.	Causas de úlcera péptica	
	113	
12.	Factores de riesgo de úlcera péptica	113
13.	Tratamiento farmacológico para úlcera duodenal	116
14.	Tratamiento farmacológico para úlcera gástrica	117
15.	Métodos diagnósticos para la Infección por H. pylori	120
16.	Indicaciones de tratamiento erradicador de la infección por H. pylori	122

17. Esquemas de tratamientos erradicadores de H. pylori de elección y rescate	123
18. Factores de riesgo para complicaciones relacionadas con AINEs	127
19. Profilaxis para gastropatía inducida por AINEs	130
20. Factores de riesgo para desarrollar úlcera de estrés	134
21. Tratamiento farmacológico para profilaxis de úlcera de estrés en pacientes con riesgo elevado	135
22. Factores de Riesgo de HDA	138
23. Criterios predictores de alto o bajo riesgo de resangrado y mortalidad en pacientes con HDA	141
24. Factores de riesgo asociados con un mal pronóstico	141
25. Aspectos demográficos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	237
26. Lista de servicios clínicos y quirúrgicos participantes. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	238
27. Preferencia por FSAG para “protección gástrica” en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	240
28. Fármaco inhibidor de la bomba de protones de preferencia. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	241

29.	Fármaco antagonista del receptor H2 de preferencia. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	242
30.	Dosificación de Anti-H2 en miligramos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	244
31.	Dosificación de IBP's en miligramos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	245
32.	Características de la administración de FSAG en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	247
33.	Justificación de la prescripción según FSAG elegidos para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	249
34.	Indicaciones adecuadas de FSAG según las respuestas de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	250
35.	Indicaciones inadecuadas de FSAG según las respuestas de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	251
36.	Indicaciones adecuadas de FSAG según grupos etarios de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	252
37.	Indicaciones inadecuadas de FSAG según grupos etarios de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	253
38.	Indicaciones adecuadas de FSAG según el sexo del médico.	

	Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	254
39.	Indicaciones inadecuadas de FSAG según el sexo del médico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	255
40.	Indicaciones adecuadas de FSAG según el cargo del médico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	256
41.	Indicaciones inadecuadas de FSAG según el cargo del médico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	257
42.	Indicaciones adecuadas de FSAG según antigüedad del médico en el servicio. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	258
43.	Indicaciones inadecuadas de FSAG según antigüedad del médico en el servicio. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	259
44.	Indicaciones adecuadas de FSAG según servicios clínicos o quirúrgicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	260
45.	Indicaciones inadecuadas de FSAG según servicios clínicos o quirúrgicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	261
46.	Porcentaje de médicos que respondieron motivos adecuados Para mantener terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	264
47.	Porcentaje de médicos que respondieron motivos inadecuados para mantener terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	265

48. Tiempo según cada indicación propuesta para mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 267
49. Tiempo de la mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 268
50. Conocimiento de los efectos adversos de IBPs. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 270
51. Conocimiento de los efectos adversos de Anti-H2. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 271
52. Conocimiento del mecanismo de acción de FSAG. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 273
53. Análisis de la resolución del caso clínico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 275
54. Resolución del caso clínico según los motivos éticos para la prescripción de FSAG. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011 275

INDICE DE FIGURAS Y GRAFICOS

1.	Superficie de la mucosa gástrica	28
2.	Células que residen dentro de una glándula gástrica	34
3.	Estimulación e inhibición de células gástricas para la liberación de ácido	45
4.	Eventos de señalización intracelular en la célula parietal	53
5.	Representación diagramática de la célula parietal en reposo y estimulada.	55
6.	Mecanismo de defensa de la mucosa gastroduodenal.	63
7.	Vía de administración de FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	243
8.	Frecuencia de administración de FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	246
9.	Justificación de la prescripción de FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	248
10.	Respaldo de las indicaciones para tratamiento con FSAG para	

	"protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	261
11.	Mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	262
12.	Motivos para mantener terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	263
13.	Tiempo de la mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	266
14.	Conocimiento de los efectos adversos de los IBPs. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	269
15.	Conocimiento de los efectos adversos de los Anti-H2. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	269
16.	Conocimiento del mecanismo de los FSAG. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	272
17.	Resolución del caso clínico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011	274

ABREVIATURAS

FSAG:	Fármacos Supresores de la Acidez Gástrica
Anti-H2:	Antagonistas de los receptores de Histamina tipo 2
IBP:	Inhibidores de la Bomba de Protones
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
GI:	Gastrointestinal
AINEs:	Antiinflamatorios no esteroideos
AAS:	Ácido acetilsalicílico
ERGE:	Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico
SDB:	Sangrado Digestivo Bajo
HDA:	Hemorragia Digestiva Alta
SZE:	Síndrome de Zollinger-Ellison
DSU:	Dispepsia sin úlcera
UPA:	Úlcera péptica activa
PUE:	Profilaxis para úlcera de estrés en pacientes con riesgo elevado
GIA:	Gastropatía inducida por AINEs
IHP:	Infección por H. pylori
GEE:	Gastritis o esofagitis erosiva
PPC:	Profilaxis por corticoterapia
PUC:	Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel
PPI:	Profilaxis por polimedicación intrahospitalaria
PGNUE:	Protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés
PGNGI:	Protección gástrica no relacionada a patología gastrointestinal
NAC:	Neumonía Adquirida en la Comunidad
NAH:	Neumonía Adquirida en el Hospital
OR:	Odds Ratio (Razón de posibilidades)
IC:	Intervalo de Confianza
NND:	Número Necesario para hacer Daño
Et. al.:	del latín: "y otros"
pH:	Potencial de hidrógeno
QD:	Una vez al día

BID:	Dos veces al día
TID:	Tres veces al día
QID:	Cuatro veces al día
VO:	Vía oral
IV:	Vía intravenosa
MALT:	Tejido linfoide asociado a mucosas
FDA:	Food and Drug Administration
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ACCF:	American College of Cardiology Foundation
ACG:	American College of Gastroenterology
AHA:	American Heart Association
ASHP:	American Society of Health System Pharmacists
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Cox-2:	AINEs que inhiben selectivamente la ciclooxigenasa 2
BOA:	Basal output acid (Salida basal de ácido)
MEN-1:	Síndrome de neoplasia endócrina múltiple
ADP:	Adenosín difosfato
TxA ₂ :	Tromboxano A ₂

RESUMEN

En 1976, después de una década de investigación que concluiría con el premio nobel por el descubrimiento de los receptores de histamina gástricos, el Dr. James Whyte Black lanzó al mercado el primer Antagonista de los receptores H₂, la cimetidina. Contemporáneamente, en 1975, Gansejl y Forte describían experimentalmente al primer Inhibidor de la Bomba de Protones, el timoprazol, hasta desarrollar al omeprazol en 1989, el primero de uso clínico.

Esto demostró el interés y la necesidad que existía por aislar un compuesto que contribuya al control de la secreción gástrica ácida, y que se ha convertido en la principal línea de manejo de múltiples patologías gastrointestinales.

Paralelamente a la disponibilidad de estas clases de medicamentos, y a la suposición de provocar escasos efectos adversos e interacciones farmacológicas, ha incrementado el uso y preocupantemente el abuso de su prescripción, como lo demuestra la bibliografía, actualmente en todos los niveles de salud. (*Noguerado et al., 2002; Nardino et al., 2000; Hermida et al., 2007; Pham, Regal et al., 2006; Taxonera Samson C, 2002; , Gullota et al., 1997; Parente et al., 2003; Scagliarini et al., 2005; Gupta et al., 2010; Herzig et al., 2009; Sebastian et al., 2003; Brandhagen et al. 1995; Choudhry et al., 2008*).

De la misma manera, se dispone de estudios que han demostrado asociación entre la prescripción de FSAG y el aumento de riesgo de

desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial e infecciones entéricas sobretodo relacionada a *Clostridium difficile*. (*Choudhry et al., 2008; Leonard et al., 2007; Poutanen y Simor, 2004; Dial et al., 2004; Eurich et al., 2010; Laheij et al., 2004; Gulmez et al., 2007; Myles et al., 2009; Sarkar et al., 2008; Herzig et al., 2009; Kollef et al., 2005; Miano et al., 2009; Donskey CJ, 2004*)

La inadecuada prescripción de fármacos, se ve influido por múltiples factores, entre las cuales podemos señalar la formación del médico, la información disponible, las regulaciones y políticas institucionales, las demandas de los enfermos, las estrategias de promoción, los conflictos de intereses que se pueden generar entre la industria farmacéutica y los médicos, y a cambios culturales que incorporan el medicamento como un bien de consumo.

La adecuación de la prescripción guarda relación con la racionalización que debe existir según la OMS, es decir, que los pacientes reciban la medicación correcta a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad.

Es preciso señalar que existe suficiente información para establecer lineamientos que reglamenten la adecuada prescripción de FSAG, y en algunos casos ya se dispone de protocolos en ciertas instituciones, pero a pesar de esto, aun existen barreras que limitan y obstaculizan la adherencia necesaria para basar la prescripción según estos ejes. (*Cabana et al., 1999;*

Stross y Harlan, 1979; Olesen y Lauritzen, 1997; Bandura A, 1986; Cummings et al., 1989; Prochaska y DiClemente, 1983.)

El objetivo del presente estudio fue determinar los criterios de prescripción de FSAG en pacientes hospitalizados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 durante el mes de Agosto del 2011 y evaluar su adecuación a los criterios establecidos, enfatizando el uso de guías clínicas para mejorar la calidad de su utilización.

Se realizó un estudio descriptivo transversal, el cual contó con una muestra conformada por 150 médicos. Se incluyeron a médicos asistenciales, médicos posgradistas y médicos tratantes de planta, pertenecientes al Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 y que aceptaron participar en el estudio. Mientras que se excluyeron a médicos de la Unidad de Cuidados Intensivos y de la Unidad de Quemados, médicos no pertenecientes al Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 y a aquellos médicos que no quisieron participar en el estudio.

Para dicho estudio, se realizó una encuesta que sigue la metodología CAP (conocimientos, actitudes y prácticas), previa realización de una carta de consentimiento informado. Para la valoración de las encuestas, se elaboró una plantilla de respuestas, la misma que sirvió como herramienta para comparar la información obtenida

Para crear la base de datos, según la cual se realizó el análisis de variables, se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences versión

18.0.0 con licencia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (© Copyright. IBM Corporation 2009, Somers, NY).

Se encontró que los FSAG (100%) fueron las drogas de preferencia, representados en un 83.2% por Inhibidores de la Bomba de Protones, seguidos por los Antagonistas de los receptores H2 (16.8%).

Además se demostró que de los IBPs, el fármaco de preferencia es el omeprazol (96%), mientras que de los medicamentos pertenecientes a los Anti-H2, la ranitidina es mayormente utilizada por los médicos (80%).

Este estudio demostró que al momento de elegir la vía de administración de FSAG en pacientes hospitalizados, la vía de preferencia es la intravenosa (58.4%, $p=0.016$).

La dosis para “protección gástrica” de IBPs más frecuentemente utilizada por los médicos en pacientes hospitalizados fue de 40 mg (56.6%) mientras que para los Anti-H2 fue de 50mg (52%). Un dato interesante obtenido en la encuesta fue que 9 médicos señalaron dosis correspondientes al grupo de FSAG opuesto al que indicaron.

La frecuencia de administración de FSAG para protección gástrica en pacientes hospitalizados, difirió entre los grupos pertenecientes a estos. Para IBPs, el 77.4% de los médicos prefieren utilizarlos una vez al día, en tanto que, el 68% de los médicos que seleccionaron Anti-H2, los utilizan 2 veces al día.

Es así que, con los datos obtenidos indican que el omeprazol, en su mayoría, se lo utiliza a 40 mg intravenoso cada 24 horas (31.3%), seguido de 20 mg vía oral diarios (16.7%).

El 75.2% de los médicos basaron sus respuestas en base a la evidencia, el 14.8% de los participantes mencionaron que prescriben FSAG por los resultados obtenidos en su experiencia previa, mientras que el 8.1% y el 2% de los encuestados lo hacen en base a la confiabilidad y a la ayuda en educación continua brindada en congresos, respectivamente.

La indicación adecuada más conocida por parte de los médicos fue úlcera péptica activa (86%). Ulteriormente, el 85.3% reconoció como indicación adecuada a gastritis o esofagitis erosiva, el 84% a gastropatía inducida por AINEs, el 84% a hemorragia digestiva alta, el 83.3% a úlcera de estrés pacientes de alto riesgo, el 80% a enfermedad por reflujo gastroesofágico, el 70% a infección por *Helicobacter pylori*, el 68.7% a síndrome de Zollinger-Ellison y menos de la mitad de los médicos encuestados (42.7%) señaló a dispepsia sin úlcera.

La causa más frecuente para la utilización incorrecta de FSAG resultó ser la profilaxis por polimedicación intrahospitalaria (68%). Consiguientemente, el 50.7% de los médicos participantes señaló al uso de corticoides, el 36% señalaron la protección gástrica no relacionada a patología gastrointestinal,

el 29.3% al sangrado digestivo bajo y el 28% de los médicos señaló la profilaxis para el uso de clopidogrel.

Se determinó que el respaldo en el que basaron los médicos sus conocimientos acerca de las indicaciones para tratamiento con FSAG, encontrándose que el 59.8% se basó en guías clínicas y el 24.8% en protocolos del servicio.

Estos datos no guardan coherencia con respecto a la adecuación de la prescripción, puesto que significaría que los médicos que basan su conocimiento en guías clínicas o protocolos del servicio, la única patología que en su mayoría manejan adecuadamente es ERGE.

Por otro lado, El 7.4% de los médicos argumentó las indicaciones para la utilización de FSAG en base a su experiencia previa, 6.7% de los encuestados justificó las indicaciones para usar de FSAG en la educación continua brindada en congresos y el 1.3% en la información ofrecida por los visitantes médicos.

El conocimiento de los médicos acerca de los efectos adversos de los fármacos supresores de la acidez gástrica, fue insuficiente, representando menos del 30% del total encuestado. La diarrea fue el efecto adverso más conocido tanto para IBPs y como para Anti-H2, mientras que el riesgo de infecciones nosocomiales fueron los menos conocidos en los dos grupos de fármacos

La mayoría de médicos encuestados conocían el mecanismo de acción de los FSAG. Mas no se puede obviar que el 13.3% y el 16.7% de los médicos no conocían el mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones y de los antagonistas de los receptores H2.

Al analizar la aplicación práctica de los conocimientos de los médicos, por medio de la resolución de un problema propuesto a través de un caso clínico, se observó que tan solo el 33.3% pudo resolver correctamente dicho problema.

Se concluye que los medicamentos de preferencia prescritos por los médicos para protección gástrica intrahospitalaria son los FSAG, de los cuales, los inhibidores de la bomba de protones son los más elegidos (83.2%), encabezados por el omeprazol (96%), vía intravenosa (54%) a 40 miligramos (56.6%) un vez al día (77.4%). En menor proporción es el grupo de los antagonistas de los receptores H2 (16.8%), siendo de predilección la ranitidina (80%), vía parenteral (80%) a una dosis de 50 miligramos (52%) dos veces al día (68%).

No existió una diferencia significativamente estadística en la adecuación de la prescripción entre servicios clínicos y quirúrgicos ($p > 0.05$ en todos los casos).

No existe una adecuación para la prescripción de FSAG, a pesar de que los médicos indicaron que basan sus conocimientos sobretodo en guías clínicas (59.8%) y protocolos del servicio (24.8%), debido a la falta congruencia con

sus respuestas sobre las indicaciones adecuadas e inadecuadas para iniciar terapia supresora ácida. Por otro lado, un número menor pero igualmente relevante de médicos, argumentó sus respuestas basados en la experiencia previa adquirida (7.4%), la educación médica continua brindada en congresos (6.7%) y la información brindada por visitantes médicos (1.3%).

No existe una coherencia en la prescripción de FSAG para pacientes tras el alta en quienes se les ha iniciado esta terapia durante su hospitalización.

El conocimiento de los médicos acerca de los efectos adversos más comunes de los FSAG es insuficiente, así también acerca del aumento de riesgo de infecciones nosocomiales. De igual forma, no todos los médicos conocían la farmacodinámica de estos medicamentos.

Existe una limitada congruencia entre los conocimientos, las actitudes y las prácticas clínicas de los médicos a nivel hospitalario (respuestas inadecuadas al caso clínico 66.7%).

CAPÍTULO I

6. INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos supresores de la acidez gástrica (FSAG) se ha incrementado considerablemente en los últimos años en todos los niveles de salud. Este incremento en la prescripción se acompaña de un alto número de prescripciones realizadas inadecuadamente, según los criterios de indicación establecidos por las sociedades científicas, razón por la cual se han realizado múltiples estudios sobre el tema, mismos que reportan que existe un uso inapropiado de estos fármacos, y que las razones para que esto ocurra aun no se han esclarecido.

La sobreprescripción de FSAG es preocupante debido a que, si bien frecuentemente se asume que la terapia supresora ácida es inofensiva, estudios recientes la correlacionan con riesgos potencialmente severos, como el aumento del riesgo para neumonía, infecciones entéricas, déficit de vitaminas, fractura de cadera y la exposición a realizar interacciones farmacológicas. Por otro lado, se debe considerar que la inadecuada prescripción acarrea grandes costos económicos, tanto para el sistema como para el paciente.

A pesar de las investigaciones reportadas en la literatura médica sobre el uso y abuso de los FSAG, son necesarios estudios que evalúen la prescripción de dichos fármacos, ya que son herramientas para el profesional sanitario y para los gestores interesados en el proceso de mejora

de la calidad asistencial. Al detectar los patrones de prescripción débilmente justificados o claramente incorrectos, se podrán centrar esfuerzos y adoptar medidas que mejoren la efectividad y la eficiencia del plan terapéutico.

El objetivo del presente estudio es determinar los criterios de prescripción de FSAG en pacientes hospitalizados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 durante el mes de Agosto del 2011 y evaluar su adecuación a los criterios establecidos, enfatizando el uso de guías clínicas para mejorar la calidad de su utilización.

7. JUSTIFICACIÓN

“Aplicaré mis tratamiento para bien de mis enfermos según mi capacidad y buen juicio”¹

Desde la aparición de los FSAG se ha llevado a cabo múltiples y variados estudios que han ido encauzando y cambiando la forma en que las asociaciones médicas concebían a este grupo de fármacos aparentemente “amigables” para los usuarios. Se han esclarecido los beneficios de prescribir este tipo de medicamentos en patologías que hace un par de décadas no podían ser adecuadamente controladas o tratadas, pero al fundamentarse las indicaciones adecuadas, aparecieron concomitantemente los límites que debían establecerse para no abusar de su prescripción, así como se hace con cualquier otro grupo de fármacos.

Las bases conceptuales existen, el índice de prescripción de este grupo de fármacos se lo ha medido en diversas regiones del mundo, se disponen de guías de ayuda para su adecuación, y sin embargo, no se logra aún en muchos países incluyendo al nuestro, entender porqué continua el abuso que diariamente se reporta en los pacientes que reciben atención médica tanto a nivel hospitalario como en los menores niveles de salud.

Es necesario enfocarnos en diversos aspectos que influyen al médico al momento de elegir un medicamento. Factores externos como la edad o el sexo de los médicos, y factores internos como los conocimientos o la práctica previa, entre muchos otros, lograrán influir en el resultado final hacia el paciente. Así también, existen factores independientes como el conflicto

¹ *Juramento Hipocrático*

de intereses que se puede generar hacia un médico al recibir beneficios o estímulos que no necesariamente son los más importantes para conseguir el fármaco P, como señala la guía de la buena prescripción.

Por estas y otras razones, este estudio se enfocó desde un principio en analizar, investigar y profundizar en estos aspectos. Es responsabilidad de los médicos de nuestro país dudar y encontrar respuestas, si nos basamos en la duda, es decir considerar falso todo aquello en lo que se encuentre el menor motivo de duda; tal como Descartes lo propuso, sin enfatizar en convertirnos en escépticos, sino en crear una duda metódica, la cual conduce al dogmatismo, es decir a verdades ciertas.

Es así que hoy conocemos que los FSAG desempeñan un papel importante en el tratamiento relacionado con problemas ácido pépticos. Desde la aparición del primer IBP (omeprazol) a finales de la década de 1980, el uso de estos ha venido en aumento, usados tanto en hospitalización como en atención primaria, ya sea de manera rutinaria o por diversas condiciones de los pacientes (*Pham, Regal et al., 2006*).

Varios estudios llegan a la conclusión de que más de 70% de los pacientes hospitalizados reciben estos fármacos durante su estancia, de los cuales menos de 25% tienen una correcta indicación para su uso (*Noguerado et al., 2002*).

Es importante reconocer que por la mayor disponibilidad de IBP y la ampliación de la condición de venta, el uso apropiado de agentes supresores de ácido requiere más control (*Pham, Regal et al., 2006*), debido a la mayor

demanda de los medicamentos por parte de los pacientes, el aumento de investigaciones sobre el uso y abuso de estos fármacos y el constante estímulo que ofrece la industria farmacéutica a los médicos para su prescripción.

Llama la atención que la causa más frecuente para la utilización incorrecta de estos fármacos es de razón desconocida, es decir, no se encuentra un motivo determinado a la hora de prescribir el fármaco. Así lo argumentan estudios como el de Noguero et al., Pham et al., y Gupta et al. (*Noguero et al., 2002; Pham, Regal et al., 2006; y Gupta et al., 2010*).

Por otro lado, aunque estos fármacos presentan buena tolerancia por parte de los pacientes y que sus efectos adversos son mínimos, en la literatura se evidencia la relación entre el uso de IBPs/Anti-H2 de infecciones nosocomiales, principalmente Neumonía e infección por *Clostridium difficile*. Un criterio que generalmente pasa desapercibido al momento de decidir la utilización de estos fármacos es que una gran proporción de pacientes que son prescritos inicialmente con medicación de supresión ácida en el ámbito hospitalario, están debilitados y más susceptibles a desarrollar infecciones (*Pham, Regal et al., 2006*).

Se ha confirmado una asociación entre la supresión ácida y un aumento del riesgo de infecciones entéricas (*Leonard et al. 2007*). Por ejemplo, en el estudio de Choudhry et al., el 63.7% de pacientes que fueron ingresados con, o desarrollaron diarrea por *C. difficile*, recibían terapia con inhibidores de la

bomba de protones según las historias clínicas evaluadas (*Choudhry et al., 2008*).

Asimismo, Herzig et al., encontraron que la incidencia de neumonía adquirida en el hospital fue mayor en el grupo expuesto a medicamentos para supresión ácida en relación con el grupo no expuesto (*Herzig et al., 2009*).

La evidencia disponible ha determinado que existe un mayor riesgo a sufrir otras colonizaciones e infecciones comunes con Bacilos gram negativos, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y *Enterococcus* resistentes a vancomicina secundarias al uso de FSAG (*Donskey CJ, 2004*).

Por otra parte, el tema de prescripción inadecuada de supresores de la secreción ácida y polifarmacia sigue siendo importante en la misión de optimización de la atención farmacéutica y la reducción de costos de los medicamentos (*Pham, Regal et al., 2006*). En un cuestionario realizado a 328 médicos, concluyó que existe escaso consenso en la utilización de estos fármacos, los cuales se utilizan por largos periodos de tiempo sin claras indicaciones representando un costo excesivo (*Noguerado et al., 2002*).

Es por esto que el uso inadecuado de medicamentos afecta no solamente a la salud y economía los pacientes, sino también a los costos de atención del sistema de salud, al no usar los medicamentos acorde a las recomendaciones de la OMS en un primer plano o de guías y otros protocolos basados en la evidencia. Se produce un abuso de recursos, falta de resultados positivos para el paciente, reacciones adversas al

medicamento, se estimula una demanda desproporcionada y finalmente se reduce el acceso a los medicamentos, entre otros problemas.

Analizando los motivos por los que se utilizan de modo irracional los medicamentos, se puede señalar las causas más comunes como, la falta de conocimiento, habilidades o información independiente, la disponibilidad sin restricciones de los medicamentos, exceso de trabajo del personal sanitario, la promoción inadecuada de medicamentos y las ventas de medicinas basadas en ánimo de lucro.

La prescripción racional se consigue cuando un profesional bien informado, al hacer uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada, durante el periodo de tiempo apropiado y al menor costo posible (*Perspectivas medicamentos-OMS, 2002*).

En el mundo, más del 50% de los medicamentos que se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada. Al mismo tiempo, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales, y el 50% de los pacientes los toman de forma irracional (*Perspectivas medicamentos-OMS, 2002*).

Según lo mencionado anteriormente, es importante realizar un estudio a nivel local acerca de los criterios por los cuales los médicos prescriben IBPs y Anti-H2, analizando la patología de base de cada paciente y las indicaciones para su uso, sobretodo porque en nuestro país el uso indiscriminado de ciertos fármacos no es controlado y no existen normas que

regulen su utilización. Este estudio tiene como objetivo demostrar la magnitud del problema, actualmente minimizado y enmascarado por falsas creencias en nuestro medio y a través de esto, dejar un campo abierto para la creación o mejoramiento de protocolos en los distintos centros de salud del país, tomando en cuenta que para la implementación de guías clínicas con adecuada aceptación, se necesitan estrategias que estimulen su utilización.

8. OBJETIVOS

8.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los criterios de prescripción de Fármacos Supresores de la Acidez Gástrica en pacientes hospitalizados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 durante las prescripciones realizadas durante Agosto del 2011

8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar cuáles fueron los motivos por lo que se utilizaron estos fármacos en pacientes durante su estancia hospitalaria.
- Comparar la adecuación de la prescripción de IBPs o Anti-H2 entre servicios clínicos y quirúrgicos del Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1.
- Comprobar si estos medicamentos se recetaron bajo las guías de protocolos aprobados, que justifiquen su uso.
- Establecer la coherencia de prescripción de fármacos supresores de la acidez gástrica en pacientes quienes continuaron con la misma tras el alta hospitalaria.
- Determinar el conocimiento acerca de la farmacología y el correcto uso de los fármacos supresores de la acidez gástrica en los médicos.

9. HIPÓTESIS

Existe un uso inadecuado de Fármacos Supresores de la Acidez Gástrica en pacientes hospitalizados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 sin respaldo en guías clínicas científicas que justifiquen su prescripción durante su estancia hospitalaria y tras el alta.

CAPÍTULO II

10.MARCO TEÓRICO

10.1. HISTORIA DE LOS FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

La secreción de ácido gástrico es una función filogenética² antigua, es probable que se desarrolló inicialmente en peces cartilaginosos hace más de 400 millones de años. La acidificación gástrica es hallada en todos los vertebrados y la preservación de este mecanismo de alto consumo de energía refleja su importancia biológica (*Martinsen et al., 2005*).

² Filogenia: es la determinación de la historia evolutiva de los organismos.

Aun hoy en día, se califica de agresiva a la secreción ácida gástrica, en el sentido de que puede propiciar el desarrollo de lesiones en la mucosa digestiva. No es difícil de explicar que pueda resultar lesiva cuando se pone en contacto con mucosas que son extrañas a un ambiente ácido (*Martinsen et al., 2005*).

Para explicar el desarrollo de lesiones en la mucosa gástrica, se postuló que se debían a una hipersecreción patológica, pero no se encontraron resultados concluyentes. Excluida la hipersecreción ácida (excepto en el Síndrome de Zollinger-Ellison), se planteó la hipótesis alternativa del “desequilibrio entre factores agresivos (el ácido) y defensivos de la mucosa gástrica” (*Ponce J, 2010*).

Esa nueva perspectiva tuvo su equivalente terapéutico en la búsqueda de agentes que pudiesen actuar favoreciendo los mecanismos defensivos de la mucosa del estómago, e incluso de alguno que pudiese a la vez tener acción para contrarrestar directamente la secreción ácida. No se encontró ninguno que tuviese aplicación en la práctica clínica, por lo que se siguió primando lo que venía haciéndose desde la antigüedad: utilizar productos que actuaran sobre la secreción ácida (*Ponce J, 2010*).

Las primeras referencias conocidas sobre el dolor de estómago y su tratamiento se remontan a la cultura egipcia. En el papiro de Ebers se encuentran recomendaciones para aliviar el dolor del estómago. De la misma manera, los mayas y los aztecas conocieron y describieron la acidez

gástrica, y consta, por ejemplo, el uso de arcillas andinas que denominaban “chacco”, compuestos de sílice, aluminio y óxido de hierro (*Ponce J, 2010*).

Claude Bernard, el padre de la fisiología moderna, fue quien dio realmente prueba científica de la existencia de secreción ácida por el estómago al demostrar que se podía neutralizar con alcalinos. Tras lo cual, el uso de alcalinos, o “antiácidos”, se convirtió en la terapéutica de elección y la única disponible. Estos agentes fueron clave en el tratamiento de las enfermedades que cursaban con “acidez” (*Ponce J, 2010*).

Los antiácidos proveen un inicio de acción relativamente rápido, pero su habilidad para neutralizar el ácido gástrico dura pocos minutos, estos proveen una disminución del pH gástrico por encima de 4 transitoriamente. Para lograr dosis terapéuticas efectivas, es necesario administrarlos al menos cuatro veces al día, pero esta práctica limita el cumplimiento del paciente. Además, los antiácidos también presentan efectos adversos como diarrea por las sales de magnesio o constipación por las sales de aluminio o de calcio (*Welage LS, 2005*). Es por esto que las investigaciones en las siguientes décadas se centraron en encontrar una terapia superior, que cubra las necesidades tanto de prescriptores como de los pacientes.

Sin embargo, se conoce que ya en la antigüedad se usaban como remedio para las enfermedades del estómago extractos de la planta atropo belladona, la cual fue la antecesora de los fármacos anticolinérgicos, cuyo mecanismo de acción y efecto terapéutico se relacionaba con su acción

inhibitoria de la secreción gástrica por bloqueo del receptor acetilcolina de la célula oxíntica.

Los fármacos anticolinérgicos tuvieron durante algunos años aplicación para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. La eficacia del tratamiento se relacionaba con el desarrollo de sus efectos secundarios (sobre todo la sequedad bucal) como prueba indirecta de que la dosis administrada alcanzaba la acción antisecretora deseada (*Ponce J, 2010*).

La historia moderna de la gastroenterología bien podría resumirse en 3 grandes descubrimientos, dos de ellos merecieron el Premio Nobel. En 1988, el Dr. James Black ganó el Premio Nobel de Fisiología por el descubrimiento de los receptores H₂ gástricos, como parte de este proyecto sintetizó la cimetidina en 1976, primer antagonista de los receptores H₂ (Anti-H₂), con el que cambió dramáticamente la terapéutica de la úlcera péptica. El 2005 los Drs. Barry J Marshall y J. Robin Warren se hicieron acreedores al Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento del *Helicobacter pylori* como una de las principales causas de úlcera duodenal, lo que conllevaría al desarrollo de una terapia antibiótica de la enfermedad ulcero péptica, un verdadero cambio de paradigma terapéutico de dicha enfermedad (*Oscanoa TJ, 2011*).

La trilogía de descubrimientos se completa en 1973, con la primera descripción experimental, en la rana mugidora, de la Bomba de protones o H⁺/K⁺ trifosfatasa de adenosina (ATPasa), realizada por Gansejil y Forte (*Gansejil y Forte, 1973*), base del desarrollo de los Inhibidores de la Bomba de

Protones (IBPs), que se inicia experimentalmente con el timoprazol (1975), hasta llegar al omeprazol en 1989, el primer fármaco de uso clínico. Posteriormente la clase de IBPs se enriqueció con el lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, tenatoprazole y el S-enantiomero de omeprazol.

10.1.1. Antagonistas de los receptores de histamina

La historia de la β -aminoetilimidazol o histamina es paralela a la de la acetilcolina (ACh). Los dos compuestos fueron sintetizados como curiosidades químicas antes de identificarse su importancia biológica; se detectaron por primera vez como sustancias que estimulaban al útero, en los extractos del cornezuelo de centeno, de los cuales fueron más tarde aislados; ambos resultaron ser contaminantes del cornezuelo por acción bacteriana.

Lewis y colaboradores habían acumulado pruebas de que las células de la piel después de estímulos lesivos liberaban una sustancia con las propiedades de la histamina (sustancia H), incluida la reacción de antígeno y anticuerpo. Ante las pruebas químicas de la presencia de la histamina en el organismo, la sustancia H de *Lewis* era la propia histamina. Se sabe ahora que dicha sustancia producida por el organismo (endógena) interviene en la respuesta alérgica inmediata y es una reguladora importante de la secreción ácida por el estómago; también se ha definido su participación como neurotransmisora en el sistema nervioso central (SNC) (*Katzung y Julius, 2002*).

La histamina fue aislada por vez primera en 1907 por Windaus y Vogt. En 1910, Daley y Laidlow estudiaron su efecto biológico y descubrieron que estimulaban a diversos músculos lisos, además de tener intenso efecto vasodepresor (Montes et al., 2005).

En 1927, Best y colaboradores aislaron la histamina a partir de muestras frescas de hígado y pulmón, advirtiendo que dicha amina es constitutiva natural del organismo, acuñándose el nombre de histamina con base a la raíz griega “histos” que significa tejido.

En 1940, se desarrolló el primer antihistamínico H1 para uso en el humano: Antergan (fenobenzamina) con buenos resultados. En 1944, se comercializó el neo-antergan (maleato de pirilamina); en 1946, la difenhidramina y tripelenamina; y en 1949, la clorfeniramina. Todos estos antihistamínicos H1, por ser los primeros, fueron denominados de *primera generación, clásicos o sedantes*. Durante los siguientes años se sintetizaron antihistamínicos con alto potencial inhibitorio. A éstos se les denominó como antihistamínicos H1 de *segunda generación* y son: loratadina, astemizol, cetirizina, terfenadina y fexofenadina, entre otros (Korolkovas A, 1998).

El advenimiento de nuevas técnicas de investigación hizo posible el descubrimiento de que la histamina mediaba sus efectos a través de cuatro receptores, que progresivamente se fueron descubriendo: el receptor H1 en 1966 (Ash y Schild, 1996), el receptor H2 en 1972 (Black et al., 1972), el receptor H3 en 1983 (Arranc et al., 1982), y el receptor H4 en 2000 (Hough LB, 2001).

Los antagonistas del receptor H2 se utilizan en la clínica para reducir la secreción de ácido gástrico en el tratamiento del paciente con patologías gastrointestinales (*Liu et al., 2001*).

Como se mencionó, en 1972 Black describió que dichos receptores H2 se bloqueaban por burimamida, la cual no tuvo aplicación clínica por no ser efectiva por vía oral (*Black et al., 1972*). En 1976 se describe la Cimetidina, droga pionera en este grupo y de empleo generalizado a nivel mundial (*Naranjo A, 1999*), y poco después la ranitidina, famotidina y nizatidina, revolucionó el mundo de la terapéutica de las enfermedades del estómago y, por extensión, de la gastroenterología (*Ponce J, 2010*).

La revolución terapéutica creada por la cimetidina tuvo repercusión en el conocimiento fisiopatológico y clínico de las enfermedades del esófago y del estómago, y propició cambios conceptuales que determinaron nuevas perspectivas para un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades, pero con elementos comunes. En este sentido, surgió el grupo de las enfermedades ácido pépticas como condiciones patológicas relacionadas con la secreción ácida gástrica, y se precisó su identidad por compartir elementos comunes que las caracterizan, su historia clínica natural, el fundamento del tratamiento farmacológico antisecretor y los objetivos terapéuticos en los que coinciden. La eficacia terapéutica con los antagonistas de los receptores H2 quedó fuera de toda duda, tomó pronto protagonismo (*Ponce J, 2010*).

Pero también, los Anti-H2 poseen algunas desventajas farmacológicas, por ejemplo, la supresión gástrica ácida a partir de las células parietales de forma inadecuada y el bloqueo solo de los receptores H2, solo representa una de las tres vías principales de las cuales se produce y secreta el ácido gástrico.

Como resultado colateral de la estimulación de la gastrina y las vías colinérgicas desbloqueadas que estimulan la secreción ácida, puede producirse taquifilaxia³ en las primeras 48 a 72 horas en que se inicia la terapia, lo cual impide una reducción significativa en el pH gástrico por un tiempo significativo (*Pham, Sadowski-Hayes et al., 2006*).

10.1.2. Inhibidores de la bomba de protones

El descubrimiento y la incorporación al arsenal terapéutico del omeprazol, en 1989, constituyó una segunda revolución de magnitud similar a la que produjo la cimetidina. Fue un avance importante en el tratamiento de las enfermedades del tracto digestivo superior relacionadas con la secreción ácida gástrica, ya que representó un aumento en cuanto a la magnitud de potencia antisecretora, y con ello el incremento significativo de la eficacia terapéutica. Pronto se observó de forma incuestionable, que los inhibidores de la bomba de protones eran superiores a los antagonistas de los receptores H2 por su eficacia en todos los parámetros de comparación

³ Necesidad de consumir dosis cada vez mayores de una droga para conseguir los mismos efectos que se consiguieron inicialmente.

clínica: alivio sintomático, cicatrización de lesiones y prevención de la recidiva (*Ponce J, 2010*).

La popularidad a prescribir IBPs puede atribuirse a su eficacia en la terapia de supresión ácida mayor a los agentes antecesoros, como antiácidos y Anti-H₂, y la supuesta menor incidencia de presentar efectos adversos serios e interacciones farmacológicas (*Pham, Sadowski-Hayes et al. 2006*).

A medida que se han ido incorporando sucesivos agentes inhibidores de la bomba de protones, se ha planteado la cuestión sobre la potencia antsecretora comparativa y la eficacia clínica que ello determina y las posibles diferencias en cuanto a eventuales efectos secundarios, en especial interacciones medicamentosas. Por otra parte, desde el inicio del uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones se han planteado sucesivas incertidumbres sobre su seguridad, especialmente en tratamientos continuados a largo plazo, lo que contrasta de forma paradójica con la magnitud de uso de estos fármacos, e incluso la constancia de sobreuso, si bien es cierto que las polémicas suelen acabar concluyendo, de forma casi habitual, que son fármacos seguros (*Ponce J, 2010*).

10.2. ANATOMÍA, MORFOLOGÍA Y FISIOLOGÍA GÁSTRICA

10.2.1. Anatomía gástrica (*Rouvière y Delmas, 2005; Mercer y Robinson, 2007*)

El estómago es un segmento dilatado del tubo digestivo, intermedio entre el esófago y el duodeno. Ocupa la mayor parte de la celda subfrénica (epigastrio e hipocondrio izquierdo) izquierda comprendida entre el diafragma por arriba y por afuera, el mesocolon y colon transversal por abajo y la región celiaca por dentro.

Se origina como una dilatación en el intestino anterior embrionario tubular durante la quinta semana de gestación. Por la séptima semana, desciende, rota, y se dilata aún más con un alargamiento desproporcionado de la curvatura mayor en su forma y posición anatómica. Después del nacimiento, es el órgano abdominal más proximal del tracto digestivo.

10.2.1.1. Configuración Externa

El estómago está compuesto por dos partes: una más larga y voluminosa, llamada *porción vertical o descendente* y otra, más pequeña, denominada *porción horizontal o antro*.

Porción descendente: aproximadamente comprende las dos terceras partes de la longitud total del estómago. Es oblicua inferior y anteriormente y se distinguen dos segmentos superpuestos:

- **Fondo gástrico:** corona al cuerpo del estómago a la manera de una cúpula, representa la parte más superior del estómago siendo flexible y distensible.
- **Cuerpo gástrico:** se estrecha un poco de arriba hacia abajo y su extremo inferior forma la parte más declive del órgano. Contiene la mayoría de las células parietales y es limitado a la derecha por la curvatura menor relativamente recta y a la izquierda por la curvatura mayor.

Antro: se dirige, estrechándose ligeramente, en sentido oblicuo hacia arriba, derecha y atrás. Su extremo derecho o píloro se une al duodeno a nivel de un surco anular que se aprecia en la superficie exterior, denominado surco duodenopilórico.

Aunque el estómago se fija en la unión gastroesofágica (GE) y el en píloro, la parte media generalmente es móvil.

10.2.1.2. Dimensiones

El estomago medianamente distendido mide 25 cm en su mayor longitud, 10-12 cm de anchura (parte media) y 8-9 cm en el sentido anterosuperior.

10.2.1.3. Caras y bordes

Presenta en su conjunto dos caras, anterior y posterior, más o menos convexas según el grado de repleción del estómago. Los bordes o curvaturas del estómago, separan las caras del estómago una de la otra, y son dos: la curvatura menor y la curvatura mayor.

La curvatura menor: cóncava, mira hacia la derecha y hacia arriba. Se compone de dos segmentos, uno descendente y otro casi horizontal, que corresponden a los segmentos homónimos del estómago.

La curvatura mayor: convexa, comprende: un segmento superior que mira hacia arriba y forma parte del fondo gástrico, un segmento medio, descendente y un segmento inferior oblicuo hacia arriba, a la derecha y atrás, que corresponde a la porción horizontal del estómago.

10.2.1.4. Orificios

En el estómago se distinguen dos orificios, el cardias y el píloro, que funcionan como válvulas comunicantes con el tubo digestivo.

Cardias: comunica el estómago hacia arriba con el esófago, unión gastroesofágica. Ubicado entre el extremo superior de la curvatura menor y el fondo gástrico. Es ovalado y su eje mayor es alargado de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha, mirando a la derecha, arriba y un poco hacia adelante.

Píloro: Comunica al estómago con el duodeno hacia abajo. Es circular y está situado en el extremo derecho del antro. Está orientado hacia la derecha, atrás y arriba.

10.2.1.5. Relaciones

Cara anterior: presenta dos partes: una superior; otra inferior, abdominal o epigástrica.

- **La parte superior** se halla en relación con el diafragma y por intermedio de este músculo con la pleura izquierda, el pulmón izquierdo y la pared torácica desde la 5^a costilla hasta a nivel del borde inferior del tórax. Entre el diafragma y la cara anterior del estómago se insinúa arriba el lóbulo izquierdo del hígado.
- **La parte inferior o epigástrica** está en relación por arriba con el lóbulo izquierdo del hígado, por abajo corresponde directamente a la pared abdominal según una zona triangular de nominada triángulo de Labbe. Este triángulo está limitado: a la izquierda por el reborde

costal, a la derecha por el borde anterior del hígado, y abajo por una línea horizontal que reúne los novenos cartílagos costales.

Cara posterior: se halla en relación por arriba con el riñón, la cápsula suprarrenal izquierda y el bazo, en su parte media con el páncreas y el colon transversal, y por abajo con la 4 porción del duodeno, el ángulo de Treitz y las asas intestinales. El estómago está separado de estos diferentes órganos por la transcavidad de los epiplones.

Extremo superior: el fondo gástrico se relaciona con el diafragma y por su intermedio con la pleura, el pulmón izquierdo, el pericardio y el corazón.

Extremo inferior: está cubierto por delante por el hígado, corresponde por detrás al tronco de la vena porta, por abajo al páncreas. El orificio pilórico está situado casi en la línea media algo por encima del ombligo. Corresponde por detrás a la 1ª vértebra lumbar.

Curvatura menor: está unida al hígado por el epiplón menor. A lo largo de esta curvatura, entre las dos hojas del epiplón, discurre la arteria coronaria estomáquica.

Curvatura mayor: da inserción al epiplón mayor, entre cuyas hojas discurren las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda.

10.2.1.6. Arterias y venas

La mayor parte del suministro de sangre al estómago proviene de las tres ramas del tronco celíaco:

- Arteria coronaria estomáquica
- Arteria hepática
- Arteria esplénica

La coronaria estomáquica se divide en dos ramas terminales que descienden a lo largo de la curvatura menor y se anastomosan con las ramas de la arteria pilórica rama de la hepática. La arteria hepática da también al estómago, por intermedio de la gastroduodenal, la arteria gastroepiploica derecha, que se anastomosa a lo largo de la curvatura mayor con la gastroepiploica izquierda, rama de la esplénica. La arteria esplénica provee al estómago de los llamados vasos cortos.

Todas estas arterias anastomosadas entre sí, forman dos arcos que recorren: uno, la curvatura mayor y otro la curvatura menor del estómago. De estos arcos nacen en ángulo recto numerosas ramas que se distribuyen en las dos caras del órgano.

La parte superior del cuerpo del estómago y el fondo gástrico están irrigados por los vasos cortos de la arteria esplénica, por las arterias cardioesofágicas y tuberosas, ramas de la coronaria estomáquica y de la esplénica.

En general, las venas del estómago van en paralelo de las arterias y drenan a la vena porta, a excepción de la vena gastroepiploica derecha drena en la

vena mesentérica superior y de la vena gastroepiploica izquierda que drena en la vena esplénica.

5.2.2.7. Inervación

El estómago consta con dos tipos de inervación, una extrínseca y otra intrínseca o entérica.

Inervación extrínseca: es a la vez parasimpática a través del nervio vago y simpático a través del plexo celíaco.

- **El nervio vago** se origina en el núcleo vagal en el piso del cuarto ventrículo y atraviesa el cuello por la vaina carotídea para entrar en el mediastino, donde se divide en varias ramas alrededor del esófago. Estas ramas se unen por encima del hiato esofágico para formar el nervio vago izquierdo y derecho. Sin embargo, no es raro encontrar más de dos nervios vagos en el esófago distal. En la unión gastroesofágica, el vago izquierdo es anterior, y el vago derecho es posterior. La mayoría (> 90%) de las fibras vagales son aferentes, llevando los estímulos desde el intestino al cerebro. Las Fibras eferentes vagales se originan en el núcleo dorsal de la médula y hacen sinapsis con las neuronas de los plexos mientérico y submucoso. Estas neuronas utilizan la acetilcolina como neurotransmisor e influyen en la función gástrica motora y la secreción gástrica.

- **La inervación simpática**, por el contrario, proviene de T5 a T10, viajando por el nervio esplácnico hacia el ganglio celíaco. Las fibras posganglionares viajan con el sistema arterial para inervar el estómago.

Los nervios precedentes de los nervios vagos y del tronco simpático, se agrupan en tres pedículos:

- **Pedículo de la curvatura menor:** formado por los ramos gástricos de los nervios vagos, comunicados con los filetes nerviosos simpáticos del plexo nervioso de la arteria gástrica izquierda. Da dos ramas, izquierda y derecha, que se mantienen independientes y tienen cada uno un territorio distinto.

El nervio vago izquierdo, da la rama hepática para el hígado y luego continúa a lo largo de la curvatura menor, como el nervio anterior de Latarjet, que se dirige a la cara anterior del estómago. Del nervio vago derecho, nace su primera rama, el llamado nervio criminal de Grassi (reconocido como una posible etiología de las úlceras recurrentes). También da una rama al plexo celíaco y luego continúa posteriormente a lo largo de la curvatura menor.

- **Pedículo duodenopilórico:** formado por algunos filetes nerviosos recurrentes del plexo hepático que inervan el píloro.
- **Pedículo subpilórico o gastroepiploico derecho:** nace del plexo hepático y acompaña a la arteria gastroepiploica derecha.

Inervación entérica o intrínseca: consiste de neuronas de los plexos autónomos de Auerbach y Meissner. En estos lugares están presentes, neuronas colinérgicas, serotoninérgicas y peptidérgicas, siendo su función desconocida hasta el momento. Una serie de neuropéptidos se han localizado en estas neuronas y son la acetilcolina, la serotonina, sustancia P, el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés), bombesina, colecistocinina (CCK, por sus siglas en inglés) y la somatostatina.

5.2.3. Morfología gástrica (Rouvière y Delmas, 2005; Mercer y Robinson, 2007)

La pared del estómago se compone de cuatro tunicas superpuestas que de afuera hacia adentro son: serosa, muscular, submucosa y mucosa (Figura 1).

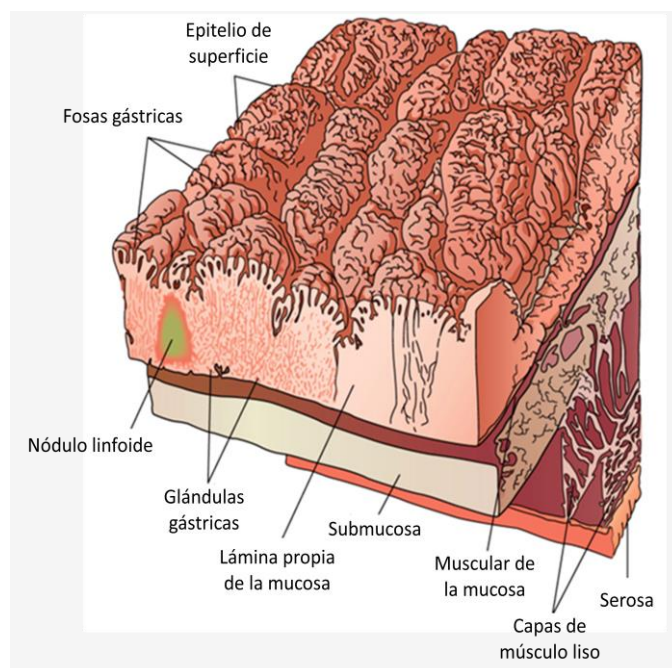


Figura 1. Superficie de la mucosa gástrica. (De: Mercer y Robinson, 2007)

5.3.2.1. Túnica serosa

Comprende dos hojas que se adhieren a las caras anterior y posterior del estómago, formadas por el peritoneo. A excepción de las curvaturas mayor y menor y una pequeña área posterior en el cardias proximal y en el antro pilórico distal, el estómago está cubierto por el peritoneo.

5.3.2.2. Túnica muscular o muscularis propia

Está constituida por tres planos de fibras musculares:

Plano superficial: formado por fibras longitudinales y se continúan con la capa externa de músculo liso longitudinal del esófago.

Plano medio: compuesto por fibras circulares y es la única capa muscular completa de la pared del estómago. A nivel del píloro estas fibras se espesan y constituyen el músculo esfínter pilórico. En el antro las fibras musculares circulares presentan dos fascículos, adosados a nivel de la curvatura menor, pero que se separan a nivel de la curvatura mayor de 4 – 6 cm, limitando en las proximidades del píloro un espacio denominado, *canalis egestorius*.

Plano interno: constituidos por fibras oblicuas.

Dentro de las capas de la muscularis propia, se encuentra el plexo mientérico de Auerbach, rico en nervios autónomos y ganglios.

5.3.2.3. Túnica submucosa

Rica en colágeno, formando una capa de tejido conectivo que es la más fuerte de la pared gástrica. Además, contiene una rica red anastomótica de vasos sanguíneos y linfáticos y el plexo de Meissner de nervios autónomos.

5.3.2.4. Túnica mucosa

Se compone de epitelio de la superficie, la lámina propia y muscular de la mucosa. Esta última está en el lado luminal de la submucosa y es probablemente responsable de que los pliegues aumentan enormemente la superficie epitelial. La lámina propia representa una pequeña capa de tejido conectivo y contiene capilares, vasos, linfáticos y nervios necesarios para apoyar a la superficie del epitelio

Cuando el estómago está vacío, su superficie interior esta recorrida en toda su extensión por pliegues anastomosados que limitan depresiones de forma variable. Estos pliegues formados por la mucosa, se borran a medida que el estómago se distiende.

Existen también en toda la superficie interior del estómago finos surcos que circunscriben pequeñas superficies ligeramente salientes, poligonales, de 3 a 4 mm de diámetro, llamadas mamelones. Estos mamelones y los surcos que los limitan no desaparecen por la distensión del estómago.

Además de estas generalidades, ciertos segmentos del estómago, presentan una configuración especial:

Antro: se caracteriza por su estructura glandular, con células de moco y células endócrinas secretoras de gastrina, responsables de la secreción ácida del estómago y de los movimientos del antro.

Cardias: en esta estructura existe un repliegue, la válvula cardioesofágica. La superficie interior está plegada y los repliegues irradian desde el cardias hacia el estómago, los mismos que desaparecen por la distensión.

Píloro: provisto de una válvula anular, la válvula pilórica. Del lado del duodeno la válvula es plana y perpendicular a la pared duodenal. Del lado del estómago, la superficie de la válvula se inclina oblicuamente hacia la pared gástrica y se continúa insensiblemente con ella. La válvula pilórica es un repliegue de la mucosa levantado por un engrosamiento de la musculatura del estómago llamado esfínter pilórico.

5.3.3. Organización glandular gástrica

La mucosa gástrica se compone de epitelio glandular columnar. Las funciones de las glándulas y las células del revestimiento de las glándulas varían según la región del estómago en las que se encuentren (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de células gástricas, ubicación y función

CÉLULAS	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN
Parietal	Cuerpo	Secreción de ácido clorhídrico y factor intrínseco
Mucosas	Cuerpo, antro	Moco
Principales	Cuerpo	Pepsina
Epiteliales superficiales	Difuso	Moco, bicarbonato, prostaglandinas
Tipo enterocromafin	Cuerpo	Histamina
G	Antro	Gastrina
D	Cuerpo, antro	Somatostatina
Interneuronas de la mucosa gástrica	Cuerpo, antro	Péptido liberador de gastrina
Neuronas endócrinas	Difuso	Péptido relacionado con el gen de calcitonina, otras
Endocrinas	Cuerpo	Ghrelina

De: Mercer y Robinson, 2007

Las células endocrinas, como las células de gastrina (G) o las células de somatostatina (D) pueden ser de tipo abierto o cerrado.

Las células endócrinas de tipo abierto poseen sus microvellosidades en la membrana apical, lo que permite un contacto directo con el contenido gástrico. Las microvellosidades probablemente poseen sensores químicos y de pH, los cuales indican a las células secretar péptidos pre-almacenados.

En cambio, las células endocrinas de tipo cerrado no tienen microvellosidades en contacto con la luz gástrica.

En el antro, hay células G y D que son de la variedad de tipo abierto. En contraste, las células D situadas en el fondo o en el cuerpo del

estómago son de la variedad de tipo cerrado y están en contacto directo con las células parietales secretoras de ácido.

En el cardias, la mucosa se dispone en glándulas ramificadas que secretan principalmente moco y las fosas son cortas. En el fondo y el cuerpo, las glándulas son más tubulares y las fosas más grandes. En el antro, las glándulas son más ramificadas. Los extremos luminales de las glándulas gástricas y las fosas están revestidos con células secretoras de moco, la superficie epitelial, que se extienden hacia abajo internamente en el cuello de las glándulas en distancias variables. En el cardias, las glándulas en su mayoría son secretoras de moco.

En el cuerpo, las glándulas se alinean desde el cuello hasta la base, en su mayoría con células parietales y células principales (*Figura 2*). Hay unas pocas células parietales en el fondo y el antro proximal, pero ninguna en el cardias o el antro pre-pilórico.

Muestras de biopsias tomadas del estómago han demostrado que las células parietales son aproximadamente el 13% de las células epiteliales, mientras que células principales representan un 44%, las células mucosas constituyen el 40%, y las células endocrinas tan solo el 3%.

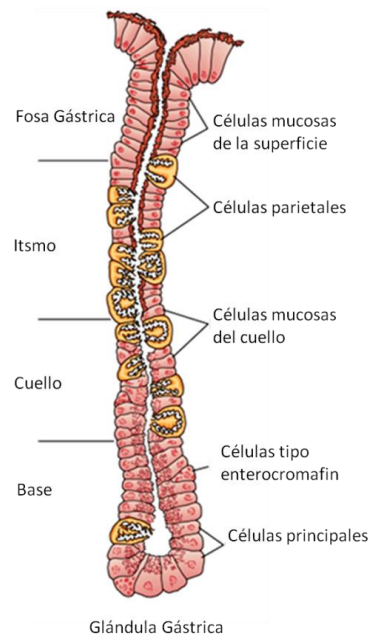


Figura 2. Células que residen dentro de una glándula gástrica.

(De: Mercer y Robinson, 2007)

5.3.4. Fisiología gástrica *(Mercer y Robinson, 2007)*

5.3.4.1. Consideraciones generales

La principal función del estómago es la de preparar los alimentos ingeridos para la digestión y absorción, ya que van a ser propulsados hacia y a través del intestino delgado.

El periodo inicial de la digestión requiere que los componentes sólidos de la comida sean almacenados por varias horas mientras se someten a una reducción en el tamaño y la descomposición de sus componentes metabólicos básicos.

La relajación receptiva del estómago proximal le permite al estómago para que funcione como un órgano de almacenamiento. La relajación receptiva se refiere al proceso mediante el cual la porción proximal del estómago se relaja a la espera de la ingesta de alimentos. Esta relajación permite que los líquidos pasen con facilidad a lo largo de la curvatura menor, mientras que los alimentos sólidos se asientan a lo largo de la curvatura mayor del fondo gástrico. A diferencia de los líquidos, el vaciamiento de los alimentos sólidos es facilitado por el antro, el cual bombea estos alimentos hacia y a través del píloro. El antro y el píloro funcionan de una manera coordinada, lo que permite la entrada de los componentes de los alimentos en el duodeno y también el regreso de material hacia el estómago proximal hasta que sea apropiado para la entrega en el duodeno.

Además de almacenar alimentos, el estómago participa en la digestión de la comida. Por ejemplo, la digestión péptica metaboliza la comida en grasas, proteínas e hidratos de carbono, rompiendo las paredes celulares. Aunque el duodeno y el intestino delgado proximal son los principales responsables de la digestión de una comida, el estómago claramente facilita este proceso.

5.3.4.2. Regulación de la función gástrica

La función gástrica se encuentra bajo el control neuronal y hormonal, y los dos sistemas interactúan para proporcionar una regulación adicional. Los mediadores hormonales de la función gástrica son generalmente péptidos o aminas que interactúan con sus células diana en una de las tres vías: endocrinos, parácrinos o neurócrinos.

Las células endocrinas liberan péptidos a partir de sus membranas basolaterales en el torrente sanguíneo, donde circulan, llegar a las células diana, y ejercen sus efectos hormonales.

Las células parácrinas liberan sus péptidos a nivel local, llegando a las células diana por difusión a través del espacio intersticial.

Los mediadores neurócrinos son liberados en las terminaciones nerviosas, se difunden a través de la célula diana sináptica, y se unen a un receptor.

Cabe destacar que algunos péptidos como somatostatina pueden actuar como mediadores endocrinos o parácrinos de la función gástrica, dependiendo de las circunstancias. Por otra parte, el estado preciso de cualquier célula diana depende del equilibrio relativo de las señales endocrinas, parácrinas y neurócrinas convergiendo entre sí.

5.3.4.3. Péptidos Gástricos

Gastrina

La gastrina es producida por las células G situadas en el antro gástrico (*ver Tabla 1*). Se sintetiza como un pre-propéptido y se somete a procesamiento post-traducciona para producir péptidos biológicos de gastrina reactiva.

Varias formas moleculares de gastrina existen, pero a la fecha, tres tipos han sido identificados:

- G-34 (gran gastrina), de 34 aminoácidos
- G-17 (pequeña gastrina), de 17 aminoácidos
- G-14 (mini-gastrina), de 14 aminoácidos

El 90% de la gastrina antral se libera como un péptido de 17 aminoácidos, aunque cabe señalar que predomina la G-34 en la circulación debido a que su vida media metabólica es mayor que la de la G-17.

La secuencia pentapéptida contenida en el terminal carboxilo de la gastrina es el componente biológicamente activo y es idéntica a la que se encuentra en otro péptido intestinal, la colecistoquinina (CCK). La CCK y la gastrina se diferencian por los sitios de sulfatación de la tirosina.

La liberación de gastrina es estimulada por los componentes de alimentos contenidos en una comida, especialmente productos de la digestión proteica.

El ácido luminal inhibe la liberación de gastrina, además la somatostatina tiene acciones parácrinas sobre las células G antrales y actúa inhibiendo la liberación de gastrina. En el lugar del antro, la liberación de somatostatina y gastrina está funcionalmente vinculada, y existe una relación inversa recíproca entre estos dos péptidos. Además, la somatostatina ejerce un efecto tónico inhibitorio sobre la liberación de gastrina y probablemente actúa como mediador del efecto inhibitorio del ácido luminal en la liberación de gastrina.

La gastrina es el principal regulador hormonal de la fase de la secreción ácida gástrica después de una comida. Aunque las células parietales poseen receptores de gastrina y la gastrina exógena provoca la secreción de ácido gástrico, es probable que la histamina, liberada por las células tipo enterocromafin, sea el mediador principal de esta acción. La evidencia que apoya este concepto es la constatación de que la estimulación de gastrina que provoca la secreción ácida gástrica esta significativamente debilitada después de la administración de antagonistas de los receptores H₂.

Tanto la gastrina exógena como la gastrina endógena han demostrado su función para prevenir lesiones gástricas por irritantes lumbales, lo que sugiere que la gastrina también juega un papel intrínseco en el sistema de defensa de la mucosa gástrica.

La gastrina también tiene considerables efectos tróficos sobre las células parietales y las células tipo enterocromafin. De hecho, la hipergastrinemia prolongada, por cualquier causa, conduce a la hiperplasia de la mucosa, así

como un aumento en el número de células y, en algunas circunstancias, se asocia con el desarrollo de los tumores carcinoides gástricos.

Somatostatina

La somatostatina es producida por las células D y existe endógenamente, ya sea como un péptido de 14 o 28 aminoácidos. La forma molecular predominante en el estómago, es la somatostatina-14.

Es producida por las células neuroendocrinas difusas situadas en el fondo y en el antro. En estos lugares, las extensiones de células D citoplasmáticas tienen contacto directo con las células parietales y las células G, donde es de suponer que ejerce sus acciones a través de efectos parácrinos en la secreción de ácido y la liberación de gastrina.

La somatostatina es capaz de inhibir directamente la secreción de ácido de la célula parietal, pero también puede inhibir la secreción de ácido indirectamente a través de la inhibición de la liberación de gastrina y de la regulación negativa en la liberación de histamina por parte de las células tipo enterocromafin.

El principal estímulo para la liberación de somatostatina es la acidificación antral, mientras que la acetilcolina de las fibras vagales inhibe su liberación.

Péptido Liberador de Gastrina

La tinción del péptido liberador de gastrina por inmunoreactividad es particularmente prominente en las terminaciones nerviosas de las porciones secretoras de ácido y de gastrina del estómago y se encuentra en la capa muscular circular.

En la mucosa antral, estimula la liberación de gastrina y somatostatina mediante la unión a receptores localizados en las células G y D, respectivamente. Se elimina rápidamente de la circulación por una endopeptidasa neutra y tiene una vida media de alrededor de 1,4 minutos.

La administración periférica de péptido liberador de gastrina exógeno estimula la secreción de ácido gástrico, mientras que la administración central en los ventrículos inhibe la secreción de ácido.

Histamina

La histamina juega un papel importante en la estimulación de las células parietales. La administración de antagonistas de los receptores H₂ casi suprime completamente la secreción de ácido gástrico en respuesta a la gastrina y a la acetilcolina. Estos datos sugieren que la histamina puede ser un intermediario necesario de la gastrina y la acetilcolina en la estimulación de secreción ácida.

La histamina es almacenada en los gránulos ácidos de las células tipo enterocromafin, así como en los mastocitos residentes. Su liberación es

estimulada por la gastrina, la acetilcolina y la adrenalina tras las interacciones ligando-receptor en las células tipo enterocromafin.

Por el contrario, la somatostatina inhibe la liberación de histamina estimulada por gastrina a través de interacciones con receptores de somatostatina se encuentra en la célula tipo enterocromafin.

Por lo tanto, la célula tipo enterocromafin juega un papel esencial en la activación de la célula parietal que posee a la vez, vías de retroalimentación estimulantes e inhibitorias, que modulan la liberación de histamina y por lo tanto la secreción de ácido.

Ghrelina

La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos predominantemente producida por células endocrinas de la mucosa oxíntica del estómago, con una cantidad sustancialmente menor derivada de los intestinos, el páncreas y otros órganos. La eliminación de la parte productora de ácido del estómago reduce la ghrelina circulante en un 80%.

La ghrelina parece estar bajo el control metabólico y endocrino, tiene un ritmo diurno, probablemente juega un papel importante en la respuesta neuroendocrina y metabólica a los cambios en el estado nutricional, y puede ser la mayor hormona anabólica.

La ghrelina muestra una fuerte acción en la liberación de la hormona de crecimiento que está mediada por la activación del receptor 1a del secretagogo de la hormona de crecimiento. Los estudios en humanos han demostrado una estimulación dosis-dependiente de la liberación de la hormona del crecimiento con la administración exógena de la ghrelina. Aunque la respuesta más importante a la ghrelina es la liberación de hormona del crecimiento, la administración exógena también provoca un aumento de prolactina, hormona adrenocorticotropa, cortisol y aldosterona.

Estudios recientes han reportado que la ghrelina, además, influye en el sistema de señalización de la insulina, lo que implica a la ghrelina en la homeostasis de la glucosa. La ghrelina exógena reduce la secreción de insulina y tiene poderosos efectos en células de los islotes, lo que sugiere que la ghrelina endógena puede contribuir al control fisiológico de liberación de insulina y glucagón.

En voluntarios humanos, la administración de ghrelina mejora el apetito y aumenta la ingesta de alimentos. Curiosamente, en los pacientes que han sido sometidos a un bypass gástrico, los niveles de ghrelina son 77% más bajos que sus controles obesos, un hallazgo que no se ve después de otros tipos de cirugía contra la obesidad. Aunque el mecanismo responsable de la supresión de los niveles de ghrelina después del bypass gástrico no se conoce, estos datos sugieren que la ghrelina puede ser sensible al flujo normal de nutrientes a través del estómago.

Parece que la ghrelina es regulada positivamente en los momentos de balance energético negativo y regulada inversamente en tiempos de balance energético positivo, aunque el papel exacto de la ghrelina en el metabolismo energético sigue siendo poco claro. La ghrelina puede llegar a tener un papel en el tratamiento y prevención de la obesidad.

5.3.4.4. Secreción de Ácido Gástrico

El estómago humano contiene más de 1.000 millones de células parietales, cada una de las cuales puede generar por su porción apical unos 3.300 millones de hidrogeniones (H⁺) por segundo, produciendo ácido clorhídrico (ClH) a una concentración de 150 ml/l o lo que es igual, con un pH de 0.8 (*Esplugues y Flórez, 2005*).

La secreción de ácido gástrico en la célula parietal está regulada por tres estímulos locales: acetilcolina, gastrina e histamina. Estos tres estímulos cuentan para la secreción de ácido gástrico tanto basal como estimulada.

La acetilcolina es el principal neurotransmisor que modula la secreción de ácido y es liberado por las células ganglionares vagales y parasimpáticas. Las fibras vagales inervan no sólo a las células parietales, sino también a las células G y las células tipo enterocromafin, para modular la liberación sus péptidos.

La gastrina tiene efectos hormonales en las células parietales y estimula la liberación de histamina (Figura 3). La histamina tiene efectos parácrinos sobre la célula parietal y, juega un papel central en la regulación de la secreción de ácido de la célula parietal, después de su liberación de las células tipo enterocromafin.

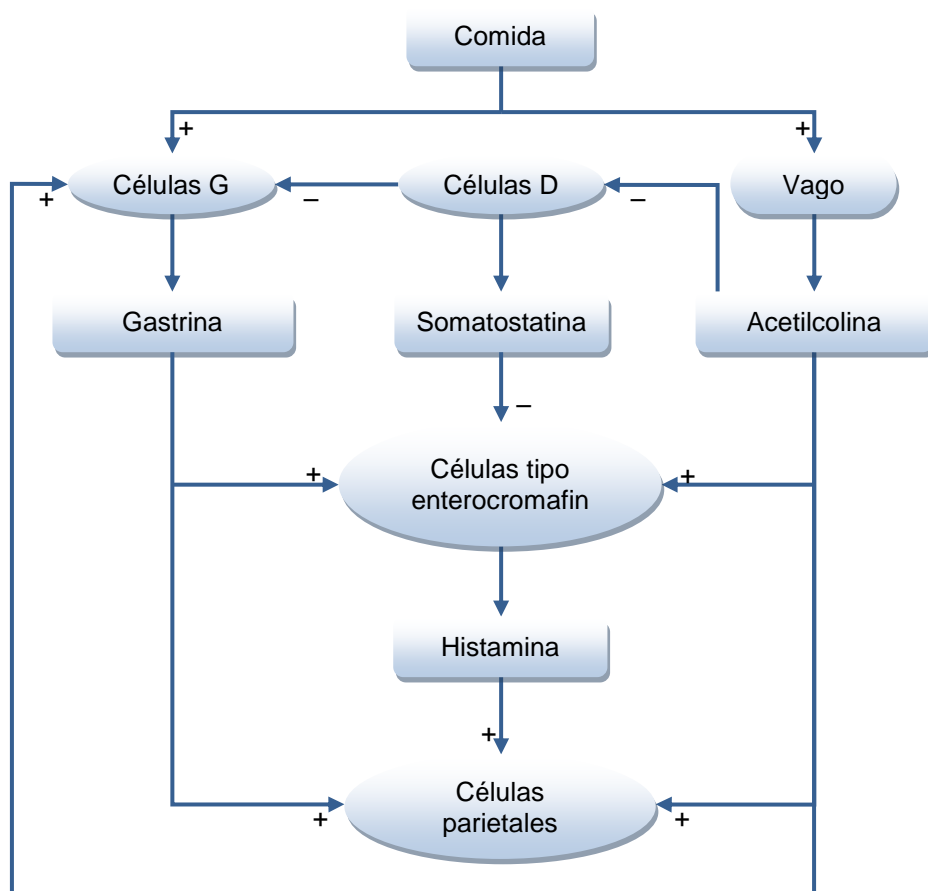


Figura 3. Estimulación e inhibición de células gástricas para la liberación de ácido. (De: Mercer y Robinson, 2007)

Como se muestra, la somatostatina ejerce acción inhibitoria sobre la secreción de ácido gástrico. La liberación de somatostatina de las células D antrales es estimulada por la presencia de ácido intraluminal a

un pH de 3 o menos. Después de su liberación, la somatostatina inhibe la liberación de gastrina a través de efectos parácrinos y también modifica la liberación de histamina de las células tipo enterocromafin. En algunos pacientes con úlcera péptica, esta respuesta de retroalimentación negativa es defectuosa. En consecuencia, el estado exacto de la secreción de ácido por la célula parietal depende de la influencia global de los estímulos positivos y negativos.

Secreción Ácida Basal

En los seres humanos, siempre hay un nivel basal de la secreción de ácido que es aproximadamente el 10% de la producción máxima de ácido. Además exhibe una variación circadiana, en la noche la secreción ácida es mayor que durante el día.

En condiciones basales, de 1 a 5 mmol/ hora de ácido clorhídrico es secretado, y se reduce un 75% a 90% después de vagotomía o tras la administración de atropina. Estos hallazgos sugieren que la acetilcolina desempeña un papel significativo en la secreción basal de ácido gástrico. Sin embargo, el bloqueo de los receptores H₂ disminuyen la magnitud de la secreción de ácido en un 90%, lo que sugiere que la histamina juega un papel intermediario importante en este proceso.

Por lo tanto, parece probable que la secreción basal de ácido se debe a una combinación del aporte colinérgico e histaminérgico.

Secreción Estimulada de Ácida

La ingesta de alimentos es un estímulo fisiológico de secreción de ácido. Tres fases de la respuesta secretora de ácido de la comida han sido descritas: cefálica, gástrica e intestinal. Estas tres fases están relacionadas entre sí y se producen al mismo tiempo, no en forma consecutiva.

Fase cefálica

La fase cefálica se origina con la vista, el olfato, el pensamiento, o el sabor de los alimentos, lo que estimula a los centros neuronales en la corteza y el hipotálamo. Aunque los mecanismos exactos por los cuales los sentidos estimulan la secreción de ácido aún no se han aclarado completamente, se piensa hipotéticamente de que varios sitios son estimulados en el cerebro.

Estos centros superiores transmiten señales al estómago a través del vago, el cual libera acetilcolina que, a su vez, activa los receptores muscarínicos que se encuentran en las células diana.

La acetilcolina aumenta directamente la secreción de ácido por las células parietales y puede inhibir y estimular la liberación de gastrina, el efecto neto será un ligero aumento en los niveles de gastrina.

Aunque la intensidad de la respuesta secretora de ácido en la fase cefálica es mayor que la de las otras fases, solo representa el 20% al 30% del volumen total de producción de ácido gástrico en respuesta a una comida, debido a la corta duración de la fase cefálica.

Fase gástrica

La fase gástrica de la secreción de ácido se inicia cuando el alimento entra en la luz del estómago. Productos de la digestión de los alimentos ingeridos interactúan con las microvellosidades de las células G antrales para estimular la liberación de gastrina.

La comida también estimula la secreción de ácido, causando distensión mecánica del estómago. La distensión gástrica activa los receptores de estiramiento en el estómago para provocar el largo arco reflejo vagovagal.

Sin embargo, la distensión antral también causa la liberación de gastrina en los seres humanos, y este reflejo que se ha llamado reflejo piloro-oxíntico. En los seres humanos, la distensión mecánica del estómago provoca alrededor del 30% - 40% de la respuesta máxima de secreción de ácido, a una comida, mientras que el resto es debido a la liberación de gastrina.

Toda la fase gástrica representa la mayoría (60% -70%) de la producción de ácido estimulada por comida, ya que dura hasta que el estómago está vacío.

Fase intestinal

La fase intestinal de la secreción gástrica sigue siendo poco conocida, pero parece ser iniciada por la entrada del quimo en el intestino delgado. Se produce después del vaciamiento gástrico y dura tanto como la permanencia de los componentes de los alimentos parcialmente digeridos en el intestino delgado proximal. Representa sólo el 10% de la respuesta secretora de ácido a una comida y no parece estar mediada por los niveles séricos de gastrina.

La hipótesis es que una hormona peptídica ácido-estimuladora distinta (entero-oxíntica), que es liberada por la mucosa del intestino delgado puede ser la mediadora de la fase intestinal de la secreción ácida.

5.3.4.5. Bases celulares de la secreción ácida

Receptores de Gastrina

La gastrina inicia sus acciones biológicas mediante la activación de los receptores de la superficie de membrana. Estos receptores son miembros de la clásica familia de receptores acoplados a proteínas G que poseen 7 dominios transmembrana y tienen una íntima relación con los receptores de CCK tipo A o tipo B (CCK-A o CCK-B, respectivamente) (*Wolfe y Sachs, 2000*).

El receptor de gastrina por lo general denominado CCK-B, tiene una alta afinidad tanto para gastrina, como para la CCK, mientras que los receptores CCK-A tienen afinidad por los análogos sulfatados de CCK y una baja afinidad por la gastrina. La unión de gastrina con el receptor CCK-B ha sido asociada a elevados niveles intracelulares de calcio.

Receptores Muscarínicos

A la fecha, se ha demostrado que existen 5 subtipos de receptores muscarínicos, los mismos que señalizan diferentes vías intracelulares. Estos receptores forman parte de la familia de los receptores acoplados a proteínas G (*Wolfe y Sachs, 2000*). La acetilcolina ejerce su efecto sobre la

célula parietal a través de la interacción con el receptor M3, subtipo de la familia de los receptores muscarínicos. Además este receptor ha sido asociado a un incremento en los niveles de calcio intracelular.

Receptores de la Histamina

Los receptores de la histamina también pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G que poseen 7 dominios transmembrana (*Wolfe y Sachs, 2000*). En la célula parietal, el subtipo H2 se une a la histamina, lo que causa la activación de la adenilato ciclasa, la cual aumenta los niveles intracelulares de AMP cíclico.

Receptores de Somatostatina

Los receptores de somatostatina también pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G, y hay al menos cinco tipos diferentes. La unión de la somatostatina con sus receptores se acopla a una o más proteínas de unión de nucleótidos de guanina de tipo inhibitorio. Los diferentes receptores de somatostatina también parecen tener efectos farmacológicos divergentes debido a que uno de los receptores de somatostatina puede asociarse con una proteína G inhibitoria, mientras que otro puede que no.

Los receptores de somatostatina de las células parietales parecen ser una sola subunidad de glicoproteínas que tienen un peso molecular de 99 kd con la misma afinidad por la somatostatina-14 que por la somatostatina-28.

La somatostatina puede inhibir la secreción de las células parietales por mecanismos tanto dependientes e independientes de proteínas G. Sin embargo, la capacidad de la somatostatina para ejercer su acción inhibitoria sobre la función celular se piensa que es principalmente mediada a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, con una consiguiente reducción de los niveles de AMP cíclico.

Otros receptores en la Célula Parietal

Otros receptores en la pared basolateral de la célula parietal han sido propuestos por la capacidad de varios agentes de inhibir la secreción de ácido gástrico. Por ejemplo, las prostaglandinas inhiben la generación de iones de hidrogeno, por la unión a sus receptores EP3 (receptores acoplados a proteínas G) en la células parietales, que parece inhibir la adenilato ciclasa y por lo tanto disminuir la generación de AMP cíclico intracelular cuando se activa (*Wolfe y Sachs, 2000*).

Segundos mensajeros

Los dos segundos mensajeros principalmente implicadas en la estimulación de la secreción de ácido por las células parietales son el AMP cíclico y calcio intracelulares. La síntesis de estos dos mensajeros a su vez activa una variedad de proteínas quinasas y las cascadas de fosforilación.

A pesar de que estas proteínas quinasas se activan y fosforilan una variedad de proteínas de la célula parietal, poco se sabe sobre las vías de

fosforilación precisas que dan lugar a la activación de la bomba de protones que es la responsable de la secreción de ácido.

Los eventos intracelulares siguientes a la unión del ligando a los receptores en la célula parietal (Figura 4), se resumen en que la histamina provoca un aumento de AMP cíclico intracelular, lo que activa las proteínas quinasas para iniciar una cascada de eventos de fosforilación, que culminan en la activación de la H^+/K^+ -ATPasa. Mientras que la acetilcolina y la gastrina estimulan la fosfolipasa C, que convierte a los fosfolípidos de la membrana en inositol trifosfato (IP₃) para movilizar el calcio desde los depósitos intracelulares. El aumento del calcio intracelular activa otras proteínas quinasas que en última instancia, también activan la H^+/K^+ -ATPasa para iniciar la secreción de ácido clorhídrico.

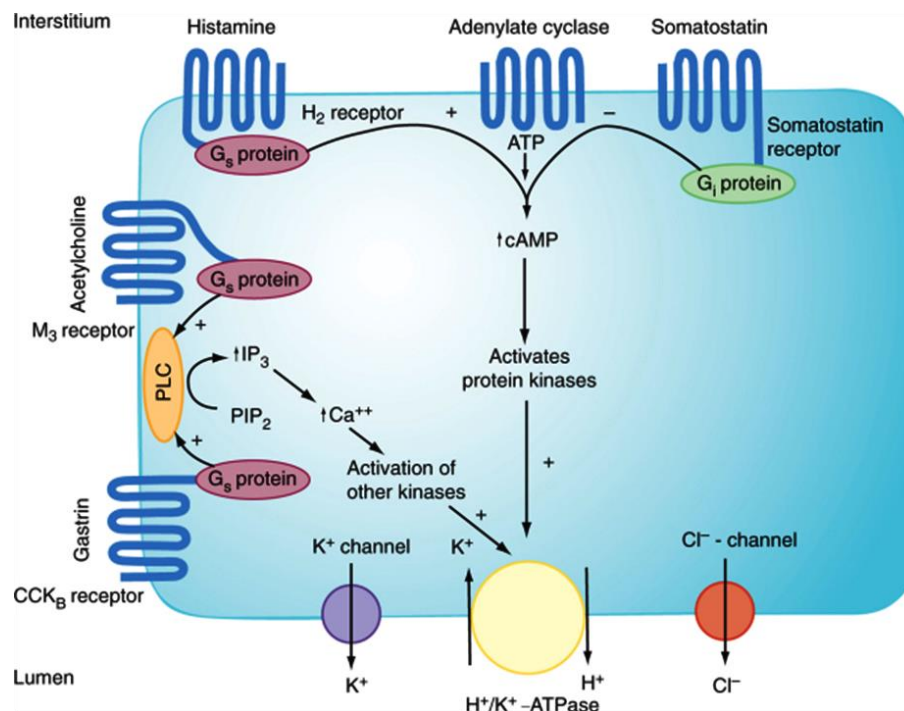


Figura 4. Eventos de señalización intracelular en la célula parietal. *Intertisium:* intersticio, *Histamine:* histamina, *Adenylate cyclase:* adenilato ciclasa, *Somatostatin:* somatostatina, *Acetylcholine:* acetilcolina, *Gastrin:* gastrina, *Protein kinasas:* proteínas quinasas, *H⁺/K⁺-ATPase:* H⁺/K⁺-ATPasa, *Cl⁻ channel:* canal de cloro, *ATP:* trifosfato de adenosina, *ATP-asa:* trifosfatasa de adenosina, *cAMP:* monofosfato de adenosina cíclico, *G_s protein:* proteína estimuladora de la adenilato ciclasa, *protein G:* proteína inhibidora la adenilato ciclasa, *PLC:* fosfolipasa C, *PIP2:* fosfatidilinositol 4,5-difosfato, *IP₃:* inositol trifosfato. (De: Mercer y Robinson, 2007)

Activación y Secreción de las Células Parietales

La bomba de protones es la vía final común de la secreción de ácido gástrico por las células parietales. Está compuesta por dos subunidades, una subunidad α -catalítica (100 kd) y otra subunidad β -glicoproteica (60 kd). En la subunidad α es el sitio donde actúan los inhibidores de la bomba de protones, y mientras que la función exacta de la subunidad β aún no está aclarada, pero que resulta esencial para la actividad de la enzima (*Esplugues y Flórez, 2005*). Durante el reposo o estado no secretorio, las células parietales gástricas almacenan la H⁺/K⁺-ATPasa, dentro de los elementos tubulovesiculares intracelulares. Dado que estas vesículas no contienen K⁺, ni su membrana es permeable a éste, la H⁺/K⁺-ATPasa no es funcionante (*Esplugues y Flórez, 2005*).

La reubicación celular de las subunidades de la bomba de protones a través del reordenamiento del citoesqueleto, debe ocurrir en orden para que la secreción de ácido aumente en respuesta a factores estimulantes. La subsecuente inclusión y ensamblaje de heterodímero de las subunidades de

la H^+/K^+ -ATPasa en las microvellosidades de los canalículos secretores provoca un incremento en la secreción de ácido gástrico.

Un flujo de cloruro de potasio (KCl) en la vía salida debe existir para proveer potasio hacia el lado extracitoplasmático de la bomba. El hidrógeno citosólico es secretado por la H^+/K^+ -ATPasa, a cambio de potasio extracitoplasmático (*Figura 4*), el cual es un intercambio eléctrico neutro y por lo tanto no contribuye a la diferencia en el potencial transmembrana a través de la célula parietal.

La secreción de cloruro se lleva a cabo a través de los canales de cloro que mueven cloruro desde citoplasma de la célula parietal hacia la luz del estómago. La secreción o de intercambio de hidrógeno y de potasio, sin embargo, requiere energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP), ya que el hidrógeno está siendo secretado en contra de un gradiente iónico de 3000000:1 (*Wolfe y Sachs, 2000*).

Debido a este requisito de gran energía, la célula parietal, tiene el mayor contenido mitocondrial de cualquier célula de mamífera, con un compartimiento mitocondrial que representa el 34% de su volumen celular. En respuesta a un secretagogo, la célula parietal sufre un cambio conformacional, y se produce un aumento de varias veces en la superficie canalicular ya que los elementos tubulovesiculares disminuyen en número y se transforman en microvellosidades alrededor de los canalículos (*Figura 5*) (*Wolfe y Sachs, 2000*).

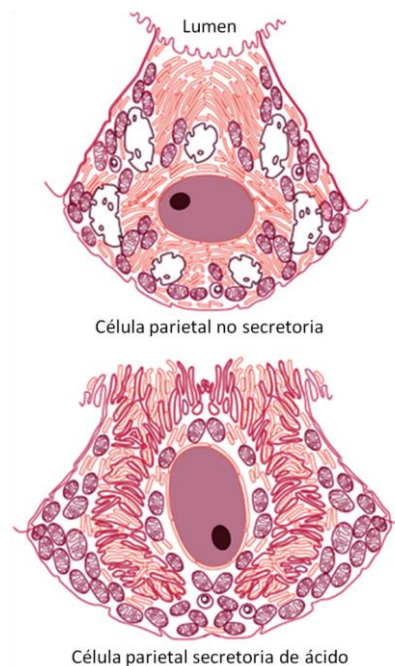


Figura 5. Representación diagramática de la célula parietal en reposo y estimulada. *Se debe tomar en cuenta la transformación morfológica entre la célula parietal no secretora y la célula parietal estimulada, que aumenta el área de canalicular secretoria de la superficie de membrana. (De: Mercer y Robinson, 2007)*

En contraste con la secreción ácida estimulada, el cese de la secreción de ácido requiere endocitosis de la H^+/K^+ -ATPasa con la regeneración de los elementos tubulovesiculares citoplasmáticos que contienen las subunidades, y esto ocurre a través de una señal basada en tirosina. La secuencia que contiene tirosina se encuentra en la cola citoplasmática de la subunidad β y es altamente homóloga con el motivo responsable de la internalización del receptor de la transferrina.

Más de 1 billón de células parietales se encuentran en el estómago humano normal y son responsables de secretar unos 20 milimoles de ácido clorhídrico por hora, en respuesta a una comida proteica. Cada célula parietal individualmente secreta 3.3 billones de iones de hidrógeno por

segundo, y hay una relación lineal entre la producción de ácido máxima y el número de células parietales.

Sin embargo, las tasas de secreción gástrica de ácido pueden ser alteradas en pacientes con enfermedades gastrointestinales altas. Por ejemplo, el ácido gástrico suele elevarse en pacientes con úlcera duodenal o gastrinoma, mientras que disminuye en pacientes con anemia perniciosa, atrofia gástrica, úlcera gástrica o cáncer gástrico. Las tasas de secreción bajas observadas en pacientes con úlcera gástrica suelen ser en úlceras gástricas proximales, mientras que las úlceras distales, antrales o prepilóricas se asocian con tasas de secreción de ácido similares a los obtenidos en pacientes con úlcera duodenal.

Funciones del Ácido Gástrico

El ácido gástrico juega un papel crítico en la digestión de una comida. Es requerido para convertir el pepsinógeno (*véase más adelante*) en pepsina, lo cual es necesario para la hidrólisis de las proteínas en polipéptidos. También provoca la liberación de secretina en el duodeno, lo cual resulta en la secreción pancreática de bicarbonato.

Además, el ácido gástrico funciona para limitar la colonización del tracto gastrointestinal superior de bacterias. La colonización del estómago y el duodeno se sabe que ocurre en pacientes con aclorhidria o en pacientes que reciben agentes antisecretores. Esta es una evidencia de causalidad entre la colonización gástrica y el posterior desarrollo de neumonías

nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos. La alcalinización luminal gástrica atenúa el efecto natural bactericida del ácido gástrico, creando un entorno propicio para la proliferación bacteriana.

Es de destacar que los patógenos involucrados en la neumonía nosocomial, se encuentran con frecuencia en los aspirados gástricos y parecen colonizar temporalmente el estómago antes de que el desarrollo de neumonía clínica.

Otros Productos de Secreción Gástrica

Jugo Gástrico

El jugo gástrico es el resultado de la secreción por las células parietales, células principales y células mucosas, además de la saliva deglutida y el reflujo duodenal.

La composición electrolítica de la secreción gástrica parietal y no parietal, varía con la tasa de secreción gástrica. Las células parietales secretan una solución electrolítica que es isotónica con el plasma y contiene 160 mmol/L. El pH de esta solución es de 0.8.

El menor pH intraluminal medido comúnmente en el estómago es de 2, debido a la dilución de la secreción de las células parietales por otras secreciones gástricas, que también contienen sodio, potasio y bicarbonato.

Factor intrínseco

El factor intrínseco es una mucoproteína de 60.000 daltons secretada por las células parietales que es esencial para la absorción de vitamina B12 en el

íleon terminal. Se secreta en cantidades superiores a las necesarias para la absorción de vitamina B12.

En general, su secreción es paralela a la de la secreción de ácido gástrico, sin embargo la respuesta secretora no está necesariamente vinculada a la secreción de ácido. Por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones no bloquean la secreción de factor intrínseco en el ser humano, ni alteran la absorción de vitamina B12 marcada.

La deficiencia del factor intrínseco se puede desarrollar en el marco de la anemia perniciosa o en pacientes sometidos a una gastrectomía total, y ambos grupos de pacientes requieren suplementos de vitamina B12.

Pepsinógeno

Los pepsinógenos son proenzimas proteolíticas con un peso molecular de 42.500 que son secretados por las glándulas de la mucosa gastroduodenal. Hay dos tipos de pepsinógenos secretados.

- Los pepsinógenos del grupo 1 son secretados por las células principales y por las células mucosas del cuello localizadas en las glándulas de la porción de secreción ácida del estómago.
- Los pepsinógenos del grupo 2 son producidos por las células epiteliales superficiales a lo largo de la porción secretora de ácido del estómago, así como del antro y del duodeno proximal.

En consecuencia, los pepsinógenos del grupo 1 son secretados por las mismas glándulas que secretan ácido, mientras que los pepsinógenos del grupo 2 son secretados por la mucosa que secreta ácido y la mucosa que secreta gastrina.

En presencia de ácido, las dos formas de pepsinógeno se convierten en pepsina por la eliminación de un corto péptido amino-terminal. La pepsina se inactiva a un pH mayor que 5, aunque los pepsinógenos del grupo 2 están activos en una gama más amplia de valores de pH que en los pepsinógenos del grupo 1. Como resultado, los pepsinógenos del grupo 2 pueden estar involucrados en la digestión péptica en el contexto de un aumento del pH gástrico, lo que comúnmente ocurre en el entorno de estrés o en pacientes con úlcera gástrica.

Moco y Bicarbonato

El moco y el bicarbonato se combinan para neutralizar el ácido gástrico en la superficie mucosa gástrica. Son secretadas por las células mucosas superficiales y por las células mucosas del cuello ubicadas en la parte que secreta ácido y el antro del estómago.

El moco es un gel viscoelástico que contiene alrededor de 85% de agua y 15% de glicoproteínas. Proporciona una barrera mecánica contra las lesiones, por la contribución de la capa de agua no agitada que se encuentra en la superficie luminal de la mucosa gástrica. También suministra un impedimento para el movimiento de los iones desde la

luz hacia la membrana celular apical y es relativamente impermeable a la pepsina.

El moco esta en un estado constante de flujo, ya que es secretada por células de la mucosa continuamente por un lado y solubilizado por la pepsina luminal por otro.

La producción de moco es estimulada por agonistas colinérgicos, prostaglandinas, estimulación vagal y algunas toxinas bacterianas. Por el contrario, los fármacos anticolinérgicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben su secreción. Por otro lado el *H. pylori*, secreta diversas proteasas y lipasas que degradan la mucina y alteran la función protectora de la capa de moco.

En la porción secretoria de ácido del estómago, la secreción de bicarbonato es un proceso activo, mientras que en el antro, se produce tanto secreción activa y como secreción pasiva de bicarbonato. La magnitud de la secreción de bicarbonato, es considerablemente menor que la secreción de ácido. A pesar de que el pH luminal es 2, el pH observado en las células epiteliales superficiales es generalmente de 7.

El gradiente de pH encontrados en la superficie epitelial se debe a la mencionada capa de agua no agitada contenida en el gel de moco y a la secreción continua de bicarbonato por las células epiteliales superficiales. De hecho, el pH en la superficie de la célula gástrica sigue siendo superior a 5 hasta que el pH luminal es inferior a 1,4.

Sin embargo, el pH luminal en pacientes con úlcera duodenal con frecuencia es inferior a 1,4, por lo que la superficie celular está expuesta a un pH más bajo en estos pacientes. Esta reducción en el pH se puede reflejar una la reducción de la secreción de bicarbonato gástrico, así como la disminución de la secreción de bicarbonato duodenal y puede explicar por qué algunos pacientes con úlcera duodenal tienen una mayor tasa de recaída después del tratamiento.

5.3.4.6. Función de Barrera Gástrica

La función de barrera gástrica depende de una serie de factores fisiológicos y anatómicos (*Figura 6*). Estos incluyen pero no están limitados a las membranas celulares, uniones estrechas, procesos de renovación celular, secreción de moco, secreción alcalina y pH arterial.

No toda la superficie mucosa se encuentra cubierta de moco y no existe correlación entre su grosor y la protección ejercida. Además, por debajo de un pH de 1.6 – 1.8 la barrera representada por el moco y bicarbonato es incapaz de neutralizar la totalidad de los H⁺ que intentan penetrarla y, por lo tanto, deja de existir funcionalmente como elemento protector (*Esplugues y Flórez, 2005*).

El flujo de sangre desempeña un papel en defensa de la mucosa gástrica por el aporte de nutrientes y suministro de oxígeno para asegurar que los procesos intracelulares que debajo de la resistencia

mucosa a las lesiones mucosas pueden proceder sin cesar. La disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica tiene un efecto mínimo en la producción de la lesión hasta que se acerca al 50% de lo normal. Cuando el flujo sanguíneo se reduce en más del 75%, resulta una marcada lesión de la mucosa y esto se agrava con la presencia del ácido luminal.

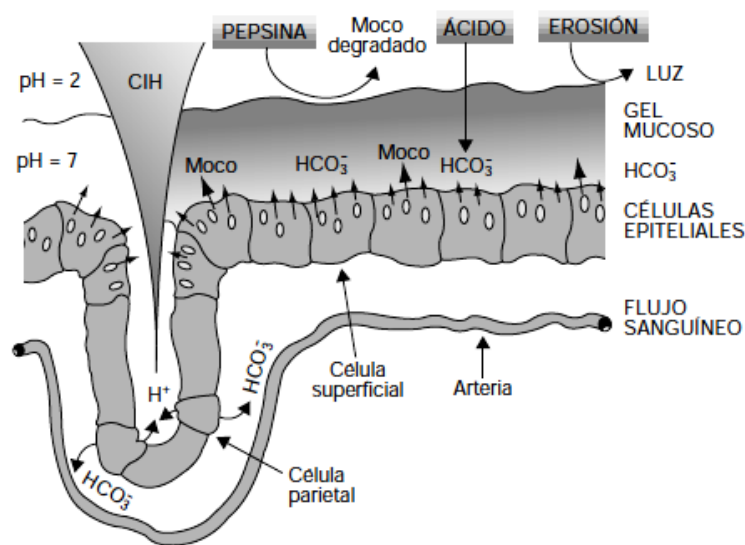


Figura 6. Mecanismo de defensa de la mucosa gastroduodenal. **ClH:** ácido clorhídrico, **HCO₃⁻:** bicarbonato, **H⁺:** ion de hidrógeno. (De: Esplugues y Flórez, 2005)

Después de que ocurre el daño, las células epiteliales superficiales heridas son sustituidas rápidamente por migración de las células mucosas superficiales ubicadas a lo largo de la membrana basal. Este proceso se conoce como restitución o reconstitución. Se produce en cuestión de minutos y no requiere de la división celular.

Es un proceso muy rápido, comienza a los 5 minutos de la aplicación de un agente agresivo, y a los 60 min, más del 90 % de la superficie erosionada

inicialmente está recubierta de nuevo por células epiteliales. Para su correcta evolución necesita la integridad anatómica de la lámina basal y que no se haya afectado la totalidad de la mucosa o de las glándulas. Tras una primera restitución, el proceso puede repetirse una segunda o, incluso, una tercera vez, siempre que se respeten los condicionantes anteriormente enunciados. Cuando la mucosa presenta lesiones más graves o extensas, la restitución resulta insuficiente y el peso de la reparación mucosa recae entonces sobre el clásico fenómeno de cicatrización con su correlato de división celular, inflamación y angiogénesis (*Esplugues y Flórez, 2005*).

La exposición del estómago a agentes nocivos provoca una reducción en la diferencia de potencial a través de la mucosa gástrica. En la mucosa gástrica normal, la diferencia de potencial a través de la mucosa es de -30 a -50 mV y resulta por del transporte activo de cloruro hacia el lumen y de sodio hacia la sangre cuyos gradientes se mantienen por la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa.

Un daño altera las uniones estrechas entre las células mucosas, provocando que el epitelio permita el paso de iones (por ejemplo, Na^+ y Cl^-) y la consecuente pérdida de la resistencia eléctrica transepitelial alta que normalmente se encuentran en la mucosa gástrica.

Además, los agentes dañinos como los AINEs o aspirina poseen grupos carboxilo que no son ionizados a un pH intragástrico bajo, debido a que son ácidos débiles. En consecuencia, rápidamente atraviesan las membranas celulares de las células mucosas gástricas, ya que no son liposolubles,

mientras que no pueden penetrar las membranas celulares a un pH neutro, ya que son ionizados. Al entrar en un ambiente de pH neutro que se encuentran con el citosol, son nuevamente ionizados, sin poder salir de la membrana celular, siendo tóxicos para las células mucosas.

Las úlceras pépticas son causadas por el aumento de los factores agresivos, la disminución de factores de defensa o ambos. Esto a su vez conduce al daño de la mucosa y la subsecuente ulceración.

- **Factores de protección (o defensa)**, se pueden clasificar en: a) extrínsecos (flujo sanguíneo, secreción de moco y bicarbonato, prostaglandinas endógenas) y b) intrínsecos (restitución celular inmediata, capacidad cicatrizante, permeabilidad mucosa a los H⁺, etc.) (*Esplugues y Flórez, 2005*).
- **Los factores perjudiciales (o agresivos)**, incluyen, la secreción de ácido clorhídrico, pepsina, la ingesta de etanol, el tabaquismo, el reflujo de bilis duodenal, la isquemia, los AINEs, la hipoxia, y sobre todo el *H. pylori*.

5.4. FARMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GASTRICA

Los fármacos supresores de la acidez gástrica (FSAG) incluyen dos grandes grupos terapéuticos: los antagonistas de los receptores H₂ (Anti-H₂) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Por lo general el grupo de los FSAG, sobre todo los IBP, son ampliamente utilizados en la actualidad, tanto

por su demostrada eficacia en los trastornos pépticos como por su perfil de seguridad (*Chacón A, 2010; Nardino et al., 2000*).

Además, frecuentemente se los emplea tanto en el ámbito extrahospitalario, así como en pacientes ingresados (*Noguerado et al., 2002; Nardino et al., 2000; Scagliarini et al., 2005*).

5.3.1. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)

Los más potentes supresores de la secreción de ácido gástrico son los inhibidores de la H^+,K^+ -ATPasa gástrica (bomba de protones) (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001*). Esta enzima representa un paso obligado en el proceso de secreción de H^+ , por lo cual, la capacidad inhibitoria de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida (*Esplugues y Flórez, 2005*).

En el Ecuador existen cinco IBPs disponibles para uso clínico (*CTB, 2009*):

- Omeprazol
- Esomeprazol (isómero S de omeprazol)
- Lansoprazol
- Rabeprazol
- Pantoprazol

Estos medicamentos poseen diferentes sustituciones en sus grupos piridina, benzimidazol, o ambos, pero son altamente similares en sus propiedades farmacológicas, por lo que todos los IBPs tienen una eficacia equivalente en dosis comparables (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001*).

5.5.1.1. Farmacodinámica

Los IBP's son profármacos que requieren activarse en un ambiente ácido. Una vez que se absorben en el intestino delgado y pasan a la circulación sistémica, el profármaco se difunde a las células parietales del estómago y se acumula en los canalículos secretores de ácido. A valores de pH fisiológicos, la molécula no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas, sin embargo, en un medio ácido como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular es activada por la formación de una sulfenamida tetracíclica catalizada por protones, que atrapa al fármaco de tal manera que no puede retrodifundirse a través de la membrana canalicular (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005; Huang y Hunt, 2001*).

A continuación, la forma activada se une de una manera covalente con grupos sulfhidrilo de cisteína de la cadena α del sector luminal de la H^+,K^+ -ATPasa y origina el denominado complejo inhibitorio, que inactiva de manera irreversible la molécula de la bomba, por lo que se puede considerar un proceso de naturaleza no competitiva, que una vez producido, no necesita

para mantenerse, una concentración plasmática sostenida de IBPs (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005; Huang y Hunt, 2001*).

La secreción de ácido solo se reanuda después de sintetizarse e insertarse moléculas de la bomba en la membrana luminal (proceso > 18 horas), proporcionando una supresión prolongada (hasta 24 a 48 horas) de la secreción de ácido, a pesar de que la vida media en el plasma, de los compuestos originales, es mucho más corta (0,5 a 2 horas) (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005; Huang y Hunt, 2001*).

Cuando la célula parietal no está secretando ácido, los IBPs no se acumulan en el canalículo secretor ni se transforman en productos activos, por lo que no actúan sobre la bomba de protones en reposo, que además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo sino en el interior de vesículas citoplasmáticas y en consecuencia, fuera del alcance del derivado sulfonamido (*Esplugues y Flórez, 2005*).

Debido a que bloquean el paso final de la producción de ácido, los IBPs son eficaces para suprimir el ácido prescindiendo de otros factores estimulantes. En dosis habituales, estos medicamentos disminuyen la producción diaria de ácido (basal y estimulado) en un 80% a 95% (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*). Para obtener niveles de inhibición del 100 % son necesarias dosis muy altas asociadas a intervalos de dosificación breves o bien la perfusión continua intravenosa (*Esplugues y Flórez, 2005*).

Los IBPs también tienen efecto sobre la actividad péptica, disminuyendo la producción de pepsina y reduciendo el volumen de secreción, lo que inhibe directamente la actividad péptica, mientras que el aumento del pH intragástrico mayor a 4, indirectamente elimina la actividad péptica ya que la activación de la pepsina es altamente dependiente del pH (*Huang y Hunt, 2001*).

A fin de evitar la degradación de los IBPs por el ácido intraluminal, las formas de dosificación oral se suministran en diferentes presentaciones (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*):

- fármacos con recubrimiento entérico incluidos en capsulas de gelatina,
- gránulos con recubrimiento entérico en polvo para suspensión,
- tabletas con recubrimiento entérico, y
- fármacos en polvo combinados con bicarbonato de sodio.

Cuando se interrumpe el tratamiento con IBPs, se necesitan más de 3 días para recuperar los niveles de producción de ácido gástrico (*Esplugues y Flórez, 2005; Huang y Hunt, 2001*).

5.5.1.2. Farmacocinética

Debido a que la activación del fármaco requiere un pH ácido en los canalículos ácidos de las células parietales y tomando en cuenta que el alimento estimula la producción de ácido, como ideal, estos medicamentos

deben proporcionarse alrededor de 30 minutos antes de las comidas (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*).

Una vez que los IBPs se encuentran en el intestino delgado, se absorben con rapidez, alcanzando sus concentraciones máximas en un lapso de 30 minutos a 3 horas (dependiendo de la presentación farmacológica). Se unen de manera muy intensa a proteínas (> 90%) y se metabolizan extensamente por citocromo p450 hepático, en particular CYP2C19 y CYP3A4 (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005*).

Debido a que no todas las bombas o todas las células parietales se activan de manera simultánea, la supresión máxima de la secreción de ácido requiere varias dosis de inhibidores de bomba de protones. Por ejemplo, tal vez se necesiten dos a cinco días de tratamiento con dosis una vez al día a fin de lograr la inhibición de 70% de las bombas de protones que se observa en estado constante (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*).

Gracias a que la inhibición de la bomba de protones es irreversible, se suprimirá la secreción de ácido durante 24 a 48 horas, o más, hasta que se sinteticen nuevas bombas de protones y se incorporen en la membrana luminal de las células parietales (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*).

La insuficiencia renal crónica no causa acumulación del medicamento con la dosificación una vez al día de IBPs. Las afecciones hepáticas reducen sustancialmente la depuración de esomeprazol y lansoprazol. En consecuencia, se recomienda reducir la dosis de esomeprazol en pacientes

con hepatitis grave y debe considerarse lansoprazol (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*).

En los adultos mayores, la velocidad de eliminación de los inhibidores de la bomba de protones, está alargada ligeramente, aún así la vida media no supera las 4 horas, por lo que no es necesario modificar la dosis en este grupo de pacientes (*Esplugues y Flórez, 2005*).

5.5.1.3. Efectos adversos (*Esplugues y Flórez, 2005; CTB, 2009; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Chacón A, 2010*)

Los IBPs suelen causar notablemente pocos efectos adversos. Las acciones secundarias más comunes son:

- náuseas
- dolor abdominal
- estreñimiento
- flatulencia
- diarrea

Se han publicado asimismo, en menor grado:

- riesgo de infecciones nosocomiales (*acápita 5.3.4.*)
- miopatía subaguda
- artralgias
- cefaleas
- exantemas cutáneos

Reacciones medicamentosas, poco frecuentes, reportadas:

- hipergastrinemia
- nefritis intersticial
- disminución de la absorción de vitamina B₁₂, con el uso prolongado de omeprazol, pero aún no se aclara la importancia clínica de este efecto.

Se puede mencionar que es mucho más frecuente y grave la hipergastrinemia con IBPs que con antagonistas del receptor H₂ y aproximadamente en 5 a 10% de quienes utilizan omeprazol por tiempo prolongado ocurren valores de gastrina de >500 ng/L. Además la hipergastrinemia puede predisponer a hipersecreción de rebote del ácido gástrico cuando se suspende el tratamiento y asimismo promover el crecimiento de tumores gastrointestinales.

5.5.1.4. Interacciones farmacológicas

Como se comentó los IBPs son metabolizados por CYP hepático, y en consecuencia pueden interferir con la eliminación de otros fármacos que se depuran por esta vía. Se ha observado que los IBPs interactúan con

(Hoogerwerf y Pasricha, 2006):

- warfarina (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y rabeprazol)
- diazepam (esomeprazol y omeprazol)
- ciclosporina (omeprazol y rabeprazol)

Entre los IBPs, solo el omeprazol inhibe el CYP2C19, en consecuencia disminuye la depuración de disulfiram, fenitoina y otros medicamentos. Además induce la expresión de CYP1A2, incrementando la depuración de imipramina, varios medicamentos antipsicóticos, tacrina y teofilina) (Hoogerwerf y Pasricha, 2006). Se ha comprobado que existe una inhibición competitiva de esta enzima entre IBPs y clopidogrel, lo cual provoca una disminución del efecto antiagregante propio del clopidogrel, sobre todo con omeprazol y esomeprazol (Ferreiro et al., 2010; Hsu et al., 2011).

La pérdida de acidez gástrica también suele afectar la biodisponibilidad de los siguientes medicamentos: ketoconazol, ésteres de ampicilina y sales de hierro (Hoogerwerf y Pasricha, 2006). El uso simultáneo de cualquier otro agente antisecretor, al mantener la célula parietal en un estado de reposo, reduce la efectividad del omeprazol (Esplugues y Flórez, 2005).

5.5.1.5. Categoría en el Embarazo

Los inhibidores de la bomba de protones generalmente no están autorizados para uso durante el embarazo (Tabla 2). Sin embargo, algunos estudios, incluido un metaanálisis, sugiere que el riesgo de teratogenicidad de estos compuestos es mínimo. Se recomienda un análisis riesgo - beneficio antes de su administración durante el primer y/o segundo trimestre del embarazo (CTB, 2009).

Tabla 2. Categoría de los IBP's en el embarazo

	EF ^a	Perinatology ^b	Briggs ^c
Omeprazol	C	C	C
Lansoprazol	B	B	B
Esomeprazol	B		
Pantoprazol	B		B
Rabeprazol	B		B

a. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid.*
b. *Perinatology network. Drugs in Pregnancy and Breastfeeding.*
c. *Dugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Philadelphia.*

De: Abad et al., 2005

5.5.2. Antagonistas de los receptores H2 (Anti-H2)

Son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la histamina sobre los receptores H2. Por su capacidad de bloquear específicamente los receptores H2 de la mucosa gástrica, su principal acción es la de controlar la secreción gástrica (Pazo, 2005).

Actualmente se dispone en el país de cuatro antagonistas del receptor H2 diferentes (CTB, 2009):

- cimetidina
- ranitidina
- famotidina

Estos varían principalmente en su farmacocinética y propensión a interacciones farmacológicas (Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001).

5.5.2.1. Farmacodinámica

Los antagonistas del receptor H₂ inhiben la producción de ácido por competencia reversible de la unión de histamina a los receptores H₂ en la membrana basolateral de las células parietales, en relación estricta con la dosis y el nivel plasmático. Inhiben de manera predominante la secreción basal de ácido, lo que explica su eficacia en la supresión de la secreción nocturna de ácido (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005; Huang y Hunt, 2001*).

Puesto que la histamina ejerce un efecto sinérgico sobre la secreción ácida provocada por los restantes secretagogos, los anti-H₂ disminuyen parcialmente la producción de ácido clorhídrico desencadenada por la acetilcolina y la gastrina, con lo muestran un espectro amplio inhibitorio (*Esplugues y Flórez, 2005*). Estos medicamentos son menos potentes que los IBPs pero, no obstante, suprimen alrededor del 70% de la secreción gástrica de ácido durante 24 horas (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*).

Ninguno de los antagonistas de los receptores H₂ afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el volumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento en el pH intraluminal (*Esplugues y Flórez, 2005*).

La secreción de factor intrínseco está aminorada aunque, incluso tras tratamientos prolongados con dosis elevadas, no existen problemas en la absorción de vitamina B₁₂. (*Esplugues y Flórez, 2005*).

5.5.2.2. Farmacocinética

Los antagonistas de los receptores H₂ se absorben rápidamente después de administrarlos por vía oral, y alcanzan concentraciones séricas máximas en el transcurso de 1 a 3 horas, mientras que en dosis intravenosas se obtienen con rapidez valores terapéuticos y se conservan durante 4 a 5 horas (cimetidina), 6 a 8 horas (ranitidina) o 10 a 12 horas (famotidina). Una vez en sangre solo un porcentaje pequeño de Anti-H₂ se unen a proteínas, en un rango que oscila entre el 15 y el 30 % y la vida media de eliminación es muy similar entre todo ellos, entre 1.5 y 4 horas (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005*).

Cantidades pequeñas de estos medicamentos (< 10 a casi 35%) se metabolizan en el hígado. Estos fármacos y sus metabolitos se excretan a través de los riñones por filtración y secreción tubular renal (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*). Cuando existe insuficiencia renal, su semivida se prolonga entre 2 y 10 veces, por lo que es importante reducir las dosis de antagonistas del receptor H₂ en pacientes con disminución de la depuración de creatinina. Si la filtración glomerular es igual o menor a 20 ml/minuto, se debe reducir a la mitad de la dosis recomendada (*CTB, 2009*).

Se debe tomar en cuenta que la hemodiálisis y la diálisis peritoneal no depuran cantidades importantes de estos medicamentos (< 20% de sus niveles plasmáticos), por lo que es innecesaria la administración de nuevas dosis tras estos procedimientos (*Esplugues y Flórez, 2005*). Una afección

hepática no es en sí misma una indicación para ajustar la dosis (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006*).

La edad es un factor importante que debe considerarse cuando se prescriben estas sustancias. Los neonatos requieren cantidades más pequeñas por su reducida secreción tubular renal, mientras que los niños, necesitan dosis superiores a las de los adultos debido al incremento del aclaramiento de fármacos en este periodo. La eliminación de los Anti-H₂ y su volumen de distribución se reduce en épocas avanzadas de la vida, sin embargo, se desconoce la influencia de la edad sobre la capacidad de producción ácida o si las dosis habituales de estos fármacos necesitan ser disminuidas en el paciente adulto mayor (*Esplugues y Flórez, 2005*).

5.5.2.3. Efectos Adversos (*Esplugues y Flórez, 2005; Pazo, 2005; CTB, 2009; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Chacón A, 2010*)

Los antagonistas del receptor H₂ suelen tolerarse bien, con una incidencia baja (<3%) de efectos adversos. Las acciones secundarias más frecuentes suelen ser menores e incluyen:

- diarrea
- cefalea
- somnolencia
- fatiga
- mialgias
- estreñimiento

Las reacciones menos comunes comprenden las que afectan el SNC y suelen ocurrir principalmente con la administración intravenosa de estos medicamentos o en personas de edad avanzada:

- confusión
- delirio
- alucinaciones
- lenguaje farfullante

Además se han reportado otros efectos adversos poco frecuentes relacionados con estos medicamentos:

- Riesgo de infecciones nosocomiales (*acápite 5.3.4*).
- Trombocitopenia, anemia, neutropenia y pancitopenia.
- Bradicardia e hipotensión, sobre todo tras la administración intravenosa.
- Nefritis intersticial y hepatitis.
- Ginecomastia y galactorrea en mujeres.
- Impotencia, disminución de la cuenta de espermatozoides y ginecomastia en varones.

Estos dos últimos literales mencionados, se los relaciona con el uso de cimetidina en dosis altas por tiempo prolongado, ya que disminuye la unión de la testosterona al receptor andrógeno e inhibe una CYP que hidroxila el estradiol.

En relación a los efectos sobre la sangre y el sistema inmunitario, los trastornos son casi siempre reversibles y se presentan en individuos con enfermedades coexistentes que reciben medicación concomitante.

5.5.2.4. Interacciones Farmacológicas

Todos los medicamentos que inhiben la secreción gástrica de ácido pueden alterar el índice de absorción y la biodisponibilidad subsecuente de antagonistas del receptor H₂ (Hoogerwerf y Pasricha, 2006).

Las interacciones farmacológicas con antagonistas del receptor H₂ ocurren principalmente con cimetidina, misma que inhibe la CYP (CYP1A2, CYP2C9 Y CYP2D6) y por consiguiente, retrasa la biotransformación hepática, lo que puede aumentar las concentraciones de diversos medicamentos que son sustratos de estas enzimas, como por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos, algunas benzodizepinas, ciertos beta-bloqueantes, fenitoina y teofilina (Hoogerwerf y Pasricha, 2006).

La ranitidina también interactúa con las CYP hepáticas, pero con una afinidad de solo 10% de la cimetidina; en consecuencia, la ranitidina apenas interfiere con el metabolismo hepático de otros fármacos (Hoogerwerf y Pasricha, 2006).

La famotidina es incluso más segura, sin interacciones farmacológicas significativas mediadas por inhibición de la CYP hepática (Hoogerwerf y Pasricha, 2006).

5.5.2.5. Categoría en el Embarazo

Estudios realizados en madres embarazadas no han demostrado efectos nocivos sobre el feto con la administración de alguno de los agentes Anti-H2 (Tabla 3). Sin embargo, estos traspasan la barrera placentaria, por lo que se los debería administrar en condiciones absolutamente necesarias. Todos los agentes antihistamínicos H2 son secretados en leche materna y su administración antes de los 6 meses de edad debería evitarse, especialmente con cimetidina (CTB, 2009).

Tabla 3. Categoría de los Anti-H2 en el embarazo			
	EF ^a	Perinatology ^b	Briggs ^c
Ranitidina	B	B	B
Famotidina	B	B	B
Cimetidina	B	B	B
Nizatidina	C	B	B

a. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid.*
b. *Perinatology network. Drugs in Pregnancy and Breastfeeding.*
c. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Philadelphia.*

De: Abad et al. 2005

5.5.3. Tolerancia y rebote de los fármacos supresores de la acidez gástrica (Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Esplugues y Flórez, 2005; Huang y Hunt, 2001)

5.5.3.1. Tolerancia

Tras la administración continua de anti-H2, es posible desarrollar tolerancia en el transcurso de tres días de iniciada la terapéutica y ser resistente al

incremento posológico. Aunque los mecanismos implicados en este fenómeno no están claros, se sugiere que el bloqueo continuado del receptor H₂ desencadena un efecto doble:

1. **Sensibilización** de otros mecanismos estimulantes de la producción ácida independientes de la acción secretagoga de la histamina (reflejos colinérgicos vagales o actuación de la gastrina).
2. **Desensibilización** de los mecanismos inhibitorios de la producción de H⁺, en particular los mediados por la somatostatina.

Se ha observado que la tolerancia farmacológica se desarrolla más rápidamente cuando los anti-H₂ son administrados intravenosamente que por vía oral. En cualquier caso, la importancia de esta tolerancia a los anti-H₂ es relativa, porque:

- está limitada a una pequeña proporción de pacientes con úlceras teóricamente refractarias,
- es fácilmente corregible (aumentando la dosis de anti-H₂, volviendo a la dosificación doble mañana/noche o cambiando de antisecretor), y
- no tiene excesiva trascendencia en el proceso de cicatrización ulcerosa o en la prevención de las posibles recidivas.

Mientras que los IBPs no causan este fenómeno, a pesar de aumentos incluso mayores de la gastrina endógena, probablemente porque su sitio de

acción es distal al efecto de la histamina en la liberación de ácido. Incluso, no se han descrito casos de tolerancia con estos medicamentos.

5.5.3.2. Hipersecreción ácida de rebote

Tras tratamientos superiores a 4 semanas, la interrupción súbita de cualquiera de estas clases de medicamentos, puede generar incrementos de rebote de la secreción de ácido, sobre todo por la noche. Se ha argumentado la existencia de una sensibilización tanto de los receptores H2 como de los mecanismos estimulantes de la secreción ácida, especialmente la gastrina, teniendo en cuenta que sus niveles se incrementan durante la terapia con FSAG.

5.5.4. Infecciones nosocomiales

5.5.4.1. Colitis pseudomembranosa

El Clostridium difficile es un bacilo grampositivo anaerobio, esporulado, capsulado, capaz de producir exotoxinas, que con frecuencia se comporta como un saprofito del colon. Su presencia es característica, por ejemplo, en más de un 50%-70% de la flora colónica de los neonatos sin que ello conlleve enfermedad. Se calcula que aproximadamente un 3% de los adultos sanos son portadores de esta bacteria en colon. Dicha cifra aumenta al 15%

cuando se trata de enfermos hospitalizados sin diarrea y a un 25% en enfermos que han recibido antibióticos, incluso tras dosis únicas para profilaxis antimicrobiana (Bouza, 1998).

Este microorganismo es responsable de al menos un 20%-30% de los cuadros de diarrea asociada a antibióticos. Los casos restantes tienen con frecuencia una etiología desconocida.

El *C. difficile* desarrolla enfermedad debido a la producción de dos grandes toxinas proteicas, denominadas A y B. Son las toxinas bacterianas conocidas de mayor peso molecular, y mientras la toxina A causa preferentemente el daño intestinal (enterotoxina), la toxina B es tóxica para líneas celulares.

Para la producción de un cuadro de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, se requieren varios pasos. Por un lado, la alteración de la flora normal en presencia de los antimicrobianos, lo que permite el sobrecrecimiento de *C. difficile* y la producción de toxinas, y por otro, la presencia de un huésped susceptible donde deben coexistir la presencia de receptores en colon para dicha toxina y factores de debilidad asociados al mismo.

La cirugía previa, la gravedad de las enfermedades de base, la presencia de cáncer, la edad avanzada y hasta el sexo femenino son factores que aumentan la incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* y su gravedad (Bouza, 1998).

La enfermedad asociada a *C. difficile* ha tenido un significativo aumento de su incidencia, severidad y mortalidad. Factores asociados con una flora intestinal alterada aumenta el riesgo de colonización por este microorganismo.

Como se señaló, el factor de riesgo dominante continua siendo el uso de antibiótico, pero otros factores de riesgo postulados incluyen la edad avanzada, una enfermedad subyacente grave, hospitalización, procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos, quimioterapia antineoplásica y agentes inmunosupresores.

El ácido gástrico es importante en la eliminación de bacterias ingeridas hacia el tracto gastrointestinal. Por lo que resulta lógico determinar que el aumento del pH del estómago con terapia de supresión ácida puede resultar en un aumento del riesgo de infecciones entéricas que incluyan las nosocomiales (*Choudhry et al., 2008*). Es más, se ha confirmado una asociación entre la supresión ácida y un aumento del riesgo de infecciones entéricas (*Leonard et al., 2007*).

Dial et. al., notaron una conexión entre el uso de IBP y el desarrollo de enfermedad por *Clostridium difficile* (*OR ajustado 2.1; intervalo de confianza 95%, 1.2-3.5*) en 6.8% de su muestra. Es decir, que existe 2.1 veces más riesgo de colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados que mantienen terapia de supresión ácida con IBP (*Dial et. al., 2004*).

Dos estudios experimentales sobre la infección por *C. difficile*, mostraron que en modelos de ratones, el tratamiento previo con FSAG antes de la inoculación con *C. difficile* resultó en rangos similares de infección, producción de toxinas, y lesiones colónicas comparados con un grupo de ratones tratados previamente con ampicilina. Adicionalmente, se observó que la germinación de esporas es favorecida por la elevación de los niveles de pH intraluminales (pH=6) y la presencia de cloruro de potasio y fosfato inorgánico. Como los IBPs en el estómago intercambian potasio por iones de hidrógeno, es posible que su bloqueo, además de resultar en mayores niveles del pH gástrico, puedan también provocar un aumento intraluminal del potasio (*Canani y Terrin, 2010*).

La patogénesis del *C. difficile* tiene relación con la habilidad de crear esporas para resistir la degradación ácida en el estómago, permitiendo así la colonización intestinal (*Leonard et al., 2007; Poutanen y Simor, 2004*).

Del total de pacientes que recibieron IBPs en el estudio realizado por Dial et al., en pacientes hospitalizados usuarios de IBPs, estos tuvieron un mayor riesgo de desarrollar enfermedad por *C. difficile* (9.3%) que aquellos quienes no recibieron IBPs (4.4%) (*OR no ajustado 2.1, IC 95%, 1.4-3.4*). Esto se traduce en un riesgo de adquirir *C. difficile* de 1 caso por cada 21 pacientes en tratamiento con IBPs en el hospital. (*NND, número necesario para hacer daño = 21*). Este mismo estudio reportó una diferencia en el desarrollo de *C. difficile* en pacientes hospitalizados en Medicina General y en Cirugía general, siendo 10.9% vs 2.9%, respectivamente ($p < 0.001$) (*Dial et al., 2004*).

En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en Manchester durante 4 meses, analizaron a 138 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *Clostridium difficile* (*pacientes con al menos dos deposiciones/día y presencia de toxina de C. difficile en las heces*) quienes habían recibido terapia de supresión ácida (IBP/H2). Consideraron como terapia adecuada para el uso de IBP's en el tratamiento de dispepsia, según las guías clínicas establecidas por la NICE⁴ para la iniciación de la terapia antisecretora (*Choudhry et al., 2008*).

Este estudio ayudó a evaluar el uso frecuente y la adecuación de la prescripción de FSAG en pacientes quienes habían desarrollado infección por *C. difficile*. Encontrando que el fármaco más prescrito fue el Omeprazol (70%), seguido por lansoprazol (19%), pantoprazol (5%) y otros FSAG (6%). De ahí que el 90% de los pacientes que usaron uno de estos, mantuvo la terapia por más de 4 semanas, 50% por más de 6 meses, y 35% por más de 12 meses tras el alta.

Una adecuada indicación para la prescripción de IBP's no se dio en 47 (53.4%) pacientes. Las principales indicaciones inadecuadas para esta terapia en 31 pacientes fueron dolor abdominal no especificado y dolor torácico indeterminado. La terapia con IBP's fue prescrita bajo adecuadas indicaciones en 34 (38.6%) pacientes. Mientras que en siete pacientes no se logró determinar la razón de la prescripción.

⁴ The National Institute for Clinical in England

El 63.7% de pacientes que fueron ingresados con, o desarrollaron infección por *C. difficile*, recibían terapia con inhibidores de la bomba de protones según las historias clínicas evaluadas (*Choudhry et al., 2008*).

Estos resultados pueden ser correlacionados con los expuestos según Sebastian SS et al., quienes mostraron que 63.2% de los pacientes estudiados no tenían una adecuada indicación para uso de IBPs (*Sebastian et al., 2003*).

Asimismo, según las prescripciones analizadas durante 1 año en pacientes ambulatorios de un hospital docente en Estados Unidos, mostró que el 56% de las prescripciones de omeprazol era inapropiada (*Brandhagen et al., 1995*), lo cual se traduce en un aumento del riesgo a desarrollar diferentes tipos de infecciones asociadas a estos fármacos.

5.5.4.2. Neumonía adquirida en la comunidad y Neumonía nosocomial

Recientemente se sabe que el uso de fármacos supresores de la acidez gástrica se asocia con un aumento de 1.5 a 2 veces más riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (*Eurich et al., 2010*) en pacientes con predisposición a infecciones respiratorias.

Existe una significancia estadística de 51% de aumento en el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad recurrente en usuarios de IBP/H2 comparado con los no usuarios. Este aumento de riesgo fue aislado para los 'nuevos usuarios' de IBP/H2 (*Eurich et al., 2010*).

Un estudio alemán también analizó una cohorte de pacientes con terapia de supresión ácida que se asoció a un 60 a 70% (OR, 1.73; IC 95%, 1.33-2.25) de aumento de riesgo de desarrollar NAC (Laheij et al., 2004). Del mismo modo, un estudio danés observó un 50% de aumento de riesgo para NAC asociada al uso de IBP (Gulmez et al., 2007). El riesgo de NAC se estimó en un caso por 226 pacientes que usan IBPs por 0.42 años (Número necesario para hacer daño, NND: = 226). Para los pacientes que usan Anti-H2 se demostró un riesgo similar para NAC, de un caso por 508 pacientes que usan Anti-H2 por 0.23 años (NND = 508) (Laheij et al., 2004).

Mientras que un estudio realizado en Inglaterra reportó un 55% de aumento de riesgo de NAC asociado al uso de IBP, pero no encontró relación con el uso de Anti-H2 (Myles et al., 2009).

La iniciación de IBP/H2 tras el alta hospitalaria por neumonía, fue asociada con un 7% de aumento de riesgo absoluto, y un aumento de 2 veces del riesgo relativo de neumonía adquirida en la comunidad recurrente, cuando se compara con pacientes quienes nunca se les inició la terapia de supresión ácida y con pacientes que ya mantenían esta terapia antes de su primera hospitalización por neumonía, y que también siguieron recibiendo la terapia tras el alta (Eurich et al., 2010).

El mecanismo mediante el cual, la supresión ácida gástrica podría incrementar el riesgo de neumonía no ha sido totalmente dilucidado. Pero se sabe que pequeños cambios en el pH pueden alterar la flora gastrointestinal y orofaríngea normal, llevando a una disminución de la eliminación de, o

aumento de la colonización por, varios patógenos (*Laheij et al., 2004*). Se ha determinado que la elevación del pH gástrico, producto de fármacos supresores de la acidez gástrica promueve la proliferación bacteriana (*Meuwissen et al., 2001*), particularmente de organismos de Gram positivos comúnmente encontrados en la boca y en la orofaringe (*Sanduleanu et al., 2001*).

Los FSAG proveen un alivio temprano de síntomas gastrointestinales, suprimiendo la producción de ácido durante 24 a 48 horas tras su ingesta, pero esto se traduce que en pacientes vulnerables o de alto riesgo, estos cambios repentinos de crecimiento bacteriano promueven infección y una posterior traslocación hacia la vía aérea (*McQuaid y Laine, 2005*).

Se ha logrado asociar en estudios observacionales, que el uso de IBP aumenta el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad asociada a patógenos gástricos pero no a patógenos de la vía aérea (*Gulmez et al., 2007*).

No existe un soporte literario que justifique o refute el mecanismo de acción exacto para esta predisposición hacia un proceso infeccioso. El mecanismo, es quizás, menos importante que el hecho de que varios estudios han demostrado el riesgo de neumonía asociada al uso de IBP y Anti-H2 ocurre poco después de iniciar esta medicación.

En una cohorte de pacientes extrahospitalarios en el Reino Unido se encontró que el mayor riesgo para desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, fue dentro de los dos primeros días de terapia con inhibidores de

la bomba de protones, y observaron una asociación estadísticamente significativa hasta de 30 días después de haber iniciado la terapia (*Sarkar et al., 2008*).

La explicación para que el riesgo de neumonía sea mayor en las primeras 48 horas de exposición a FSAG, y decrezca después de los 30 días en lugar de permanecer elevado, sugiere un mecanismo de acción inmunológico por dilucidar. Por ejemplo se expone la incapacidad funcional de los glóbulos blancos, secundaria a la terapia con inhibidores de la bomba de protones que se produce en las primeras horas, así como la disminución de la funcionalidad de los neutrófilos producto de los antagonistas de los receptores de histamina (*Aybay et al., 1995; Mikawa et al., 1999; Zedtwitz-Liebenstein et al., 2002*).

Esto es particularmente preocupante dada la gran proporción de pacientes en quienes se ha iniciado por primera vez esta terapia durante su hospitalización, cuando ellos están débiles y son más susceptibles a infecciones.

Un estudio realizado en Boston analizó la relación de la terapia supresora ácida en pacientes hospitalizados e infecciones pulmonares. Analizaron las admisiones hospitalarias en un período de cuatro años, en pacientes mayores a 18 años ingresados por más de 3 días, y sin haber tenido necesidad de cuidados intensivos durante su estancia (*Herzig et al., 2009*).

Del total de pacientes analizados por Herzig et al. (63 878), en el 52% de las admisiones se prescribió algún tipo de fármaco supresor de la acidez gástrica. De los pacientes que estuvieron expuestos a esta terapia, 83% recibieron inhibidores de la bomba de protones y 23% recibieron antagonistas de los receptores H2. La mayoría de estas prescripciones se realizaron dentro de las primeras 48 horas de admisión (89%).

La incidencia de neumonía adquirida en el hospital fue mayor en el grupo expuesto a medicamentos para supresión ácida en relación con el grupo no expuesto (4.9% vs 2.0%; OR, 1.3; IC 95%, 1.1-1.4). Esto se traduce en un 30% de aumento de posibilidad de desarrollar neumonía nosocomial en pacientes que no están en ventilación mecánica; y sugiere un riesgo atribuible de 0.9%, un número necesario para hacer daño de 111, y más de 180 000 casos de neumonía nosocomial que se podrían atribuir anualmente a la terapia de supresión ácida (Herzig et al., 2009).

Con un promedio de mortalidad estimada de 18% debido a neumonía nosocomial (Kollef et al., 2005), la exposición a estos medicamentos podría resultar en 33000 muertes prevenibles al año.

Si bien Madl et al., y otros estudios, han demostrado que los IBPs proveen una supresión ácida superior comparada a los Anti-H2 en pacientes críticos, ambos grupos de FSAG predisponen a infecciones respiratorias por los mecanismos de acción anteriormente descritos (Madl et al., 2007).

En un estudio que comparó la terapia de supresión ácida con Anti-H2, el cual se lo realizó en pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiotorácica del Hospital Universitario de Pensilvania, 407 pacientes recibieron pantoprazol y 480 recibieron ranitidina. Ellos reportaron que recibir pantoprazol es un factor de riesgo independiente para desarrollar neumonía nosocomial (*OR*, 2.7; 95% *IC*, 1.1 a 6.7; *p*=0.034) comparado con aquellos quienes recibieron ranitidina (*Miano et al.*, 2009).

Además los IBP han demostrado aumentar del riesgo de otras colonizaciones e infecciones comunes con Bacilos gram negativos, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y *Enterococcus* resistentes a vancomicina (*Donskey*, 2004).

5.6. INDICACIONES PARA EL USO DE FARMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

Los fármacos supresores de la acidez gástrica, tienen un perfil “amigable” de efectos adversos, y esto ha resultado en una expansión de su uso en los pacientes hospitalizados.

Desde la aparición de los fármacos supresores de la acidez gástrica, posiblemente se ha llevado un mal uso por parte de los médicos. Así lo presentaron Cocco y colaboradores en 1981, encontrando que la cimetidina se utilizaba frecuentemente en forma empírica y con indicaciones no aprobadas para entonces (*Cocco y Cocco*, 1981).

En tanto que Schade en 1981 expuso que entre los pacientes hospitalizados que recibían cimetidina, la indicación no había sido aprobada ni tenía bases objetivas en más de la mitad de ellos (*Schade y Donaldson, 1981*).

Es por esto que años más tarde, con nuevos FSAG disponibles en el mercado, la FDA⁵ publica las indicaciones aceptadas para la prescripción de fármacos supresores de la acidez gástrica y que han sido utilizadas en varios estudios, entre las que constan:

1. **Dispepsia sin ulcera** (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Noguerado et al., 2002; Scagliarini et al., 2005; Pham, Regal et al., 2006; Nardino et al., 2000; Parente et al., 2003; Palkovic et al., 2009; Martín-Echevarría et al., 2008; Lassen, 2007*).
2. **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico** (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001; Esplugues y Flórez, 2005; Schubert y Peura, 2008; Noguerado et al., 2002; Nardino et al., 2000; Scagliarini et al., 2005; Parente et al., 2003; Palkovic et al., 2009; Gupta et al., 2010; Martín-Echevarría et al., 2008; Pham, Regal et al., 2006; Lassen, 2007; Sebastian et al., 2003*).
3. **Úlcera Péptica activa** (*Esplugues y Flórez, 2005; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001; Schubert y Peura, 2008; Noguerado et al., 2002; Scagliarini et al., 2005; Nardino et al., 2000; Gupta et al., 2010; Parente et al., 2003; Palkovic et al., 2009; Martín-Echevarría et al., 2008; Pham, Regal et al., 2006; Lassen, 2007; Sebastian et al., 2003*).
4. **Profilaxis para ulcera de estrés en pacientes con riesgo elevado**
(*Esplugues y Flórez, 2005; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Noguerado et al., 2002;*

⁵ FDA: Food and Drugs Administration

Scagliarini et al., 2005; Hermida et al., 2007; Nardino et al., 2000; Gupta et al., 2010; Parente et al., 2003; Palkovic et al., 2009; Martín-Echevarría et al., 2008)

5. **Gastropatía inducida por AINES** (*Esplugues y Flórez, 2005; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001; Noguerado et al., 2002; Scagliarini et al., 2005; Hermida et al., 2007; Nardino et al., 2000; Gupta et al., 2010; Parente et al., 2003; Martín-Echevarría et al., 2008; Pham, Regal et al., 2006; Lassen, 2007; Sebastian et al., 2003)*)
6. **Hemorragia digestiva alta** (*Esplugues y Flórez, 2005; Noguerado et al., 2002; Scagliarini et al., 2005; Parente et al., 2003; Palkovic et al., 2009; Martín-Echevarría et al., 2008)*)
7. **Infección por H. pylori** (*Esplugues y Flórez, 2005; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001; Schubert y Peura, 2008; Scagliarini et al., 2005; Nardino et al., 2000; Gupta et al., 2010; Parente et al., 2003; Martín-Echevarría et al., 2008; Pham, Regal et al., 2006; Lassen, 2007; Sebastian et al., 2003)*)
8. **Esofagitis o Gastritis erosiva** (*Huang y Hunt, 2001; Noguerado et al., 2002; Scagliarini et al., 2005; Nardino et al., 2000; Gupta et al., 2010; Parente et al., 2003; Palkovic et al., 2009; Martín-Echevarría et al., 2008)*)
9. **Síndrome de Zollinger-Ellison** (*Esplugues y Flórez, 2005; Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Schubert y Peura, 2008; Palkovic et al., 2009; Martín-Echevarría et al., 2008; Pham, Regal et al., 2006; Sebastian et al., 2003)*)

5.6.1. Dispepsia funcional (K30.0)

5.6.1.1. Definición

Conjunto de síntomas que se caracteriza por dolor abdominal o malestar referido a la parte central y mitad superior del abdomen. En el término de malestar se integran los síntomas como saciedad precoz, pesadez postprandial, sensación urente epigástrica, eructos, náuseas, arcadas y/o vómito. Se presenta por lo menos el 25% de los días durante las cuatro últimas semanas. No guardan relación con la ingesta y no hay causa orgánica o alteración metabólica que justifique los síntomas. El dolor localizado en otras regiones del abdomen, el dolor irradiado, la pirosis, las regurgitaciones ácidas y la asociación con trastornos en el hábito intestinal, no son parte de la dispepsia y sirven en el diagnóstico diferencial (ERGE, síndrome de intestino irritable, estreñimiento) (IMSS, 2009; Alcedo y Pérez, 2011; SIGN, 2003; Talley y Vakil, 2005; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003).

Tabla 4. Factores de Riesgo de Dispepsia

-
- Consumo de AINEs
 - Tabaco
 - Alcohol
 - Café
 - Dietas ricas en grasas
 - Estrés
 - Ansiedad
 - Depresión
 - Neurosis
-

De: IMSS, 2009; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003

5.6.1.2. Epidemiología

Los síntomas de dispepsia afectan al 20 – 40% de la población occidental y solo la mitad de las personas que los padecen llega a solicitar ayuda médica (*Alcedo y Pérez, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003*). En lo concerniente a la incidencia, es pobremente documentada pero se cree que en Estados Unidos llega alrededor de 9%. Existen otros estudios a nivel europeo que muestran una incidencia de 1 -3%, pero cabe recalcar que la investigación sobre este tema sigue siendo escasa (*Talley y Vakil, 2005*).

5.6.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico actual de dispepsia funcional precisa del cumplimiento de los criterios de Roma II, que la definen por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas (*Alcedo y Pérez, 2011; Talley y Vakil, 2005; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003*):

1. Síndrome de distrés postprandial: pesadez que provoca molestia tras una comida normal y/o saciedad precoz que impide finalizar una comida normal, cumpliendo:

- Debe ocurrir varias veces por semana.
- Puede asociar distensión en la parte superior del abdomen, náuseas postprandiales o eructos excesivos.

2. Síndrome de dolor epigástrico: dolor o sensación urente (ardor) localizada en epigastrio (no retrosternal), que cumple:

- Intensidad al menos moderada y un mínimo de una vez por semana.
- Presentación intermitente.
- No se generaliza ni se localiza en otra zona del abdomen o el tórax.
- No mejora con la emisión de heces o gases.
- No cumple criterios diagnósticos para los trastornos funcionales de la vesícula biliar o del esfínter de Oddi.
- Suele aparecer o mejorar tras la ingesta, pero puede ocurrir en ayunas.

Estos síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes de establecer el diagnóstico y deben haber estado presentes durante los 3 meses previos a éste (Alcedo y Pérez, 2011).

En todos los pacientes con dispepsia se deben buscar intencionalmente signos y síntomas de alarma, que indican la necesidad de envío para realizar endoscopia lo más pronto posible (IMSS, 2009; Alcedo y Pérez, 2011; Talley y Vakil, 2005; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003).

Tabla 5. Signos y síntomas de alarma de Dispepsia

- Inicio de los síntomas en pacientes mayores de 55 años
- Historia familiar de cáncer gástrico (sobre todo en menores de 50 años)
- Alteraciones en la exploración física (tumorações abdominales)
- Presencia de disfagia
- Anemia
- Pérdida de peso no intencionada o inexplicable mayor del 5%
- Hemorragia digestiva manifiesta (hematemesis o melena)
- Vómito persistente
- Accesos de tos con broncoaspiración nocturna

-
- El uso de AINEs asociado a otros signos o síntomas de alarma se considera de más alto riesgo
-

De: IMSS, 2009

5.6.1.4. Tratamiento

Tratamiento no farmacológico (evidencia C)

Modificaciones en el estilo de vida: dieta, reducción de peso, programa de ejercicio, suspender tabaquismo y moderación en la ingesta de alcohol (IMSS, 2009; Alcedo y Pérez, 2011; SIGN, 2003; Talley y Vakil, 2005).

En caso de que el paciente presente estrés, ansiedad, depresión o cualquier otro trastorno emocional se recomienda enviar a psicología para valoración (IMSS, 2009).

Tratamiento farmacológico (evidencia A)

En todos los pacientes con dispepsia sin signos y síntomas de alarma o manifestaciones de ERGE se debe iniciar tratamiento empírico (Tabla 6).

Si después de 4 a 12 semanas de tratamiento empírico no hay respuesta, dar tratamiento de erradicación para *H. pylori*, siempre y cuando no existan síntomas y signos de alarma o manifestaciones de ERGE (IMSS, 2009).

En pacientes con uso de AINEs y dispepsia suspenderlos si es posible. Si no hay como suspender, se debe iniciar IBPs o reemplazar AINEs por acetaminofen (dolor) o COX-2 (si es necesario el antiinflamatorio y no existe contraindicación) (IMSS, 2009; Alcedo y Pérez, 2011; Talley y Vakil, 2005).

Sobre el uso de procinéticos no existen evidencias científicas suficientes que permitan ampliar u optimizar su indicación en los pacientes con dispepsia funcional (Alcedo y Pérez, 2011).

Tabla 6. Tratamiento farmacológico para dispepsia

Principio activo	Dosis	Tiempo
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	20 mg QD	4 – 12 semanas
Pantoprazol	20 mg QD	4 – 12 semanas
Antagonistas de los receptores H2		
Ranitidina	150 mg BID	4 – 12 semanas
Procinéticos		

Metoclopramida	10 mg QD ^a	4 – 12 semanas
Domperidona	10 mg QD ^a	4 – 12 semanas

a. Dosis preprandial

QD: cada 24 horas, **BID:** cada 12 horas

De: IMSS, 2009

5.6.1.5. Referencia de pacientes

Los pacientes con dispepsia que presenten los siguientes, deben ser referidos a un especialista (IMSS, 2009):

- Persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento empírico inicial y de los dos esquemas de tratamiento para erradicación de H. pylori.
- Si presentan cualquier signo y síntoma de alarma requieren envío a especialista para realización de endoscopia.
- Pacientes con inicio de los síntomas después de los 55 años de edad.
- Pacientes con uso de AINEs que no mejoran con el uso de IBPs o cambio de AINEs en 4 a 12 semanas.

5.6.1.6. Vigilancia y seguimiento

En pacientes con antecedente de dispepsia y recurrencia de los síntomas después de 6 meses de suspendido el tratamiento y signos/síntomas de alarma, se debe repetir el tratamiento empírico (IMSS, 2009).

Si después de 4 a 12 semanas de tratamiento empírico hay remisión de los síntomas, no existe indicación para continuar el tratamiento farmacológico.

Se recomienda una vez remitidos los síntomas y suspendió el tratamiento se cita al paciente en 4 a 8 semanas para control (IMSS, 2009).

5.6.2. Enfermedad de reflujo gastroesofágico – ERGE (K21.0)

5.6.2.1. Definición

Actualmente la definición aceptada a nivel mundial es la del consenso de Montreal, que señala a la ERGE como la condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Tabla 7. Factores de Riesgo de ERGE

- Obesidad
- Dieta (cítricos, bebidas carbonatadas, café, chocolate, cebolla, especias)
- Ejercicio físico intenso
- Tabaco
- Alcohol
- Hernia hiatal
- Factores genéticos
- Estrés psicológico (nivel educacional, estado civil [divorciado, separado o viudo], acontecimientos vitales negativos recientes)
- Fármacos

De: Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007

Se manifiesta con síntomas (esofágicos y extraesofágicos) (Tabla 8), con lesiones de la mucosa esofágica, o con síntomas y lesiones (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Tabla 8. Síndromes constituyentes de ERGE

SÍNDROMES ESOFÁGICOS		SÍNDROMES EXTRAESOFÁGICOS	
Sintomáticos	Con lesiones	Establecidos	Propuestos
Síndrome de reflujo típico Síndrome de dolor torácico por reflujo	Esofagitis por reflujo Estenosis por reflujo Esófago de Barrett Adenocarcinoma de esófago	Síndrome de la tos por reflujo Síndrome de laringitis por reflujo Síndrome de asma por reflujo Síndrome de erosión dental por reflujo	Faringitis Sinusitis Fibrosis pulmonar idiopática Otitis media recurrente

De: Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007

5.6.2.2. Epidemiología

La prevalencia de la ERGE es difícil de estimar debido a la ausencia de una prueba o patrón diagnóstico de referencia (gold standard) (Marzo *et al.*, 2002).

Teniendo en cuenta como definición la presencia de pirosis y/o regurgitación al menos una vez por semana, la prevalencia de ERGE en América del Norte (19.8 - 20%) y Europa (9.8 - 18%) es similar. En los países asiáticos la prevalencia es menor (2.5 - 4.8%) (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Datos actuales muestran que la prevalencia de ERGE se ha incrementado en las dos últimas décadas. Esta tendencia al aumento podría contribuir en un futuro al incremento en la incidencia de las complicaciones asociadas a la ERGE (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

5.6.2.3. Manifestaciones Clínicas

El síndrome de reflujo típico se define por la presencia de molestias ocasionadas por la pirosis y/o la regurgitación, que son los síntomas característicos de ERGE. Otros síntomas que pueden acompañar al síndrome de reflujo típico son el dolor epigástrico y las alteraciones del sueño. También puede haber episodios de dolor torácico no cardíaco y esta forma de presentación define al síndrome de dolor torácico por reflujo (*Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007*).

Tradicionalmente los eructos, la náusea, la hipersalivación, el hipo, la sensación de nudo en la garganta, el dolor de garganta y la odinofagia se han considerado síntomas atípicos de ERGE, siendo su prevalencia muy elevada. Estos síntomas forman parte de los síndromes extraesofágicos ya establecidos o propuestos en la clasificación de Montreal (*Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007*).

La disfagia es un síntoma que no es raro. Cuando la disfagia es persistente y/o progresiva se debe considerar síntoma de alarma de estenosis y/o cáncer de esófago. El vómito persistente, la hemorragia gastrointestinal, la anemia ferropénica, la pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica palpable son otros síntomas y signos de alarma que se deben evaluar (*Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007*).

5.6.2.4. Diagnóstico

La pirosis y la regurgitación son los síntomas característicos de la ERGE en su forma clínica típica (síndrome de reflujo típico) y basándose en ellos se puede establecer el diagnóstico clínico de ERGE e iniciar el tratamiento sin necesidad de realizar otras pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico (*Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007; Marzo et al., 2002*).

El diagnóstico de ERGE es formal cuando existen datos objetivos de la enfermedad, son la esofagitis (en ausencia de otras causas de esta) y/o la evidencia del reflujo gastroesofágico patológico, a través de endoscopia o pH-metría. También es aceptable el diagnóstico de ERGE ante un síntoma típico que remite con el tratamiento antisecretor (*Ponce y Piqué, 2011*).

Los signos de alarma sugieren estenosis o esofagitis grave, y a la larga obligan a descartar lesiones malignas del esófago (*Ponce y Piqué, 2011; Marzo et al., 2002*).

Tabla 9. Signos y síntomas de alarma de ERGE

- Disfagia
- Odinofagia
- Sangrado gastrointestinal
- Anemia ferropénica
- Pérdida de peso
- Saciedad precoz
- Vómitos

De: University of Michigan Health System, 2007

5.6.2.5. Tratamiento

Los principios de un tratamiento racional parten de la fisiopatología de la enfermedad. Con este criterio el tratamiento médico consiste en medidas generales (estilo de vida e higiénico-dietéticas) y en los distintos fármacos disponibles, cuyo efecto terapéutico se deriva de su capacidad para potenciar los mecanismos defensivos del reflujo gastroesofágico y/o para interferir con los elementos agresivos de éste, en concreto la secreción ácida gástrica (Marzo et al., 2002; Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Además se pueden considerar tratamientos invasivos como la terapéutica instrumental (técnicas endoscópicas antirreflujo, dilatación de estenosis, ablación de metaplasia mucosa) o tratamientos quirúrgicos (Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Los objetivos terapéuticos son los siguientes: remisión de los síntomas, curación de las lesiones, resolución y prevención de las complicaciones, evitar la recidiva, mejorar la calidad de vida, minimizar los efectos adversos del tratamiento y maximizar los recursos (Marzo et al., 2002; Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

El tratamiento a corto plazo en la fase aguda persigue la curación y, a largo plazo (tratamiento de mantenimiento), evitar las recidivas (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Tratamiento no farmacológico (evidencia C)

Las medidas generales que podrían tenerse en cuenta, sobre todo si desencadenan alguna sintomatología de ERGE, son (Marzo et al., 2002; Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007; University of Michigan Health System, 2007):

- Evitar el consumo de alimentos que originan con mayor frecuencia el reflujo; el sobrepeso; el tabaco; las bebidas alcohólicas, carbonatadas, con cafeína, cítricos y zumos.
- Evitar el ejercicio físico intenso si le desencadena síntomas.
- Dormir con la cabecera elevada y/o sobre el lado izquierdo en caso de predominio nocturno de los síntomas.
- Evitar el decúbito las 2-3 horas que siguen a las comidas para disminuir la exposición ácida del esófago en caso de predominio nocturno de los síntomas.
- Evitar en lo posible los medicamentos que desencadenan el reflujo.

Tratamiento farmacológico (evidencia A y B)

Disminuir la exposición ácida del esófago es, hoy en día, el pilar que sustenta el tratamiento de la ERGE, siendo la inhibición de la secreción ácida gástrica la base del tratamiento farmacológico (Ponce y Piqué, 2011).

Antagonistas de los receptores H₂ (evidencia B)

La acción antsecretora de estos agentes, indicados a la dosis convencional, resulta suficiente para el tratamiento de algunos pacientes, especialmente en formas leves, pero con el inconveniente de que no se puede predecir individualmente los pacientes que van a responder. Aumentar la dosis de anti-H2 a dosis superior a la estándar no ha demostrado ningún beneficio (Marzo et al., 2002; Ponce y Piqué, 2011).

Inhibidores de la bomba de protones (evidencia A)

Son los fármacos más efectivos y, por ello, de elección para el tratamiento de ERGE, tanto para la fase aguda (tratamiento a corto plazo) como de mantenimiento (tratamiento a largo plazo), indicados a las dosis habituales. Es aconsejable administrarlos 15 – 30 minutos antes de una comida (Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007).

Tabla 10. Tratamiento farmacológico para ERGE

Principio activo	Dosis	Tratamiento fase aguda	Tratamiento de mantenimiento ^a
Inhibidores de la bomba de protones			
Omeprazol	20 mg QD	4 -12 semanas	26 – 52 semanas
Lansoprazol	30 mg QD	4 -12 semanas	26 – 52 semanas
Pantoprazol	40 mg QD	4 -12 semanas	26 – 52 semanas
Rabeprazol	20 mg QD	4 -12 semanas	26 – 52 semanas
Esomeprazol	40 mg QD	4 -12 semanas	26 – 52 semanas
Antagonistas de los receptores H2			
Cimetidina	800 – 1000 mg QD	4 – 8 semanas	24 -48 semanas
Famotidina	40 mg QD	4 – 8 semanas	24 -48 semanas
Ranitidina	300 mg QD	4 – 8 semanas	24 -48 semanas

a. Dosis de mantenimiento: mitad de la dosis estándar

QD: cada 24 horas

De: Marzo et al., 2002; Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007

5.6.2.6. Vigilancia y Seguimiento

Existe una buena asociación entre la remisión de los síntomas y la curación de la esofagitis, por lo que se puede prescindir del seguimiento endoscópico

durante la fase aguda del tratamiento de la ERGE. En las formas graves y complicadas se debe verificar la curación de las lesiones mediante endoscopia en 8 – 12 semanas (*Ponce y Piqué, 2011*).

Tras el tratamiento de mantenimiento no es necesario el control endoscópico mientras el paciente se encuentre asintomático (*Ponce y Piqué, 2011*).

5.6.3. Gastritis o esofagitis erosiva

5.6.3.1. Gastritis erosiva (K29.0)

La gastritis erosiva o gastritis hemorrágica es una condición caracterizada por la presencia de erosiones superficiales difusas agudas (que no se

extienden más allá de la muscular de la mucosa) o múltiples petequias en la mucosa del estomago, que por lo general se limitan o son predominantes en el fondo gástrico. Endoscópicamente la mucosa del cuerpo gástrico es de color rojo uniforme, y con un sangrado difuso (*Ivey KJ, 1971; British Medical Journal, 1974*).

A pesar de que la gastritis erosiva puede ser consecuencia de diversas causas y puede mostrar los cambios agudos y crónicos, las causas más comunes de las erosiones incluyen la ingesta de AINEs, el alcohol, el estrés (traumatismos y quemaduras), infección por *H. pylori* (*Chen et al. 2001*).

La gastritis hemorrágica aguda es una de las causas más frecuentes de hemorragia digestiva alta. (*Chen et al. 2001*).

5.6.3.2. Esofagitis erosiva (K21.0)

La esofagitis erosiva es parte del espectro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, encontrándose en aproximadamente uno de cada tres pacientes (*Katz et al., 2007; Maton PN, 2008*).

5.6.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico de estas dos entidades es fundamentalmente a través de la realización de una endoscopía digestiva alta (*Chen et al. 2001; Katz et al., 2007; Maton PN, 2008*).

5.6.3.4. Tratamiento

El tratamiento de estas entidades se detalla en las enfermedades correspondientes de las cuales forman parte (ERGE, gastropatía por AINEs, infección por *H. pylori*, profilaxis de úlcera de estrés, HDA).

5.6.4. Úlcera péptica (K27.0)

5.6.4.1. Definición

La úlcera péptica es una lesión en la mucosa gastroduodenal que se extiende más allá de la muscular de la mucosa y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

Tabla 11. Causas de úlcera péptica

Etiologías más frecuentes

- Infección por H, pylori
- Consumo de AINEs
- Úlcera de estrés

Etiología infrecuentes

- Hipersecreción ácida
- Gastrinoma
- Mastocitosis sistémica
- Síndrome mieloproliferativos con basofilia
- Hiperplasia/hiperfunción de las células G antrales
- Infecciones (herpes simple I, citomegalovirus, etc.)
- Obstrucción duodenal
- Insuficiencia vascular
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Amiloidosis tipo III
- Síndrome de Neuhauser
- Porfiria cutánea tarda

De: Gisbert y Martín de Argila 2011

Tabla 12. Factores de riesgo de úlcera péptica

- Tabaco
- Grupo sanguíneo O
- Factores genéticos
- Diversas enfermedades (ERGE, esófago de Barrett, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal, gastritis atrófica tipa A, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune, hipoparatiroidismo)

De: Gisbert y Martín de Argila 2011

5.6.4.2. Epidemiología

La prevalencia actual se estima entre el 5 y el 10% de la población general.

La incidencia es de aproximadamente 1% anual (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

5.6.4.3. Cuadro clínico

Clínicamente el dolor abdominal de localización en epigastrio que aparece a las 2 – 3 horas tras la ingesta y que se alivia con la comida y/o los antiácidos es el síntoma más frecuente (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

5.6.4.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica incluye dos aspectos esenciales: el diagnóstico de la lesión ulcerosa *per se* y su diagnóstico diferencial con una lesión ulcerada maligna y el diagnóstico etiológico de la lesión ulcerosa (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

Diagnóstico de las lesiones ulcerosas pépticas

Endoscopia

Es más sensible y específica que la radiología. Además, permite la realización de biopsias y aplicación, en caso necesario, de terapéuticas endoscópicas (úlceras sangrantes) (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*):

1. ***Signos endoscópicos de benignidad:*** pliegues rodeando el nicho ulceroso regulares, de aspecto blando; cráter plano y con exudado.
2. ***Signos endoscópicos de malignidad: pliegues*** rodeando el cráter de aspecto irregular, interrumpidos, nodulares, fusionados; márgenes ulcerosos sobreelevados, friables e irregulares; tumoración que protuye hacia la luz.

En toda úlcera gástrica (incluidas aquellas con signos endoscópicos de benignidad), con la intención de descartar malignidad, se deben realizar siempre biopsias múltiples de los márgenes de la úlcera (6-7 biopsias con pinza convencional o 4 biopsias con pinza tipo *jumbo*).

Diagnóstico etiológico de la lesión ulcerosa péptica

Anamnesis dirigida a investigar el antecedente de consumo de fármacos potencialmente gastroerosivos. (AINEs y ácido acetilsalicílico [AAS]). También se debe investigar la presencia de infección por *H. pylori* (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

5.6.4.5. Tratamiento

Se considera solo el tratamiento en general de la úlcera péptica, para las diversas entidades causales se explica el tratamiento detallado más adelante en este capítulo.

Cuidados generales y régimen de vida (evidencia C)

En relación con la dieta, se recomienda que el paciente tan sólo prescinda de aquellos alimentos y bebidas que le produzcan síntomas. Además se recomienda no fumar y evitar el consumo de fármacos AINEs (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

Tratamiento antisecretor clásico de la úlcera péptica (evidencia A)

Es el indicado en las úlceras no asociadas a la infección por *H. pylori*. El tratamiento con estos FSAG no evita la recidiva ulcerosa, por lo que es

necesario instaurar tras el tratamiento de la fase aguda un tratamiento de mantenimiento (Gisbert y Martín de Argila, 2011).

Tabla 13. Tratamiento farmacológico para úlcera duodenal

Principio activo	Dosis	Tiempo
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	20 mg QD	4 semanas
Lansoprazol	30 mg QD	4 semanas
Pantoprazol	40 mg QD	4 semanas
Rabeprazol	20 mg QD	4 semanas
Esomeprazol	40 mg QD	4 semanas
Antagonistas de los receptores H2		
Cimetidina	800 - 1200 mg QD	4 semanas
Ranitidina	300 mg QD	4 semanas
Famotidina	40 mg QD	4 semanas

QD: cada 24 horas

De: Gisbert y Martín de Argila, 2011

Las tasas de cicatrización ulcerosa con cualquiera de estos fármacos se sitúan por encima del 75 %. En el caso de la úlcera duodenal gigante (>2 cm) se empleará siempre un IBP (Gisbert y Martín de Argila, 2011).

Tabla 14. Tratamiento farmacológico para úlcera gástrica

Principio activo	Dosis	Tiempo
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	20 mg QD	6 - 8 semanas
Lansoprazol	30 mg QD	6 - 8 semanas
Pantoprazol	40 mg QD	6 - 8 semanas
Rabeprazol	20 mg QD	6 - 8 semanas
Esomeprazol	40 mg QD	6 - 8 semanas
Antagonistas de los receptores H2		
Cimetidina	800 - 1200 mg QD	6 - 8 semanas
Ranitidina	300 mg QD	6 - 8 semanas
Famotidina	40 mg QD	6 - 8 semanas

QD: cada 24 horas

De: Gisbert y Martín de Argila, 2011

Al igual que en la úlcera duodenal, en el caso de la úlcera gástrica gigante (> 3 cm) se empleará siempre un IBP (a dosis dobles de las habituales) y durante 12 semanas (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

Tratamiento de mantenimiento (evidencia A)

Este tratamiento de mantenimiento suele prolongarse durante al menos un año y será indefinido en los estados de hipersecreción gástrica. La dosis diaria de los medicamentos para el tratamiento de mantenimiento son en el caso de los antagonistas de los receptores H₂ la mitad de las dosis del tratamiento en la fase aguda (excepto en el caso de la cimetidina que se recomiendan 600-800 mg/24 h). En el caso de los IBP, aunque no está bien establecido, se recomienda utilizar en el tratamiento de mantenimiento las mismas dosis empleadas en el tratamiento de la fase aguda (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

5.6.4.6. Vigilancia y seguimiento

Control endoscópico de la cicatrización ulcerosa

Se recomienda la realización de un control endoscópico de la cicatrización ulcerosa en las úlceras gástricas (independientemente del tamaño), las úlceras duodenales gigantes y en las úlceras complicadas. En estos casos, se puede aprovechar la realización de la endoscopia para comprobar la

erradicación en los casos de úlcera H. pylori positiva (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

Úlcera duodenal y gástrica refractarias

Se consideran úlceras refractarias aquellas que no han cicatrizado tras 8-12 semanas de tratamiento apropiado. Cuando se hubiese empleado terapia antisecretora clásica: se recomienda el empleo de omeprazol a dosis de 40 mg/24 h durante 6 semanas más para la úlcera duodenal y durante 8 semanas más para la úlcera gástrica (*Martín de Argila y Boixeda, 2011*).

5.6.5. Infección por H. Pylori (K29.1)

5.6.5.1. Definición

La infección por *Helicobacter pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas, por lo que se debe definir claramente cuáles son las indicaciones de tratamiento y cuál es el mejor tratamiento farmacológico (*Gisbert et al., 2005*).

5.6.5.2. Epidemiología

La infección por *Helicobacter pylori* es probablemente la infección más frecuente en el hombre, calculándose que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria. No obstante, tan sólo el 15% de las personas infectadas desarrolla una enfermedad en relación con

esta infección (*Boixeda y Martín de Argila, 2000; Espino A, 2010*). Presenta una baja frecuencia relativa (20-40%) en países desarrollados y una alta frecuencia (70-90%) en países en desarrollo. Estas diferencias se relacionan con los niveles de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socioeconómico (*Espino A, 2010*).

5.6.5.3. Enfermedades asociadas

Hoy día se acepta que este microorganismo está relacionado con la gastritis crónica activa, la úlcera péptica (tanto gástrica como duodenal), el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) (*Boixeda y Martín de Argila, 2000; Espino A, 2010*).

En relación a la asociación entre la infección por *H. pylori* con la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la dispepsia funcional, la mayoría de las publicaciones de calidad no han logrado demostrar que esta asociación sea de causa-efecto ni que la erradicación del *H. pylori* tenga un claro efecto favorable sobre la evolución de los pacientes (*Espino A, 2010*).

5.6.5.4. Diagnóstico

Tradicionalmente los métodos diagnósticos para detectar esta infección se dividen en directos (cuando se precisa la realización de una endoscopia con toma de biopsias gástricas) e indirectos (si no se precisa la endoscopia) (*Gisbert y Martín de Argila, 2011; Boixeda y Martín de Argila, 2000; Espino A, 2010*).

Tabla 15. Métodos diagnósticos para la Infección por H. pylori

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Métodos directos		
• Prueba de la ureasa rápida	85-95	95-100
• Histología	85-95	95-100
• Gram	90	95-100
• Cultivo	75-90	100
Métodos indirectos		
• Serología	85-95	80-95
• Prueba de aliento con urea- 13C o 14C	90-100	>95
• Test de antígeno en heces	90-100	90-100

De: Gisbert y Martín de Argila, 2011; Espino A, 2010

Es necesario recordar la importancia de conocer si el paciente ha estado sometido a tratamiento con antibióticos, compuestos de bismuto o con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) durante los días previos a la realización del diagnóstico con cualquiera de las técnicas directas o con la prueba del aliento, ya que pueden producirse falsos negativos por disminución del número o migración hacia el fondo gástrico del microorganismo. Se recomienda, en esos casos, que transcurran al menos 30 días desde la finalización del tratamiento antibiótico o con compuestos de bismuto y 15 días desde la finalización del tratamiento con IBP (el tratamiento con los antagonistas de los receptores H2 no interfiere en el diagnóstico de la infección) (Gisbert y Martín de Argila, 2011; Boixeda y Martín de Argila, 2000).

5.6.5.5. Tratamiento

Indicaciones para el tratamiento erradicador de H. pylori

En la I Conferencia del Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori* se aceptaron una serie de indicaciones de erradicación de la infección por *H. pylori* (Tabla 16), manifestándose expresamente la no indicación de erradicación en (Boixeda y Martín de Argila, 2000):

- aquellas personas asintomáticas aunque estén infectadas por la bacteria
- las enfermedades extradigestivas que se han tratado de relacionar con esta infección
- la dispepsia funcional no ulcerosa

En el caso del linfoma gástrico tipo MALT se estableció la conveniencia de realizar el tratamiento erradicador en centros especializados.

Tabla 16. Indicaciones de tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*

- Úlcera péptica (gástrica o duodenal), complicada o no durante el episodio agudo
- Paciente con antecedente demostrado de úlcera péptica
- Linfoma gástrico tipo MALT (en estadios precoces)
- Pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico con estomago residual.

De: Boixeda y Martín de Argila, 2000

Esquemas de tratamiento

Actualmente tan sólo un grupo seleccionado de fármacos resultan ser realmente eficaces, utilizados en combinación, frente a *H. pylori* (IBPs, compuestos de bismuto y algunos antibióticos) (Boixeda y Martín de Argila, 2000).

Tabla 17. Esquemas de tratamientos erradicadores de <i>H. pylori</i> de elección y rescate				
Esquema	Fármacos	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
1 línea ^a	IBP Claritromicina Amoxicilina	Dosis estándar ^e 500 mg 1000 mg	BID BID BID	7 – 10
	IBP Claritromicina Metronidazol ^d	Dosis estándar ^e 500 mg 500 mg	BID BID BID	7 – 10
2 línea ^b	IBP Subcitrato de bismuto Tetraciclina Metronidazol	Dosis estándar ^e 120 mg 500 mg 500 mg	BID QID QID TID	7 – 10
	IBP Amoxicilina Levofloxacina	Dosis estándar ^e 1000 mg 500 mg	BID BID QD/BID	10
3 línea ^c	IBP Amoxicilina Levofloxacina	Dosis estándar ^e 1000 mg 500 mg	BID BID QD/BID	7 – 14
	IBP Amoxicilina Rifabutina	Dosis estándar ^e 1000 mg 150 mg	BID BID BID	7 - 14

a. Tratamiento de elección

b. Tras fracaso de tratamiento de 1 línea

c. Tratamiento empírico, en ausencia de cultivo, tras haber empleado previamente claritromicina y metronidazol

d. Utilizar en caso de alergia a la penicilina

e. Dosis estándar correspondiente a cada IBP

QD: cada 24 horas, **BID:** cada 12 horas, **TID:** cada 8 horas, **QID:** cada 6 horas.

De: Gisbert JP y Martín de Argila C. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp. 109-121

El factor más frecuente de fracaso del tratamiento es la resistencia a antibióticos y la mala adherencia (*Espino A, 2010*).

En caso de fracaso al tratamiento de primera línea se debe considerar reevaluar la indicación de erradicación. Si la indicación es discutible, discutir con el paciente los riesgos, los beneficios y factores de fracaso del tratamiento. Luego si decide nuevamente tratar al paciente se debe evaluar una segunda línea de tratamiento como la terapia cuádruple basada en bismuto o la terapia estándar triple no usada previamente (*Espino A, 2010; Castro-Fernández et al., 2009*).

En la actualidad con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento erradicador, se ha ensayado recientemente la denominada terapia secuencial. Consiste en una fase de inducción de 5 días con una terapia doble (un IBP BID y amoxicilina 1 g BID), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días (con un IBP, metronidazol 500 mg y claritromicina 500 mg, todos ellos administrados cada 12 h). Los resultados parecen muy satisfactorios, con tasas de erradicación significativamente superiores a los de la terapia triple. No obstante, es preciso recalcar que casi todos los estudios que han evaluado el tratamiento secuencial se han llevado a cabo en Italia. Por tanto, la ventaja del tratamiento secuencial sobre el estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea (*Gisbert y Martín de Argila, 2011*).

Es notable que muchos autores han propuesto prolongar el uso de IBPs por 3 – 4 semanas, tras finalizar el tratamiento antibiótico, pero estudios recientes han demostrado que al administrar una terapia triple durante una semana no sólo se consigue una elevada tasa de cicatrización ulcerosa en un primer momento, sino que dicha tasa asciende hasta alcanzar prácticamente el 100% cuando se realiza un control endoscópico posterior (unas semanas más tarde), sin que sea necesario añadir tratamiento antisecretor alguno, por lo que se concluye que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con dos antibióticos) durante una semana (*Gisbert y Martín de Argila, 2011; Gisbert et al., 2005*).

A diferencia de la úlcera duodenal, en el caso de la úlcera gástrica no se dispone de suficientes estudios que comparen directamente la terapia erradicadora aislada frente a terapia erradicadora seguida de IBP. La escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe prolongar el tratamiento antisecretor con un IBP (entre 4 y 8 semanas más) en las úlceras gástricas grandes (> 1 cm). Sin embargo, en las úlceras gástricas de pequeño tamaño (< 1 cm) puede ser suficiente administrar terapia erradicadora sin prolongar posteriormente el tratamiento antisecretor (*Gisbert y Martín de Argila, 2011; Gisbert et al., 2005*).

5.6.6. Gastropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos - AINEs (K29.6)

5.6.6.1. Definición

Los antiinflamatorios no esteroideos son comúnmente usados para tratar el dolor y la inflamación. Su uso está limitado frecuentemente por los efectos adversos gastrointestinales, que van desde síntomas de dispepsia hasta peligro de perder la vida por sangrado o perforación de úlceras gastroduodenales, especialmente en pacientes ancianos (*Yeomans et al., 1998*).

Aunque los mecanismos por los cuales estos fármacos son eficaces como analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos son diversos, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es uno de los mecanismos clave, responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos adversos (*Arroyo y Lanas, 2011*).

Se cree que los AINEs causan daño a la mucosa por varios mecanismos. Algunos tienen una acción tóxica directa sobre la mucosa gástrica que se ve agravada por la acidez, ya que la acidez favorece la absorción de los AINEs en su forma no ionizada. Asimismo, limitan los mecanismos de protección mucosa dependientes de prostaglandinas. Cuando las células superficiales han sido dañadas por cualquiera de estos mecanismos, una

segunda ola de la lesión mediada por el ácido luminal a menudo se produce y genera lesiones ulcerosas más profundas (Yeomans et al., 1998).

Las lesiones más frecuentes originadas por los AINEs se dan en la mucosa gastroduodenal, pero todo el tramo digestivo, desde el esófago al recto, puede lesionarse. A nivel gastroduodenal el tratamiento con AINEs origina el desarrollo de petequias, equimosis, erosiones, úlceras y eventualmente complicaciones como hemorragia digestiva, perforación o estenosis. Las petequias, la equimosis y las erosiones aparecen en las primeras horas tras la ingesta del fármaco en la gran mayoría de las personas que toman AINE de manera aguda. Estas lesiones pasan desapercibidas, ya que son asintomáticas y desaparecen con el uso continuado de AINEs (posiblemente asociado a un proceso de adaptación mucosa). La aparición de una úlcera supone el fracaso de los mecanismos de adaptación y puede comprometer la vida del paciente por su riesgo adicional, pero diferente, de complicación (Arroyo y Lanás, 2011).

Tabla 18. Factores de riesgo para complicaciones relacionadas con AINEs

Alto riesgo

- Antecedentes de úlcera complicada, especialmente si es reciente
- Múltiples factores de riesgo (> 2)

Riesgo moderado (1-2 factores de riesgo)

- Edad > 65 años
- Terapia con altas dosis de AINEs
- Antecedente de úlcera no complicada
- Uso concomitante de ácido acetilsalicílico (incluyendo dosis bajas), corticoides o anticoagulantes

Bajo riesgo

- No factores de riesgo

H. pylori es un factor de riesgo independiente.

De: Lanza et al., 2009; Lanza FL, 1998; Griffin et al., 1991; Piper et al., 1991

5.6.6.2. Epidemiología

Los AINEs están entre los medicamentos más ampliamente utilizados en la medicina en general. Son tomados por el 20% de las personas mayores a 65 años y son prescritos al 20% de pacientes que requieren hospitalización. Estos medicamentos son fácilmente accesibles, lo que indica un gran porcentaje de automedicación. El consumo de estos medicamentos se ha incrementado a más del doble en menos de 15 años (*Gené et al., 2009; Wolfe et al., 1999*).

El 25% de los usuarios crónicos de AINEs desarrollan una enfermedad ulcerosa, y entre el 2 – 4% presentan sangrado o perforación. Estos eventos gastrointestinales resultan en más de 100000 hospitalizaciones al año en EEUU y entre 7000 a 10000 muertes, especialmente en aquellos pacientes que se encuentran en la categoría de alto riesgo (*Lanza et al., 2009*).

5.6.6.3. Diagnóstico

Los síntomas no predicen la existencia de lesiones y viceversa. Por ello, la única forma posible de evaluar la presencia/ausencia de lesiones gastroduodenales es mediante la práctica de una endoscopia digestiva alta. En el caso de aparición de una complicación como hemorragia, la endoscopia se debe practicar siguiendo los estándares para el control de la hemorragia digestiva (*Arroyo y Lanás, 2011*).

5.6.6.4. Tratamiento

La información disponible se basa en estudios diseñados para evaluar la eficacia de diferentes agentes antiulcerosos en la prevención de úlceras gastroduodenales. Misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones han demostrado que son eficaces en la prevención de complicaciones del tracto digestivo superior en estudios de hasta 6 meses de duración. Ambos fármacos han sido igualmente efectivos en la prevención de úlceras gástrica y duodenal (*Arroyo y Lanas, 2011*).

Los medicamentos que inhiben de forma selectiva la ciclooxigenasa 2 (COX-2) inducen menos efectos secundarios del tracto digestivo superior e inferior que los AINEs clásicos y por ello están indicados en pacientes de riesgo sin necesidad de añadir gastroprotección. Los estudios señalan que la opción de administrar un COX-2 aislado o la combinación de un AINE y un IBP son igual de efectivas. Solo en situaciones de máximo riesgo es necesario añadir a la prescripción del COX-2 un IBP, con el objetivo de reducir al máximo el riesgo (*Arroyo y Lanas, 2011; Silverstein et al., 2000; Yeomans et al., 1998*).

Se ha demostrado que los IBPs a dosis estándares son más efectivos que los Anti-H2 en relación a la curación y prevención de úlceras gastrointestinales y erosiones, además del control de síntomas de dispepsia (*Yeomans et al., 1998; Lanza et al., 2009*).

Riesgo gastrointestinal			
	Bajo	Moderado	Alto
Bajo riesgo CV ^a	AINE solo (menor dosis efectiva)	AINE + IBP ^c / misoprostol ^d	Terapia alternativa si es posible o inhibidor COX-2 + IBP ^c /misoprostol ^d
Alto riesgo CV ^b	Naproxeno + IBP ^c / misoprostol ^d	Naproxeno + IBP ^c / misoprostol ^d	Suspender AINEs o inhibidores COX-2. Usar terapia alternativa

a. *Bajo riesgo cardiovascular.*

b. *Alto riesgo cardiovascular, definido como el requerimiento de dosis baja de ácido acetilsalicílico para la prevención de eventos cardiovasculares graves.*

c. *Dosis estándar de IBPs*

d. *Dosis recomendada de misoprostol 200 ug c/ 6-8 horas*

De: Lanza et al., 2009

5.6.7. Profilaxis para úlcera de estrés en pacientes con riesgo elevado

5.6.7.1. Definición

Las úlceras de estrés se definen como lesiones agudas inflamatorias agudas de la mucosa gástrica inducidas cuando un individuo se somete a demandas fisiológicas anormalmente elevadas. Múltiples lesiones son típicamente asociadas con úlceras de estrés y usualmente se localizan en la mucosa secretora de ácido y pepsina, y que causan una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde erosiones superficiales de la mucosa o úlceras moderadas/graves hasta una hemorragia potencialmente mortal (Zeitoun et al. 2011; Grube y May, 2007).

La hemorragia clínicamente importante se refiere a la hemorragia manifiesta (vómito en poso de café, hematemesis, melenas o hetoquezia), además, cambios hemodinámicos o la necesidad de transfusiones sanguíneas o la baja ≥ 2 g/dL de la hemoglobina en mediciones consecutivas (Allen et al., 2004; Zeitoun et al. 2011).

La fisiopatología de la úlcera de estrés es incierta, por probablemente se relacione con una reducción de flujo sanguínea de la mucosa o un daño en otros mecanismos normales de defensa de la mucosa junto con los efectos perjudiciales del ácido y la pepsina en la mucosa gastroduodenal (Zeitoun et al. 2011).

Varios mecanismos han sido implicados en la formación de úlceras de estrés en pacientes críticos. La secreción ácida gástrica se incrementa en pacientes con traumatismo craneal o víctima de quemaduras. En pacientes con otras lesiones, como insuficiencia orgánica o sepsis, no se ha

observado un incremento en la producción de ácido gástrico, y se piensa que la formación de la úlcera de estrés es debido a los cambios de los mecanismos de protección fisiológicos normales del sistema gastrointestinal. Estos incluyen, alteración en la renovación de las células epiteliales y un descenso de la producción de moco y bicarbonato. Diversos mediadores se saben que se liberan, incluyendo metabolitos de ácido araquidónico, citoquinas, radicales libres de oxígeno, que causan un mayor daño a la mucosa. Además, la reducción del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica ocurre con el estrés, especialmente en sepsis, shock y trauma, que puede conducir a un daño isquémico de la mucosa (*Grube y May, 2007*).

5.6.7.2. Epidemiología

El riesgo de sangrado por úlceras de estrés parece que ha disminuido, de 20-30% en la década de 1970 a 1.5-14% en 1990. Incluso con esta baja en el riesgo de sangrado, la mortalidad relacionada a hemorragias por estrés en pacientes críticos se aproxima al 50% (*Zeitoun et al. 2011; Grube y May, 2007*).

En los estudios prospectivos con más de 1000 pacientes adultos, publicados desde las guías de la American Society of Health System Pharmacists (ASHP, 1999), la frecuencia de hemorragia clínicamente importante varía de menos del 1% al 2.8%. Evaluaciones prospectivas, que envuelven menos de 300 pacientes reportaron rangos de hemorragia clínicamente importante entre 0% y 1% (*Allen et al., 2004*).

5.6.7.3. Factores de Riesgo

Según las guías publicadas por la American Society of Health System Pharmacists, pacientes con riesgo elevado para desarrollar úlceras de estrés son aquellos pacientes en estado crítico con al menos 1 factor de riesgo o pacientes que presenten dos o más factores de riesgo (Tabla 20) (ASHP, 1999).

Algunos estudios señalan que la ventilación mecánica mayor a 48 horas y la coagulopatía son factores de riesgo independientes para úlcera de estrés (Cook et al., 1994). La profilaxis no está recomendada en pacientes adultos sin enfermedades o cirugías graves que se encuentren fuera de la sala de UCI con menos de 2 factores de riesgo (Zeitoun et al., 2011; Guillamondegui et al., 2008; Perwaiz et al., 2010).

Tabla 20. Factores de riesgo para desarrollar úlcera de estrés

Pacientes con enfermedades graves con: ^a

- Coagulopatía (plaquetas < 50000 mm³, INR ≥1.5, TTP > 2 n)
- Ventilación mecánica > 48 horas
- Antecedente de úlcera o hemorragia gastrointestinal durante el último año
- Lesión craneal con escala de Coma de Glasgow ≤ 10
- Quemadura > 35% de superficie corporal
- Hepatectomía parcial
- Politraumatismo (escala de severidad de lesiones ≥ 16)
- Trasplante renal o hepático
- Lesión de la médula espinal
- Falla hepática
- Cirugía neurológica

Pacientes con factores de riesgo:^b

- Sepsis
- Estadía en UCI mayor a 1 semana
- Hemorragia oculta de al menos 6 días
- Uso de altas dosis de corticoides (> 250 mg diarios de hidrocortisona o su equivalente)

Pacientes pediátricos:^c

- Insuficiencia respiratoria
- Coagulopatía
- Escala de riesgo de mortalidad pediátrica ≥ 10
- Quemaduras

-
- a. Pacientes en UCI con al menos 1 factor de riesgo
b. Pacientes al menos 2 factores de riesgo
c. Pacientes pediátricos con al menos 1 factor de riesgo
-

De: Zeitoun et al., 2011; ASHP, 1999

5.6.7.4. Tratamiento

Todos los agentes supresores de ácido parecen ser igualmente adecuados para la profilaxis de la úlcera por estrés. La elección del fármaco antisecretores debe estar basada en el costo beneficio de cada paciente según el hospital donde se encuentre. La duración del tratamiento no está bien definida, pero se debe mantener mientras que los factores de riesgo están presentes. Actualmente no hay pruebas suficientes para justificar el cese de la profilaxis en relación de nutrición enteral si existen otros factores de riesgo, o para eliminar la profilaxis de la úlcera de estrés por completo (Guillamondegui et al., 2008).

Tabla 21. Tratamiento farmacológico para profilaxis de úlcera de estrés en pacientes con riesgo elevado

Principio activo	Dosis	Vía
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	20 - 40 mg QD ^a	PO, NG, IV
Lansoprazol	30 mg QD	PO, NG, IV
Pantoprazol	20 - 40 mg QD	PO, NG, IV
Rabeprazol	20 mg QD	PO, NG

Esomeprazol	40 mg QD	PO, NG, IV
Antagonistas de los receptores H2		
Cimetidina	300 mg QID 50 mg/hora	PO, NG, IV infusión continua IV
Ranitidina	150 mg BID 50 mg TID/QID 6.25 mg/hora	PO, NG IV infusión continua IV
Famotidina	20 mg BID 1.7 mg/hora	PO, NG, IV infusión continua IV

a. Dosis de carga 40 mg seguida de 20 – 40 mg

IV: vía intravenosa, **NG:** por sonda nasogástrica, **PO:** por vía oral.

QD: cada 24 horas, **BID:** cada 12 horas, **TID:** cada 8 horas, **QID:** cada 6 horas.

De: Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H. Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they being implemented in Lebanese health care centers? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2011; 2(4):27-35.

5.6.7.5. Profilaxis para úlcera de estrés de bajo riesgo

Es importante señalar que las guías de manejo actuales no apoyan el uso de fármacos supresores de la acidez gástrica para profilaxis de úlcera de estrés en pacientes hospitalizados que no estén bajo ventilación mecánica o alto riesgo como se indicó previamente (ASHP, 1999).

Según un estudio realizado en Canadá, una posible razón para esta recomendación inapropiada, es que existe inhabilidad de algunos médicos para determinar exactamente el riesgo de los pacientes que puedan o no desarrollar un efecto adverso gastrointestinal relacionado con AINEs (Murthy et al. 2006).

Este estudio consistió en un cuestionario enviado a médicos familiares y médicos internistas en donde se propuso un caso clínico hipotético de una paciente de bajo riesgo con osteoartritis quien era candidata a recibir

AINES, tras haber recibido terapia con acetaminofen con mala respuesta. Se les preguntó si ellos prescribirían a esta paciente una terapia para protección gástrica y además que contesten una estimación porcentual anual de esta paciente para desarrollar complicaciones gastrointestinales a causa de los AINES. Esta paciente que carecía de factores de riesgo mayores para desarrollar una complicación gastrointestinal (GI), por lo tanto representa un riesgo anual de aproximadamente 1% para desarrollar una complicación GI por AINES. En este caso, definieron como un “médico estimador alto” si él/ella estimaba el riesgo de la paciente para desarrollar complicaciones GI como igual o mayor a 5% por año (*Murthy et al. 2006*).

Del total de médicos encuestados (248), el 35% fueron clasificados como prescripciones inadecuadas. Los resultados de este estudio demostraron que la sobreestimación del riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de AINEs, pueden llevar a la sobre utilización de estrategias para protección gástrica en pacientes de bajo riesgo que usan AINEs. Además, los médicos que prescribieron adecuadamente fueron los menores, lo que se tradujo a que tener más de 50 años era predictivo de una inadecuada prescripción de protección gástrica (*Murthy et al. 2006*).

Un estudio examinó ambos tipos de pacientes, tanto de bajo como de alto riesgo, y reportó una incidencia del 33% de terapia para protección gástrica usada en pacientes de bajo riesgo para complicaciones gastrointestinales (*Hartnell et al., 2004*).

Investigaciones realizadas en otras áreas de la medicina han demostrado que una mala estimación del riesgo por parte de los médicos está vinculada a una inapropiada adherencia a las guías clínicas publicadas, y por lo tanto a la infrautilización y al uso excesivo de los recursos médicos (*Persson et al., 2004*).

A pesar de las repetidas validaciones de guías clínicas para profilaxis de úlcera de estrés, la frecuencia del uso de FSAG según la literatura reporta rangos de entre 27 a 71% en pacientes de medicina general, sin ninguna indicación para su uso en más del 70% de pacientes (*Heidelbaugh et al., 2009*).

5.6.8. Hemorragia digestiva alta – HDA (K92.2)

5.6.8.1. Definición

La hemorragia digestiva alta (HDA) es la pérdida hemática que se origina proximal al ligamento de Treitz⁶, es decir, desde el esófago, estómago y duodeno. Constituye una urgencia potencialmente grave y sigue siendo una de las causas más frecuentes de hospitalización en patología digestiva (*SIGN, 2008; Calvet y Almela 2011*).

Tabla 22. Factores de Riesgo de HDA

⁶ Es una estructura fibromuscular que fija la unión entre la cuarta porción del duodeno con el yeyuno

-
- Enfermedades severas o críticas
 - Antecedentes de úlcera péptica
 - Uso de AINEs
 - Infección por *Helicobacter pylori*
 - Gastritis crónica activa
-
- Antecedente reciente de permanencia en UCI ^a
 - Necesidad de ventilación mecánica > 24 horas ^a
-
- a. *Factores de riesgo independientes y predictores de hemorragia digestiva alta.*
-

De: Terdiman y Ostroff, 1998

5.6.8.2. Epidemiología

La HDA representa una importante carga clínica y económica. La incidencia aproximada es de 48 a 160 por cada 100 000 adultos por año. La incidencia de HDA en España fue de 47 casos por 10.000 habitantes. La mortalidad en la actualidad se estima que es del 10 – 14% en Norteamérica y del 5.5% al 8.2% en Europa. Durante la hospitalización es una complicación frecuente, asociándose a una mortalidad del 20 al 40% (SIGN, 2008; Calvet y Almela 2011; Barkun et al., 2010; Terdiman y Ostroff, 1998; Ferguson y Mitchell, 2006).

La mayoría de las HDA (80-90%) son de causa no varicosa siendo la úlcera péptica la patología más frecuente (40-50%) (SIGN, 2008; Calvet y Almela 2011; Ferguson y Mitchell, 2006).

Otras causas de HDA menos frecuentes son las erosiones gástricas o duodenales (10-15%), el síndrome de Mallory-Weiss (15-20%), la esofagitis péptica (5-10%), las lesiones tumorales benignas y malignas (1-2%) y las lesiones vasculares (5%) (lesión de Dieulafoy, angiodisplasia, fistula aortoenterica, etc.) (SIGN, 2008; Calvet y Almela 2011; Ferguson y Mitchell, 2006).

Finalmente hay que señalar que en un 5-8% de las ocasiones no se logra determinar la causa de la hemorragia, a pesar de las exploraciones pertinentes (SIGN, 2008; Calvet y Almela 2011; Ferguson y Mitchell, 2006).

5.6.8.3. Cuadro clínico

La hemorragia de vías digestivas puede manifestarse de varias formas. La hematemesis es el vómito de sangre de color rojo o “en posos de café”. La melena se caracteriza por heces malolientes y negras de aspecto similar al alquitrán. La hematoquezia es la evacuación de sangre de color rojo vivo o granate por el recto (Laine L, 2006).

La hematemesis indica que el origen del sangrado GI es alto. La melena indica que hubo sangre derramada en el tubo digestivo por lo menos durante 14 horas (Laine L, 2006).

Por lo tanto, cuanto más proximal esté situado el punto de hemorragia, más probable es que exista melena (Laine L, 2006).

5.6.8.4. Manejo del paciente con Hemorragia Digestiva Alta

En la actualidad según las recomendaciones del Consenso Internacional 2010 para el Manejo de Pacientes con Hemorragia Digestiva Alta No Varicosa, se basa en 5 parámetros claramente establecidos (Barkun et al., 2010):

1. Reanimación, evaluación de riesgos, y manejo pre-endoscopia.

2. Manejo Endoscópico.
3. Manejo Farmacológico.
4. Manejo hospitalario no endoscópico, no farmacológico.
5. Tras el alta, AAS, y AINEs

Tabla 23. Criterios predictores de alto o bajo riesgo de resangrado y mortalidad en pacientes con HDA

Criterios Clínicos

- Edad mayor de 65 años
- Shock
- Mala salud general
- Enfermedades concomitantes
- Niveles bajos de hemoglobina inicial
- Melena
- Necesidad de transfusión
- Sangre fresca de color rojo en el examen rectal, en la emesis, o en el aspirado nasogástrico
- Sepsis
- Niveles elevados de urea elevada, creatinina, transaminasas
- Alcoholismo crónico
- Cáncer activo
- Inadecuadas condiciones socio familiares
- APACHE II con puntuación de 11 o mayor

Criterios endoscópicos

- Sangrado activo (especialmente sangrado arterial en lugar de supuración)
 - Vaso visible
 - Coágulo adherido
 - Tamaño de la úlcera (generalmente de 2 cm)
 - Ubicación úlcera (curvatura posterior menor gástrica o duodenal de la pared posterior)
 - Tipo de lesión (por ejemplo, úlceras, varices, o cáncer)
-

Tabla 24. Factores de riesgo asociados con un mal pronóstico^a

- Edad
- Comorbilidad
- Hepatopatía
- Pacientes hospitalizados tienen un riesgo tres veces mayor de muerte en comparación con los pacientes de nuevo ingreso con hemorragia GI.
- Shock inicial (hipotensión y taquicardia)
- Hematemesis
- Hematoquezia
- Urea sanguínea elevada

a. Definido en términos de gravedad del sangrado, hemorragia no controlada, resangrado, la necesidad de la intervención y la mortalidad.

De: SIGN, 2008

La presencia de sangre en el aspirado nasogástrico confirma una fuente de HDA y la necesidad de endoscopia digestiva alta de urgencia. Los agentes procinéticos no deberían utilizarse de forma rutinaria antes de la endoscopia puesto que permite una mejor visualización (*Barkun et al., 2010*).

La terapia con IBPs preendoscópica puede ser considerada en un estadio bajo de lesión endoscópica o para disminuir la necesidad de intervención endoscópica, pero no debe retrasar la endoscopia (nivel de evidencia 1b) (*Barkun et al., 2010*).

La endoscopia precoz (menos de 24 horas de presentación) se recomienda para la mayoría de los pacientes con HDA, sobretodo en pacientes con sangre fresca en la sonda nasogástrica, hemodinamicamente inestables, con niveles de hemoglobina menores a 8 g/dL y con leucocitosis (*Barkun et al., 2010*).

La terapia endoscópica hemostática no está indicada para pacientes con signos de bajo riesgo (Forrest IIc, Forrest III), pero si está indicada para pacientes con signos de alto riesgo (Forrest Ia, Forrest Ib) *(Barkun et al., 2010)*.

Al encontrar un coágulo en la base de la úlcera, se autoriza la remoción del coágulo, con el tratamiento apropiado de la lesión subyacente (recomendación de expertos) *(Barkun et al., 2010)*.

Los clips, la termocoagulación, o la inyección esclerosante se deben utilizar en pacientes con lesiones de alto riesgo, solos o en combinación con la inyección de epinefrina. Esta última se recomienda combinar con otro método para el control del sangrado *(Barkun et al., 2010)*.

Una segunda exploración endoscópica no es recomendable, pero un segundo intento de la terapia endoscópica general, se recomienda en casos de recidiva hemorrágica *(Barkun et al., 2010)*.

Los Anti-H2 no se recomiendan para los pacientes con úlcera hemorragia aguda, ya que los IBP son más eficaces en la prevención del sangrado persistente o recurrente y cirugía. Un bolo intravenoso de IBPs seguido de infusión continua a 6 mg/hora, se debe utilizar para disminuir el resangrado y la mortalidad en pacientes con signos de alto riesgo que han sido sometidos a terapia endoscópica exitosa *(Barkun et al., 2010)*.

Los pacientes deben ser dados de alta con una receta para dosis estándar diaria de IBPs, para una duración según lo indicado por la etiología subyacente. En los pacientes con hemorragia por úlcera previa que

requieren AINEs, se recomienda la combinación de un IBP y un inhibidor de la COX-2. Mientras que en los pacientes que reciben dosis bajas de AAS y desarrollan una úlcera hemorrágica aguda, la terapia de AAS se debe reiniciar tan pronto si el riesgo de complicaciones cardiovasculares es mayor que el riesgo de sangrado (*Barkun et al., 2010*).

5.4.9. Síndrome de Zollinger-Ellison – SZE (E16.4)

5.4.9.1. Definición

En síndrome de Zollinger Ellison es una condición rara y potencialmente mortal, caracterizada por la presencia de gastrinomas con hipergastrinemia resultante. La hipergastrinemia, a su vez, da lugar a la hipersecreción de ácido gástrico sin control. La hipersecreción idiopática (IH) se traduce en la hipersecreción de ácido gástrico en pacientes en los que no se identifica el gastrinoma. En ambos escenarios clínicos, los pacientes están en riesgo para el desarrollo de la enfermedad de úlcera péptica y sus complicaciones (*Metz et al., 2006*).

La hipergastrinemia persistente lleva a una profunda y descontrolada hipersecreción de ácido gástrico, que sin tratamiento, causa úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior que pueden sangrar y/o perforarse (*Metz et al., 2006*).

La hipergastrinemia se define como la concentración de gastrina sérica en ayunas > 100 pg/ml o > 47.7 por la noche (*Murugesan et al., 2009*).

En aproximadamente el 25-33% de los casos, el SZE se asocia con otros tumores endocrinos, como parte del tipo de síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN-1) (*Metz et al., 2006; Tomassetti et al., 2005*).

5.4.9.2. Epidemiología

El SZE es raro, ocurriendo en aproximadamente 1 a 5 casos por millón por año. El mismo está causado por una hipersecreción autónoma de gastrina debido a un tumor de las células de los islotes pancreáticos, o duodenales (*Arredondo et al., 2009*). Este tumor se presenta entre los 7 a 90 años de edad, pero el diagnóstico se lo realiza generalmente entre los 30 a 50 años (*Tomassetti et al., 2005*).

5.4.9.3. Cuadro Clínico

Los signos y síntomas de la SZE se deben principalmente a hipersecreción de ácido gástrico. El síntoma inicial más común es el dolor abdominal. Entre 90-95% de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior. En el 36% de los casos, las úlceras son múltiples o en un sitio inusual, sin embargo, hay un porcentaje de los pacientes con SZE (del 18% al 25%) que no tiene úlceras en el diagnóstico. La úlcera puede aparecer como una úlcera duodenal común, pero suele ser menos sensible a

la terapia con respecto a las úlceras en pacientes sin gastrinomas (*Tomassetti et al., 2005*).

El reflujo gastroesofágico, presente en dos tercios de los pacientes con SZE, puede variar de leve a formas severas y puede ser complicado por estenosis o la mucosa de Barrett (*Tomassetti et al., 2005*).

La diarrea es el segundo síntoma más común, en desarrollo de 50 a 65% de los pacientes, y puede preceder, acompañar o seguir a la enfermedad ulcerosa, y en 7-35%, puede ser el único síntoma inicial (*Tomassetti et al., 2005*).

5.4.9.4. Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la medición de la salida basal de ácido gástrico (BOA, por sus siglas en inglés, basal output acid), por la medición del pH o por el volumen de secreción ácida. Niveles del BOA ≥ 10 mmol/hora, un volumen de secreción ácida de ≥ 140 mL/hora y un pH de ≤ 2 , son sugestivos del SZE con un nivel de sensibilidad superior al 80%. El paciente requiere estar en ayunas desde la noche anterior y dejar de tomar medicamentos antsecretorios 4 a 7 días para anti-H₂ y 7 días para los IBPs (*Arredondo et al., 2009; Tomassetti et al., 2005*). Además necesitan una endoscopia digestiva alta. Algunos autores reportan efectividad al medir la hipersecreción ácida durante el examen endoscópico, eliminando así la

necesidad de a intubación posterior para la medición del BAO (*Arredondo et al., 2009*).

5.4.9.5. Tratamiento

En los pacientes con SZE, los dos principales objetivos terapéuticos son el control de la hipersecreción de ácido gástrico que provoca los síntomas más debilitantes (úlceras, diarrea y deshidratación) y controlar el crecimiento del tumor (*Tomassetti et al., 2005*).

Control de la hipersecreción gástrica

El control de la hipersecreción de ácido gástrico si se sospecha de SZE, es importante, a la espera de los resultados concluyentes de las pruebas diagnósticas, para evitar las complicaciones que pudieran surgir. Por esta razón, se recomienda iniciar rápidamente un tratamiento antisecretor que suele ser bien tolerado y sin contraindicaciones en particular (*Tomassetti et al., 2005*).

Los IBPs han demostrado ser drogas efectivas en el control de la hipersecreción gástrica en pacientes con SZE, mientras que los Anti-H2 no son considerados dentro de la primera línea de tratamiento (*Tomassetti et al., 2005*).

Terapia Inicial

El objetivo de esta terapia es obtener una mejoría de los síntomas y curación de las úlceras a través del control de la hipersecreción gástrica. La

dosis de omeprazol para controlar la hipersecreción gástrica es de 60 a 100 mg por día. El BAO de ser medido cada 3 - 4 semanas y los pacientes deben ser evaluados por endoscopia y análisis de la secreción ácida en intervalos de 3 a 6 meses en un inicio y posteriormente de 6 a 12 meses (Tomassetti et al., 2005).

Se ha demostrado que una dosis inicial de IBPs estándar (20 mg omeprazol o su equivalente) no es capaz de controlar la secreción ácida y los síntomas relacionados con el SZE (Tomassetti et al., 2005).

Terapia de mantenimiento

Después de haber establecido la dosis inicial de tratamiento, la dosis a largo plazo puede ser reducida de manera significativa en la mayoría de los pacientes. Se ha demostrado que la dosis de mantenimiento de IBPs puede ser reducida parcial o totalmente sobretodo en pacientes que no se ven afectados por MEN-1 (Tomassetti et al., 2005).

5.5. USO INADECUADO DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

A pesar de disponer de guías para facilitar la apropiada prescripción de FSAG, la frecuencia de su uso en todos los niveles de salud alcanza índices muy altos, encasillándolos entre los diez fármacos más prescritos en el mundo (*Bartholow M, 2010*).

Gupta y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo, en el cual revisaron las admisiones al servicio de medicina general (University of Florida Health Science Center) durante 4 meses, y encontraron que el 70% de pacientes que ingresaron, se les había iniciado terapia de supresión ácida, y de estos, el 73% era innecesaria. La causa más frecuente para iniciar la terapia de supresión de la acidez gástrica fue para profilaxis de úlcera por stress en pacientes con bajo riesgo (25%) o debido al uso de drogas ulcerogénicas, como anticoagulantes o corticoesteroides, y en un número considerable (49%) de casos, ninguna indicación pudo ser determinada tras una extensa revisión de la historia clínica (*Gupta et al., 2010*).

Por otro lado, Nardino y colaboradores obtuvieron que el 54% de pacientes, hospitalizados durante el período de estudio, recibieron terapia de supresión ácida; de los cuales 62% se les prescribió Anti-H2, mientras que 33% recibió inhibidores de la bomba de protones, y 5% sucralfato. La evaluación de las indicaciones para uso de terapia de supresión ácida halló indicaciones

aceptables en el 35% de pacientes, mientras que el 65% no tenían ninguna indicación (Nardino et al., 2000).

La gravedad de este tema fue analizado en otro estudio por Naunton, en donde se encuentra un 60% de prescripciones no apropiadas para este tipo de fármacos (Naunton et al., 2000).

Según Noguero, es destacable que solo el 26.8% de los pacientes estaban en tratamiento con fármacos supresores de la acidez gástrica antes de su ingreso hospitalario y que durante su estancia en emergencia se incrementó a 47.1%, elevándose a 72.2% en piso y levemente descendió a 65.9% a su alta del centro hospitalario evaluado. Con respecto al uso inadecuado de esta medicación no existieron diferencias significativas tanto antes de llegar al hospital 61.9%, en emergencias del 77%, en piso del 72.2% y al alta 54.1% (Noguero et al. 2002).

La causa más frecuente para la utilización incorrecta del fármaco es de razón desconocida, es decir, no encontraron un motivo determinado a la hora de prescribir el fármaco. Previamente fue del 57.7%, en emergencias 56.1%, en piso 52.1% y al alta 44.6%. De los pacientes que previamente no tomaban fármacos, en emergencias se les instauró al 38.3%, de los cuales el 86.4% fue de manera incorrecta. Así mismo, de los pacientes que no habían recibido medicación previamente ni tampoco en emergencias, se les instauró tratamiento al 94.3% durante su ingreso a piso siendo el 74.6% de manera incorrecta (Noguero et al. 2002).

En resumen, la utilización en planta fue de 84.7%, con uso incorrecto 72.2%, la causa de uso incorrecto “sin razones” en 52.1% y la medicación inhibidores bomba 46.9% (Noguerado et al. 2002).

Yap y Chan analizaron los patrones de prescripción de médicos de un hospital de Singapur y encontraron que los medicamentos supresores de la acidez gástrica estuvieron en el segundo lugar dentro de las primeras 10 drogas prescritas en los servicios de emergencia y medicina interna (Yap y Chan, 1998).

Según las guías de la Sociedad Americana de los Farmacéuticos del Sistema de Salud, justifican la iniciación para la profilaxis de úlcera en pacientes UCI, pero no la recomiendan para pacientes no-UCI, en medicina general o cirugía, con menos de 2 factores de riesgo (sepsis, estadía en UCI >7 días, hemorragia activa > 6 días, o dosis altas de terapia con corticoesteroides) (Gupta et al., 2010).

Según Cash, se necesitaría tratar a más de 900 pacientes (no UCI) con terapia de supresión ácida para prevenir un solo episodio de sangrado digestivo clínicamente significativo (Cash BD, 2002).

En un estudio realizado en el hospital de la Universidad de South Alabama, encontraron que el 72% de los pacientes ingresados en el área coronaria y en cuidados intensivos recibían antagonistas de los receptores H2, y que el 51% de este uso no era indicación. Además, 53% de los pacientes dados de alta con la prescripción de estos medicamentos no tenían indicación, y tras 1

año la mayoría de estos pacientes seguían recibiendo la medicación (*Wadibia et al., 1997*).

De igual manera un estudio realizado en tres hospitales en México por Carmona-Sánchez, analizó el uso y abuso de los Anti-H2, encontrando que más del 40% de los enfermos ingresados en unidades médico-quirúrgicas recibieron algún Anti-H2. Además encontraron que del 76% de los pacientes que recibían Anti-H2 de manera profiláctica, sólo estaba justificado en un 35% (*Carmona-Sánchez et al., 1997*).

Algunas de las indicaciones profilácticas que encontraron en este estudio fueron dudosas. La fisiopatología de la enfermedad ácido péptica y de las úlceras agudas en pacientes gravemente enfermos es diferente, sin embargo el concepto de necesidad de profilaxis se confunde frecuentemente. En este estudio observaron que es común que el medicamento se administre aún en procedimientos menores e indefinidamente durante la recuperación (*Carmona-Sánchez et al., 1997*).

Gullota y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico transversal con 3685 pacientes ingresados en 20 diferentes centros de Italia, y encontraron una prevalencia de 26.8% de uso de fármacos supresores de la acidez gástrica, de ellos el 73% para profilaxis de úlcera péptica, y el 51.4% su utilización era incorrecta. Además informaron que la indicación para prescribir inhibidores de la acidez gástrica o agentes citoprotectores en pacientes hospitalizados fue la prevención de daño péptico en más del 75% de los casos (*Gullota et al., 1997*).

Analizando las ventajas entre las vías de administración de los FSAG (oral o parenteral), la administración intravenosa continua de omeprazol y pantoprazol consigue un pH superior a 6 durante más del 90% del tiempo que se los está administrando (*Van Rensburg et al., 2003*), lo cual se ha demostrado igualmente con la administración por vía oral de dichos fármacos en un trabajo reciente (*Laine et al., 2008*).

5.5.6. Hemorragia digestiva baja (K92.1)

Se define como el sangrado intraluminal producido por una lesión situada distalmente al ligamento de Treitz. Su etiología incluye todas las lesiones de intestino delgado, de colon y de recto que sean susceptibles de producir una hemorragia (*Strate L, 2005*).

El origen del sangrado proveniente del intestino delgado representa un 0.7-9% de los casos de hematoquezia. Sin embargo, aproximadamente el 15% de los pacientes con hematoquezia severa aguda presentarán un origen de sangrado gastrointestinal alto identificado mediante endoscopia (*Farrell y Friedman, 2005; Jensen y Machicado, 1988*).

Otras ayudas diagnósticas que nos orientan hacia un SDB son los ruidos hidroaéreos intensos y la elevación del nitrógeno ureico en sangre, que se produce al disminuir la volemia y absorberse las proteínas sanguíneas derramadas en el intestino (*Laine L, 2006*).

Las causas más frecuentes en adultos son los divertículos, las ectasias vasculares (en particular en el colon proximal de los pacientes >70 años), las neoplasias (pólipos adenomatosos y adenocarcinoma) y las colitis, especialmente la enteropatía inflamatoria idiopática o infecciosa, así como la colitis isquémica o la inducida por radiación (*Laine L, 2006*).

Alrededor del 25% de pacientes que presentan hemorragias gastrointestinales durante su hospitalización, presentan sangrados que se originan en la vía digestiva baja. Una gran mayoría de estas hemorragias (80-85%) se detendrán espontáneamente sin necesidad de ningún tratamiento específico (*Farrell y Friedman, 2005*), y recidiva en 20 a 25% de los casos. La vasopresina intraarterial puede cohibir la hemorragia, por lo menos transitoriamente, pero si persiste o recidiva está indicada la extirpación quirúrgica segmentaria (*Laine L, 2006*).

Un ensayo clínico controlado comparó la colonoscopia de emergencia con la colonoscopia electiva en pacientes con sangrado digestivo bajo, encontró apenas una pequeña diferencia en el resultado entre los dos grupos, aunque una fuente definitiva de sangrado fue encontrado más frecuentemente en colonoscopias de emergencia (*Green et al., 2005*).

Un estudio con una gran cohorte mostró que la duración de la estancia hospitalaria fue más corta en los pacientes que se sometieron a una colonoscopia dentro de las primeras 24 horas de su ingreso, que aquellos a los que se les realizó luego de las primeras 24 horas (*Schmulewitz et al., 2003*).

La causa y sitio de sangrado digestivo bajo masivo debería ser determinado siguiendo el uso temprano de colonoscopia más el uso de un método de imágenes como la tomografía o la angiografía (SIGN, 2008). (Recomendación D)

5.5.7. Protección gástrica para polifarmacia

La esperanza de vida y la calidad de la misma se han visto incrementadas de forma espectacular en los últimos años, y estos logros se deben a varios factores, entre los que sobresale la existencia de miles de medicamentos disponibles para ser utilizados por los pacientes. Esta utilización de medicamentos ha conseguido evitar la mayoría de las causas de las muertes prematuras, además de poder controlar enfermedades y aliviar sus síntomas (CCG, 2007).

Sin embargo con el uso de medicamentos no siempre se consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes, sino que en ocasiones la farmacoterapia falla. Falla cuando provoca daños adicionales y también falla cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados (CCG, 2007).

Desafortunadamente, a causa de su eficacia sin precedentes, y a la relativa poca toxicidad de los FSAG se ha convertido en otro factor que contribuye a que la proliferación de su prescripción desencadene en polifarmacia.

Fulton y Allen definen polifarmacia como el uso de medicamentos que no están clínicamente indicados (Fulton y Allen 2005). En la práctica, la polifarmacia se define como el uso de más de un cierto número de

medicamentos, independientemente de la propiedad del fármaco usado (Nguyen et al., 2006).

Una prescripción inapropiada incluye el uso de medicinas que inducen un riesgo significativo de presentar efectos adversos al fármaco, cuando existe evidencia de otra terapia alternativa igual o más efectiva pero con menor riesgo disponible para el tratamiento de la misma condición. También incluye, el uso de medicamentos en una alta frecuencia y por largo tiempo que lo recomendado clínicamente, el uso de múltiples medicamentos que han sido reconocidos por frecuentes interacciones farmacológicas, y el bajo uso de medicamentos beneficiosos que son clínicamente recomendados pero pobremente usados sin conocer una causa específica (Nasser y Masoodi, 2008).

No menos importante, es que el 3 a 13% de todas las admisiones hospitalarias son debidas a efectos adversos a medicamentos (Pirmohamed et al., 2004), y representan un 5 a 20% de las estancias hospitalarias prolongadas en pacientes >65 años (Somers et al., 2003).

Estos factores hacen que aumente la morbilidad de los pacientes, puesto a que aumenta la incidencia de visitas médicas de 9% de la población de entre 25 a 44 años de edad por año a 58% en pacientes entre 65 a 74 años de edad (Zhan et al., 2005).

El riesgo de presentar un efecto adverso es del 13% con el uso de dos medicamentos, y aumenta a 58% con cinco medicamentos. Si se usan siete

o más medicamentos, la incidencia de efectos adversos aumenta a 82% (Prybys et al., 2002).

5.5.8. Protección gástrica para anticoagulantes orales

El cumarínico de uso clínico más popular en nuestra región del mundo es la warfarina sódica, 3-(alfa-acetonilbenzil)-4-hidroxicumarina. El núcleo de la cumarina, químicamente similar al de la vitamina K, substituye a esta e impide su efecto la carboxilación terminal de los factores de la coagulación II (protrombina), VII, IX y X. También se ve afectada la síntesis hepática de proteínas anticoagulantes como la proteína C y la proteína S. Bajo su influencia empiezan a circular factores de la coagulación ineficaces que poseen un efecto coagulante alterado, porque no pueden llegar a ligar el calcio ni unirse a fosfolípidos. Este efecto de los anticoagulantes orales ocurre en el hígado, lugar de síntesis de estas proenzimas. Tras un tiempo de latencia, que en el caso de la warfarina es de 24 a 36 horas, empieza a disminuir la actividad de los factores mencionados, afectándose primero aquellos de vida plasmática más corta. Los cumarínicos son, por tanto, antagonistas de la vitamina K, o más exactamente, de la carboxilasa dependiente de esta vitamina (Weilbauer F, 1999).

Cada vez a más pacientes se les prescribe warfarina, entre las principales indicaciones para larga data de anticoagulación están: los pacientes con válvulas cardiacas protésicas, fibrilación atrial crónica o paroxística,

trombosis venosa profunda recurrente, enfermedades por hipercoagulabilidad, y enfermedades vasculares (*Thomopoulos KC et al. 2005*).

Entre los efectos adversos de la warfarina, se describe a la necrosis cutánea y las hemorragias de cualquier origen. En el caso de hemorragias del sistema gastrointestinal, se relaciona tanto con el efecto anticoagulante alcanzado, como con factores predisponentes del paciente. Así, se ha logrado determinar que con un INR superior a 5, la posibilidad de sangrado aumenta de forma drástica. Por otro lado, una hemorragia con un INR inferior a 3, se debe generalmente a una lesión estructural sangrante no diagnosticada (úlceras pépticas, cáncer gástrico o del colon, cáncer vesical, bronquiectasias, cáncer bronquial, etc.) (*Carlos Trejo C, 2004; Landefeld et al., 1989*).

El tracto gastrointestinal es el sitio más común de hemorragia significativa en pacientes que han recibido por larga data la terapia con anticoagulantes orales (*Choudari y Palmer, 1995*).

Se estima que alrededor de 20% de pacientes que usan anticoagulación oral, presentarán una hemorragia gastrointestinal. Sobre todo aquellos con factores de riesgo como la intensidad de la anticoagulación, edad mayor a 65 años, antecedente de HDA, presencia de comorbilidades serias, y uso concomitante de aspirina (*Fihn et al., 1993*).

Según lo analizado por Choudari et al. confirmaron que la mayoría de los pacientes anticoagulados con warfarina quienes presentaron hemorragia

gastrointestinal severa aguda tenían una patología de la mucosa gástrica concomitantemente. Así que recomiendan realizar obligatoriamente una endoscopia a los pacientes que usan esta medicación (*Choudari et al., 1994*).

De igual manera, un estudio realizado en dos hospitales Universitarios de Grecia, en donde analizaron a pacientes que ingresaban por HDA con y sin terapia anticoagulante de larga data; encontraron que los pacientes con HDA con terapia anticoagulante de larga data tuvieron desenlaces clínicos que no fueron diferentes a los presentados por pacientes que no tomaban anticoagulantes. Pero también recomiendan realizar endoscopías tempranas, pues consideran importante porque los hallazgos endoscópicos tienen valor pronóstico con respecto al resultado final y se puede dirigir el manejo de estos pacientes; ya que la hemostasia endoscópica es el tratamiento de elección y puede ser aplicada de manera segura (*Thomopoulos et al., 2005*).

Además, es importante señalar que la warfarina se potencializa por algunos FSAG, sobretudo por la cimetidina y el omeprazol, los cuales interactúan debido a que comparten el metabolismo mediante el citocromo P450.

La asociación clínica entre la warfarina y el omeprazol, se ha asociado con la inhibición de la R-warfarina a causa de una hidroxilación producida por el omeprazol. Este efecto inhibitorio se demostró in-vitro al alterarse la actividad de algunos citocromos P450s específicos, secundario a la exposición a omeprazol (*Zhou et al. 2005*).

Al igual que otros medicamentos, la warfarina al prescribirse concomitantemente con AINEs, se convierte en un fármaco que predispone a efectos gastrointestinales, por lo cual se debe evitar este tipo de prescripciones (*Vreeburg et al., 1997*).

En un estudio retrospectivo realizado en Tennessee en una cohorte grande, encontraron un aumento de 13 veces el riesgo de desarrollar hemorragia digestiva por úlcera péptica en pacientes que toman anticoagulantes y AINEs juntos, por lo cual sugieren que la prescripción de AINEs debe ser realizado con extrema cautela en pacientes que usan previamente terapia para anticoagulación (*Shorr et al., 1993*).

5.5.9. Protección gástrica para corticoterapia

Actualmente, la administración sistemática de corticoides no está considerada a predisponer al desarrollo de úlcera péptica. Tres meta-análisis, con estudios clínicos controlados con placebo, randomizados, y doble ciegos elaborados en el pasado han examinado la posible asociación entre el uso de corticoides y el desarrollo de úlcera péptica.

En el primer meta-análisis, Conn y Blitzer analizaron 26 estudios sin hallar una asociación (*Conn y Blitzer, 1976*). En un meta-análisis subsecuente que incluyó a 71 estudios, Messer reportó un aumento de dos veces en el riesgo relativo de desarrollar una úlcera péptica por administrar corticoides (*Messer et al., 1983*). En el tercer meta-análisis no se corroboró dicho riesgo. Conn y

Poynard encontraron en su meta-análisis de 93 estudios, ninguna asociación significativa entre corticoterapia y úlcera péptica (*Conn y Poynard, 1994*). Los datos del segundo meta-análisis fueron reanalizados y los autores no fueron capaces de demostrar el aumento del riesgo de úlcera péptica en pacientes con corticoides.

Finalmente, Piper confirmó que no existe un mayor riesgo de úlcera péptica en pacientes que usan solamente corticoides, a menos que se los use junto con AINEs (*Piper et al., 1991*).

Tras analizar la evidencia disponible, la administración de un fármaco gastro-protector para prevenir el desarrollo de úlceras pépticas no está indicada como rutinaria. Aunque hay que tomar en cuenta que este concepto de que los corticoides son no-ulcerogénicos es extensamente aceptado, aun quedan varias preguntas por ser contestadas. Los estudios que se tenemos a disposición, han sido publicados hace aproximadamente dos décadas atrás. Desde ese tiempo ningún estudio particular ha tratado directamente con este tema, y es probable que los estudios realizados no satisfagan plenamente los criterios de calidad necesarios en la actualidad.

Por ejemplo no se puede descartar en su totalidad, que al existir enfermedades concomitantes de base, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatitis autoinmune, artritis reumatoide entre otras, lleven a un aumento del riesgo de úlcera péptica cuando se están usando corticoides para su tratamiento. De igual manera, no se puede excluir que a altas dosis, los corticoides podrían llevar a un aumento del riesgo para úlcera

péptica, considerándose como dosis altas de corticoides aquellas mayores a 250 mg/día de hidrocortisona (o equivalente) (Martínek, et al., 2010).

Por otro lado, entre los artículos más actuales que se disponen sobre este tema, se encuentra el realizado por Filaretova y colaboradores, el cual reportó que no existe ningún efecto nocivo y por el contrario, hay un efecto gastro-protector por parte de las hormonas glucocorticoideas en estudios experimentales realizados en ratas tratadas con indometacina (Filaretova et al., 2007).

Los corticoides son considerados fármacos productores de algunos efectos adversos de consideración clínica, señalando los más importantes como, los denominados efectos cosméticos (cara de luna llena, joroba de búfalo y obesidad central) característicos del síndrome de Cushing y que son producto de la distribución del tejido graso subcutáneo, así como el hirsutismo y el acné que también son signos de este mismo síndrome, están considerados los RAM más frecuentes producto de su uso sobretodo a larga data, ocurriendo 4 veces más en usuarios que en pacientes placebo (Conn y Poynard T, 1994).

Al ser agentes inmunosupresores, tener efectos antiinflamatorios y disminuir la producción de anticuerpos así como la inmunidad mediada por células, existe una susceptibilidad a infecciones, en el meta-análisis realizado por Conn y Poynard, la sepsis bacteriana fue reportada uno ½ veces más frecuentemente en pacientes con corticoterapia que en pacientes con

placebo, así también aumenta el riesgo de tuberculosis (*Conn y Poynard T, 1994*).

Además, puede desencadenarse intolerancia a la glucosa, hiperglicemias y diabetes, consecuencia de la disminución de la utilización de la glucosa y el aumento de la producción hepática de glucosa, reportándose así cuatro veces más en usuarios de corticoides que en los grupos de pacientes placebo de control en el mismo meta-análisis (*Conn y Poynard T, 1994*).

Producto del uso de corticoesteroides, disminuye la absorción de calcio y aumenta la excreción renal del mismo disminuyendo la formación de hueso nuevo, ocasionando osteoporosis, siendo esta siete veces más frecuente en usuarios que en el grupo placebo (*Conn y Poynard T, 1994*).

Resultado de los efectos mineralocorticoides de los corticoides, aumenta el volumen en el plasma produciendo así hipertensión arterial, reportándose cuatro a cinco veces más frecuente en usuarios que en el grupo placebo (*Conn y Poynard T, 1994*).

Aunque no se conoce bien el mecanismo por el cual se producen cuadros de psicosis aguda en pacientes que usan corticoides, se describe dos veces más frecuentemente esta complicación en usuarios que en el grupo placebo (*Conn y Poynard T, 1994*).

5.5.4.2. Efectos gastrointestinales de los corticoides

Al correlacionar entre el grupo de pacientes que usaba corticoides con el grupo de control o placebo, Conn y Poynard encontraron que en el primer

grupo el 0.4% de pacientes presentó una úlcera péptica *de novo*, mientras en el segundo grupo se presentó en el 0.3% de pacientes ($p=0.25$). Ninguna de las diferencias entre ambos grupos, con respecto a la aparición de úlceras pépticas *de novo*, recurrencia de úlceras gástricas o duodenales, o hemorragia por perforación de una úlcera fue estadísticamente significativo (*Conn y Poynard T, 1994*).

Se puede agregar que, solo los síntomas compatibles con úlcera péptica fueron reportados significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes que recibían corticoides ($p=0.01$). Esto llama la atención puesto que normalmente suelen ser asintomáticas, por lo cual este agravamiento de los síntomas secundario a corticoides puede haber contribuido a la temprana creencia de que las úlceras pépticas eran consecuencia del uso de corticoides; cuando en realidad se debe al estrés superficial sobre las úlceras que se produce por estos fármacos (*Conn y Poynard T, 1994*).

Tomando en cuenta lo relacionado a la corticoterapia y a la evidencia disponible sobre sus efectos gastrointestinales, se realizó un estudio basado en un cuestionario a médicos en un hospital de República Checa, el cual analizó a 360 médicos de diferentes especialidades (Gastroenterología, Medicina Interna, Neumología, Inmunología, Neurología/Neurocirugía) (*Martínek, et al., 2010*).

La mayoría de médicos, el 82% (vs 61% de Gastroenterólogos), consideró a los corticoides como ulcerogénicos, 7.5% de médicos lo consideraron ulcerogénicos solo en pacientes con historia de enfermedad por úlcera

péptica y 10.3% consideraron que no son ulcerogénicos. Además, el 75% de los médicos (vs 55% de Gastroenterólogos) administrarían concomitantemente terapia supresora ácida, de los cuales los IBPs fueron los más elegidos (*Martínek, et al., 2010*).

En otra pregunta, se preguntó a los médicos qué fármaco tiene un mayor potencial ulcerogénico entre el ibuprofeno, diclofenaco y prednisona, a lo cual, la mayoría (40.5% vs 18% de Gastroenterólogos) consideraron que la prednisona es la substancia más ulcerogénica (*Martínek, et al., 2010*).

Este estudio no buscaba responder a la pregunta de que si la terapia con corticoides aumenta o no el riesgo de desarrollar úlcera péptica. Pero asumiendo en que no aumentan el riesgo, la mayoría de médicos son “Mito-creyentes”, lo cual se aplica a todas las especialidades. Aunque los gastroenterólogos están más actualizados en este tema comparados con sus colegas (*Martínek, et al., 2010*).

Se espera que un médico promedio, encuentre una úlcera inducida por corticoides en toda su vida médica práctica (*Conn y Poynard T, 1994*).

5.5.10. Protección gástrica para clopidogrel

La terapia antiplaquetaria es un método eficaz para prevenir los síntomas y las consecuencias de la disfunción endotelial en la enfermedad vascular aterosclerótica, lo cual podría resultar en una activación plaquetaria intravascular incontrolada (*Schrör K, 1998*).

Cerca de 50 millones de personas en Estados Unidos usan aspirina para prevención de infartos agudos de miocardio y eventos cerebro vasculares (Derry y Loke, 2000). La aspirina duplica el riesgo de presentar sangrados gastrointestinales altos aún prescribiéndose a bajas dosis como 75 mg diarios (Weil et al., 1995). Más del 15% de aquellas personas que toman aspirina con antecedentes de sangrado de úlceras, presentan un episodio hemorrágico recurrente dentro de un año (Lai et al., 2002).

Los inhibidores de la bomba de protones reducen el riesgo de úlceras hemorrágicas inducidas por aspirina, y esta terapia ha sido promulgada sobretodo en pacientes con altos factores de riesgo para presentar un nuevo cuadro de HDA (Chan et al., 2001).

Actualmente, se dispone del clopidogrel, que es un antiplaquetario alternativo a la aspirina. Este medicamento es conocido por ser más eficaz e inducir menos episodios de sangrado gastrointestinal que la aspirina (CAPRIE, 1996).

Se sugiere que los pacientes que requieran terapia antiplaquetaria deben recibir un inhibidor de la bomba de protones si es que presentan factores de riesgo gastrointestinales como úlcera péptica previa, hemorragia digestiva previa, o uso concomitante con un segundo agente antitrombótico (Abraham et al., 2010).

5.8.5.1. Farmacología

La formación de un trombo en el sitio de una lesión intravascular es iniciado por la *adhesión* de plaquetas que se encuentran en la pared vascular en reposo. Esta respuesta está mediada por la expresión de moléculas de adhesión de las plaquetas, como GpIb/IX y GpIIb/IIIa, las cuales se unen al factor de von Willebrand y otros componentes del subendotelio vascular. La adhesión de estas moléculas junto a otras integrinas está regulada por la accesibilidad del subendotelio, con sus superficies adhesivas, a la circulación sanguínea (Schrör K, 1998).

Algunos agonistas solubles, como el adenosín difosfato (ADP) y el tromboxano A_2 (Tx A_2) aceleran sinérgicamente la *activación* plaquetaria. Esto resulta en un cambio de la forma de la plaqueta, en una *secreción* de gránulos y la exposición de los fosfolípidos plaquetarios a la circulación sanguínea, lo cual a su vez, acelera la formación local del trombo (Schrör K, 1998).

Finalmente, la integrina de la plaqueta, GpIIb/IIIa, es activada, generando un cambio conformacional en la superficie de la plaqueta que le permite unirse al fibrinógeno soluble. Esto resulta en un entrecruzamiento de plaquetas por puentes de fibrinógeno, denominado *agregación* plaquetaria (Schrör K, 1998).

La aspirina inhibe la activación de las plaquetas por inhibición de la producción de ciclooxigenasa y tromboxano de las plaquetas, y reduce el riesgo de eventos vasculares. Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel), por otro lado, inhiben la activación de las plaquetas por un mecanismo diferente a la aspirina, bloqueando el receptor de ADP de las plaquetas

(*Hankey et al., 2008*). El ADP es uno de los mediadores más importantes para la activación de las plaquetas en vivo (*Born GVR, 1985*).

El clopidogrel es un derivado de la tienopiridina, que inhibe la funcionalidad plaquetaria bloqueando selectiva, no competitiva e irreversiblemente los receptores de adenosín difosfato (ADP) (*Savi et al., 1994*), así como afectando la activación del complejo Gp IIb/IIIa. Además, se cree que el clopidogrel interfiere en un paso más distal en la vía de activación plaquetaria, alterando la respuesta de α -proteínas y en la fosforilación de la tirosín kinasa (*Boeynaems et al., 2005*).

Como consecuencia del bloqueo en la unión de los receptores de ADP, existe una marcada inhibición de los cambios estructurales plaquetarios inducidos por ADP en los complejos Gp IIb/IIIa. Esta activación es esencial para la unión de puentes de fibrinógeno entre las plaquetas, lo cual resulta en agregados plaquetarios menos estables y en una resolución más rápida del coágulo (*Humbert et al., 1996*).

5.8.5.2. Interacciones farmacológicas

Recientemente, se ha encontrado que puede existir una disminución de la eficacia del clopidogrel para reducir los eventos cardiovasculares a causa de los IBPs. Hsu et al. realizaron un estudio randomizado, con placebo, y analizaron los efectos de los IBPs tanto en el tracto gastrointestinal como en la funcionalidad plaquetaria a pacientes que usan clopidogrel (*Hsu et al., 2011*).

Es decir, se deben tomar en cuenta las características farmacológicas que estos medicamentos comparten, analizando cuales son los riesgos y beneficios según el objetivo terapéutico.

Ensayos clínicos controlados realizados en pacientes que usan clopidogrel han demostrado una reducción del efecto antiagregante cuando se usa junto a omeprazol, comparado con placebo o sin omeprazol (*Ferreiro et al., 2010*).

Por estas razones, la FDA aprobó en noviembre de 2009, la recomendación de evitar la prescripción de clopidogrel concomitantemente con fármacos que inhiban la CYP2C19, específicamente el omeprazol y el esomeprazol (*Plavix label, 2009; Abraham et al., 2010*).

Algunos estudios han intentado disminuir esta interacción, separando las horas entre la administración de clopidogrel y el IBP entre 14 y 16 horas. Pero faltan estudios que asegure que esta medida puede prevenir interacciones entre ambos, ya que es posible que existan otros factores además de la inhibición competitiva por el CYP2C19 que juegan un papel importante farmacológicamente (*Ferreiro et al., 2010*).

La mayoría de los análisis realizados han logrado evidenciar esta disminución de la actividad del clopidogrel in vitro. Para analizar la importancia clínica de este efecto, se disponen de estudios observacionales, que demuestran una asociación significativamente estadística. Se ha postulado que estos estudios presentan sesgos que explican los hallazgos positivos entre clopidogrel e IBPs (*Laine L, 2011*).

Los sesgos en estos estudios ocurren cuando un fármaco es prescrito de preferencia a pacientes con alto (o bajo) riesgo de base. Los pacientes a los que se prescribe IBPs pueden tener mayor riesgo cardiovascular que aquellos a los que no son prescritos IBPs (*Charlot et al., 2010*).

Los estudios randomizados intentan reducir o eliminar el sesgo, distribuyendo los factores de riesgo potenciales uniformemente entre los grupos de estudio. Si tiene éxito, la única diferencia sustancial entre los grupos de estudio debería ser la exposición, en este caso a IBPs, y las diferencias en los criterios analizados, en este caso los eventos cardiovasculares, se pueden atribuir a la exposición.

5.8.5.3. Efectos gastrointestinales del Clopidogrel

Las hemorragias gastrointestinales asociadas al clopidogrel se las puede más probablemente asociar al efecto potente que tiene como antiplaquetario, para inducir sangrado de lesiones clínicamente silentes (ej. En úlceras asociadas a AINES y a *H. pylori*) (*Laine L, 2011*).

Un estudio doble ciego que usó endoscopía, realizado durante 8 días a pacientes sanos voluntarios, reveló que no existían lesiones visibles de la mucosa por clopidogrel (*Fork et al., 2000*).

En un estudio prospectivo randomizado, doble ciego, realizado por Chan y colaboradores tomaron en cuenta a 320 pacientes quienes tomaban aspirina para prevención de enfermedades vasculares y quienes presentaron úlceras hemorrágicas. Luego de que la úlcera sanaba, y tras asegurarse de que no

presenten infección por *H. pylori*, se les asignó aleatoriamente para que reciba un grupo (161 pacientes) 75 mg de clopidogrel diario junto a esomeprazol-placebo dos veces al día, y el otro grupo (159 pacientes) recibió 80 mg de aspirina diario y 20 mg de esomeprazol dos veces al día durante 12 meses (*Chan et al., 2005*).

Observaron que 13 pacientes del grupo del clopidogrel presentaron una recurrencia de sangrado de la úlcera, mientras que solo 1 paciente del grupo de aspirina y esomeprazol presentó recurrencia. Por lo tanto determinaron que la incidencia de recurrencia de sangrado de la úlcera en un período de 12 meses fue de 8.6% entre los pacientes que recibieron clopidogrel, y 0.7% entre aquellos que recibieron aspirina junto a esomeprazol (*Chan et al., 2005*).

Esto no concordó con las guías clínicas de Estados Unidos, en las cuales se recomienda que los pacientes con intolerancia gastrointestinal mayor a la aspirina deben recibir clopidogrel. Las guías clínicas de la American College of Cardiology-American Heart Association recomiendan el uso de clopidogrel en pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo, quienes sean incapaces de tomar aspirina debido a una intolerancia mayor gastrointestinal (recomendación clase IA) (*Braunwald et al., 2002; Abraham et al., 2010*).

Como previamente se mencionó, Hsu y colaboradores informaron el primer estudio randomizado en el cual evaluaron entre terapia de IBPs junto a clopidogrel versus clopidogrel sin IBPs. Los usuarios de clopidogrel con antecedentes de haber sufrido afección por úlcera, tuvieron

significativamente menos probabilidad de desarrollar una recurrencia de úlcera cuando usaron IBPs (1% vs 11%) (*Hsu et al., 2011*).

Estos resultados, podrían dar a entender que la monoterapia con clopidogrel induce a la formación de úlcera. Sin embargo, los autores reconocen que un 11% de probabilidad de úlcera recurrente detectada por endoscopia, puede simplemente representar los valores esperados en pacientes con antecedentes de complicaciones GI por úlcera (*Hsu et al., 2011*).

Chan y colaboradores demostraron que los pacientes quienes presentan más comorbilidades tienen una predisposición a desarrollar úlceras, aun en la ausencia de infección por *H. pylori* o uso de AINES (*Chan, Wu et al., 2001*). Así también, Bhatt y colaboradores encontraron una reducción significativa del riesgo de eventos clínicos gastrointestinales, incluyendo hemorragia digestiva alta, en pacientes que recibieron terapia antiagregante junto con IBPs en comparación de quienes recibieron clopidogrel junto a placebo ($p=0.001$) (*Bhatt et al., 2010*).

5.8.5.4. Efectos cardiovasculares del clopidogrel

Las guías clínicas disponibles recomiendan usar el clopidogrel como monoterapia en pacientes quienes son intolerantes a la aspirina, y usarlo en combinación con bajas dosis de aspirina en pacientes con stents de arterias coronarias y pacientes que presenten síndrome coronario agudo (*Anderson et al., 2007; King et al., 2008*).

Existen estudios randomizados que muestran una significativa reducción del riesgo relativo del 10 al 20% en eventos cardiovasculares cuando se usa clopidogrel junto a aspirina, versus los pacientes que solamente usaron aspirina para síndrome coronario agudo y fibrilación auricular (*Chen et al., 2005; The ACTIVE Investigators, 2009*).

En un estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo, que incluyó a 3761 pacientes, de los cuales 1876 estuvieron en el grupo de clopidogrel junto a omeprazol, mientras que 1885 estuvieron en el grupo de clopidogrel junto a placebo. Reportaron 109 casos confirmados de eventos cardiovasculares, de los cuales 54 se produjeron en el grupo placebo y 55 en el grupo de omeprazol, sin mostrar diferencia significativa entre ambos grupos efectos cardiovasculares ($p= 0.98$), como muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio, re-estenosis coronaria o stroke isquémico. De esta manera, proponen que no existe una interacción cardiovascular aparente entre clopidogrel y omeprazol, pero los resultados no descartan una diferencia clínica significativa en eventos cardiovasculares debido al uso de IBPs debido a las limitaciones del estudio (*Bhatt et al., 2010*).

5.9. INDICACIONES DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA TRAS EL ALTA

Aun cuando la prescripción de fármacos supresores de la acidez gástrica está correctamente indicada intrahospitalariamente, se deben revisar las indicaciones válidas para estos medicamentos tras el alta, es decir, si

existen factores de riesgo para continuar por un tiempo determinado el uso de estos fármacos. Sin una nueva revisión de las indicaciones, se comete nuevamente el desacierto de una innecesaria prescripción. Según algunos autores, esta mala prescripción tras el alta hospitalaria significa el 69% (*Gupta et al., 2010*), 50% (*Parente et al., 2003*) y el 30% (*Zink et al., 2005*) de pacientes.

De los pacientes que reciben terapia de supresión ácida 44% fueron prescritos antes de la admisión hospitalaria, mientras que el 56% la iniciaron durante su hospitalización (*Nardino et al., 2000*), al igual que lo analizado por Noguero, el 54.1% de los pacientes continuaron con terapia supresora ácida tras el alta, de los cuales el 65.9% se los utilizó incorrectamente (*Noguero et al., 2002*) y Pham en el cual el 54% de pacientes también continuaron con esta terapia tras el alta, de los cuales entre el 69.1% al 89.5% utilizaron con indicaciones inaceptadas (*Pham, Regal et al., 2006*).

En pacientes en quienes se les ha iniciado la terapia de supresión ácida inadecuadamente al ingreso, 69% de ellos continúan con la terapia tras el alta (*Gupta et al., 2010*). De igual manera, el 55% de pacientes con profilaxis para úlcera de bajo riesgo fueron dados de alta con fármacos supresores de la acidez gástrica (*Nardino et al., 2000*).

De igual manera, Carmona-Sánchez y colaboradores observaron que de los pacientes que iniciaron Anti-H₂ durante su hospitalización, el 16% continuó tratamiento a su egreso o hasta completar cuatro semanas, lo que va en contra de las recomendaciones aceptadas (*Carmona-Sánchez et al., 1997*).

Una posible etiología que explique, pero no justifique la continuación extrahospitalaria de esta terapia, es la transcripción de las indicaciones hospitalarias por parte de los médicos en las recetas entregadas al alta, posiblemente por la percepción de relativa benignidad que esta terapia tiene (Zink et al., 2005).

El principal problema que tiene la prescripción inadecuada de estos medicamentos tras el alta, es el tiempo que seguirá la persona usándolos. Según Zink el 80% y 50% de los pacientes que recibieron la prescripción inadecuada, seguirán tomando por 3 y 6 meses respectivamente tras el alta (Zink et al., 2005).

La prescripción inadecuada de cualquier fármaco, y en este caso de los fármacos supresores de la acidez gástrica, es una desventaja tanto al paciente como para el sistema de salud, debido al costo elevado que tienen. Es así como lo determinaron Heidelbaugh e Inadomi (Heidelbaugh e Inadomi, 2006).

Los fármacos inhibidores de la bomba de protones son los fármacos supresores de la acidez gástrica mayormente prescritos intrahospitalariamente (Gupta et al., 2010), y se deben considerar el riesgo que existe para que se produzca una infección nosocomial desencadenada indirectamente por estos.

La mayoría de FSAG no necesitan receta médica para su adquisición, lo cual desencadena en un aumento de su uso y en una pobre monitorización de su

comercialización. Aunque generalmente son efectivos para el alivio de los síntomas y son relativamente bajos en costos (*Majumdar et al., 2003*), su uso indiscriminado y generalizado crea problemas para la población, que perciben una falsa seguridad en este tipo de medicamentos.

Finalmente, se puede decir que es preocupante que en los últimos años haya aumentado significativamente la prescripción de fármacos supresores de la acidez gástrica sin tomar en cuenta las modificaciones al estilo de vida, como disminución de peso, dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol y grasas, que llegan a ser más importantes que la prescripción de más fármacos (*McManus et al., 1998*).

5.10. REPERCUSIÓN ECONÓMICA DEL USO INADECUADO DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

“Los médicos no podemos eludir la dimensión económica de nuestras decisiones, pero nuestro deber ético es procurar la máxima calidad de los actos médicos”.⁷

Existe un substancial, continuo e inexplicable aumento de la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. En el 2007 se registró una prescripción

⁷ Comité Permanente de Médicos Europeos. La calidad de la prescripción. Departamento de Humanidades Biomédicas. Universidad de Navarra. Pamplona-España, 2003

aproximada de 20.5 millones de ampollas de omeprazol en Estados Unidos, lo cual se tradujo en alrededor de \$ 10 billones. Por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones se encuentran entre los fármacos de mayor abuso y de peor uso. Perwaiz y colaboradores determinaron que el 68.5% de los pacientes que estaban siendo administrados con IBPs por vía intravenosa, no tenían una indicación adecuada, en base a las recomendaciones brindadas por la American Gastroenterology Association (*Perwaiz et al., 2010*).

El promedio de días en que se prescribió esta terapia intrahospitalariamente fue de 4.5 días. Tomando en cuenta los costos según la farmacia del Interfaith Medical Center de Brooklyn, se determinó que cada ampolla de omeprazol de 40mg IV tiene un costo de \$ 7.5. El total de ampollas utilizadas en el servicio de Medicina Interna, desde el mes de julio de 2008 hasta junio de 2009 en el cual se realizó el estudio, fueron de 2445 unidades, por lo tanto el costo estimado para esta medicación fue de \$ 18 337 (*Perwaiz et al., 2010*).

Una investigación similar fue publicada por Wadibia et al., quienes calcularon que el costo para profilaxis inapropiada por úlcera de estrés con Anti-H2 por paciente hospitalizado en UCI era de \$ 5081 (*Wadibia et al., 1997*).

Heidelbaugh e Inadomi examinaron el impacto económico de la inapropiada profilaxis por úlcera de estrés en una revisión retrospectiva de los ingresos a los servicios de medicina general y medicina familiar en un hospital docente. De los 1769 pacientes seleccionados, 391 (22.1%) estaban recibiendo

profilaxis por úlcera de estrés sin tener una indicación en base a la guía clínica propuesta por la American Society of Health-System Pharmacists. Además, el 54% de estos pacientes fueron dados de alta con la prescripción de FSAG.

En el análisis económico realizado de los datos, el costo por profilaxis inapropiada por úlcera de estrés fue de \$ 11 000 en cuatro meses. Asumiendo una buena adherencia al tratamiento prescrito, el costo anual para los pacientes ambulatorios fue de \$ 67 000 por paciente. La estimación del costo anual total para esta terapia en toda la cohorte fue de más de \$ 111 000 (*Heidelbaugh e Inadomi, 2006*).

El uso inapropiado de IBPs también ha contribuido a un aumento de costos en el sistema de salud holandés en los últimos años. En el año 2006, los costos totales para IBPs en Holanda representó €290 millones, siendo el esomeprazol y el lansoprazol considerados entre los “Top 10” de los fármacos que consumen la mayor parte del presupuesto de medicamentos, con €50 millones y €87 millones respectivamente (*SFK, 2006; Gipdatabank. 2006*).

Vale nombrar el análisis realizado por Brandhagen et al., quienes expresan que prescribir 20 mg diarios de omeprazol, resulta 15 a 30% más costoso que una dosis convencional de cualquier Anti-H2 (*Brandhagen et al., 1995*).

Erstad y colaboradores examinaron el costo del uso inapropiado de profilaxis por úlcera de estrés en pacientes en un hospital de tercer nivel. El estudio

fue realizado en dos fases, antes y después de una sesión de capacitación en el servicio sobre la adecuación de la prescripción. Los costos por paciente de medicamentos de profilaxis inapropiada por úlcera de estrés resultó ser de \$ 2272 en la primera fase, y \$ 1417 en la segunda fase (Erstad et al., 1997).

Cuando se implementan guías clínicas, ha resultado en una substancial disminución del uso de FSAG, y desde un punto de vista macroeconómico, se produce un importante ahorro de dinero junto a una reducción de los efectos adversos de estos fármacos.

5.11. ASPECTOS BIOÉTICOS EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS

“Aplicaré mis tratamiento para bien de mis enfermos según mi capacidad y buen juicio.”⁸

La medicina actual se hace cada vez más compleja con un gran desarrollo tecnológico en los aspectos diagnósticos y terapéuticos, incremento progresivo de los costos y pacientes cada vez más informados y conscientes de sus derechos. En el ámbito de la terapéutica se ha producido un inmenso desarrollo de la investigación farmacológica y de la industria farmacéutica (Gómez M, 2010).

⁸ Hipócrates 460 A.C.

En el Ecuador existen varios miles de fármacos registrados en diferentes presentaciones, lo cual dificulta el conocimiento y el manejo de ellos. El uso inadecuado de los fármacos tiene consecuencias importantes sociales, económicas y sobre la salud de las personas, por lo que se hace necesario velar por la calidad de la prescripción en todos los niveles de salud, lo que exige profesionales bien formados y actualizados.

A través de esta investigación nosotros pretendemos presentar un análisis de los Fármacos Supresores de la Acidez Gástrica que se prescriben según las especialidades sean clínicas o quirúrgicas, y con esto representar al resto de medicamentos que se prescriben diariamente en un hospital de tercer nivel.

6.8.1. Ética de la prescripción

En este escenario el análisis de los aspectos éticos de la prescripción de medicamentos es un tema amplio, y requiere revisar aspectos relacionados con:

- la responsabilidad del médico en la prescripción
- su relación con la administración de los sistemas de salud y
- la ética de la industria farmacéutica.

La prescripción es una actividad resultante de una orientación diagnóstica, de la evaluación de eventuales interacciones con otros tratamientos y de la

consideración de la voluntad y la capacidad del paciente para utilizar los fármacos (CPME, 2003).

Este ejercicio es un acto complejo y se ve influido por múltiples factores, como la formación del médico, información disponible, regulaciones, políticas institucionales, demandas de los enfermos, estrategias de promoción y cambios culturales que incorporan el medicamento como un bien de consumo (Gómez M, 2010).

Pero sobretodo debe ser un proceso deductivo lógico, basado en una información completa y objetiva, y que no debería ser un reflejo instintivo, un acto rutinario o una respuesta a la presión comercial (Gómez M, 2010).

La prescripción debe ser analizada desde el punto de vista del marco ético basado en los principios, planteando también el tema de la relación con la industria farmacéutica y los conflictos de intereses (Gómez M, 2010).

Un análisis bioético de la prescripción puede hacerse en base a los clásicos principios bioéticos (Fernández de Cano, 2006):

Beneficencia: exige determinar el mejor plan terapéutico para cada paciente, incluida su máxima efectividad.

No maleficencia: demanda asegurar que no se somete a enfermos a riesgos o perjuicios desproporcionados, en conocimiento de las contraindicaciones generales y particulares al caso.

Autonomía: aceptación por parte del paciente de un determinado plan terapéutico con una adecuada información y elección del tratamiento más adecuado a su situación, considerando su opinión.

Justicia: considera las dimensiones de acceso y de distribución de los recursos, con la debida adecuación de costos, valorando el impacto económico sobre el paciente y sobre la comunidad.

El principio de bioética obliga al médico a hacer todo aquello que sea mejor para su paciente, pero no a cualquier precio. Hay que valorar el coste real o coste oportunidad; es decir, aquello que dejamos de hacer como consecuencia de tomar una decisión (*Fernández de Cano, 2006*).

El conflicto aparece por el enfrentamiento de dos de los principios básicos; el de beneficencia, que representa los intereses individuales de cada paciente, y el de justicia distributiva, que representa los intereses de la sociedad en su conjunto (*Fernández de Cano, 2006*).

Para muchos autores el principio de justicia distributiva se encuentra junto con el de no maleficencia en un nivel superior a los otros dos. Si aceptamos esta premisa, los problemas éticos pueden mitigarse si pensamos que es posible compatibilizar los principios de beneficencia y de justicia distributiva: el médico trata a su paciente con los máximos recursos que la sociedad puede dedicarle (*Fernández de Cano, 2006*).

Además nos respaldamos del proceso de la terapéutica razonada que se debe realizar tras la elección del fármaco P, el cual se rige de seis pasos que

norman la Guía de la Buena Prescripción de la OMS, que son (Fernández de Cano, 2006):

- a) Definir el problema del paciente
- b) Especificar el objetivo terapéutico
- c) Comprobar si el tratamiento
- d) Comenzar el tratamiento
- e) Dar información, instrucciones y advertencias
- f) Supervisar el tratamiento

Al hablar de una ética de la prescripción, los fundamentos son los mismos de la buena práctica clínica, es decir criterios científicos racionales y principios éticos, considerando beneficio para el paciente, respeto a la voluntad del enfermo, indicaciones adecuadas y racionalidad económica. Se fundamenta entonces en la ética de la responsabilidad considerando principios y consecuencias.

6.8.1.1. Ética de la responsabilidad

“Obra de tal modo que los efectos de tu acción sean compatibles con la permanencia de una vida humana auténtica en la Tierra”.⁹

Hans Jonas (1903 - 1993). Estudió filosofía y teología en Friburgo, Berlín y finalmente se doctoró en Marburg. Es principalmente conocido por su

⁹ El principio de la responsabilidad de Hans Jonas

influyente obra *El principio de la responsabilidad*. Su trabajo se centra en los problemas éticos y sociales creados por la tecnología (Siqueira JE, 2009).

Jonas insiste en que la supervivencia humana depende de nuestros esfuerzos para cuidar nuestro planeta y su futuro. Formuló un nuevo y característico principio supremo moral: "Actuar de forma que los efectos de tu acto sean compatibles con la permanencia de una vida humana genuina" (Siqueira JE, 2009).

La biología filosófica de Hans Jonas ha intentado ofrecer una concepción unitaria del hombre reconciliada con la ciencia biológica contemporánea (Siqueira JE, 2009).

No es fácil encontrar una función y un destino para un intento filosófico como el de Hans Jonas. Sobretudo, cuando se trata de una filosofía que pretende ser formadora de conciencia y orientadora de la acción de los sujetos. La referencia a la ética está de moda. No es difícil advertir por qué. Las ideologías ya están poco definidas y se ha producido déficit de orientación (Siqueira JE, 2009).

En el caso de Jonas y su principio de Responsabilidad, el camino elegido hacia una ética que modere la conducta humana, pasa por lo que él llama "heurística del temor", y alude al previsible entendimiento, por parte de los hombres, de la real posibilidad de aniquilación de la especie humana, o de las características humanas, en un futuro cercano, en dependencia del mal o

desmesurado uso de los avances científico-técnicos disponibles (*Siqueira JE, 2009*).

La humanidad estaría en condiciones, por primera vez en su historia, de arrasarse el medio ambiente en forma planetaria, de modificar la naturaleza de los seres y de sí mismo a través de la genética, y de convertirse en creador de vida clonada. El ser humano tendría la capacidad de su perdición, ya sea por un caos nuclear, ya sea por la devastación de las demás especies y la naturaleza, ya sea por su propia transmutación (*Siqueira JE, 2009*).

Como siempre ha sido, el poder requiere más poder. La vida desea sobrepasarse, incluso, o tal vez sobre todo, poniéndose en peligro, y el interés económico ha sido siempre el interés del poder por excelencia. Simplemente porque una enorme cantidad de dinero, deja de ser dinero y se convierte en un mecanismo que abre todas las puertas y cumple todos los deseos. Millones de dólares pueden convertir a alguien en dios (*Siqueira JE, 2009*).

6.8.2. Uso racional de los medicamentos

En 1988, la Organización Mundial de la Salud definió el uso racional de los medicamentos cuando los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad (*Perspectivas medicamentos-OMS, 2002*).

El uso inadecuado de medicamentos afecta no solamente al paciente, además a la institución sea pública o privada. Al no usar los medicamentos acorde a las recomendaciones de la OMS en el ámbito hospitalario, se produce un desperdicio de recursos, falta de resultados positivos del paciente, reacciones adversas al medicamento, se estimula una demanda desproporcionada y finalmente se reduce el acceso a los medicamentos, entre otros problemas (CPME, 2003).

Analizando los motivos por los que se utilizan de modo irracional los medicamentos, podemos señalar las causas más comunes como, la falta de conocimiento, habilidades o información independiente, la disponibilidad sin restricciones de los medicamentos, exceso de trabajo del personal sanitario, la promoción inadecuada de medicamentos y las ventas de medicinas basadas en ánimo de lucro. Los médicos no podemos eludir la dimensión económica de nuestras decisiones, pero nuestro deber ético es procurar la máxima calidad de los actos médicos (CPME, 2003).

Para la mayoría de pacientes el objetivo final de cualquier consulta médica es obtener una prescripción. Vivimos en una sociedad de bienestar y consumo, en la que el medicamento es un bien más. Pero el medicamento no es un bien de consumo y su utilización debe responder a criterios científicos racionales (Altisent et al., 2000).

La solución prudente estaría en la educación sanitaria, el diálogo, en el convencer más que en el vencer, en el conceder sin ceder (Altisent et al., 2000).

6.8.2.1. Racionalización de la prescripción

“Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad” (OMS, 1985) (*Perspectivas medicamentos-OMS, 2002*).

Por utilización racional de los medicamentos queremos decir la que responde a los conocimientos de la ciencia para satisfacer las necesidades. Entre las prescripciones racionales, algunas son más costosas que otras. Si las más costosas tienen la misma eficacia terapéutica que las menos costosas, para un grupo de pacientes dado, son muy racionales desde el punto de vista terapéutico, pero son irracionales desde el punto de vista económico, para ese grupo de pacientes. La utilización económicamente racional es la utilización racional menos costosa (*Dumoulin et al., 1995*).

A priori, se podría pensar que no hay razón para que las prescripciones racionales sean más costosas que las prescripciones irracionales. Son más costosas cuando suponen dosificaciones más fuertes, tratamientos más largos o el empleo de medicamentos más poderosos y más costosos. Son menos costosas cuando se suprimen tratamientos inútiles o ineficaces o, cuando la eficacia es igual, el medicamento elegido es menos caro. En realidad, las prescripciones irracionales son generalmente más costosas (*Dumoulin et al., 1995*).

En todos los casos, hay que tener en cuenta el costo indirecto de un tratamiento. Un mal tratamiento inicial puede hacer que se prolongue la duración de la atención de salud, que se recurra a atención de salud más costosa (por ejemplo quirúrgica), que se favorezca la transmisión de la enfermedad en la población, etc. De ello resulta que son muy pocos los casos en los que un tratamiento racional es el más costoso. Reducir la utilización de recursos en tratamientos irracionales permite utilizar esos recursos para necesidades mal satisfechas. En total, con un programa de racionalización de la atención de salud, los gastos tal vez no se reduzcan, e incluso a veces sean más elevados, pero el nivel de satisfacción de las necesidades será mucho más elevado (*Dumoulin et al., 1995*).

Identificar las prescripciones irracionales y sus consecuencias permite identificar las prioridades para mejorar la utilización de los medicamentos y movilizar a los recetadores y a los dispensadores para alcanzar el objetivo (*Dumoulin et al., 1995*).

La estandarización de los tratamientos permite guiar las decisiones de prescripción hacia los tratamientos más racionales y menos costosos (*Dumoulin et al., 1995*).

El estudio crítico de las prescripciones permite identificar las prescripciones irracionales (*Barnett et al., 1980*).

Un estudio piloto realizado en Ghana demostró que si las prescripciones hechas en los centros de salud para los cuatro motivos de consulta más

frecuentes (75 por ciento de las consultas) hubieran seguido las recomendaciones de las autoridades nacionales de la salud, el costo de medicamentos recetados se hubiera reducido en un 70 por ciento. Las causas son las siguientes: elección de medicamentos demasiado costosos (paracetamol en lugar de aspirina, vía parenteral en lugar de vía oral); cantidades excesivas de medicamentos (inyecciones y comprimidos de un mismo medicamento por ejemplo). Sin embargo, es muy difícil estimar la proporción de tratamientos que siguen tratamientos estandarizados. Por ello es preferible utilizar indicadores indirectos (*Barnett et al., 1980*).

Las consecuencias de las prescripciones irracionales tienen sus costos, pero esos costos no necesariamente tienen un sentido muy preciso, porque dependen del comportamiento de los pacientes, de la evolución de las patologías, acontecimientos a veces muy alejados en el tiempo. Se puede considerar que la medida de esos costos indirectos no es indispensable para identificar la magnitud de los problemas (*Dumoulin et al., 1995*).

6.8.2.2. ¿Cómo se realizan las prescripciones?

La prescripción suele presentarse como algo que se debe realizar racionalmente conforme a las siguientes etapas (*Dumoulin et al., 1995*):

1. el diagnóstico más preciso posible
2. la identificación de todas las soluciones posibles
3. la elección de la mejor solución: la prescripción
4. la ejecución de dicha decisión

Todas las investigaciones relativas a las decisiones en la vida real, por ejemplo en las empresas y las organizaciones, indican que los procesos reales de decisión se alejan relativamente de ese modelo ideal. Las razones se pueden resumir mediante la observación de que las decisiones se toman casi siempre en una situación en que la información es incompleta. Las incertidumbres que afectan a la prescripción son, por ejemplo (*Dumoulin et al., 1995*):

- el diagnóstico es incierto: probabilidad de diferentes diagnósticos o de diagnóstico verdadero desconocido;
- la urgencia implica que se comience un tratamiento rápidamente antes de que se establezca el diagnóstico exacto;
- el ensayo de un tratamiento ayuda a precisar y hacer menos aleatorio el diagnóstico al permitir la eliminación de las hipótesis;
- el recetador no conoce todos los tratamientos posibles o no los conoce en forma exacta;
- el recetador no puede encontrar la mejor prescripción, entre las que conoce, para lograr los distintos objetivos del tratamiento;
- el recetador no sabe cuál va a ser el comportamiento del paciente ante el tratamiento prescrito.

H. Simon ha interpretado esas limitaciones a la decisión racional de la siguiente forma: las decisiones se basan más en una racionalidad de procedimiento de búsqueda de una solución satisfactoria que en una racionalidad sustancial de búsqueda de lo óptimo. Según la racionalidad de procedimiento, los procesos de decisión son procesos relativamente empíricos que recurren a la experiencia y a los conocimientos. La decisión se toma a través del método de tanteo, de ensayo y error, y recurre a la rutina (*Simon HA 1978*).

Sin embargo, los objetivos buscados no siempre se logran: el análisis *a posteriori* indica que las prescripciones con frecuencia se alejan de los conocimientos científicos, incluso si se tienen en cuenta las condiciones particulares. El problema que hay que resolver no consiste en cambiar completamente la índole empírica del proceso, sino de modificarlo, de proporcionarle los recursos necesarios adaptados a su índole (*Dumoulin et al., 1995*).

6.8.2.3. Los métodos eficientes para racionalizar las prescripciones

Métodos coercitivos

Los métodos coercitivos posibles con respecto a los recetadores son relativamente numerosos: listas limitadas, número máximo de medicamentos autorizados por prescripción, valor máximo de las prescripciones, limitar la duración de la validez de las prescripciones, limitar los medicamentos que pueden ser recetados sin control en función de la competencia de los

recetadores, etc. Esos métodos tienen un costo relativamente limitado, pero su eficacia es sumamente variable: para que sean eficaces es necesario que, si los recetadores pueden eludir las prohibiciones, entiendan y acepten su legitimidad, y que esas medidas coercitivas tengan en cuenta la variedad de los problemas a los que deben enfrentarse los recetadores. Esas condiciones limitan el alcance de ese tipo de medidas que pueden tener efectos adversos. Sin embargo ellas permiten, cuando están bien concebidas, reducir y hasta eliminar ciertas causas de prescripciones irracionales. Por ejemplo, las listas de medicamentos esenciales por nivel de atención de salud permiten limitar los errores que puede cometer el personal menos capacitado o menos especializado (*Hogerzeil HV, 1994; Selección de medicamentos esenciales-OMS, 2002; Reséndez et al., 2000*).

Los medicamentos esenciales se definen como aquéllos de importancia vital que deben estar disponibles, en todo momento, en las dosis adecuadas y en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades fundamentales de salud de todos los segmentos de la población (*Hogerzeil HV, 1994; Selección de medicamentos esenciales-OMS, 2002; Reséndez et al., 2000*).

Informar a los recetadores

Numerosos países han tratado de informar mejor a los recetadores: difusión de cartas de información, de formularios terapéuticos, de listas de medicamentos esenciales, de guías terapéuticas, etc. El costo de esas medidas puede ser considerable. Cuando esas medidas están aisladas, su

eficacia parece ser muy reducida, por lo menos en los países desarrollados donde se ha estudiado esa eficacia. Se puede tratar de explicar ese fracaso por el hecho de que el problema de los recetadores no consiste tanto en disponer de más información o de información más exacta, que supuestamente mejora automáticamente las prescripciones, sino más bien en disponer de información pertinente y regular para los problemas que deben resolver en la situación compleja en que se encuentran. Los sistemas de información aislados difícilmente responderían a ese objetivo. Sin embargo, en los países en desarrollo donde los recetadores disponen de muy poca información, su eficacia merece ser objeto de estudio (*Soumerai SB, 1986*).

Según parece, los métodos más eficaces son los que capacitan a los recetadores para resolver los problemas concretos a los que se enfrentan. Esos métodos son costosos pero los beneficios obtenidos pueden ser muy superiores a los costos. Así, se trata de la capacitación individualizada de médicos seleccionados, de programas relativos a problemas bien enfocados y que implican intervenciones múltiples. Según parece, esas intervenciones son eficaces en función del costo, a pesar de su costo elevado, puesto que tienen que ver con los recetadores que establecen las prescripciones menos racionales (*Soumerai SB, 1986*).

Por consiguiente, esas intervenciones suponen que los recetadores más irracionales y los problemas peor abordados se identifiquen precisamente para adaptar finalmente las acciones que se van a realizar. Por lo tanto se

trata de una gestión de las prescripciones que adapte sus acciones a la situación concreta y a su evolución. La recopilación y el análisis de datos estadísticos de las prescripciones, que se realiza junto con los recetadores, permite a la vez elevar el nivel de capacitación y de información de éstos e identificar las acciones pertinentes adaptadas al contexto (*Dumoulin et al., 1995*).

Todos los métodos para mejorar las prescripciones tienen un costo que puede hacer dudar a los que deciden. La decisión de efectuar el gasto debe referirse al costo de las prescripciones irracionales. Tal vez parezca racional gastar en información y en medidas para el uso racional de los medicamentos, sumas iguales al costo de las prescripciones irracionales, si esos gastos permiten suprimir el uso irracional de medicamentos. Es decir, hasta un 50 por ciento del gasto total de medicamentos, si esa cifra es la proporción de malas prescripciones (*Dumoulin et al., 1995*).

Sin embargo, los gastos en materia de información corren el riesgo de añadirse a los gastos de prescripciones irracionales que se quieren evitar; su efecto es incierto, nunca será total. Si el tope de 50 por ciento es un máximo irrealista, no hay que olvidar que las grandes empresas farmacéuticas gastan entre un 20 y un 30 por ciento de sus ventas en promoción, publicidad, visitadores médicos, reuniones, etc. para diseminar información que, en muchos casos, no concuerda con los conocimientos científicos, o que es sesgada. Un porcentaje más modesto (por ejemplo de 5 a 10 por ciento) de los gastos en medicamentos podría ayudar en forma muy

ventajosa a promover el uso racional de los medicamentos. Los montos correspondientes los puede financiar el Estado, un impuesto especial sobre los medicamentos o una proporción de los presupuestos de compra de medicamentos (*Dumoulin et al., 1995*).

6.8.2.4. Disociación y dispensación de la prescripción

Cuando la prescripción y la dispensación tienen intereses comunes, por ejemplo cuando las realiza la misma unidad económica, se corre el riesgo de que el interés comercial del distribuidor influya en la prescripción. Por lo tanto, hay que disociar esas dos funciones. En muchos países está prohibido que los recetadores vendan medicamentos; en cambio, en otros países, particularmente en Asia, los médicos venden medicamentos y las farmacias recetan, de modo que las farmacias dispensan muy pocas recetas de médicos. Ello da lugar a un consumo excesivo e irracional de los medicamentos (*Dumoulin et al., 1995*).

El proceso de pago de los medicamentos por parte de los pacientes en los servicios públicos puede acarrear conflictos de interés si el personal es remunerado o recibe una prima en relación directa con la venta de medicamentos. Ello se puede observar en numerosos servicios públicos de salud. No hay conflicto de intereses si la remuneración o la participación del personal no está vinculada directamente a los medicamentos dispensados. Por lo tanto es importante que el proceso de pago por parte de los usuarios evite vincular directamente el monto del salario o de las primas del personal al monto de los medicamentos vendidos. El dinero bien puede proceder de la

venta de medicamentos, pero las remuneraciones deben calcularse sobre otras actividades como las consultas, los partos y las hospitalizaciones (Dumoulin et al., 1995).

6.8.3. Conflicto de intereses

La Asociación Médica Americana lo define “cuando el interés económico de un médico entra o amenaza con entrar en conflicto con el mejor interés de y para su paciente” (CEJA, 1992). También puede ser definida como aquella “condición donde un juicio o acción que debería estar determinado por un valor primario, definido por razones profesionales o éticas, podría estar o aparecer influido por un segundo interés” (Heerlein A, 2005).

Por su parte, la Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos (ASILFA), en el punto 3 de su Código de Ética, señala que su deber principal es “considerar el interés nacional por encima de cualquier otro, situando las legítimas finalidades lucrativas de las empresas como un fin que siempre estará supeditado a la responsabilidad social que tiene la industria farmacéutica” (ASILFA, 2004).

Respecto a la relación con la industria farmacéutica, es sabido que parte importante de la información que los médicos reciben sobre los medicamentos proviene de la industria farmacéutica, y que ella también financia gran parte de la investigación en fármacos por lo que existe una relación compleja con importantes conflictos de interés. La industria tiene la

obligación de informar bien y los profesionales que prescriben son responsables de recibir la información realizando un análisis crítico y objetivo. Deberíamos por lo tanto avanzar a una relación de cooperación profesional y académica en la cual los conflictos de interés sean reconocidos y se les dé un manejo y resolución adecuadas (*Salas et al., 2006*).

Los médicos tienen como centro de su actividad la búsqueda del bienestar de las personas que confían en sus servicios y consejos. Para lograr este fin, utilizan diversos insumos, como medicamentos, pruebas de laboratorio y artículos técnicos, cuyo correcto uso debe estar fundamentado en evidencias científicas que muestren un claro beneficio para el paciente. En la actualidad, existe un explosivo aumento de las herramientas disponibles para prevenir y controlar enfermedades (*Salas et al., 2006*).

Consecuentemente, si los hábitos de prescripción son influidos por elementos ajenos a la información científica, se producen conflictos de intereses (*Salas et al., 2006*).

Conscientes de este problema, diversas organizaciones médicas, gremiales y académicas, han desarrollado estrategias para que sus miembros se mantengan al día en la información y, al mismo tiempo, han establecido códigos de práctica clínica que resguarden siempre el interés del paciente. Este tema ha originado editoriales en las principales revistas médicas internacionales, pronunciamientos de asociaciones gremiales internacionales, como la Asociación Médica Mundial, la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Médica Americana (*Salas et al., 2006*).

Es claro que el clínico tiene la obligación de evaluar, en forma crítica y objetiva, la información científica disponible, dejando de lado cualquier posible fuente de sesgo (Coyle SL, 2002).

La prescripción empírica ha mostrado una fuerte asociación entre el hecho de recibir beneficios por parte de la industria y la prescripción de sus productos (Coyle SL, 2002).

Las ciencias sociales han demostrado que regalos, incluso de escaso valor, pueden influir en el comportamiento de quienes lo reciben (Katz et al., 2003).

Habitualmente los médicos no están conscientes que aceptar estos regalos puede afectar su libertad de elección y se sienten inmunes a la influencia que ello conlleva. Mientras que los pacientes sí consideran que los regalos pueden influenciar la práctica médica y distinguen aquellos inofensivos de otros que consideran potenciales fuentes de sesgo (Katz et al., 2003).

Si los regalos o atenciones de una empresa farmacéutica influyen en su elección al recetar, el médico se estará desviando de su deber moral de prescribir la mejor alternativa terapéutica para el enfermo (Katz et al., 2003).

Desde el punto de vista de la bioética, no se estaría respetando el principio de Beneficencia y en algunos casos, cuando aumenta el riesgo de fracaso o de complicaciones, se estaría atentando contra el principio de No Maleficencia (Salas et al., 2006).

Desde el punto de vista de los pacientes, los regalos y atenciones a los médicos pueden afectarlos directamente, si se influye en las decisiones de tratamiento, sea porque no se les indican las mejores alternativas o porque se les prescriben fármacos innecesarios o riesgosos (*Salas et al., 2006*).

Cuando además de se aumentan los costos para el enfermo y para las instituciones, no solo hay una transgresión al principio de No Maleficencia sino también al de Justicia (*Salas et al., 2006*).

Esto lleva a excluir de la prescripción los medicamentos de mayor precio cuando su eficacia es igual a la de otros de menor costo.

Por otro lado, los objetivos de la industria farmacéutica son generar y producir fármacos para contribuir a la mejor atención de salud. Así que hay que considerar que todo gasto excesivo en promoción, incentivos y también en el apoyo a actividades académicas, se carga finalmente al precio de los medicamentos (*Salas et al., 2006*).

En razón de su responsabilidad social, la industria farmacéutica debería ser moderada en sus gastos de difusión y marketing y tanto los médicos como sus organizadores deberían limitar sus solicitudes. Si se propone influir en las decisiones médicas a través de regalos desproporcionados, generando sesgos, obligaciones y actitudes de agradecimiento por parte de los médicos, se están atentando contra la libertad y objetividad de los criterios médicos (*Salas et al., 2006*).

Se puede enumerar algunas estrategias de marketing que la industria farmacéutica utiliza, como son control de recetas a nivel de farmacias, regalos a jefes de servicio o médicos considerados líderes de opinión, atenciones preferenciales a los médicos más influenciables, entre otras (Salas et al., 2006).

El tema de conflictos de intereses en la práctica médica se ha extendido también a la forma en que los estudiantes de pre y posgrado se relacionan con los representantes de la empresa farmacéutica. Si a lo largo de los años de formación, los estudiantes se acostumbran a recibir beneficios diversos de los laboratorios, a asistir a reuniones clínicas en las cuales se les hacen obsequios y luego viajan a congresos financiados por la industria, es difícil que este tipo de dependencia se revierta más adelante (Salas et al., 2006).

La presencia de los representantes de la industria en todos los aspectos de la profesión médica, tanto en investigación, educación médica continua, en los programas de post-título y, finalmente, también en los estudios de pregrado, ha sido motivo de preocupación por parte de la Asociación de Estudiantes de Medicina Americana, por lo que promueven prácticas basadas estrictamente en evidencias científicas (AMSA, 2005).

Resulta necesario insistir en la necesidad de actuar reconociendo la existencia de estos conflictos de intereses y que los médicos son susceptibles de ser influidos por las estrategias de marketing.

Hay que tomar en cuenta que virtualmente todas las nuevas drogas desarrolladas en los pasados 60 años, muchas de las cuales han transformado la medicina, han sido desarrolladas o manufacturadas por la compañía farmacéutica *(Bonaccorso y Smith, 2003)*.

Pero tanto médicos como las compañías farmacéuticas saben que existe algo que no es sano en esta relación entre ambos, y que resulta difícil interrumpir por sí solos. En ambas partes existen fallas. Existen códigos o guías de práctica, pero resultan ser actualmente meras pantallas a menos que pasen a ser estrictas y vigiladas *(Abbasi y Smith 2003)*.

Si no existe esta vigilancia y educación ética, los visitantes médicos inevitablemente diseñarán campañas cada vez más imaginativas para poner a prueba los límites de los códigos. Mientras tanto los médicos muy fácilmente se convencerán a sí mismos que su integridad profesional es inmune a las seducciones por parte de la industria farmacéutica *(Abbasi y Smith 2003)*.

Las revistas médicas, se encuentran entre las publicaciones más relevantes y válidas sobre la investigación actualizada científica y entre ser usadas como vehículos de propaganda para la industria farmacéutica *(Smith R, 2003)*.

Existen ciertos riesgos de influencias de las compañías farmacéuticas en las revistas y suplementos que estas patrocinan, por lo que las revistas necesitan sistemas de prevención que eviten estas influencias en la editorial. Pero la cruda realidad es que sin este patrocinio de las compañías

farmacéuticas, muchas de las revistas médicas no sobrevivirían (*Smith R, 2003*).

El desarrollo y marketing de fármacos es una industria que representa billones de dólares, donde los intereses financieros influyen el diseño y la planificación de ensayos clínicos. Muchos trucos se pueden utilizar para dar a las compañías los resultados que ellas quieren, incluyendo la comparación de la nueva droga con un placebo en lugar de un tratamiento estándar basado en la evidencia; o comparando el nuevo fármaco con un fármaco preexistente pero inapropiado para el estudio; o con un fármaco de igual manera preexistente pero a dosis demasiado bajas (*Garattini et al., 2003*).

Una revisión sistemática llevada a cabo por investigadores norteamericanos, concluyó que los estudios patrocinados por compañías farmacéuticas son cuatro veces más propensos a tener resultados que favorezcan a los patrocinadores que los estudios financiados por otras fuentes (*Lexchin et al., 2003*).

Los médicos se han vuelto dependientes a la industria farmacéutica de una manera que quebranta su independencia y su habilidad para hacer lo mejor hacia sus pacientes.

6.8.3.1. Relación Médico – Farmacéutica

En un reciente artículo, se describen diversas formas de relación entre médicos y compañías comerciales que pueden involucrar conflictos de intereses. Entre ellas, se mencionan las visitas de representantes médicos a

consultas y hospitales, la aceptación de regalos directos como equipos, viajes o acomodaciones en hoteles, o regalos indirectos a través de apoyo en la adquisición de equipos computacionales o viajes a conferencias, participación en comidas o eventos recreacionales o educacionales organizados por las compañías comerciales, compra de acciones de compañías farmacéuticas, conducción de ensayos clínicos o participación en la confección de guías clínicas o artículos de opinión financiados por la industria, aceptación de pagos por consultorías técnicas a determinadas compañías, ser miembro de consejos asesores de la industria farmacéutica, etc (*Moynihan R, 2003*).

Todas estas formas de relación, que pueden parecer aceptables para muchos médicos, pueden ser consideradas inapropiadas por la sociedad general. Tales como la aceptación, por parte de los médicos, de obsequios materiales, invitaciones o financiamiento de viajes cuyo objetivo central no es educativo

Los obsequios de los laboratorios a los médicos, aunque no necesariamente conducen a una situación de conflicto de interés, pueden limitar la neutralidad necesaria al momento de tomar decisiones clínicas (*Brody H, 2003*).

Incluso, a veces son los propios médicos quienes plantean exigencias o solicitudes inapropiadas a las compañías comerciales, sintiéndolo como un derecho. Los médicos y la industria deben realizar un trabajo conjunto y colaborativo, pero es evidente que los médicos no requieren asistir a

banquetes, alojarse en hoteles lujosos o recibir regalos onerosos para prescribir lo que es mejor para su paciente, así como las empresas no deberían necesitar el ofrecimiento de regalos para promocionar la prescripción de sus productos (*Abbasi y Smith 2003*).

Para el argumento de que los regalos que ofrecen a los médicos las compañías farmacéuticas son demasiado insignificantes para constituir sobornos, la respuesta es que las compañías farmacéuticas no están participando en la caridad. Estos regalos intentan comprar la buena voluntad de médicos jóvenes con vidas largas de prescripción a futuro. De igual manera, los centros médicos académicos deben tener cuidado con las asociaciones en los que ponen a disposición sus precioso recurso de talento y prestigio para llevar a cabo la investigación que sirve principalmente los intereses de las compañías (*Angell M, 2000*).

Según el Dr. Lexchin, del Servicio de Emergencia del Hospital de Toronto, existen tres tipos de interacciones entre médicos y la industria farmacéutica. Ensayos clínicos financiados por la industria, educación médica continua auspiciada por la industria e información suministrada a médicos por visitantes médicos (*Lexchin J, 1993*).

Davidson revisó 107 ensayos clínicos que incluyó un grupo de control cruzado y que fueron publicados en 1984 en una de las siguientes revistas: *New England Journal of Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *American Journal of Medicine*, *Archives of Internal Medicine* y en *Lancet* (*Davidson RA, 1986*).

De los estudios, el 71% favoreció las nuevas terapias, 43% fueron financiados por la industria farmacéutica. De los 31 ensayos que favorecieron a la terapia tradicional, solo 4 (13%) fueron financiados por la industria farmacéutica. Hubo una asociación estadísticamente significativa entre la fuente de financiamiento y el resultado del estudio. El autor ofreció tres hipótesis no relacionadas para explicar sus resultados: la industria farmacéutica elige fármacos destinados a probar su eficacia, los resultados de los estudios son defectuosos debido a errores de tipo II (donde la muestra no es suficientemente grande) y los investigadores temen a la suspensión de la financiación si los estudios demuestran que el fármaco que se está investigando no es mejor que, o inferior a la terapia tradicional (*Lexchin J, 1993*).

Dos razones se podrían ofrecer para justificar esta violación a gran escala de los límites entre la medicina académica y la industria farmacéutica. La primera es que los vínculos con la industria son necesarios para facilitar la transferencia de tecnología, es decir, el movimiento de los nuevos medicamentos y los dispositivos desde el laboratorio hasta el mercado. Una segunda razón, menos invocada de manera explícita, es simplemente que los centros médicos académicos necesitan el dinero (*Angell M, 2000*).

Estos vínculos con la industria y los investigadores académicos para la transferencia de tecnología son exagerados. Puede haber algunos méritos a la solicitud de investigación básica, pero en la mayoría de de investigaciones, la tecnología en esencia ya está desarrollada. Ciertamente

otorgar apoyo, en este caso económico, es constructivo, siempre y cuando se administre correctamente (*Angell M, 2000*).

Con respecto a la educación, sobretodo los estudiantes de medicina y médicos residentes, en tutela constante con los representantes de la industria farmacéutica, aprenden a confiar en los medicamentos y dispositivos más de lo que probablemente deberían (*Angell M, 2000*).

Los críticos de la medicina a menudo dicen que los médicos jóvenes aprenden que para cada problema existe una pastilla, y un representante de la industria farmacéutica para explicárselo (*Angell M, 2000*).

La industria farmacéutica tiene un papel en la formación médica, cubriendo en ocasiones un espacio infravalorado por las administraciones públicas y por otras organizaciones sanitarias. Sin olvidar que el contenido, la formación pagada por la industria suele tener como única meta conseguir los objetivos de sus accionistas (*Moliner et al., 2009*).

Un cierto rearme ético nunca viene mal. Los valores éticos no los pierden las compañías, los pierden las personas. Sin una cierta intervención por parte de los líderes profesionales, tanto en los períodos de formación inicial del médico como en el resto de su vida profesional, el resultado real es que existen grandes diferencias entre profesionales sobre lo que consideran apropiado en esta relación (*Brennan et al., 2006*), lo que debería ser tenido en cuenta a la hora de elaborar tanto planes de estudios como recomendaciones sobre buenas prácticas.

De 20 médicos entrevistados antes de asistir a conferencias (educación médica continua – auspiciada por la industria farmacéutica) ninguno sintió que sus hábitos de prescripción se verían afectados. Sin embargo, tras estas conferencias los médicos demostraron un aumento significativo en la prescripción de los fármacos que habían sido presentados en los simposios (*Orlowski y Wateska, 1992*).

Los cursos de educación médica continua auspiciada por compañías farmacéuticas, incluso los realizados bajo los lineamientos diseñados para eliminar las inclinaciones/preferencias, pueden favorecer a la compañía que provee el financiamiento, pero solo un estudio ha abordado este tema (*Bowman MA, 1986*).

Es valioso que las compañías farmacéuticas apoyen el financiamiento de eventos educacionales en la medida que se cuente con adecuadas barreras de contención entre el apoyo financiero y los contenidos editoriales de conferencias y seminarios (*Moliner et al., 2009*).

Sería eficaz buscar compromisos individuales con los profesionales, mejorando la implicación en la gestión de la organización, y dedicar los recursos suficientes que permitan cambiar el prejuicio de que la industria es la única financiadora posible de la formación médica continuada (*Moliner et al., 2009*).

Ahora bien, cuando una compañía farmacéutica tiene un mal comportamiento toda la industria se convierte en culpable instantáneamente.

Por el contrario, cuando un médico tiene un mal comportamiento no es condenado todo el cuerpo médico. Por alguna razón la industria farmacéutica es vista como el demonio, mientras que muchos otros en el sistema de salud son vistos como santos. Este perjuicio en contra de la industria es injusto *(Bonaccorso y Smith 2003)*.

En dónde estaría el sistema de salud sin antibióticos, antihipertensivos, inmunosupresores, antidepresivos, anestésicos, y cientos más. La industria tiene un importante rol no solamente en el desarrollo de nuevos fármacos, sino también en la fabricación de aquellos descubiertos por otros *(Bonaccorso y Smith 2003)*.

Selman Waksman ganó el premio Nobel en 1952 por su trabajo en antibióticos, descubriendo la estreptomina y la actinomicina D, pero él observó que sin la colaboración de Merck, muchos de sus descubrimientos se habrían mantenido como “curiosidades bibliográficas”. Asimismo la penicilina fue descubierta en Inglaterra en 1928, pero el fármaco no se pudo producir en escalas industriales hasta que las compañías farmacéuticas Americanas intervinieron *(Bonaccorso y Smith 2003)*.

Todo esto no es para contradecir la importancia de los espectaculares avances en el diagnóstico y el tratamiento realizado gracias a nuevos fármacos y dispositivos. Tampoco se trata de negar el valor de la cooperación entre la academia y la industria. Pero esta cooperación debe mantener una distancia prudente entre ambas partes, manteniendo sus propios lineamientos y normas éticas *(Angell M, 2000)*.

Como Rothman insta, los hospitales docentes deben prohibir la entrada a los representantes de las compañías farmacéuticas para promover sus productos y ofrecer regalos a los estudiantes de medicina y los médicos residentes (*Rothman DJ, 2000*).

Los conflictos de intereses del médico en su profesión existen, y es mejor afrontarlos que ignorarlos.

6.8.4. Prescripción de medicamentos

La Conferencia sobre Uso Racional de Medicamentos, celebrada en Nairobi en noviembre de 1985, la OMS preparó una estrategia revisada en materia de medicamentos que recibió el respaldo de la 39na. Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA.39.27. Esta estrategia abarca, entre otros componentes, el establecimiento de criterios éticos para la promoción de medicamentos y fomentar el mejoramiento de la atención sanitaria mediante su uso racional. Viene a ser una actualización y ampliación de los criterios éticos y científicos establecidos en 1968 por la 21 Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA21.41.17 (*Ramírez MO, 2006*).

Como anteriormente se menciona, y partiendo de la base que el destinatario final es la persona enferma, la prescripción de un medicamento a un paciente debe estar guiada siempre por los principios de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia, es decir orientada a la mayor eficacia para tratar una enfermedad determinada y con los mínimos riesgos para el paciente, respetando su derecho al mejor tratamiento disponible, con

su aceptación y al costo mínimo. Debe estar basada en la evidencia científica y en ningún caso debe buscar el beneficio personal del prescriptor (Gracia D, 1990).

De la misma manera, La *Estrategia sobre Medicamentos de la OMS 2000-2003* tiene en cuenta cuatro objetivos: política, acceso, calidad y seguridad y uso racional (Ramírez MO, 2006).

En la selección de los medicamentos predominan los criterios comerciales sobre los de salud y los sociales pues las farmacéuticas transnacionales trazan estrategias de mercados para proteger sus productos, mediante patentes y medicamentos de marcas que los hacen más caros y menos accesibles a las poblaciones más desposeídas, lo que ha conducido a fuertes discrepancias entre los estados y las compañías farmacéuticas (Ramírez MO, 2006).

El impacto económico, social y político en la prestación de los servicios de salud propone que las instituciones deben contar con un sistema de suministro de los recursos materiales para la atención oportuna de las necesidades de la población usuaria; esto implica contar con un subsistema de control que regule la administración de los insumos terapéuticos. En este contexto los medicamentos tienen especial significado, tanto por los beneficios que otorgan, como por las implicaciones de su manejo y buen uso (Romero M, 2003).

En la planeación del abasto de medicamentos, el cálculo de los requerimientos de los mismos se hace sobre la base de los registros históricos y no a partir del consumo real *(Romero M, 2003)*.

En este sentido, se ha referido el abuso en la prescripción de antibióticos y otros medicamentos para el tratamiento de los problemas de salud que generan mayor demanda de los servicios médicos de primer nivel de atención, es decir, para las infecciones respiratorias agudas y las enfermedades diarreicas. Una de las consecuencias inmediatas de la prescripción inapropiada de medicamentos, además del eventual riesgo para la población usuaria, es el incremento de los costos de la atención médica. Sin embargo, los médicos toman poco en consideración o desconocen la información relacionada con este problema *(Leyva et al., 1998)*.

La prescripción racional se consigue cuando un profesional bien informado, al hacer uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada, durante el periodo de tiempo apropiado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad *(Promoción racional de medicamentos-OMS, 2002)*.

En el mundo, más del 50% de los medicamentos que se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada. Al mismo tiempo, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales, y el 50% de los pacientes los toman de forma irracional *(Promoción racional de medicamentos-OMS, 2002)*.

El uso inadecuado y excesivo de medicamentos supone un desperdicio de recursos, a menudo pagados por los pacientes y traen como consecuencia un considerable perjuicio al paciente en cuanto a la falta de resultados positivos y a la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (*Promoción racional de medicamentos-OMS, 2002*).

El X Congreso Catalán de Médicos y Biólogos (1997) definió la salud como "la manera de vivir libre, responsable, solidaria y feliz. Es un bien-ser y no un bien-estar". De acuerdo a esta definición la salud es un derecho humano jurídicamente positivo; esto es, una responsabilidad ineludible e intransferible del estado (*Ramírez MO, 2006*).

6.8.5. El Estado y la salud

"En salud el Estado que no regula: regala; y el mercado sin Estado es mercado negro".¹⁰

El Estado debe asumir un protagonismo insustituible, indelegable y sustantivo, para la provisión de medicamentos con sentido de justicia y equidad, para toda la comunidad (*Ramírez MO, 2006*).

Justamente con esos sentidos, y acorde con las necesidades básicas insatisfechas para la población mundial, el Estado debe asumir su rol. Este rol, en el caso particular de los medicamentos, significa cumplimentar los acuerdos que la Organización Mundial del Comercio (OMC), en 1994,

¹⁰ *John Kenneth Galbraith*, Premio Nobel de Economía en 1963

estableció sobre los ADPIC (Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual, relativos al Comercio), cuando establecen las cláusulas de excepción, para los países miembros, en relación a las patentes de medicamentos (*Ramírez MO, 2006*):

- Situación de emergencia sanitaria.
- Prácticas anticompetitivas.
- Negación a la comercialización o venta.
- Precios abusivamente elevados.

Para estas cláusulas de excepción los ADPIC recomiendan las siguientes medidas (*Ramírez MO, 2006*):

- Licencias obligatorias (fabricación de la droga en cuestión sin permiso del laboratorio originario).
- Importaciones paralelas de los países donde ese medicamento sea más barato.

Con respecto a la Denominación Común Internacional de Medicamentos, el Dr. Sergio Rosengarten, Presidente de Aventis Pharma en Argentina, dice lo siguiente: "Los medicamentos genéricos son muy beneficiosos para los pacientes porque les permiten acceder a un producto igual al producto madre pero a menor precio, siempre y cuando sea elaborado según normas internacionales. La industria farmacéutica, en general, está a favor de ese concepto" (*Argentina-Ministerio de salud, 2002*).

El nombre genérico es el nombre correcto de todos los medicamentos. Por otra parte es la denominación con que se conoce y divulga en los medios científicos y académicos y es la denominación que recomienda tanto la OMS como la OPS para favorecer el uso racional de los medicamentos. La denominación hace referencia al principio activo o a la combinación de ellos *(Argentina-Ministerio de salud, 2002)*.

Al prescribir cualquier medicamento, se lo debe hacer usando justamente la denominación común internacional del fármaco, para que el consumidor final, en este caso el paciente, sea el que elija bien un fármaco genérico o bien uno de alguna casa farmacéutica.

6.8.5.1. Reglamentación del Estado

La organización del abastecimiento farmacéutico está fuertemente influida por elementos que le son ajenos, en particular el sistema financiero del país en cuestión: la solidez del sistema bancario, las posibilidades de créditos bancarios, el monto de los tipos de interés en el país, el nivel y la estabilidad de los tipos de cambio, el pertenecer a una zona monetaria, el sistema de acceso a las divisas, la existencia de créditos vinculados a la importación, etc. En numerosos casos, se debe adaptar el sistema financiero a las necesidades de abastecimiento farmacéutico (por ejemplo, el acceso a las divisas) en la medida en que éste se deba considerar prioritario *(Dumoulin et al., 1995)*.

El objetivo de la reglamentación es hacer que los medicamentos utilizados se adapten, en calidad y en cantidad, a las necesidades. La reglamentación

se logra mediante la aplicación de reglas, con frecuencia establecidas por el Estado, que se aplican a todos los agentes del sistema farmacéutico (*Dumoulin et al., 1995*).

Los conceptos y los instrumentos económicos pueden ayudar a organizar los sistemas de abastecimiento farmacéutico para que el circuito de los medicamentos cumpla con su función. El circuito del medicamento puede dividirse en cuatro etapas (*Dumoulin et al., 1995*):

- **selección:** elección de los medicamentos que hay que adquirir y distribuir;
- **adquisición:** compra de los medicamentos a los fabricantes;
- **distribución:** despacho de los medicamentos en el sistema farmacéutico;
- **utilización (la prescripción):** empleo de los medicamentos para satisfacer las necesidades.

6.8.6. Farmacoeconomía

Los recursos usados en la prescripción farmacéutica suponen un 22% del gasto sanitario público, un 1,4% del producto interior bruto (PIB) y alrededor del 65% del gasto generado en Atención Primaria (*Gómez et al., 2003*).

El gasto farmacéutico a través de recetas en el año 2000, en el SNS, fue de 6.723,56 euros, lo que representó un crecimiento del 7,46% sobre el año anterior (*Gómez et al., 2003*).

La economía de la salud trata de diferentes aspectos de la distribución de recursos (Laporte JR, 2007):

- En primer lugar, valora la salud y evalúa la relación entre la salud y sus determinantes sociales y económicos, por ejemplo a través del análisis de la relación entre el estado de salud y la renta.
- En segundo lugar, se ocupa de estudiar la oferta y la demanda de cuidados de salud, por ejemplo mediante el estudio de los mercados de la salud y de las maneras de influir sobre la demanda y sobre sus patrones de uso, a través de la actuación sobre los precios y la creación de incentivos (por ej., para aumentar las tasas de vacunaciones).
- En tercer lugar, mide los recursos necesarios para ofrecer determinados servicios y analiza las distintas alternativas para suministrarlos. Así, contribuye a la gestión de los servicios de salud, por ejemplo mediante la evaluación de necesidades, tanto a través de la estrategia epidemiológica descriptiva tradicional, como con la aplicación del análisis marginal; ésta es la llamada evaluación microeconómica, que se ocupa de valorar los costes y los beneficios socialmente relevantes, en comparación con los resultados de salud (eficiencia).
- En cuarto lugar, valora los servicios de salud desde una perspectiva macroeconómica, a través del análisis de las funciones de compra,

aseguramiento y provisión, así como la planificación, financiación, regulación y supervisión de los servicios sanitarios, por ejemplo mediante la realización de estudios comparativos internacionales.

- En quinto lugar, analiza el grado de eficiencia y equidad que alcanza el sistema sanitario a partir de unos recursos, que por definición son limitados, y analiza su distribución entre los diferentes segmentos sociales.

6.9. IMPLEMENTACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

Las guías clínicas para la práctica son indicaciones sistematizadas para ayudar a los médicos y a los pacientes a tomar decisiones acerca de la asistencia médica adecuada para circunstancias clínicas específicas (*Field y Lohr, 1990*).

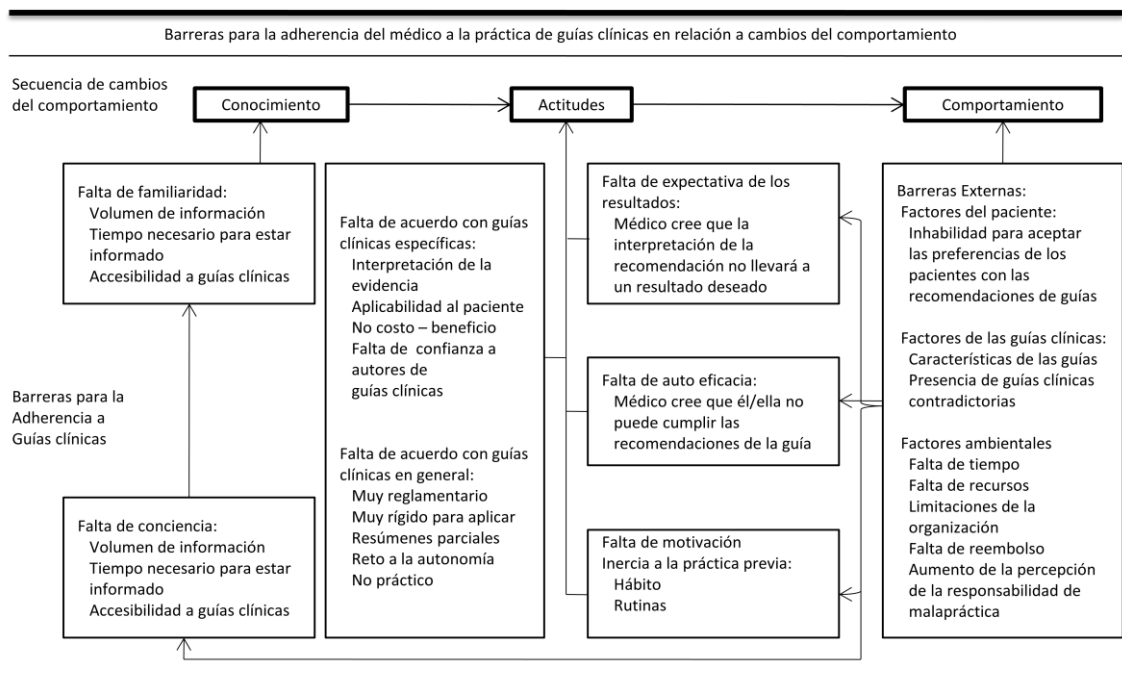
El éxito de su aplicación debe mejorar la calidad de la atención médica disminuyendo la variación inapropiada y agilitando la aplicación de avances efectivos a la práctica diaria (*Audet et al., 1990*).

A pesar de la amplia promulgación, las guías clínicas han tenido una adherencia limitada en el cambio de la conducta de los médicos (*Lomas et al.,*

1989). Esta falta de adherencia puede ser obstaculizada por una variedad de barreras, las cuales se pueden organizar por grupos en base a si afectan el conocimiento, la actitud o el comportamiento del médico (Cabana et al., 1999).

Antes de que una guía clínica pueda afectar directamente al paciente, primero afecta a los conocimientos, luego las actitudes y finalmente al comportamiento del médico. Aunque el comportamiento puede ser modificado sin que los conocimientos ni las actitudes sean afectados, el cambio de comportamiento basados en influenciar al conocimiento y las actitudes es probablemente más sustentable que la manipulación indirecta solamente al comportamiento (Cabana et al., 1999).

Los factores que limitan la adhesión a través de un componente cognitivo se consideran como barreras que afectan el conocimiento, a través de un componente afectivo se consideran como barreras que afectan la actitud, y a través de una restricción de la capacidad del médico se consideran como barreras que afectan el comportamiento (Cabana et al., 1999). De tal manera que:



Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. JAMA. 1999

6.9.1. Las barreras para la adherencia del médico

Falta de conciencia: es la incapacidad de reconocer correctamente la existencia de una guía clínica. La gran cantidad de investigaciones hace que sea difícil para los médicos estar al tanto de todas las guías clínicas y aplicarlas críticamente a la práctica (Stross y Harlan, 1979).

Falta de familiaridad: esta incluye la incapacidad de un médico a responder correctamente preguntas acerca del contenido de una guía clínica, así como una percepción de la falta de familiaridad. El conocimiento casual no garantiza la familiaridad a las recomendaciones de las guías clínicas y la capacidad para aplicarlas correctamente (Cabana et al., 1999).

Cuando los estudios reportan el porcentaje de médicos que contestan a preguntas incorrectamente, el mayor porcentaje de respuestas incorrectas se utiliza para medir la falta de familiaridad (Cabana et al., 1999).

Falta de acuerdo: los médicos pueden no estar de acuerdo con una guía clínica específica o con el concepto en general de las guías clínicas. Aunque los médicos normalmente indican una falta de acuerdo cuando se les pregunta acerca de las guías clínicas en la teoría, a partir de este análisis y otros, cuando se les pregunta acerca de las guías clínicas específicas, la falta de acuerdo médico es menos común (Olesen y Lauritzen, 1997).

Falta de Autoeficacia: la autoeficacia es la creencia de que uno en realidad puede realizar un comportamiento. Influye si una conducta se inicia y se sostiene a pesar de tener malos resultados. Una baja auto eficacia debido a la falta de confianza en la capacidad o una falta de preparación puede llevar a una pobre adherencia a las guías clínicas (Cabana et al., 1999).

Falta de expectativa a los resultados: es la expectativa de que un determinado comportamiento conducirá un resultado particular (Bandura A, 1986). Si un médico considera que una recomendación no conducirá a un mejor resultado, será menos probable que el médico se adhiera a la guía (Cabana et al., 1999).

Una importante razón para la pobre adherencia de un médico es la creencia de que el médico no tendrá éxito. Esto sucede con la consejería para ayudar a los pacientes fumadores a dejar el tabaquismo (Cabana et al., 1999).

Aunque la consejería puede aumentar la tasa de abandono de tabaco de una población de 3% a sólo el 5%, dada la prevalencia de tabaquismo, hasta este pequeño cambio es muy beneficioso (*Cummings et al., 1989*). Sin embargo, ya que los médicos ven a los pacientes de forma individual, no pueden distinguir el éxito a nivel de población (*Cabana et al., 1999*).

Inercia de la práctica previa: los médicos pueden no ser capaces de superar la conducta de la práctica anterior, o no tienen la motivación para cambiarla. La preparación para el cambio de modelo, desarrollado por Prochaska y DiClemente, describe el cambio de comportamiento como una serie de pasos que incluyen la precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento (*Prochaska y DiClemente, 1983*).

El modelo de proceso de cambio descrito por Geertsma (*Geertsma et al., 1982*) y la teoría de aprendizaje y de cambio de modelo descrito por Fox y colaboradores (*Fox et al., 1989*) también sugieren construcciones similares, es decir, una fase de predisposición y la necesidad de una fuerza inicial para el cambio profesional, personal y/o social.

Barreras externas: los conocimientos y actitudes son necesarios pero no suficientes para la adhesión. La persistencia de estas barreras pueden eventualmente afectar a la auto eficacia del médico, la expectativa de los resultados o la motivación (*Cabana et al., 1999*).

Los médicos son propensos a describir a las guías clínicas como herramientas que no son fáciles de usar o no son convenientes. Cuando una

guía clínica recomienda eliminar un comportamiento establecido puede ser más difícil adoptarla que cuando una guía clínica recomienda adquirir un nuevo comportamiento (Cabana et al., 1999).

La imposibilidad de concordar las preferencias del paciente con las recomendaciones de las guías es un obstáculo para la adhesión. Los pacientes pueden ser resistentes o percibir que no existe la necesidad de aceptar las recomendaciones de las guías clínicas. Además los pacientes pueden percibir la recomendación ofensiva o embarazosa (Cabana et al., 1999).

La adherencia a las guías clínicas puede requerir cambios que no están bajo el control de los médicos, como la adquisición de nuevos recursos o instalaciones. Algunos factores ambientales frecuentes que se presentan como barreras son la falta de un sistema recordatorio, la falta de materiales de orientación, la insuficiencia de personal o del apoyo de consultores, los bajos reembolsos, aumentos de los costos de la práctica y hasta una mayor responsabilidad (Cabana et al., 1999).

Davis y Taylor-Vaisey et al., reportaron que una estrategia para implementar guías clínicas recae entre dos categorías, con una fase inicial de enviar mails o publicar la guía clínica y una segunda fase intervencionista con una estrategia para reforzar la guía clínica. Ellos también demostraron que las intervenciones relativamente fuertes son por ejemplo sistemas recordatorios y visitas académicas (Davis y Taylor-Vaisey, 1997).

Varias revisiones sistemáticas de Cochrane han evaluado el efecto de intervenciones en la práctica de profesionales de la salud.

Una revisión en el uso de material educacional impreso demostró que el efecto de este tipo de intervención es probablemente pequeño y de menor importancia clínica (*Freemantle et al., 2000*). Mientras que, visitas educativas, realizadas por personal entrenado que acuden directamente hacia los consultorios u hospitales, parece ser un enfoque más prometedor para cambiar el comportamiento de los profesionales de la salud, especialmente para la prescripción de medicamentos (*Thomson O'Brien et al., 2000*).

El impacto de una opinión de un líder local, por ejemplo un médico nominado por sus colegas como una influencia educativa, ha demostrado efectos mixtos en la práctica de los profesionales de la salud (*Thomson, Oxman et al., 2000*).

El efecto de realizar auditorías y posteriormente una retroalimentación de las mismas, que son un resumen acerca de la atención clínica de la salud durante un período determinado de tiempo, han demostrado ser moderadamente influyentes en mejorar la práctica médica (*Jamtvedt et al., 2006*).

De estos métodos, particularmente los recordatorios, las visitas educativas y las intervenciones mediadas por pacientes, preferiblemente con una combinación de al menos dos intervenciones, han demostrado ser

más efectivas en crear mejoramientos para la prescripción de medicamentos
(Grindrod et al., 2006).

La implementación de guías clínicas para la prescripción de IBPs en dos servicios de neumología resultó en una reducción en el inicio de la terapia con IBPs durante la hospitalización, pero la adecuación de la prescripción de IBPs no mejoró (van Vliet et al., 2009).

Este estudio de intervención prospectivo comprendió dos períodos, uno antes y otro después de la implementación de guías clínicas, ambos tomando 300 pacientes para registrar sus características, la medicación y la aparición de desórdenes gastrointestinales (Cabana et al., 1999).

Después de la implementación de la guía, menos pacientes fueron iniciados con IBPs (21% vs. 13%; OR: 0.56; IC: 0.33-0.97) y más usuarios descontinuaron su uso intrahospitalariamente, aunque esto no fue estadísticamente significativo (Cabana et al., 1999).

La implementación de esta guía no resultó en cambios para la adecuación de la prescripción de IBPs, siendo la razón más frecuentemente reportada, la prevención para complicaciones asociadas a medicación, sobretodo por AINES, corticoides y/o antibióticos (van Vliet et al., 2009).

CAPÍTULO III

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.10. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1, durante el mes de agosto de 2011. Para su realización se contó con la aprobación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y del servicio de Gastroenterología del mencionado hospital. Así como el consentimiento por escrito del Departamento de Investigación y Docencia y del Consejo de Bioética del Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1.

7.11. MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 150 médicos, que incluían médicos residentes (62), médicos posgradistas (43) y médicos tratantes (45), que se encontraban laborando en el hospital durante el tiempo del estudio.

7.11.1. Cálculo de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Según la bibliografía revisada para la realización de este estudio, se consideró un promedio de 75% de prescripción de FSAG en pacientes hospitalizados, en base a los resultados obtenidos en los siguientes trabajos de investigación:

- Utilización de supresores de la secreción ácida en pacientes hospitalizados (84.7%) (*Noguerado et al., 2002*)
- Acid Suppressive Therapy Use on an Inpatient Internal Medicine Service (71%) (*Pham, Regal et al., 2006*)
- Prevalencia de prescripción-indicación de protectores gástricos en pacientes hospitalizados (64.8%) (*Hermida et al., 2007*)
- Uso inapropiado de antiseoretos en el medio hospitalario (72.2%) (*Taxonera Samso C, 2002*)

El total de médicos que se encontraban laborando en el Hospital de las Fuerzas Armadas HG-1 durante el mes de agosto del 2011, fue de 296, de los cuales:

- Médicos tratantes: 146
- Médicos generales: 21

- Médicos residentes: 92
- Médicos posgradistas: 37 (pasantes en la institución)

Con lo cual:

N: 296

Z_α: 1.96 (confianza del 95%)

p: 0.75 (*75% prevalencia de prescripción de FASG en pacientes hospitalizados*)

q: 1-p (0.25)

d: 0.05 (5% de margen de error)

$$n = \frac{296 * 1.96^2 * 0.75 * 0.25}{0.05^2 * (296-1) + 1.96^2 * 0.75 * 0.25}$$

$$n = \frac{213.2088}{1.4578}$$

$$n = \mathbf{146.25}$$

En total se encuestó a 150 médicos, escogidos aleatoriamente por parte de los investigadores en base a los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

7.11.2. Criterios de Inclusión

- Médicos asistenciales, médicos posgradistas y médicos tratantes que pertenezcan de planta al Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1 y que acepten participar en el estudio.

7.11.3. Criterios de Exclusión

- Médicos que pertenezcan a la Unidad de Cuidados Intensivos o a la Unidad de Quemados.
- Médicos que no pertenezcan al Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1
- Médicos que no acepten participar en el estudio

7.12. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

7.12.1. Instrumento de recolección de datos

Para dicho estudio, se realizó una encuesta que sigue la metodología CAP¹¹, autoaplicada por los médicos que se encontraban trabajando activamente durante el período asignado, tomando en cuenta los datos brindados por el departamento de Recursos Humanos de la institución (*Anexo 1*).

Previa a la recolección de los datos, para la validación de la encuesta se realizó una prueba piloto en el hospital participante, a un total de 15 médicos que incluían residentes asistenciales, residentes posgradistas y tratantes, determinando la aplicabilidad de la prueba. Además la encuesta fue

¹¹ CAP: conocimientos, actitudes y prácticas

validada también en otro servicio de salud con las mismas características al que se presenta en el estudio (*Anexo 2*).

La encuesta validada puede ser observada en el anexo. Se elaboro en base a guías/protocolos actualizados y aprobados sobre el uso de FSAG. Consta de variables demográficas y laborales del encuestado, con preguntas que valoran los criterios de prescripción (conocimiento, actitudes y prácticas) de dichos fármacos, a través del conocimiento de la farmacología, de las indicaciones adecuadas (intrahospitalariamente y posterior al alta) y de la resolución del caso problema; los motivos éticos e influyentes que justifiquen sus respuestas; y la práctica diaria de cada médico por medio de la preferencia de cierto medicamento (principio activo, dosis, vía de administración, frecuencia, tiempo de duración).

7.12.2. Método de recolección de datos

A los médicos entrevistados se les otorgó una carta de consentimiento informado, la misma que detallaba el propósito, objetivo y las aclaraciones de la investigación, de acuerdo a los principios bioéticos básicos (*Anexo 3*)

La recolección de datos la realizaron ambos investigadores mediante la entrega de la encuesta a cada uno de los participantes. El tiempo de resolución de la encuesta en promedio por persona fue de diez minutos. La duración de la recolección de datos fue en un lapso de cinco días laborales, en el horario de siete de la mañana a ocho de la noche.

7.12.3. Operacionalización de variables

Detallada en el anexo 4.

7.13. ANÁLISIS DE LOS DATOS

7.13.1. Análisis de la encuesta

Para la valoración de las encuestas, se elaboró una plantilla de respuestas con el apoyo del médico director de tesis, la misma que sirvió como herramienta para comparar la información obtenida (*Anexo 5*).

Además, para facilitar el entendimiento de la terminología presente en el estudio, se utilizaron las siguientes definiciones:

- **Protección Gástrica:** la prescripción de ciertos fármacos como profilaxis de lesiones inflamatorias o ulceraciones gastroduodenales, sin que se estime con exactitud el riesgo; y sus potenciales complicaciones, sin que se especifiquen los factores de riesgo.
- **Polimedicación:** se aceptó la definición propuesta por Nguyen et. al. 2006, que la define como el uso de más de un cierto número de medicamentos independientemente de la propiedad del fármaco utilizado. Además se excluyeron los fármacos mencionados en la encuesta (AINEs, clopidogrel, warfarina, corticoides)
- **Indicaciones Adecuadas:** Aquellas hechas con base racional y en apego a las recomendaciones establecidas por la FDA, o que tengan un fuerte sustento bibliográfico.

- **Indicaciones Inadecuadas:** Aquellas prescripciones que carecen de base racional y no se apegan las recomendaciones establecidas por la FDA.

7.13.2. Base de datos

Para crear la base de datos, según la cual se realizó el análisis de variables, se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences versión 18.0.0 con licencia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (© Copyright. IBM Corporation 2009, Somers, NY).

7.13.3. Análisis estadísticos

Las medidas de asociación utilizadas para el análisis de variables cualitativas fueron, la prueba de Chi cuadrado (χ^2), y en los casos que ameritaban, el Test Exacto de Fisher. Un valor de P igual o menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

CAPÍTULO IV

8. RESULTADOS

8.1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

En total se encuestó a 150 médicos que aceptaron participar en la investigación, que incluyeron hombres y mujeres, con un rango de edades entre 24 a 60 años. La mayoría de los encuestados fueron residentes asistenciales (41.3%). Tomando en cuenta la antigüedad en el servicio, definida como el tiempo que han laborado en cierta especialidad, se encontró que el 59.3% de todos los médicos llevaban menos de un año en el hospital. Se logró una muestra heterogénea con veintisiete servicios, que se los agrupó entre clínicos y quirúrgicos, obteniéndose una mayor cantidad de los primeros (56.7% vs 43.4%) (Tabla 25).

Para el análisis estadístico, la variable edad, se agrupó por rangos etarios según se detalla a continuación:

- Grupo 1 (**G1**), de 24 a 35 años: 73.3% (FA: 110)
- Grupo 2 (**G2**), de 36 a 50 años: 14% (FA: 21)
- Grupo 3 (**G3**), de 51 a 60 años: 12.7% (FA: 19)

Tabla 25. Aspectos demográficos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

Nº Médicos	% Total
------------	---------

N° de médicos encuestados	150	
Edad media en años	33.7 (24-60)	
Sexo		
Masculino	77	51.3%
Femenino	73	48.7%
Cargo		
Asistencial	62	41.3%
Posgradista	43	28.7%
Tratante	45	30%
Antigüedad en años		
< 1 año	89	59.3%
1 a 4 años	32	21.3%
5 a 9 años	3	2%
> 10 años	26	17.3%
Servicio		
Clínico	85	56.7%
Quirúrgico	65	43.4%

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Del total de servicios clínicos, los más representativos fueron emergencia y pediatría con 8.7% de médicos cada uno. Mientras que traumatología y cirugía general, pertenecientes a servicios quirúrgicos, contaron con una mayor población, de 9.3% y 8.7% respectivamente (Tabla 26).

Tabla 26. Lista de servicios clínicos y quirúrgicos participantes. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

SERVICIOS CLÍNICOS			SERVICIOS QUIRÚRGICOS		
	N° Médicos	%		N° Médicos	%
Emergencia	13	8,7%	Traumatología	14	9,3%

Pediatría ^a	13	8,7%	C. General	13	8,7%
Cardiología	9	6%	Ginecología	12	8%
Medicina Interna	9	6%	Anestesiología	8	5,3%
Endocrinología	8	5,3%	C. Cardiorácica	3	2%
Gastroenterología	6	4%	C. Vascular	3	2%
Nefrología	6	4%	Neurocirugía	3	2%
Reumatología	6	4%	ORL ^b	3	2%
Neurología	3	2%	Urología	3	2%
Oncología	3	2%	C. Maxilofacial	1	0,7%
Psiquiatría	3	2%	C. Pediátrica	1	0,7%
Hematología	2	1,3%	C. Plástica	1	0,7%
Neumología	2	1,3%			
Dermatología	1	0,7%			
Terapia del dolor	1	0,7%			
TOTAL	85	56,7%	TOTAL	65	43,3%

a. Se integran los servicios de neonatología, neuropediatría y pediatría.

b. ORL. Otorrinolaringología

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tras comparar entre el cargo del médico y la antigüedad en el servicio, se observó que el 95.2% de médicos asistenciales y el 65.1% de médicos posgradistas se encontraban menos de un año trabajando en el servicio. En tanto que la mayoría de médicos tratantes sobrepasaban los 10 años en sus servicios (57.8%).

8.2. GRUPOS DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA DE PREFERENCIA

Con respecto a este tema, el 83.2% (FA: 124) de médicos eligió inhibidores de la bomba de protones (IBPs), mientras que los antagonistas de los receptores H2 (Anti-H2) fueron elegidos solo por el 16.8% (FA: 25). Una persona no especificó qué tipo de fármaco supresor de la acidez gástrica usaría y ninguno eligió antiácidos o citoprotectores (*Tabla 27*).

Según la antigüedad de los médicos en los servicios, la mayoría prefieren prescribir IBPs para “protección gástrica” en pacientes hospitalizados, encontrándose una significancia estadística ($p=0.031$). Para las otras variables analizadas no existió concordancia estadística, obteniéndose valores de $p>0.05$.

Tabla 27. Preferencia por FSAG para “protección gástrica” en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	IBPs		Anti-H2	
	N° Médicos	%	N° Médicos	%
	124	83.2	25	16.8
Grupo etario				
G1	93	85.3	16	14.7
G2	15	71.4	6	28.6
G3	16	84.2	3	15.8
Sexo				
Masculino	64	83.1	13	16.9
Femenino	60	83.3	12	16.7

Cargo				
Asistencial	57	91.9	5	8.1
Posgradista	33	78.6	9	21.4
Tratante	34	75.6	11	24.4
Antigüedad *				
< 1 año	79	89.8	9	10.2
1 – 4 años	22	68.8	10	31.3
5 – 9 años	3	100	-	-
> 10 años	20	76.9	6	23.1
Servicio				
Clínico	67	79.8	17	20.2
Quirúrgico	57	87.7	8	12.3

* Valor $p < 0.05$ para IBPs

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Además, se investigó la preferencia de prescripción de FSAG, correlacionando el cargo de los médicos con la antigüedad en sus servicios, sin encontrar una relación estadística (asistenciales [$p=0.099$], posgradistas [$p=0.567$], tratantes [$p=0.456$]), por lo que se acepta la hipótesis nula.

8.3. MEDICAMENTO UTILIZADO SEGÚN EL GRUPO DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

Del total de médicos que prefieren usar IBPs para la “protección gástrica” intrahospitalariamente, el 96% señaló Omeprazol. Mientras que del grupo Anti-H₂, el 80% indicó Ranitidina. En ambos casos hubo médicos que señalaron medicamentos que no pertenecían al grupo de fármacos de la acidez gástrica elegido (Tablas 28 y 29).

Tabla 28. Fármaco inhibidor de la bomba de protones de preferencia. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Nº Médicos	% Total
Omeprazol	119	96%
Lansoprazol	1	0.8%
Esomeprazol	1	0.8%
Pantoprazol	0	0%
Rabeprazol	0	0%
Otros ^a	2	1,6%
No especifica ^b	1	0,8%

a. *Ranitidina. A pesar de haber seleccionado IBP, especifica este fármaco.*

b. *Solo seleccionó el grupo, sin especificar el fármaco.*

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 29. Fármaco antagonista del receptor H2 de preferencia. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Nº Médicos	% Total
Ranitidina	20	80%
Cimetidina	0	0.0%
Famotidina	0	0.0%
Otros ^a	3	12%
No especifica ^b	2	8%

a. *Omeprazol. A pesar de haber seleccionado Anti-H2, especifica este fármaco.*

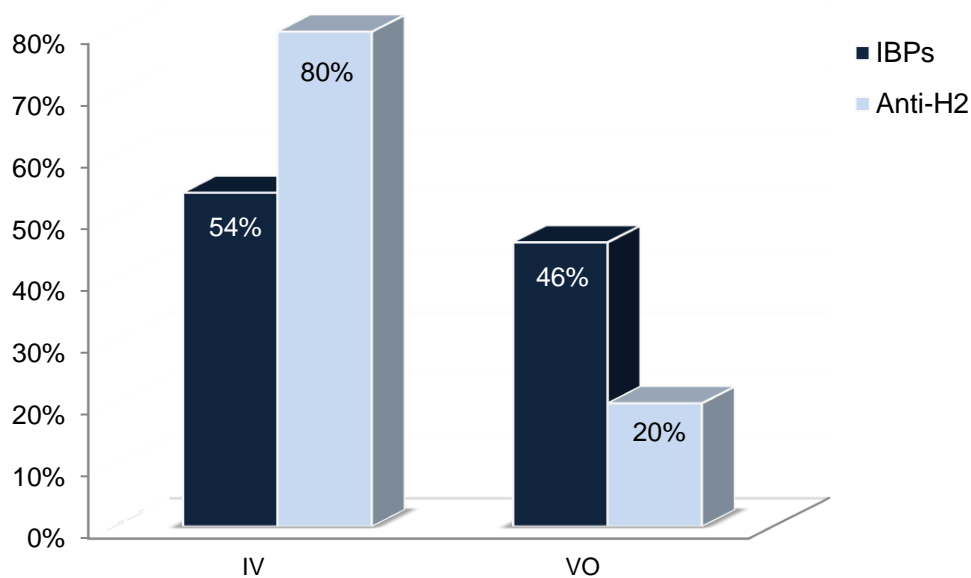
b. *Solo seleccionó el grupo, sin especificar el fármaco.*

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

8.4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA PARA "PROTECCIÓN GÁSTRICA"

En pacientes sin restricción de ingesta, la vía de administración preferentemente elegida tanto para IBPs como para Anti-H2, fue la intravenosa, que correspondió a 58.4% (FA: 87), en tanto que la vía oral al 41.6% (FA: 62), presentando significancia estadística ($p=0.016$). Una persona no especificó la vía de administración a usar (Gráfico 7).

Gráfico 7. Vía de administración de FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

8.5. DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA PARA “PROTECCIÓN GÁSTRICA”

Para los Anti-H2 la dosis más frecuentemente utilizada por los médicos fue de 50 mg (52%) (Tabla 30). Un total de cuatro participantes eran pediatras, y por lo tanto contestaron con dosis ajustadas para niños. Además, seis médicos acreditaron a este grupo de fármacos, dosis que corresponden según la literatura para IBPs.

Tabla 30. Dosificación de Anti-H2 en miligramos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Nº Médicos	% Total
Dosis pediátricas ^a	4	16 %
50 mg	13	52 %
150 mg	2	8 %
20 mg ^b	4	16 %
40 mg ^b	2	8%

a. 1 – 2 mg/kg de peso

b. Dosis correspondientes a Inhibidores de la bomba de protones

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

En el caso de los IBPs la dosis habitualmente utilizada por los médicos fue de 40 mg (56.6%) (Tabla 31). Un total de tres participantes eran pediatras, y por lo tanto contestaron con dosis ajustadas para niños. Además, tres médicos acreditaron a este grupo de fármacos, dosis que correspondientes

para Anti-H2, como lo señala la literatura. Una persona respondió con dosis no perteneciente a estos fármacos.

Del total de médicos encuestados, tres de ellos no especificaron la dosis del FSAG a utilizar.

Tabla 31. Dosificación de IBP's en miligramos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	N° Médicos	% Total
Dosis pediátricas ^a	1	0,8%
10 mg	2	1,6%
20 mg	45	36,9%
30 mg	1	0,8%
40 mg	69	56,6%
50 mg ^b	3	2,5%
400 mg ^c	1	0,8%

a. 1 mg/kg de peso

b. Dosis correspondiente a antagonistas del receptor H2

c. No se cuenta con registro bibliográfico para esta dosis con este grupo de fármacos

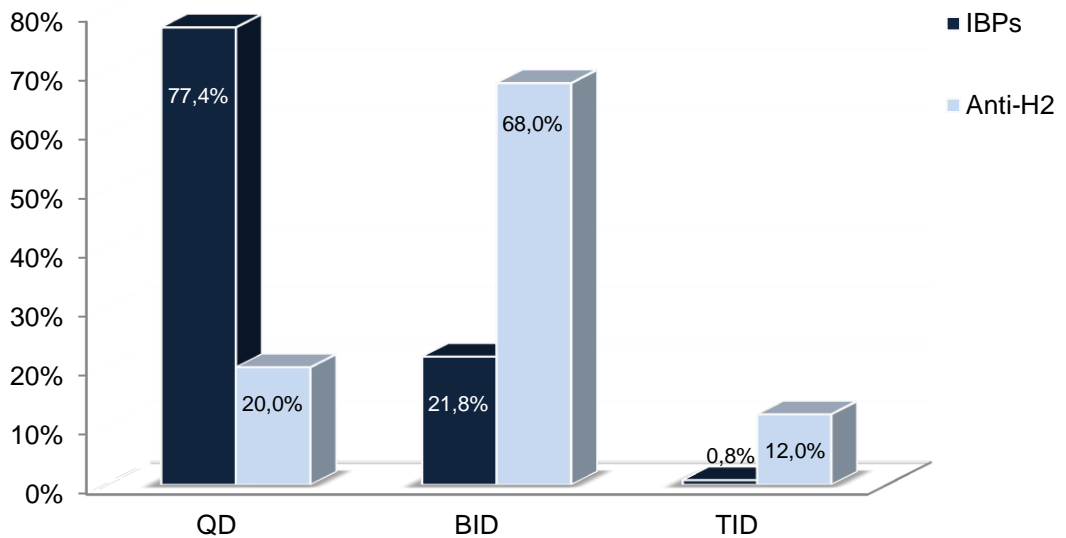
Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

8.6. FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA PARA “PROTECCIÓN GÁSTRICA”

Como se detalla en el gráfico 8, existió una predilección por la administración de IBPs una vez al día (77.4%), mientras que para Anti-H2 los médicos

prefirieron la administración dos veces al día (68%), existiendo una significancia estadística ($p=0.000$). Una persona no especificó la frecuencia de administración.

Gráfico 8. Frecuencia de administración de FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

En la siguiente tabla se resumen las características de la administración de los FSAG en pacientes hospitalizados.

Tabla 32. Características de la administración de FSAG en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Dosis	Vía	Frecuencia	N° Médicos	% Total
IBPs					
Omeprazol	40 mg	IV	QD	47	31.3
			BID	5	3.3
		VO	QD	16	10.7
	20 mg	IV	QD	3	2.0
			BID	4	2.7
		VO	QD	25	16.7
	10 mg	IV	BID	1	0.7
			VO	QD	1
	1 mg/kg	IV	BID	1	0.7
	400 mg ^a	IV	QD	1	0.7
50 mg ^b	IV	TID	1	0.7	
Esomeprazol	40 mg	IV	BID	1	0.7
Lansoprazol	30 mg	VO	QD	1	0.7
Anti-H2					
Ranitidina	150 mg	VO	BID	2	1.3
			QD	2	1.3
	50 mg	IV	BID	11	7.3
			TID	2	1.3
			BID	1	0.7
	2 mg/kg	IV	QD	1	0.7
	1 mg/kg	IV	BID	1	0.7
			TID	1	0.7
40 mg ^c	IV	QD	1	0.7	

a. No se cuenta con registro bibliográfico para esta dosis con este grupo de fármaco.

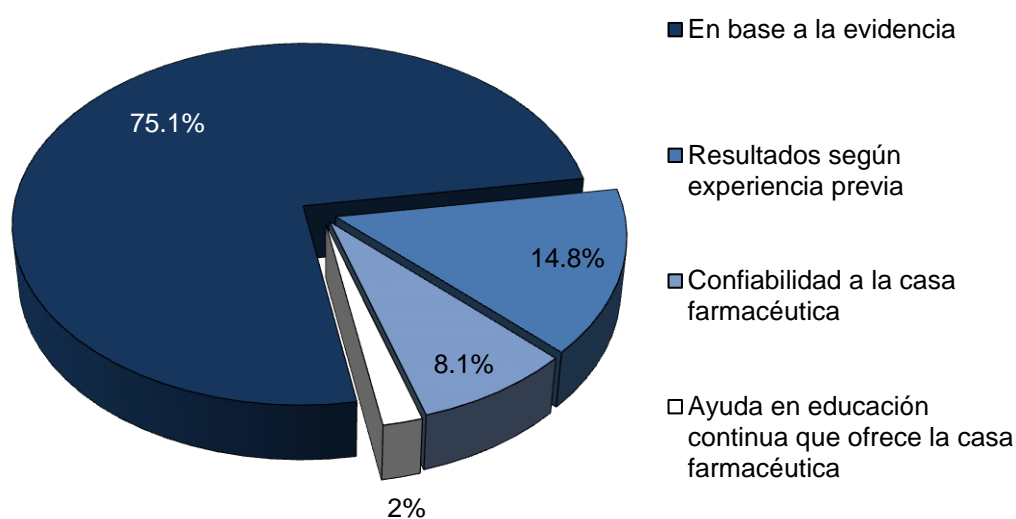
b. Dosis correspondiente a antagonistas del receptor H2

c. Dosis correspondiente a inhibidores de la bomba de protones

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

8.7. JUSTIFICACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA PARA “PROTECCIÓN GÁSTRICA”

Gráfico 9. Justificación de la prescripción de FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Se encontró que los motivos éticos que justificaron el uso de FSAG para la “protección gástrica” en pacientes hospitalizados son independientes de la edad, sexo, cargo, antigüedad en el servicio y de la especialidad en la que laboran, debido a la obtención de valores de $p > 0.05$.

En relación con el grupo de FSAG elegidos por los médicos, no se encontró una significancia estadística ($p = 0.072$) (Tabla 33).

Tabla 33. Justificación de la prescripción según FSAG elegidos para “protección gástrica” en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	IBPs	Anti-H2
Base a la evidencia	92 74.2%	20 80%
Experiencia previa	20 16.1%	2 8%
Confiabilidad a la casa farmacéutica	11 8.9%	1 4%
Educación continua ^a	1 0.8%	2 8%

a. Ayuda en educación continua brindada por parte de las casas farmacéuticas

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

8.8. ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

Se observó que dentro de las indicaciones adecuadas para prescribir fármacos supresores de la acidez gástrica según las guías clínicas disponibles, 129 médicos encuestados respondieron Úlcera péptica activa (86.0%), siendo esta la indicación más conocida. Mientras que Dispepsia sin úlcera representó la indicación menos conocida, ya que solo respondieron 64 médicos (42.7%) (Tabla 34).

Tabla 34. Indicaciones adecuadas de FSAG según las respuestas de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	N° Médicos	% Total ^a
Dispepsia sin úlcera	64	42,7%
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	120	80,0%
Úlcera Péptica Activa	129	86,0%
Profilaxis para úlcera de stress en pacientes con riesgo elevado	125	83,3%
Gastropatía inducida por AINEs	126	84,0%
Hemorragia Digestiva Alta	126	84,0%
Infección por H. pylori	105	70,0%
Gastritis o Esofagitis erosiva	128	85,3%
Síndrome de Zollinger-Ellison	103	68,7%

a. El porcentaje esta dado por la relación independiente de cada indicación para el total de la muestra.

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Por el contrario, de las indicaciones inadecuadas, para la prescripción fármacos supresores de la acidez gástrica, definidas como aquellas que no tienen sustento en base a la literatura, un total de 102 médicos encuestados consideraron Profilaxis por polimedición intrahospitalaria (68%). Mientras que Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel y Sangrado digestivo bajo en hora buena fueron elegidas por tan solo 42 (28%) y 44 (29.3%) médicos, respectivamente (Tabla 35).

Tabla 35. Indicaciones inadecuadas de FSAG según las respuestas de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	N° Médicos	% Total ^a
Profilaxis por corticoterapia	76	50,7%

Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel	42	28,0%
Profilaxis por polimedicación intrahospitalaria	102	68,0%
Protección gástrica no relacionada con úlcera de stress	57	38,0%
Protección gástrica no relacionada a patología gastrointestinal	54	36,0%
Sangrado Digestivo Bajo	44	29,3%

a. El porcentaje esta dado por la relación independiente de cada indicación para el total de la muestra.

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Como se detalla en las tablas 36 y 37, se observa que en general las indicaciones son prescritas adecuadamente por los médicos mayores a 36 años. Por otro lado, las indicaciones inadecuadas son mejor conocidas por los médicos más jóvenes (<36 años). Se analizó si existió una relación estadística entre la edad y la adecuación de la prescripción, encontrándose que los médicos jóvenes prescriben mejor en la protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés (P=0.046).

Tabla 36. Indicaciones adecuadas de FSAG según grupos etarios de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	24 – 35 años	36 – 50 años	50 – 60 años	Total
Dispepsia sin úlcera	51 50.5%	7 58.3%	6 50.0%	64
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	89 88.1%	16 100%	15 93.8%	120

Úlcera Péptica Activa	95 94.1%	17 100%	17 100%	129
Profilaxis para úlcera de stress en pacientes con riesgo elevado	96 92.3%	15 100%	14 87.5%	125
Gastropatía inducida por AINEs	97 93.3%	14 100 %	15 100%	126
Hemorragia Digestiva Alta	99 93.4%	12 80.0%	15 92.0%	126
Infección por H. pylori	86 84.3%	8 66.7%	11 84.6%	105
Gastritis o Esofagitis erosiva	98 96.1%	15 93.8%	15 100%	128
Síndrome de Zollinger-Ellison	83 83.0%	9 81.8%	11 84.6%	103

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 37. Indicaciones inadecuadas de FSAG según grupos etarios de los médicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	24 – 35 años	36 – 50 años	50 – 60 años	Total
Profilaxis por corticoterapia	56 56.0%	10 76.9%	10 76.9%	76
Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel	36 37.1%	1 12.5%	5 38.5%	42
Profilaxis por polimedición intrahospitalaria	79 79%	11 78.6%	12 85.7%	102
Protección gástrica no relacionada	40	8	9	57

con úlcera de estrés*	41.2%	61.5%	75%	
Protección gástrica no asociada a patología GI	40	7	7	54
	40.8%	46.7 %	58.3%	
Sangrado Digestivo Bajo	34	5	5	44
	35.8%	38.5%	35.7%	

* Valor $p < 0.05$

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Siendo nueve el total de indicaciones adecuadas para la prescripción de FSAG, se observó que seis de estas son correctamente prescritas más por hombres que por mujeres, mientras que las tres restantes son prescritas mejor por mujeres. De igual manera, siendo seis el total de indicaciones inadecuadas para la prescripción de FSAG, se observó que cinco de estas son incorrectamente prescritas más por hombres que por mujeres (tablas 38 y 39).

En relación entre el sexo y la adecuación para la prescripción de FSAG, se observó que solo la indicación de úlcera péptica activa, mayormente prescrita adecuada por hombres que por mujeres, fue significativamente estadística ($p=0,028$).

Tabla 38. Indicaciones adecuadas de FSAG según el sexo del médico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Masculino	Femenino	Total
--	-----------	----------	-------

Dispepsia sin úlcera	29 48.3%	35 53.8%	64
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	59 90.8%	61 89.7%	120
Úlcera Péptica Activa*	66 100%	63 91.3%	129
Profilaxis para úlcera de stress en pacientes con riesgo elevado	62 92.5%	63 92.6%	125
Gastropatía inducida por AINEs	65 97.0%	61 92.4%	126
Hemorragia Digestiva Alta	61 91.0%	65 92.9%	126
Infección por H. pylori	52 86.7%	53 79.1%	105
Gastritis o Esofagitis erosiva	64 97.0%	64 95.5%	128
Síndrome de Zollinger-Ellison	54 88.5%	49 77.8%	103

* Valor $p < 0.05$ para sexo masculino

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 39. Indicaciones inadecuadas de FSAG según el sexo del médico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Masculino	Femenino	Total
Profilaxis por corticoterapia	40 66.7%	36 54.5%	76
Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel	16 29.1%	26 41.3%	42
Profilaxis por polimedicación intrahospitalaria	53 81.5%	49 77.8%	102
Protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés	29 50.0%	28 43.8%	57
Protección gástrica no asociada a patología GI	29 49.2%	25 37.9%	54
Sangrado Digestivo Bajo	23 39%	21 33.3%	44

Según el cargo que desempeñan los médicos en el hospital, se observó que existe una relación con la prescripción de fármacos supresores de la acidez gástrica para tratamiento de infección por *Helicobacter pylori* ($p=0.039$) (Tabla 40).

Para indicaciones inadecuadas se observó que la relación es independiente del cargo ($p>0.05$), recalando en que los residentes asistenciales prescribieron incorrectamente en general (Tabla 41).

Tabla 40. Indicaciones adecuadas de FSAG según el cargo del médico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Asistencial	Posgradista	Tratante	Total
Dispepsia sin úlcera	32	17	15	64
	56.1%	44.7%	50.0%	
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	49	36	35	120
	87.5%	87.8%	97.2%	
Úlcera Péptica Activa	52	39	38	129
	91.2%	97.5%	100%	
Profilaxis para úlcera de stress en pacientes con riesgo elevado	54	38	33	125
	93.1%	92.7%	91.7%	
Gastropatía inducida por AINEs	52	40	34	126
	89.7%	97.6%	100%	
Hemorragia Digestiva Alta	54	41	31	126

	90.0%	97.6%	88.6%	
Infección por <i>H. pylori</i> *	48	37	20	105
	82.8%	92.5%	69.0%	
Gastritis o Esofagitis erosiva	53	40	35	128
	94.6%	97.6%	97.2%	
Síndrome de Zollinger-Ellison	49	30	24	103
	87.5%	76.9%	82.8%	

* Valor $p < 0.05$

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

**Tabla 41. Indicaciones inadecuadas de FSAG según el cargo del médico.
Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011**

	Asistencial	Posgradista	Tratante	Total
Profilaxis por corticoterapia	30	22	24	76
	52.6%	57.9%	77.4%	
Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel	19	15	8	42
	35.2%	39.5%	30.8%	
Profilaxis por polimedicación intrahospitalaria	45	31	26	102
	81.8%	77.5%	78.8%	
Protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés	24	14	19	57
	44.4%	36.8%	63.3%	
Protección gástrica no asociada a patología GI	26	14	14	54
	47.3%	35.9%	45.2%	
Sangrado Digestivo Bajo	23	10	11	44
	41.8%	27.8%	35.5%	

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Las tablas 42 y 43, muestran que no existe relación estadística entre la prescripción inadecuada y adecuada de FSAG en pacientes hospitalizados, según la antigüedad del médico en su servicio. Acorde a esta relación, existe una tendencia del 50% de los médicos en prescribir o no FSAG para protección gástrica no relacionada a patología gastrointestinal independientemente de la antigüedad.

Tabla 42. Indicaciones adecuadas de FSAG según antigüedad del médico en el servicio. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	< 1 año	1 – 4 años	5 - 9 años	> 10 años	Total
Dispepsia sin úlcera	40 49.4%	14 56.0%	1 100%	9 50.0%	64
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	72 87.8%	25 92.6%	2 100%	21 95.5%	120
Úlcera Péptica Activa	79 95.2%	24 92.3%	2 100%	24 100%	129
Profilaxis para úlcera de estrés en pacientes con riesgo elevado	78 92.9%	26 92.9%	2 100%	19 90.5%	125
Gastropatía inducida por AINEs	76 91.6%	28 100%	2 100%	20 100%	126
Hemorragia Digestiva Alta	79 91.9%	27 96.4%	1 50.0%	19 90.5%	126
Infección por H. pylori	73 86.9%	18 75.0%	- -	14 77.8%	105

Gastritis o Esofagitis erosiva	78 96.3%	28 96.6%	1 100%	21 95.5%	128
Síndrome de Zollinger-Ellison	67 82.7%	21 84.0%	1 100%	14 82.4%	103

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 43. Indicaciones inadecuadas de FSAG según antigüedad del médico en el servicio. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	< 1 año	1 – 4 años	5 - 9 años	> 10 años	Total
Profilaxis por corticoterapia	42 51.9%	20 76.9%	1 100%	13 72.2%	76
Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel	27 34.2%	11 47.8%	- -	4 25%	42
Profilaxis por polimedicación intrahospitalaria	64 80.0%	19 73.1%	2 100%	17 85.0%	102
Protección gástrica no relacionada con úlceras de estrés	32 40.0%	14 58.3%	1 100%	10 58.8%	57
Protección gástrica no asociada a patología GI	32 39.5%	12 50.0%	1 50.0%	9 50.0%	54
Sangrado Digestivo Bajo	26 33.3%	11 45.8%	- -	7 36.8%	44

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Como se observa en las tablas 44 y 45, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre médicos de servicios clínicos o quirúrgicos al momento de prescribir o no, FSAG en pacientes hospitalizados ($p>0.05$).

Tabla 44. Indicaciones adecuadas de FSAG según servicios clínicos o quirúrgicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Clínicos	Quirúrgicos	Total
Dispepsia sin úlcera	34 48.6%	30 54.5%	64
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	66 88.0%	54 93.1%	120
Úlcera Péptica Activa	74 94.9%	55 96.5%	129
Profilaxis para úlcera de stress en pacientes con riesgo elevado	69 90.8%	56 94.9%	125
Gastropatía inducida por AINEs	72 94.7%	54 94.7%	126
Hemorragia Digestiva Alta	73 94.8%	53 88.3%	126
Infección por H. pylori	62 86.1%	43 78.2%	105
Gastritis o Esofagitis erosiva	73 96.1%	55 96.5%	128
Síndrome de Zollinger-Ellison	58 81.7%	45 84.9%	103

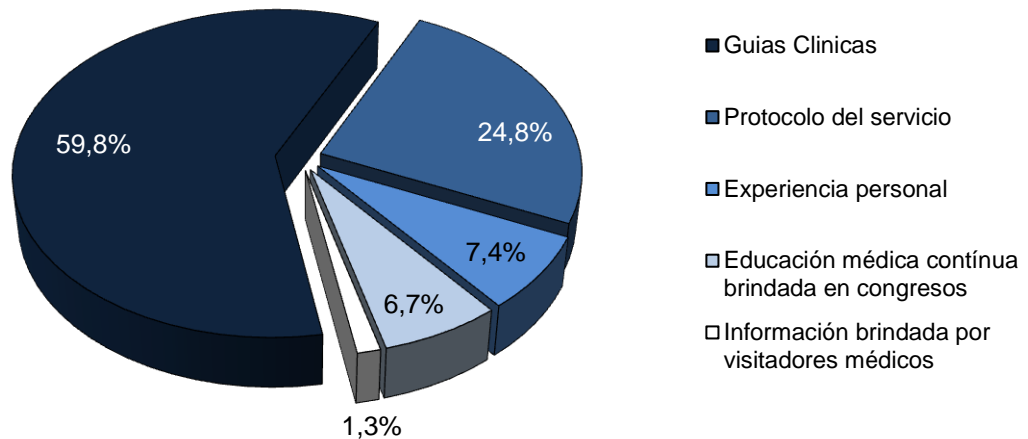
Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 45. Indicaciones inadecuadas de FSAG según servicios clínicos o quirúrgicos. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Clínicos	Quirúrgicos	Total
Profilaxis por corticoterapia	46 63.0%	30 56.6%	76
Profilaxis relacionada al uso de clopidogrel	23 32.9%	19 39.6%	42
Profilaxis por polimedicación intrahospitalaria	53 73.6%	49 87.5%	102
Protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés	30 43.5%	27 50.9%	57
Protección gástrica no asociada a patología GI	27 38.0%	27 50.0%	54
Sangrado Digestivo Bajo	26 37.1%	18 34.6%	44

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Gráfico 10. Respaldo de las indicaciones para tratamiento con FSAG para "protección gástrica" en pacientes hospitalizados. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

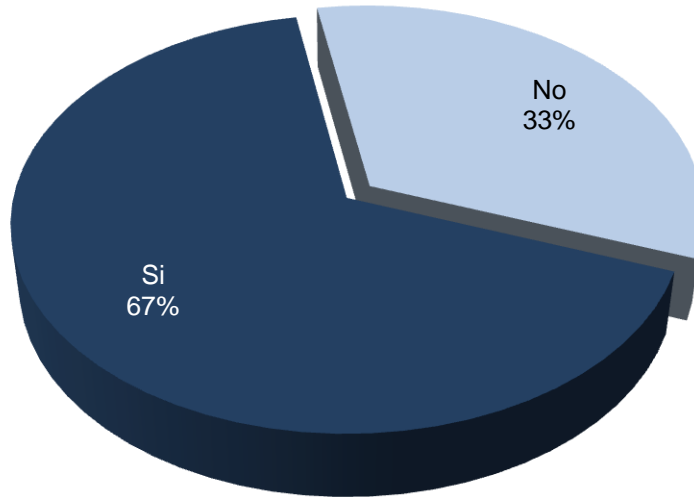


Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Al relacionar la adecuación de la prescripción con las opciones propuestas para el respaldo, se observó que existe una relación significativamente estadística entre las indicaciones adecuadas para dispepsia sin úlcera ($p=.019$), ERGE ($p=.000$) e infección por *H. pylori* ($p=.017$). Del mismo modo, relacionando las indicaciones inadecuadas se observó que existe una significancia estadística para protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés ($p=.025$) y protección gástrica no asociada a patología GI ($p=.037$) (Anexo 6).

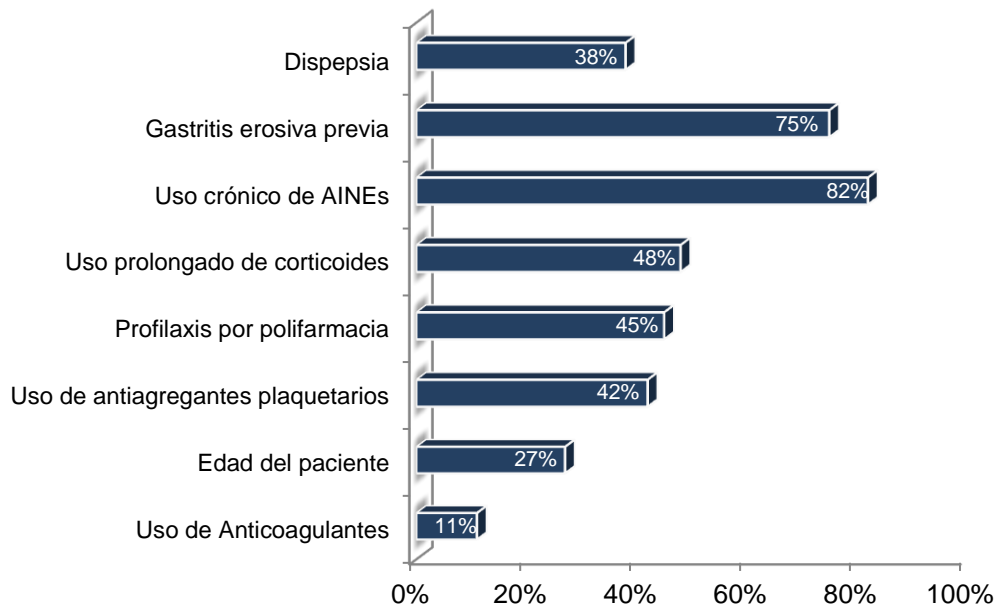
8.9. MANTENCIÓN DE LA TERAPIA SUPRESORA ÁCIDA TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

Gráfico 11. Mantenimiento de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Gráfico 12. Motivos para mantener terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Los motivos para mantener la terapia de supresión ácida en pacientes tras el alta hospitalaria según los aspectos demográficos, no mostraron relaciones estadísticas. Cabe recalcar que dos médicos de servicios quirúrgicos (un residente asistencial y un tratante, ambos de sexo masculino) señalaron como motivo para continuar la terapia, el estrés posquirúrgico (Tablas 46 y 47).

Tabla 46. Porcentaje de médicos que respondieron motivos adecuados para mantener terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Uso crónico de AINEs	Dispepsia	Diagnóstico previo de gastritis erosiva
Edad			
24 – 35 años	85.3%	42.6%	76.5%
36 – 50 años	66.7%	22.2%	66.7%
51 – 60 años	85.7%	35.7%	78.6%
Sexo			
Masculino	80.8%	34.6%	67.3%
Femenino	83.7%	41.7%	83.3%
Cargo			
Asistencial	85.0%	42.5%	77.5%
Posgradista	84.0%	44.0%	76.0%
Tratante	77.1%	28.6%	71.3%
Antigüedad			
<1 año	82.1%	41.1%	78.6%
1 - 4 años	78.9%	36.8%	63.2%
5 – 9 años	100%	66.7%	66.7%
>10 años	81.8%	27.3%	77.3%

Servicio			
Clínico	76.9%	32.7%	80.8%
Quirúrgico	87.5%	43.8%	68.8%

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 47. Porcentaje de médicos que respondieron motivos inadecuados para mantener terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

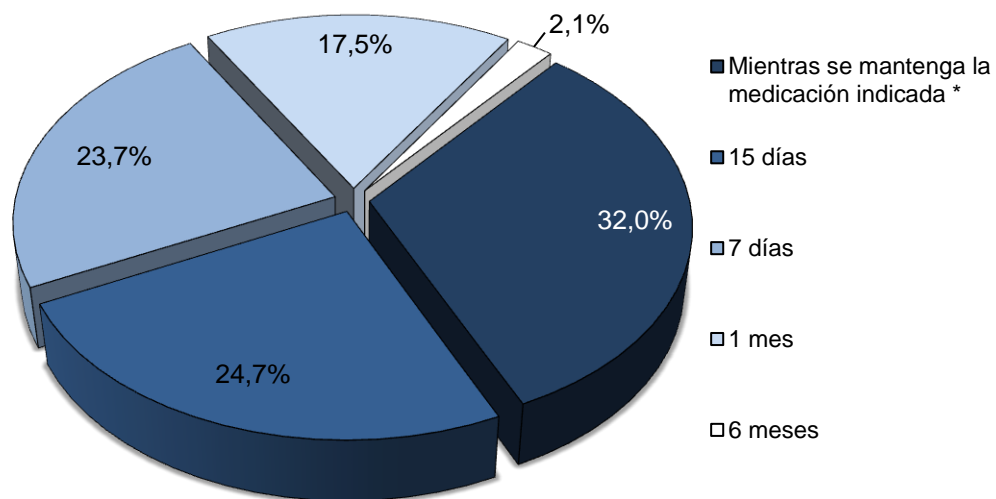
	Corticoides ^a	Antiagregantes plaquetarios ^b	Anticoagulante ^c	Profilaxis por polifarmacia ^d	Edad del paciente
Edad					
24-35 años	48.5%	45.6%	13.2%	48.5%	27.9%
36-50 años	38.9%	33.3%	5.6%	38.9%	22.2%
51-60 años	57.1%	35.7%	7.1%	35.7%	28.6%
Sexo					
Masculino	48.1%	38.5%	11.5%	38.5%	34.6%
Femenino	47.9%	45.8%	10.4%	52.1%	18.8%
Cargo					
Asistencial	47.5%	47.5%	15.0%	45.0%	25.0%
Posgradista	40.0%	44.0%	8.0%	56.0%	32.0%
Tratante	54.3%	34.3%	8.6%	37.1%	25.7%
Antigüedad					
<1 año	44.6%	44.6%	10.7%	50.0%	21.4%
1 - 4 años	52.6%	36.8%	15.8%	42.1%	42.1%
5 - 9 años	33.3%	66.7%	33.3%	-	33.3%
>10 años	54.5%	36.4%	4.5%	40.9%	27.3%

Servicio					
Clínico	55.8%	42.3%	9.6%	38.5%	25.0%
Quirúrgico	39.6%	41.7%	12.5%	52.1%	29.2%

a. Uso prolongado de corticoides
 b. Uso de antiagregantes plaquetarios (ASA)
 c. Uso de anticoagulantes (warfarina)
 d. Polifarmacia que no incluya los fármacos mencionados

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Gráfico 13. Tiempo de la mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



*Medicación indicada: AINEs, ASA, warfarina, corticoides

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

De las indicaciones propuestas para la mantención de FSAG tras el alta hospitalaria (adecuadas o inadecuadas), solo se observó que existe una significancia estadística entre el tiempo de la terapia con el uso de anticoagulantes ($p=0.010$) (Tabla 48).

Tabla 48. Tiempo según cada indicación propuesta para mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	7 días	15 días	1 mes	6 meses	Medicación ^a
Uso crónico de AINEs	22 27.5%	17 21.3%	14 17.5%	2 2.5%	25 31.3%
Gastritis erosiva previa	15 20.8%	19 26.4%	14 19.4%	1 1.4%	23 31.9%
Dispepsia	10 27.0%	9 24.3%	7 18.9%	1 2.7%	10 27.0%
Uso prolongado de corticoides	6 13.0%	15 32.6%	10 21.7%	1 2.2%	14 30.4%
Profilaxis por polifarmacia	10 22.7%	8 18.2%	10 22.7%	-	16 36.4%
Uso de antiagregantes plaquetarios	9 22.0%	8 19.5%	11 26.8%	1 2.4%	12 29.3%
Edad del paciente	10 38.5%	4 15.4%	6 23.1%	1 3.8%	5 19.2%
Uso de anticoagulantes*	30 27.3%	1 9.1%	6 54.5%	-	1 9.1%

a. *Mientras se mantenga la medicación indicada: AINEs, asa, Warfarina, Corticoides*

* *Valor p < 0.05*

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Comparando el tiempo de la mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria frente a los grupos etarios de los médicos existió una relación

estadística ($p=.032$). Al igual que la antigüedad del médico en el servicio ($p=.011$). El sexo, el cargo y el servicio no tuvieron relevancia (Tabla 49).

Tabla 49. Tiempo de la mantención de la terapia con FSAG tras el alta hospitalaria. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	7 días	15 días	1 mes	6 meses	Medicación ^a
Edad*					
24 – 35 años	26.9%	28.4%	13.4%	-	31.3%
36 – 50 años	25.0%	12.5%	18.8%	12.5%	31.3%
51 – 60 años	7.1%	21.4%	35.7%	-	35.7%
Sexo					
Masculino	23.5%	19.6%	23.5%	2.0%	31.4%
Femenino	23.9%	30.4%	10.9%	2.2%	32.6%
Cargo					
Asistencial	30.0%	22.5%	17.5%	-	30.0%
Posgradista	24.0%	32.0%	8.0%	-	36.0%
Tratante	15.6%	21.9%	25.0%	6.3%	31.3%
Antigüedad*					
<1 año	26.8%	26.8%	14.3%	-	32.1%
1 - 4 años	22.2%	33.3%	11.1%	-	33.3%
5 – 9 años	-	-	-	33.3%	66.7%
>10 años	20.0%	15.0%	35.0%	5.0%	25.0%
Servicio					
Clínico	18.4%	32.7%	12.2%	2.0%	34.7%
Quirúrgico	29.2%	16.7%	22.9%	2.1%	29.2%

a. Mientras se mantenga la medicación indicada: AINEs, asa, Warfarina, Corticoides

* Valor $p < 0.05$

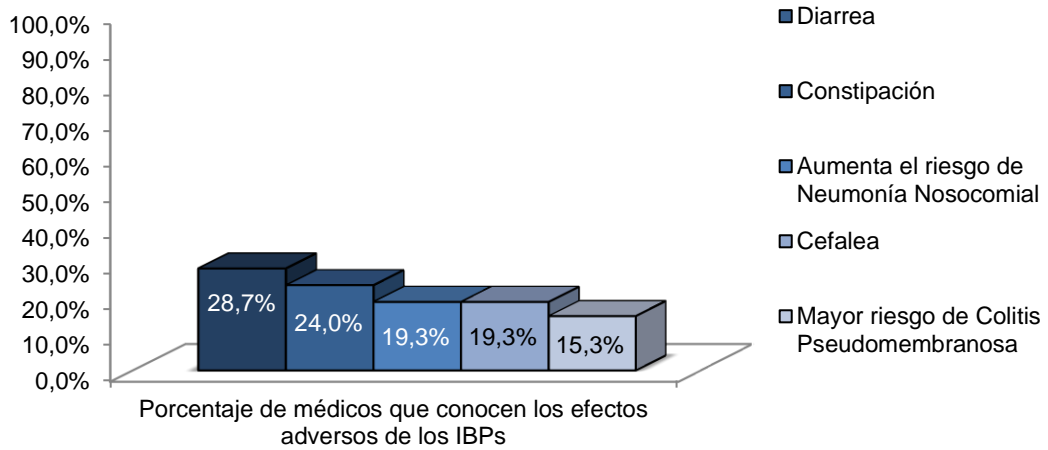
Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

7.11 CONOCIMIENTOS FARMACOLOGICOS

7.10.2. Efectos adversos de los fármacos supresores de la acidez gástrica

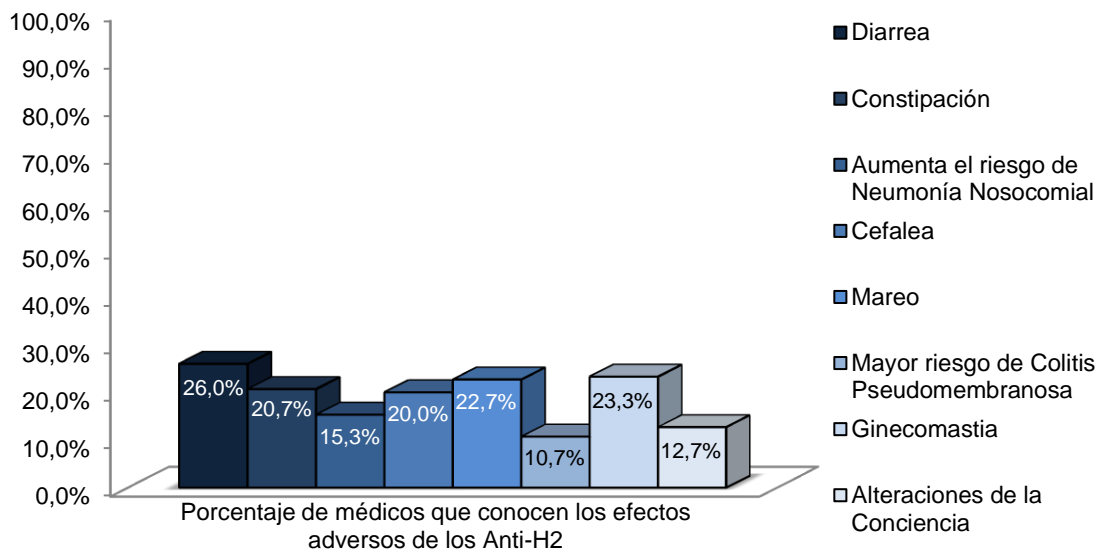
Tras la investigación del conocimiento farmacológico de los efectos adversos de los FSAG, se puede denotar que menos del 30% de los médicos encuestados pudieron contestar adecuadamente a las opciones correctas (Gráficos 14 y 15).

Gráfico 14. Conocimiento de los efectos adversos de los IBPs. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Gráfico 15. Conocimiento de los efectos adversos de los Anti-H2. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

En la tabla 50 se asocian los efectos adversos de los IBPs versus los aspectos demográficos de la investigación. Se observó que solo existió

relación estadística entre servicio Clínico/Quirúrgico con Constipación (p=0.037).

Tabla 50. Conocimiento de los efectos adversos de IBPs. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Diarrea	Constipación	NAH ^a	Cefalea	Colitis ^b
Edad					
24 – 35 años	30.0%	23.6%	18.2%	21.8%	17.3%
36 – 50 años	23.8%	9.5%	23.8%	4.8%	14.3%
51 – 60 años	26.3%	42.1%	21.1%	21.1%	5.3%
Sexo					
Masculino	22.1%	23.4%	24.7%	16.9%	13.0%
Femenino	35.6%	24.7%	13.7%	21.9%	17.8%
Cargo					
Asistencial	33.9%	21.0%	12.9%	21.0%	17.7%
Posgradista	23.3%	25.6%	25.6%	20.9%	18.6%
Tratante	26.7%	26.7%	22.2%	15.6%	8.9%
Antigüedad					
<1 año	25.8%	22.5%	18.0%	18.0%	16.9%
1 - 4 años	37.5%	28.1%	18.8%	25.0%	18.8%
5 – 9 años	-	33.3%	-	33.3%	33.3%
>10 años	30.8%	23.1%	26.9%	15.4%	3.8%
Servicio*					
Clínico	30.6%	17.6%	23.5%	18.8%	16.5%
Quirúrgico	26.2%	32.3%	13.8%	20.0%	13.8%

a. **NAH:** neumonía adquirida en el hospital. Aumenta el riesgo de Neumonía Nosocomial

b. Mayor riesgo de Colitis Pseudomembranosa

* Valor $p < 0.05$ para constipación

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

En la tabla 51 se relacionan los efectos adversos de los Anti-H2 versus los aspectos demográficos de la investigación. A diferencia de los IBPs, se evidenciaron algunas significancias estadísticas, entre las cuales, la Edad depende para la elección tanto de Constipación, Cefalea y Mareo (p=.017; p=.015; p=.006; respectivamente). De igual manera, el Cargo depende para la elección de Diarrea (p=.019), Constipación (p=.017), Cefalea (p=0.002) y Mareo (p=0.002).

Tabla 51. Conocimiento de los efectos adversos de Anti-H2. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Diarrea	Constipación	NAH ^a	Cefalea	Mareo	Colitis ^b	Ginecomastia	Conciencia ^c
Edad*								
24-35 años	28.2%	26.4%	17.3%	25.5%	29.1%	12.7%	25.5%	15.5%
36-50 años	33.3%	4.8%	14.3%	-	9.5%	4.8%	14.3%	4.8%
51-60 años	5.3%	5.3%	5.3%	10.5%	-	5.3%	21.1%	5.3%
Sexo								
Masculino	26.0%	16.9%	16.9%	14.3%	20.8%	9.1%	23.4%	9.1%
Femenino	26.0%	24.7%	13.7%	26.0%	24.7%	12.3%	23.3%	16.4%
Cargo⁺								
Asistencial	19.4%	29.0%	14.5%	21.0%	29.0%	12.9%	30.6%	16.1%
Posgradista	41.9%	23.3%	20.9%	34.9%	32.6%	16.3%	16.3%	16.3%
Tratante	20.0%	6.7%	11.1%	4.4%	4.4%	2.1%	20.0%	4.4%
Antigüedad								
<1 año	25.8%	23.6%	18.0%	24.7%	28.1%	14.6%	24.7%	14.6%
1 - 4 años	31.3%	25.0%	12.5%	21.9%	25.0%	6.3%	25.0%	15.6%
5 - 9 años	-	-	-	-	-	-	-	-
>10 años	23.1%	7.7%	11.5%	3.8%	3.8%	3.8%	19.2%	3.8%
Servicio								
Clínico	24.7%	22.4%	15.3%	21.2%	22.4%	9.4%	21.2%	11.8%
Quirúrgico	27.7%	18.5%	15.4%	18.5%	23.1%	12.3%	26.2%	13.8%

a. **NAH:** neumonía adquirida en el hospital. Aumenta el riesgo de Neumonía Nosocomial

b. Mayor riesgo de Colitis Pseudomembranosa

c. Alteraciones de la conciencia

* Valor $p < 0.05$ para constipación, cefalea y mareo

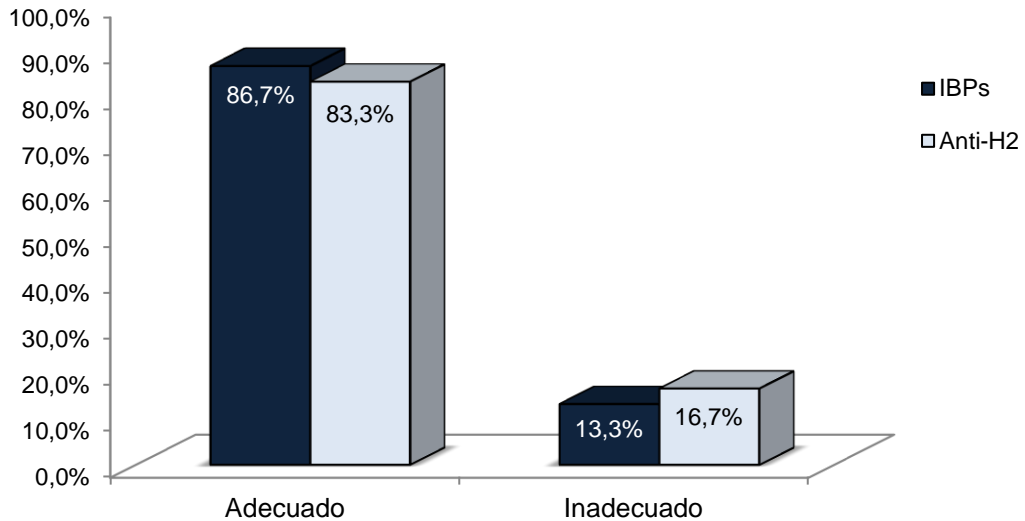
+ Valor $p < 0.05$ para diarrea, constipación, cefalea y mareo

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

9.10.2. Mecanismo de Acción de los fármacos supresores de la acidez gástrica

Se observó que del total de los médicos encuestados, existió un mayor conocimiento acerca del mecanismo de acción de los IBPs que de los Anti-H2 (Gráfico 16).

**Gráfico 16. Conocimiento del mecanismo de los FSAG.
Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011**



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

El conocimiento por parte de los médicos sobre el mecanismo de acción de los Anti-H2, tuvo relación estadísticamente significativa con la Edad ($p=.047$), como detalla la tabla 52. En tanto que con el resto de aspectos demográficos no se observó dicha relación. Tampoco existió relación alguna con el conocimiento del mecanismo de acción de los IBPs.

**Tabla 52. Conocimiento del mecanismo de acción de FSAG.
Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011**

IBPs		Anti-H2	
N° Médicos	% Total	N° Médicos	% Total

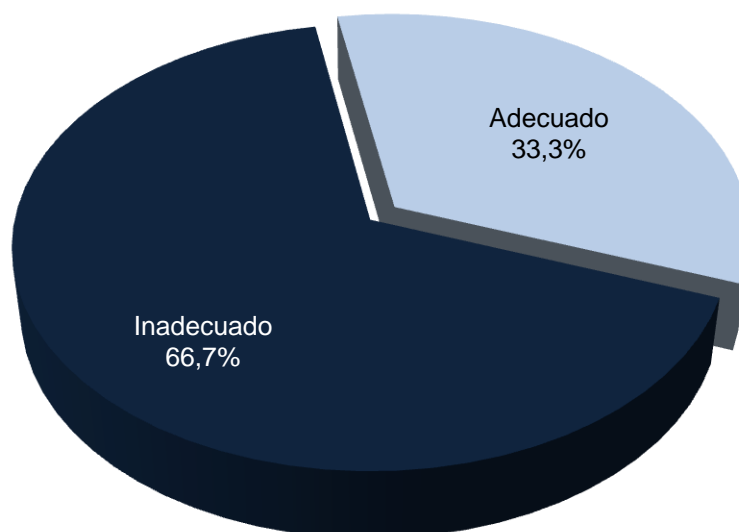
Edad*				
24 – 35 años	97	88.2%	93	84.5%
36 – 50 años	16	76.2%	14	66.7%
51 – 60 años	17	89.5%	18	94.7%
Sexo				
Masculino	67	87.0%	63	81.8%
Femenino	63	86.3%	62	84.9%
Cargo				
Asistencial	55	88.7%	52	83.9%
Posgradista	38	88.4%	37	86.0%
Tratante	37	82.2%	36	80.0%
Antigüedad				
<1 año	82	92.1%	79	88.8%
1 - 4 años	24	75.0%	24	75.0%
5 – 9 años	2	66.7%	2	66.7%
>10 años	22	84.6%	20	23.1%
Servicio				
Clínico	75	88.2%	74	87.1%
Quirúrgico	55	84.6%	51	78.5%

* Valor $p < 0.05$ para Anti-H2

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

9.11. ANÁLISIS DEL CONOCIMIENTO Y PRÁCTICA. RESOLUCIÓN DE UN PROBLEMA PROPUESTO A TRAVÉS DEL CASO CLÍNICO

Gráfico 17. Resolución del caso clínico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011



Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tan solo 50 médicos (33.3%) pudieron resolver correctamente los casos clínicos propuestos en la encuesta. No existió relación estadísticamente significativa entre la resolución del caso clínico y los aspectos demográficos ni con los motivos éticos para la prescripción de FSAG (Tablas 53 y 54).

Tabla 53. Análisis de la resolución del caso clínico. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	ADECUADO		INADECUADO	
	Nº Médicos	%	Nº Médicos	%
	50	33.3	100	67.3
Grupo etario				
24 – 35 años	38	34.5	72	65.5
36 – 50 años	9	42.9	12	57.1
51 – 60 años	3	15.8	16	84.2

Sexo				
Masculino	22	28.6	55	71.4
Femenino	28	38.5	45	61.6
Cargo				
Asistencial	21	33.9	41	66.1
Posgradista	12	27.9	31	72.1
Tratante	17	37.8	28	62.2
Antigüedad				
< 1 año	26	29.2	63	70.8
1 – 4 años	15	46.9	17	53.1
5 – 9 años	-	-	3	100
> 10 años	9	34.6	17	65.4
Servicio				
Clínico	31	36.5	54	63.5
Quirúrgico	19	29.2	46	70.8

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

Tabla 54. Resolución del caso clínico según los motivos éticos para la prescripción de FSAG. Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1. Agosto 2011

	Adecuado	Inadecuado	Total
Base a la evidencia	40 35.4%	73 64.6%	113
Experiencia previa	7 31.8%	15 68.2%	22
Confiabilidad a la casa farmacéutica	2 16.7%	10 83.3%	12
Ayuda en educación continua brindada por parte de las casas farmacéuticas	1 33.3%	2 66.7%	3

Realizado por: Villacís F, Rivadeneira D. 2011

CAPÍTULO V

10. DISCUSIÓN

Tras la aparición del primer FSAG hace aproximadamente 4 décadas, ha ocurrido un verdadero cambio en el paradigma terapéutico de muchas enfermedades relacionadas con el aparato gastrointestinal. En la actualidad estos fármacos, debido a su bondad farmacológica (buena tolerancia y

efectos adversos relativamente bajos) alcanzan índices de prescripción elevados en todos los niveles de salud (*Bartholow M, 2010*). Este estudio se enfoca en el tercer nivel de atención de salud, ya que existe una amplia bibliografía relacionada al uso y abuso de FSAG intrahospitalariamente, sus efectos sobre los otros niveles de atención y las repercusiones sociales, económicas y culturales. Según la literatura, la prevalencia de prescripción de FSAG en pacientes hospitalizados va desde el 26.8% hasta el 84.7%. Es destacable que del total de estos pacientes, un importante número no presentan indicaciones que justifiquen el uso de FSAG (41.5 - 77.6%) (*Noguerado et al., 2002; Nardino et al., 2000; Hermida et al., 2007; Pham, Regal et al., 2006; Taxonera Samson C, 2002; Gullota et al., 1997; Parente et al., 2003; Scagliarini et al., 2005; Gupta et al., 2010; Herzig et al., 2009; Sebastian et al., 2003; Brandhagen et al. 1995; Choudhry et al., 2008*).

Tras lo expuesto, este estudio se enfocó en analizar cuáles fueron los criterios de prescripción de FSAG en pacientes hospitalizados según las características demográficas (edad, sexo, cargo, antigüedad y servicio). Además se evaluó el conocimiento farmacológico de estos medicamentos y se puso en práctica un caso clínico.

Al analizar los fármacos utilizados por los médicos a nivel intrahospitalario para protección gástrica, los FSAG (100%) fueron las drogas de preferencia, representados en un 83.2% por IBPs, seguidos por los Anti-H2 (16.8%), resultado similar a otros estudios (*Noguerado et al., 2000; Hermida et al., 2007; Pham, Regal et al., 2006; Scagliarini et al., 2005; Gupta et al., 2010; Herzig et al., 2009; Sebastian et al., 2003*). En Gullota et al. 1997, Nardino et al. 2000 y Parente et

al. 2003, se señala que los fármacos supresores de la acidez gástrica más utilizados fueron los Anti-H2, esta diferencia con el estudio expuesto se puede justificar debido al año de la realización de los estudios mencionados y al aumento en el uso y las prescripciones de los IBPs durante las últimas décadas. Podemos señalar que sin importar la antigüedad que los médicos se encuentren trabajando en sus respectivos servicios, es decir, así sean médicos con pocos años de servicio, o por el contrario, médicos que laboren durante varios años, la mayoría de ellos elegirá IBPs como drogas de elección para protección gástrica. Por otro lado, no se encontró relación estadísticamente significativa con los otros aspectos demográficos. Es importante mencionar que en el hospital donde se realizó la investigación se disponía tanto de IBPs como de Anti-H2. Además, de todos los participantes, ninguno seleccionó a los citoprotectores o a los antiácidos como drogas de elección para protección gástrica en pacientes hospitalizados, lo que se puede asociar a las investigaciones de Marzo et al. 2002 y Gullota et al. 1997, que no recomiendan la prescripción de estos medicamentos.

El formato de la encuesta realizada, permitió a los médicos señalar el principio activo, la vía de administración, la dosis y la frecuencia del medicamento a utilizar para protección gástrica en pacientes hospitalizados según el grupo de fármacos escogidos.

La presente investigación es similar a las de Nasser et al. 2010, Hermida et al. 2007, Sebastian et al. 2003 y Jones et al. 2001, demostró que de los IBPs, el fármaco de preferencia es el omeprazol (96%), mientras que de los

medicamentos pertenecientes a los Anti-H2, la ranitidina es mayormente utilizada por los médicos (80%), tal como lo demuestran Gullota et al. 1997, Carmona-Sánchez et al. 1997, Parente et al. 2003 y Mayet AY, 2007. Llama la atención que del total de médicos encuestados, el 3.33% de ellos, eligió medicamentos que correspondían al grupo opuesto de FSAG, es decir que señalaron omeprazol después de haber elegido Anti-H2 y ranitidina en el caso IBPs.

Este estudio demostró que al momento de elegir la vía de administración de FSAG en pacientes hospitalizados, la vía de preferencia es la intravenosa (58.4%, $p=0.016$), y al analizar cada grupo de estos fármacos individualmente, se puede comparar los resultados de este estudio con los referidos en la literatura (*Nasser et al., 2010; Carmona-Sánchez et al., 1997*). En el caso de los IBPs la diferencia entre la vía parenteral y vía oral no fue muy amplia (54% y 46%, respectivamente), mientras que por el contrario, con los Anti-H2 se observó una marcada diferencia entre las vías de administración (80% IV, 20% VO). Este estudio contrasta con el de Hermida et al. 2007, que tan solo señala que el uso de la vía parenteral de FSAG en pacientes hospitalizados es de 36.2%. Es importante indicar que estudios recientes en pacientes con úlcera sangrante mencionan que tras la administración intravenosa continua de IBPs se consigue un pH superior a 6 durante más del 90% del tiempo que se los está administrando, resultados obtenidos de igual manera tras la administración por vía oral de dichos fármacos (*van Rensburg et al., 2003; Laine et al. 2008*).

La dosis para “protección gástrica” de IBPs más frecuentemente utilizada por los médicos en pacientes hospitalizados fue de 40 mg (56.6%) mientras que para los Anti-H2 fue de 50mg (52%). Un dato interesante obtenido en la encuesta fue que 9 médicos señalaron dosis correspondientes al grupo de FSAG opuesto al que indicaron. Además llama la atención que un médico señaló una dosis varias veces mayor a la recomendada para protección gástrica con omeprazol en pacientes hospitalizados.

La frecuencia de administración de FSAG para protección gástrica en pacientes hospitalizados, difirió entre los grupos pertenecientes a estos. Para IBPs, el 77.4% de los médicos prefieren utilizarlos una vez al día, en tanto que, el 68% de los médicos que seleccionaron Anti-H2, los utilizan 2 veces al día. La administración cada ocho horas fue baja para ambos grupos. En este caso, se encontró un valor de $p=0.000$, lo que indica un resultado significativo, es decir, que puede extrapolarse al total de médicos que trabajan en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HG-1.

Para datos informativos se relacionó la dosis, frecuencia y vía de administración del fármaco seleccionado por los médicos para “protección gástrica” en pacientes hospitalizados, ya que en la práctica médica se lo realiza en un mismo tiempo. Los datos obtenidos reportaron que el omeprazol, en su mayoría, se lo utiliza a 40 mg intravenoso cada 24 horas (31.3%), seguido de 20 mg vía oral diarios (16.7%). Otras prescripciones utilizadas fueron 40 mg vía oral cada 24 horas y 20 mg vía oral cada 12

horas, en el 10.7% de los casos cada una. Para la ranitidina la prescripción más utilizada fue de 50 mg intravenoso dos veces al día (7.3%).

A los médicos encuestados se les preguntó cuales fueron motivos éticos por los cuales justificaron la prescripción de FSAG para protección gástrica en pacientes hospitalizados, observándose que el 75.2% de ellos lo hacen en base a la evidencia. Según la guía de análisis económico del circuito del medicamento (*Dumoulin et al., 1995*), señala que no hay que cambiar completamente la índole empírica del proceso de prescripción, sino que hay que proporcionar los recursos necesarios para el mejoramiento de esta, recomendación importante, ya que el 14.8% de los participantes mencionaron que prescriben FSAG por los resultados obtenidos en su experiencia previa, acorde a lo mencionado por Simon HA. 1978. El 8.1% y el 2% de los encuestados lo hacen en base a la confiabilidad y a la ayuda en educación continua respectivamente, que ofrece la casa farmacéutica; dato relevante ya que la relación médico farmacéutica debería tener límites establecidos para no generar conflictos de intereses que se producen cuando los hábitos de prescripción son influidos por elementos externos a la información científica (*Katz et al., 2003; Coyle SL, 2002; Angell M, 2000*).

Como menciona literatura, en la actualidad existen indicaciones claras y concretas para el uso de fármacos supresores de la acidez gástrica tanto en el ámbito ambulatorio o como en el intrahospitalario (*Hoogerwerf y Pasricha, 2006; Huang y Hunt, 2001; Esplugues y Flórez, 2005; Schubert y Peura, 2008; Noguero et al., 2002; Nardino et al., 2000; Scagliarini et al., 2005; Hermida et al., 2007; Parente et al.,*

2003; Palkovic et al., 2009; Gupta et al., 2010; Martín-Echevarría et al., 2008; Pham, Regal et al., 2006; Lassen, 2007; Sebastian et al., 2003), lo que motivó a investigar el conocimiento de los médicos participantes sobre este tema, y de las indicaciones no adecuadas para el uso de estos medicamentos.

La indicación adecuada más conocida por parte de los médicos fue úlcera péptica activa (86%), que en la actualidad alcanza una prevalencia a nivel mundial del 5 – 10% (Gisbert y Martín de Argila, 2011). En este estudio se observó que fue mejor prescrita por hombres que por mujeres (100% vs 91.3%, $p=0.028$). Seguida de gastritis o esofagitis erosiva, indicada correctamente por el 85.3% de los participantes, a pesar de que es una indicación endoscópica (Nardino et al., 2000; Gupta et al., 2010).

El porcentaje de médicos que señalaron gastropatía inducida por AINEs, como indicación para usar FSAG fue del 84%, valor importante, ya que se conoce que el uso de AINEs aumenta el riesgo de tener una complicación gastrointestinal con una relación directamente proporcional a la dosis y al tiempo de administración (Yeomans et al., 1998; Rostom et al. 2002; Lanza et al., 2009) y además que son prescritos al 20% de los pacientes que requieren hospitalización (Gené et al., 2009).

Siendo la hemorragia digestiva alta una carga clínica importante y que durante la hospitalización es una complicación frecuente que se asocia a una mortalidad del 20 al 40% (Calvet y Almela, 2011; Barkun et al., 2010; SIGN. 2008; Ferguson et al., 2006, Terdiman et al., 1998), y a pesar, que en el presente estudio

la mayoría de los médicos (84%) conocieron el manejo de la HDA, se puede traducir que 2 de cada 10 médicos no tienen un conocimiento adecuado.

En el presente, una complicación observada a nivel intrahospitalario entre el 1 al 2.8% de los pacientes es la úlcera de estrés, sobre todo en aquellos que están expuestos a factores que favorecen su aparición (pacientes de alto riesgo) (*Allen et al., 2004*) y una alternativa para contrarrestarla es la profilaxis de la misma con FSAG. En esta investigación se observó que el 83.3% de los médicos encuestados conocen adecuadamente sobre esta profilaxis, es decir, para pacientes con riesgo elevado, no obstante también se observó que el 38 % de los participantes indican dicha profilaxis en pacientes de bajo o sin riesgo de úlcera de estrés, dato similar a los publicados por Hartnell et al. 2004 (33%) y Gupta et al. 2010 (25%). Por lo señalado, podemos argumentar que existe una limitada pericia clínica de los médicos para la estimación del riesgo de desarrollar úlcera de estrés en pacientes hospitalizados, así como concluyen Murthy et al. 2006, Persson et al. 2004 y Grube et al. 2007. Sin embargo podemos recalcar que tener menos de 36 años de edad es predictivo de una mejor estimación para administrar profilaxis de úlcera de estrés en pacientes de bajo riesgo ($p=0.046$).

Teniendo que los objetivos terapéuticos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico son: la remisión de los síntomas, la curación de las lesiones, la resolución y prevención de las complicaciones, el evitar la recidiva, mejorar la calidad de vida, minimizar los efectos adversos del tratamiento y maximizar los recursos (*Marzo et al., 2002; Ponce y Piqué, 2011; Grupo de trabajo de*

la guía de práctica clínica sobre ERGE, 2007), el 80% de los participantes señaló que sí se deben utilizar FSAG para pacientes con esta patología. No obstante, por lo anteriormente mencionado el diagnóstico, la identificación y el manejo de esta entidad deberán ser cautelosos y bajo total responsabilidad del médico.

A pesar de que la infección por *Helicobacter pylori* alcanza una frecuencia del 70 al 90% en países en desarrollo (Espino A, 2010) como el nuestro y que el tratamiento en pacientes con sintomatología o con hallazgos endoscópicos, en la actualidad abarca la triple o cuádruple terapia coadyuvada por inhibidores de la bomba de protones (Boixeda y Martín de Argila, 2000; Gisbert y Martín de Argila 2011; Espino A, 2010; Castro-Fernández et al., 2009; Gisbert et al., 2005), tan solo el 70% de los médicos participantes indicó el uso de FSAG para esta infección. A pesar, podemos señalar que los médicos que mejor prescriben FSAG para infección por *H. pylori* son los posgradistas, seguidos de los asistenciales y finalmente los tratantes (92.5% vs 82.8% vs 69%, $p=0.039$).

El 68.7% de los participantes encuestados adjudicaron correctamente el uso de FSAG para tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, el cuál es raro, presentándose de 1 a 5 casos por millón de personas por año aproximadamente (Arredondo et al. 2009) y que generalmente debe tener un manejo multidisciplinario como lo indica Tomassetti et al. 2005.

En esta investigación se observó que menos de la mitad de los médicos encuestados (42.7%) señaló que dispepsia sin úlcera es una indicación

adecuada para el uso de FSAG. Llama la atención el contraste existente puesto que es una enfermedad relativamente común que se presenta en el 20 - 40% de la población occidental (*Alcedo y Pérez, 2011; Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003*) y que su diagnóstico es básicamente clínico (*Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2003; Marzo et al. 2002*).

La causa más frecuente para la utilización incorrecta de FSAG resultó ser la profilaxis por polimedicación intrahospitalaria (68%), definida por Fulton y Allen (*Fulton y Allen, 2005*) como el uso de medicamentos que no están clínicamente indicados y por Nguyen et al. 2006 como el uso de más de un cierto número de medicamentos independientemente de la propiedad del fármaco utilizado. El riesgo de presentar un efecto adverso con dos medicamentos es del 13%, aumentando al 58% con el uso de 5 medicamentos, mientras que si se utilizan 7 o más medicamentos la incidencia de efectos adversos alcanza el 82% (*Prybys et al. 2002*). Por lo que se sobreentiende que si se utilizan FSAG sin una indicación adecuada se perjudica al paciente en lugar de beneficiarlo.

Hasta el momento se dispone de tres metaanálisis que concluyen que no existe relación entre el uso de corticoides como monoterapia y el desarrollo de úlcera péptica (*Conn y Blitzer, 1976; Messer et al. 1983, Conn y Poynard, 1994*), a pesar de esto, el 50.7% de los médicos participantes señaló que el uso de corticoides justifica la prescripción de FSAG, lo cual concuerda con Martínek et al. 2010 que señala que la mayoría de médicos (82%) son mito-

creyentes. Cabe recalcar que varios autores mencionan que el uso concomitante de corticoides con AINEs si es una indicación para la utilización de FSAG ya que es una asociación ulcerogénica (*Piper et al. 1991, Lanas et al. 2003, Lanza et al. 2009; Arroyo y Lanas, 2011*).

Nuestro estudio concuerda con los estudios de Gupta et al. 2010 (49%), Noguera et al. 2002 (52.1%), Nardino et al. 2000 (65%), Carmona-Sánchez et al. 1997 (65%) y Pham, Regal et al. 2006 (29.2%), una causa frecuente de la utilización de FSAG fue de razón desconocida, es decir no existió un motivo determinado a la hora de la prescripción, ya que el 36% de los médicos encuestados refirieron que la protección gástrica no relacionada a patología gastrointestinal es motivo de prescripción de FSAG.

Alrededor del 25% de pacientes que presentan hemorragias gastrointestinales durante su hospitalización, presentan sangrados que se originan en la vía digestiva baja, una gran mayoría de estas hemorragias (80 - 85%) se detendrán espontáneamente sin necesidad de tratamiento específico. No existe un reporte bibliográfico que sustente el uso de FSAG para esta patología, sin embargo, el 29.3% de los médicos encuestados postuló que el sangrado digestivo bajo es indicación para tratamiento con estos fármacos.

Por último acerca de las indicaciones no adecuadas para el uso de FSAG, solo el 28% de los médicos señaló la profilaxis para el uso de clopidogrel. Indagando sobre el tema, en la actualidad no existen estudios con resultados concluyentes de que el clopidogrel por si solo sea ulcerogénico (*Hsu et al.,*

2011; Fork et al., 2000), pero si se lo asocia con ácido acetilsalicílico, existe riesgo de presentar una complicación gastrointestinal (CAPRIE, 1996). El uso concomitante de estos fármacos está indicado en pacientes que presenten eventos cardiovasculares severos (The ACTIVE investigators, 2009; King et al., 2008; Anderson et al., 2007; Chen et al., 2005), en los cuales, la administración de FSAG está justificada. No obstante, se ha comprobado que existe una interacción medicamentosa entre IBPs y clopidogrel debido a su metabolismo hepático lo que disminuye el efecto antiagregante de este último (Hsu et al., 2011; Ferreiro et al. 2010). Ante este hecho la FDA se pronunció en el 2009, recomendando que, no se debe prescribir concomitantemente clopidogrel con omeprazol o esomeprazol (Plavix label, 2009). Una alternativa propuesta en la literatura para disminuir estas interacciones farmacológicas entre ambos medicamentos es separar la administración de cada uno entre 14 – 16 horas (Ferreiro et al. 2010). Finalmente el Documento del Consenso de Expertos de la ACCF / ACG / AHA 2010 (Abraham et al., 2010) acerca del uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y tienopiridinas, sugirió que los pacientes que requieren terapia antiplaquetaria deben recibir un IBP si es que presentan factores de riesgo gastrointestinales como úlcera péptica previa, hemorragia digestiva previa o uso concomitante con un segundo agente antitrombótico.

Para observar la adecuación de la prescripción se preguntó a los médicos encuestados cuál fue el respaldo en el que basaron sus conocimientos acerca de las indicaciones para tratamiento con FSAG, encontrándose que el 59.8% se basó en guías clínicas y el 24.8% en protocolos del servicio.

Del total de las indicaciones ERGE ($p=0.000$), H. pylori ($p=0.017$), dispepsia sin úlcera ($p=0.019$), protección gástrica no relacionada con úlcera de estrés ($p=0.025$) y protección gástrica no asociada a patología gastrointestinal ($p=0.037$) presentaron una relación estadística. De las indicaciones adecuadas la dispepsia sin úlcera y la infección por H. pylori (como se analizó previamente) están entre las menos conocidas por parte de los médicos, mientras que de las indicaciones inadecuadas, la protección gástrica no relacionada a úlcera de estrés o a patología gastrointestinal, cada una representó más del 35%. Por lo tanto, estos datos no guardan coherencia con respecto a la adecuación de la prescripción, puesto que significaría que los médicos que basan su conocimiento en guías clínicas o protocolos del servicio, la única patología que en su mayoría manejan adecuadamente es ERGE, son los que menos conocen dispepsia sin úlcera, que de los mismos el 36% a 38% utilizan profilaxis con FSAG injustificadamente en pacientes que no la requieren, y que tan solo en 70% de ellos tienen conocimiento acerca del manejo de H. pylori, a pesar de ser una de las mayores enfermedades investigadas en la actualidad e inclusive su descubrimiento fue merecedor del premio nobel en medicina en el 2005 (*Oscanoa et al., 2011*). Por otro lado, por los resultados obtenidos podemos deducir que la adecuación de la prescripción en el resto de las indicaciones (adecuadas o inadecuadas) fue un resultado al azar. Lo expuesto puede ser explicado a través de las investigaciones de Cabana et al. 1999, Prochaska y DiClemente 1983 y Stross y Harlan, 1979 que mencionan, que los médicos son propensos a describir a las guías clínicas como herramientas que nos

son fáciles de usar o no son convenientes. Asimismo cuando una guía clínica recomienda eliminar un comportamiento establecido puede ser más difícil adoptarla que cuando recomienda adquirir un nuevo comportamiento, ya que los médicos pueden no ser capaces de superar la conducta de la práctica anterior, o no tienen la motivación para cambiarla. Con el fin de dar una solución a este problema, varias revisiones bibliográficas (*Freemantle et al., 2000; Thomson O'brien et al., 2000; Jamtvedt et al., 2006; Grindrod et al., 2006*) han evaluado el efecto de intervenciones en la práctica de profesionales de salud para cambiar el comportamiento de estos, especialmente en la prescripción de medicamentos concluyendo que el efecto del uso de material educacional impreso es pequeño y de menor importancia clínica. Mientras que las visitas educacionales realizadas por personal entrenado que acuden directamente hacia los consultorios y hospitales posee un enfoque más prometedor. Además el efecto de realizar auditorías y posteriormente una retroalimentación de las mismas han demostrado ser moderadamente influyentes en mejorar la práctica médica. De estos métodos, se ha demostrado que al combinar al menos dos de ellos, resultan ser más efectivos para crear mejoramientos en la prescripción de medicamentos e implementación de guías clínicas y protocolos.

El 7.4% de los médicos argumentó las indicaciones para la utilización de FSAG, en base su experiencia previa. Si bien no fue el principal respaldo, consideramos que es número importante de médicos, debido a la no concordancia mencionada anteriormente, puesto que en la bibliografía

disponible que analiza la racionalización de la prescripción (*Simon HA, 1978; Dumoulin et al., 1995*) se indica que este proceso se basa en la búsqueda de una solución satisfactoria en vez de una solución óptima, ya que los procesos de decisión son relativamente empíricos, que recurren a la experiencia y a los conocimientos. Simon HA, ha interpretado que la decisión se toma a través del método de tanteo, ensayo y error, y recurre a la rutina (*Simon HA. 1978*).

No menos importante, para la toma de decisiones en la utilización de fármacos, es la influencia de la industria farmacéutica sobre los médicos. En esta investigación se observó que el 6.7% de los encuestados justificó las indicaciones para usar de FSAG en la educación continua brindada en congresos y el 1.3% en la información ofrecida por los visitantes médicos. Las investigaciones de Moliner y colaboradores, Salas y colaboradores, Brody H, Abbasi y Smith, y Orlowski y Wateska, señalan que si a lo largo de los años de formación, los médicos se acostumbran a asistir a reuniones clínicas en las cuales se les hacen obsequios y luego viajan a congresos financiados por la industria es difícil que este tipo de dependencia se revierta más adelante. Además si no existe una vigilancia y una educación ética, los visitantes médicos inevitablemente diseñaran campañas cada vez más imaginativas para poner a prueba los límites de los códigos. Mientras tanto que los médicos muy fácilmente se convencerán así mismos que su integridad profesional es inmune a las seducciones por parte de las casas

farmacéuticas (*Moliner et al., 2009; Salas et al., 2006; Brody H, 2003; Abbasi y Smith, 2003; Orłowski y Wateska, 1992*).

Un total de 100 médicos (67%) consideraron continuar terapia con FSAG tras el alta, similar a resultados encontrados en los estudios de Nardino et al. 2000 (56%), Noguero et al. 2002 (54.1%), Scagliarini et al. 2005 (68.8%), Pham, Regal et al. 2006 (54%). Más aún, estas y otras investigaciones (*Gupta et al., 2010; Parente et al., 2003; Zink et al., 2005; Noguero et al., 2002; Pham, Regal et al., 2002; Carmona-Sánchez et al., 1997*) resaltan que la terapia ácido supresora tras el alta fue innecesaria entre el 16 al 89.5% de los casos, y de estos el 80% y el 50% continuarán la terapia ácido supresora por 3 y 6 meses respectivamente tras el alta (*Zink et al., 2005*). Razón por la cual se investigó a través de una pregunta de opción múltiple, los motivos por los cuales los médicos mantendrían la administración de FSAG una vez instaurada el alta hospitalaria del paciente. De los motivos adecuados para la mantención de FSAG posterior al alta, el uso crónico de AINEs fue la razón más frecuente mencionada por los médicos (82%), seguida del antecedente de gastritis erosiva (75%), y en menor cantidad, la presencia de dispepsia (38%), hecho que corrobora que esta patología es insuficientemente conocida por los médicos en general. Menos del 50% de los médicos señaló motivos inadecuados para continuar esta terapia tras el egreso hospitalario del paciente, siendo los más frecuentes el uso prolongado de corticoesteroides (48%), profilaxis por polifarmacia (45%) y uso de antiagregantes plaquetarios (42%), datos que confirman que si el médico no conoce los motivos para una adecuada prescripción de FSAG

intrahospitalariamente, el uso de los mismos se prolonga innecesariamente tras el alta. En base a lo observado en países desarrollados como Estados Unidos en el que se prescriben 20.5 millones de ampollas de omeprazol al año lo cual representa 10 billones de dólares anuales (*Perwaiz et al., 2010*) y de igual manera lo que sucede en Holanda, país en el cual se registra un gasto de 290 millones de euros al año en el uso de IBPs (*SFK, 2006; Gipdatabank, 2006*), y que dentro de estos dos sistemas de salud los FSAG pertenecen a la lista de los 10 fármacos más vendidos y que cuentan con una tasa de crecimiento anual considerable (*Perwaiz et al., 2010; SFK, 2006; Gipdatabank, 2006*), se podría esperar que en nuestro sistema de salud los gastos concernientes a la mala adecuación de la prescripción de FSAG sean excesivos y que representen un consumo innecesario de recursos.

Con respecto a la duración de tratamiento, la mayoría de los médicos (32%) refirió que conservan la administración de FSAG tras el alta mientras se mantenga la medicación propuesta (AINEs, corticoides, warfarina, ASA, otros), seguida en orden descendente la mantención de estos fármacos por dos semanas, una semana, 1 meses y 6 meses. Acorde a las guías clínicas establecidas (*Arroyo y Lanás, 2011; Lanza et al., 2009; Yeomans et al., 1998*) solo se recomienda, según sea el caso, administrar FSAG mientras se administre AINEs, y a pesar que en nuestra investigación la mayoría de los médicos consideraron esta opción, este resultado no fue significativamente estadístico (31.3%, $p=0.239$). Del total de indicaciones propuestas, se demostró que el tiempo de mantención solo guarda relación con respecto al

uso de anticoagulantes (warfarina), es decir que la mayoría de los médicos continuarán el uso de FSAG concomitantemente con warfarina un mes más tras el alta (54.5%, $p=0.010$), teniendo en cuenta que la warfarina, per se, no es ulcerogénica (*Thomopoulos et al., 2005*) sino que su efecto anticoagulante es el que predispone a hemorragias de lesiones estructurales preexistentes no diagnosticadas en especial con valores de INR > 3 (*Trejo C, 2004; Landefeld et al., 1989*), y además solo se justifica la terapia ácido supresora cuando existe uso concomitante de AINEs (*Shorr et al., 1993; Choudari y Palmer, 1995; Vreeburg et al., 1997; Yeomans et al., 1998; Lanza et al., 2009; Arroyo y Lanás, 2011*). Consecuentemente, podemos interpretar que la duración del tratamiento, en general, es escogida por los médicos independientemente de la patología, que los médicos mayores a 50 años o que estén más de 10 años en su servicio prefieren utilizarla por 1 mes y que el resto de médicos sin importar la edad o la antigüedad en el servicio, optarán por mantener la terapia de FSAG posterior al alta del paciente mientras se mantenga la co-prescripción de cualquier otro fármaco.

Es llamativo que dos médicos mencionaron el estrés postquirúrgico como justificación para el uso de fármacos supresores de la acidez gástrica tras el alta, sin ser concordantes el uno con el otro en la duración de la terapia. En la bibliografía analizada, no se define literalmente estrés postquirúrgico como motivo para dar FSAG, pero se lo podría considerar parte del contexto de la profilaxis para úlcera de estrés, y las recomendaciones actuales sobre el

tema refieren que la duración del tratamiento se debe mantener mientras los factores de riesgo están presentes (*Guillamondegui et al., 2008*).

El conocimiento de los médicos acerca de los efectos adversos de los fármacos supresores de la acidez gástrica, fue insuficiente, representando menos del 30% del total encuestado. La diarrea fue el efecto adverso más conocido tanto para IBPs y como para Anti-H2, mientras que el riesgo de infecciones nosocomiales fueron los menos conocidos en los dos grupos de fármacos. Se pudo determinar que de los efectos adversos de los IBPs la constipación fue más conocida por médicos de servicios quirúrgicos, y que de efectos de los Anti-H2 la diarrea, constipación, mareo y cefalea en general son más conocidos por médicos posgradistas y menores de 36 años. No obstante, los resultados obtenidos en estas relaciones, si bien presentaron un valor de $p < 0.05$, no son concluyentes debido al escaso número de médicos que respondieron adecuadamente los efectos adversos.

Un tema de interés y que hasta el momento ha sido motivo de varias investigaciones es el aumento del riesgo de infecciones nosocomiales relacionado al uso de FSAG (*Choudhry et al., 2008; Leonard et al., 2007; Poutanen y Simor, 2004; Dial et al., 2004; Eurich et al., 2010; Laheij et al., 2004; Gulmez et al., 2007; Myles et al., 2009; Sarkar et al., 2008; Herzig et al., 2009; Kollef et al., 2005; Miano et al., 2009; Donskey CJ, 2004*), ya que ocasionan una alteración de la barrera de protección gástrica al incrementar ≥ 4 el pH intraluminal (*Martinsen et al., 2005; Donskey CJ, 2004; Laheij et al., 2004; Meuwissen et al., 2001*). Siendo esta la principal hipótesis para explicar la fisiopatología del sobrecrecimiento bacteriano, se

ha confirmado existe un aumento en el riesgo de infecciones entéricas sobre todo por *Clostridium difficile* (2.1 veces) como lo mencionan Dial et al. 2004 y Leonard et al. 2007, y de igual manera Herzig et al. 2009 refiere 30% de aumento de la posibilidad de desarrollar neumonía nosocomial en pacientes que no están en ventilación mecánica y sugiere un riesgo atribuible de 0.9%, principalmente relacionado al uso de IBPs (*Miano et al 2009*). En este estudio se observó que menos del 20% de médicos conocían acerca de este tema (colitis pseudomembranosa por *C. difficile* del 10.7% al 15.3% y neumonía nosocomial del 15.3% al 19.3%). Este escaso conocimiento por parte de los médicos, debe ser motivo de preocupación, no solo por lo recientemente mencionado, sino que también se ha comprobado el aumento del riesgo para desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, sobre todo en nuevos usuarios de FSAG (*Eurich et al., 2010; Myles et al., 2009; Sarkar et al., 2008; Gulmez et al., 2007; Laheij et al., 2004*).

La mayoría de médicos encuestados conocían el mecanismo de acción de los FSAG. Se determinó que el conocimiento acerca de la farmacodinámica de los IBPs es independiente de los factores demográficos, de igual manera para los Anti-H2, a excepción de la edad del médico. No se puede obviar que el 13.3% y el 16.7% de los médicos no conocían el mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones y de los antagonistas de los receptores H2, respectivamente, a pesar de que en el nombre de cada grupo de FSAG, se detalla el mecanismo de acción.

Al analizar la aplicación práctica de los conocimientos de los médicos, por medio de la resolución de un problema propuesto a través de un caso clínico, se observó que tan solo el 33.3% pudo resolver correctamente dicho problema, sin guardar relación con los aspectos demográficos ni con los motivos éticos que mencionaron al prescribir FSAG en pacientes hospitalizados. Por lo tanto se demostró que no existe una aplicación correcta respecto a sus conocimientos y a la adecuación de la prescripción en la práctica clínica. Como explica Cabana, antes de que una guía clínica pueda afectar directamente al paciente, primero afecta a los conocimientos, luego las actitudes y finalmente la práctica del médico. Los factores que limitan la adhesión de los médicos a las guías clínicas, a través de un componente cognitivo se consideran como barreras que afectan el conocimiento, a través de un componente afectivo se consideran como barreras que afectan la actitud, y a través de una restricción de la capacidad del médico se consideran como barreras que afectan la práctica (Cabana et al., 1999).

11. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

9.1. FORTALEZAS

- Se investigó la preferencia de uso de FSAG en pacientes hospitalizados (principio activo, dosis, vía de administración y frecuencia) de manera conjunta con los motivos éticos por los cuales los médicos justificaron su elección.
- A diferencia de las investigaciones disponibles acerca del uso de FSAG a nivel hospitalario, en este estudio se evaluó el conocimiento farmacológico (farmacodinámica y efectos adversos) de estos medicamentos por parte de los médicos.
- En esta investigación se comparó la adecuación de la prescripción de FSAG a nivel intrahospitalario y tras el alta, con las bases científicas, personales o influyentes presentes en los médicos.
- Al utilizar una encuesta tipo CAP (conocimiento, actitud y práctica) se pudo valorar el desempeño integral de los médicos al momento de prescribir un fármaco determinado.
- A cada participante del estudio se le ofreció un consentimiento informado de la investigación.
- No existió conflictos de intereses por parte de los investigadores ni por los participantes.

9.2. DEBILIDADES

- La encuesta fue demasiado extensa, motivo por el cual algunos médicos rechazaron la invitación a participar en este estudio, principalmente por la falta de disponibilidad de tiempo.
- No se investigó la prevalencia del uso de FSAG a nivel intrahospitalario.
- Se obtuvieron demasiadas variables para ser analizadas, lo que dificultó y prolongó el tiempo de la investigación.

CAPÍTULO VI

10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

10.1. CONCLUSIONES

- Los medicamentos de preferencia prescritos por los médicos para protección gástrica intrahospitalaria son los FSAG, de los cuales, los inhibidores de la bomba de protones son los más elegidos (83.2%),

encabezados por el omeprazol (96%), vía intravenosa (54%) a 40 miligramos (56.6%) un vez al día (77.4%). En menor proporción es el grupo de los antagonistas de los receptores H₂ (16.8%), siendo de predilección la ranitidina (80%), vía parenteral (80%) a una dosis de 50 miligramos (52%) dos veces al día (68%).

- Teniendo en cuenta la definición propuesta para “protección gástrica”, la mayor parte de médicos (75.1%) justifican que el motivo para la prescripción de fármacos supresores de la secreción ácida, es en base a la evidencia disponible. Aunque un importante porcentaje de ellos, consideran a la experiencia personal (14.8%) y la confiabilidad a las farmacéuticas como motivos significativos (10.1%).
- No existió una diferencia significativamente estadística en la adecuación de la prescripción entre servicios clínicos y quirúrgicos ($p > 0.05$ en todos los casos). Sin embargo, se constató que los médicos de servicios quirúrgicos tienen un mejor conocimiento del manejo de las indicaciones adecuadas para el uso de FSAG, al contrario, los médicos de servicios clínicos conocen de mejor manera cuando no usar FSAG innecesariamente.
- No existe una adecuación para la prescripción de FSAG, a pesar de que los médicos indicaron que basan sus conocimientos sobretudo en guías clínicas (59.8%) y protocolos del servicio (24.8%), debido a la falta congruencia con sus respuestas sobre las indicaciones adecuadas e inadecuadas para iniciar terapia supresora ácida. Por otro lado, un

número menor pero igualmente relevante de médicos, argumentó sus respuestas basados en la experiencia previa adquirida (7.4%), la educación médica continua brindada en congresos (6.7%) y la información brindada por visitantes médicos (1.3%).

- No existe una coherencia en la prescripción de FSAG para pacientes tras el alta en quienes se les ha iniciado esta terapia durante su hospitalización, ya que independientemente de la patología, los médicos prescribirán estos fármacos mientras se mantenga cualquier otra medicación no necesariamente ulcerogénica, o entre 1 a 2 semanas sin motivo que argumente su uso.
- El conocimiento de los médicos acerca de los efectos adversos más comunes de los FSAG es insuficiente, siendo que menos del 30% de los encuestados, lograron identificarlos. A pesar de existir bibliografía que respalda el aumento del riesgo de infecciones nosocomiales desencadenadas por los FSAG, menos del 20% de los médicos las señalaron.
- A pesar en que el nombre de cada grupo de FSAG detalla el mecanismo de acción, tanto de inhibidores de la bomba de protones como de antagonistas de los receptores H2, un relevante número de médicos desconoce (IBPs [13.3%], Anti-H2 [16.7%]) esta importante y fundamental noción acerca de la farmacodinámica de estos medicamentos.

- De las patologías en que el uso de FSAG se justifica según las guías de práctica clínica actuales, la dispepsia resultó ser la indicación adecuada menos conocida por parte del total de médicos, tanto a nivel hospitalario como para la mantención de la terapia tras el alta.
- Existe una limitada congruencia entre los conocimientos, las actitudes y las prácticas clínicas de los médicos a nivel hospitalario (respuestas inadecuadas al caso clínico 66.7%).

10.2. RECOMENDACIONES

- A nivel hospitalario, urge la implementación de guías de manejo para fármacos supresores de la acidez gástrica, con el fin de mejorar la adecuación de su prescripción, evitar efectos adversos innecesarios a los cuales se exponen a los pacientes y disminuir el impacto económico que genera. Tomando en cuenta que al implementar guías, se requiere más de una estrategia a la vez, entre las que se enfatiza a la educación brindada por personal preparado hacia los médicos, información impresa o auditorías médicas para discutir casos clínicos.

- Se debería analizar/investigar el fármaco de elección por parte de los médicos, la dosis, la vía de administración, la frecuencia y la duración del tratamiento preferente, individualizando cada indicación para el uso de FSAG con cada paciente en particular.
- Se debe realizar revisiones frecuentes para el uso de FSAG, y mejorar las comunicaciones y relaciones entre los niveles del sistema sanitario para racionalizar su utilización.
- Siendo la warfarina un potente medicamento anticoagulante, se debería realizar obligatoriamente una endoscopia previamente al inicio de esta terapia, con el objetivo de evitar posibles complicaciones gastrointestinales a causa de lesiones previas y no prescribir innecesariamente FSAG.
- Tras observar que el 28% de los médicos encuestados adjudicaron que el uso de clopidogrel en monoterapia es indicación para prescripción de FSAG, y lo señalado en la bibliografía disponible, consideramos que se debe evaluar la condición de cada paciente, estimando el riesgo cardiovascular y gastrointestinal para determinar así quienes deben iniciar terapia ácido supresora en estos casos.
- Se recomienda que el Estado, las Facultades de Medicina y las Sociedades Médicas promuevan conductas éticamente correctas entre profesionales y estudiantes, buscando acuerdos con los representantes de la industria, fortaleciendo sus labores específicas y evitando

situaciones de conflictos de intereses. Este tema debe ser incluido en la formación de pregrado y posgrado como contenidos específicos de los cursos relacionados con ética médica y salud pública, basándose en una normativa ética que debe ser realizada por el MSP del Ecuador, y distribuida a todas las facultades de medicina del país.

- Los hospitales docentes, (como el hospital en el cual se realizó la presente investigación) deberían ser declarados zonas libres de representantes de la industria farmacéutica.
- Como en hospitales de otros países, se puede implementar comités farmacéuticos y terapéuticos, los cuales aseguran el uso eficiente y seguro de medicinas en el establecimiento. Los miembros de los comités deben representar todas las principales especialidades y la administración; además, deberán ser independientes y declarar cualquier conflicto de intereses.
- Se debe limitar los auspicios a médicos de parte de la industria farmacéutica. La forma más adecuada de materializar el apoyo de la industria farmacéutica para la realización de actividades científicas, sería a través de las sociedades científicas.
- En nuestro país se debería realizar investigaciones sobre el impacto económico que genera el uso inadecuado de medicamentos, para concientizar a los autores principales y mejorar la calidad de la prescripción.

- En pacientes con factores de riesgo de desarrollar infecciones respiratorias quienes no son usuarios de FSAG antes de su hospitalización, y que se les prescribe innecesariamente terapia supresora ácida durante su estancia, aumentan el riesgo de presentar neumonía nosocomial, y al mantener la terapia tras el alta, aumentan el riesgo de neumonía recurrente, por lo cual resulta imperativo guiarse en los protocolos establecidos por consensos científicos para garantizar su correcto uso.

11. BIBLIOGRAFÍA

Abad FJ, Pons J, Micó M, Casterá M, Bellés M, Sánchez A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. FAP. 2005; 3(2):49-61.

Abbasi K, Smith R. No more free lunches. BMJ 2003;326:1155–6

Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Circulation. 2010 Dec 14;122(24):2619-33. Epub 2010 Nov 8

Alcedo J, Pérez. Dispepsia Funcional. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp.73-79.

Allen ME, Kopp BJ, Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. Am J Health Syst Pharm. 2004; 61(6):588-96

Altisent Trota R., et. al. Sobre bioética y medicina de familia. Aten Primaria. 2000;25:127-39. - vol.25 núm 07

AMSA - American Medical Student Association. PharmFree campaign 2005. Disponible en <http://www.amsa.org/prof/pharmfree.cfm> [consultado el 26 de junio 2006]

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2007;116: e138–304.

Angell Marcia, Is academic medicine for sale?. NEJM. May 2000

Argentina - Ministerio de salud. Prescripción de medicamentos por nombres genéricos. Opinión de múltiples sectores. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2002.

Argentina. Ministerio de salud. Prescripción de medicamentos por nombres genéricos. Introducción y fundamentos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2002

Arranc JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1982; 302 (5911): 832-837

Arredondo A, Amores J, Reyes R. La hipersecreción ácida en la práctica médica: un reto al médico práctico. *Arch. méd. Camaguey*;2009, 13(4).

Arroyo MT, Lanas A. Gastroenteropatía por AINE. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp. 123-131

Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 27 (2): 427-439

ASHP - American Society of Health System Pharmacists. Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis: ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56 (4):347-379

ASILFA - Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos. Código de ética. Disponible en [http:// www.asilfa.cl/etica.asp](http://www.asilfa.cl/etica.asp). (2004)

Audet AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. *Ann Intern Med.* 1990;30:709-714.

Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol.* 1995;26(6):1413-1418.

Bandura A. Social Foundations of Thought and Action: A Social Cognitive Theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall Inc; 1986.

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010; 152(2):101-13

Barnett, A., Creese, A.L. et Ayivor, E.C.K. The economics of pharmaceutical policy in Ghana. *International Journal of Health Services*, 1980; 10: 479-499.

Bartholow Michael. Top 200 Prescription Drugs of 2009. *Pharmacy Times*. RxF Top Drugs. in 2010; Pp. 34-35.

Bhatt L. Deepak, M.D., M.P.H., Byron L. Cryer, M.D., Charles F. Contant, Ph.D., et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-1917.

Black JW, Dunkan WA, Durant CJ et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236 (5347): 385-390

Boeynaems JM, van Giezen H, Savi P, et al. P₂Y receptor antagonist in thrombosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:257–282

Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24(06):141-146

Bonaccorso S, Smith R. In praise of the devil. *BMJ* 2003;326:1220

Born GVR. Adenosine diphosphate is a mediator of platelet aggregation in vivo: an editorial view. *Circulation* 1985; 72: 741–46

Bouza Santiago, T. Peláez García y P. Catalán Alonso. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. *Madrid. Medicine* 1998; 7(74): 3422-3426

Bowman MA: The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Mobius* 1986; 6: 66-69

Brandhagen DJ, Pheley AM, Onstad GR, Freeman ML, Lurie N. Omeprazole use at an urban county teaching hospital. Department of Medicine, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN 55415, USA. *J Gen Intern Med.* 1995 Sep;10:513-5

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900

Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA.* 2006;295:429-33

British Medical Journal. Erosive gastritis [editorial]. *Br Med J.* 1974 July 27; 3(5925): 211–212

Brody H. Pens and other pharmaceutical industry gifts. *Am J Bioeth* 2003

Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. *JAMA.* 1999;282:1458-1465

Calvet X, Almela P. Hemorragia digestiva alta. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp. 97-107

Canani RB; Terrin G. Gastric Acidity Inhibitors and the Risk of Intestinal Infections. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(1):31-35

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39

Carmona-Sánchez R, Suazo-Barahona J, González A, Carmona-Sanchez L, Uscanga-Domínguez L. Use and abuse histamine H2 receptor blockers in hospitalized patients. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:84-8

Cash BD, Evidence based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit Care Med* 2002;30:s373-s378.

Castro-Fernández M, Lamas E, Pérez-Pastor A, Pabón M, Aparcero R, Vargas-Romero J, et al. Efficacy of triple therapy with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101(6):395-8, 399-402.

CCG - Comité de Consenso de Granada. Tercer Consenso de Granada, sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos de la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; v48 (1): 5-17.

CEJA - Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. Conflicts of interest. Physician ownership of medical facilities. *JAMA* 1992.

Chacón García A. Neumonía y consumo de fármacos supresores de la acidez gástrica [tesis doctoral]. Universidad de Alcalá; 2010.

Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–244.

Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.

- Chan HL, Wu JC, Chan FK, et al. Is non-Helicobacter pylori, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:438–442.
- Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et. al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153:378–386.
- Chen MY, Ott DJ, Clark HP, Gelfand DW. Gastritis: classification, pathology, and radiology. *South Med J.* 2001; 94(2):184-9.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
- Choudari CP, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in patients treated with anticoagulant drugs. *Gut* 1995; 36:483–484.
- Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment *Gut* 1994; 35:464-466.
- Choudhry, Soran, Ziglam. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *Manchester, Q J Med* 2008; 101:445-448.
- Cocco AE, Cocco DV. A survey of cimetidine prescribing. *N Engl J Med* 1981 ; 304: 1281.
- Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticoid therapy and peptic ulcer. *N Eng J Med* 1976;294:473-9.
- Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroids therapy. *J Int Med* 1994;236:619-32.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:377-381.

Coyle, SL. Physician-industry relations. Part 1: individual physicians. *Ann Intern Med* 2002; 136: 396-402.

CPME - Comité Permanente de Médicos Europeos. La calidad de la prescripción. Departamento de Humanidades Biomédicas. Universidad de Navarra. Pamplona-España, 2003.

CTB - Cooperación Técnica Belga. Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador 2009. Proyecto Salud de Altura. Quito, 2009. 58-67.

Cummings SR, Rubin SM, Oster G. The cost-effectiveness of counseling smokers to quit. *JAMA*. 1989;261:75-79.

Davidson RA: Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 155-158'.

Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997; 157: 408–16.

Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.

Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: Cohort and case control studies. *Can Med Assoc* 2004;171:33-38.

Donskey CJ. The role of intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:219-226.

Dumoulin J., Kaddar M., Velasquez G. Guía de análisis económico del circuito del medicamento. Organización Mundial de la Salud 1995.

Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2971s/> (25 de octubre de 2011).

Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ et al. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med.* 1997; 25:1678-84.

Espino Alberto. Infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21(2):323-327.

Esplugues J V, Flórez J. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2005. Pp. 757-784.

Estruch R, Pedrol E, Castells A, et al. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:819-26.

Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med.* 2010 Jan;123:47-53.

Farrell JJ, Friedman LS. The management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(11):1281-98.

Ferguson CB y Mitchell RM. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ulster Med J.* 2006; 75(1):32-9.

Fernández de Cano Martín Ma. Nuria Área. Condicionantes éticos de la prescripción. *Farmacoeconomía desde Atención Primaria*. Semergen-Madrid 2006. Pp: 17-28.

Ferreiro JL, Ueno M, Capodanno D, et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake. Results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:436–441.

Field MJ, Lohr MJ, eds. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington, DC: National Academy Press; 1990.

Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin optimized outpatient follow-up study group. *Ann Intern Med* 1993; 118:511–520.

Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J Pharmacol Sci.* 2007 Jul;104(3):195-201. Epub 2007 Jun 29.

Fork FT, Lafolie P, Toth E, et al. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464–469.

Fox RD, Mazmanian PE, Putnam RW. A theory of learning and change. In: Fox RD, Mazmanian PE, Putnam RW, eds. *Changing and Learning in the Lives of Physicians.* New York, NY: Praeger; 1989:161-175.

Freemantle N, Harvey EL, Wolf F, Grimshaw JM, Grilli R, Bero LA. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000172.

Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literatur review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* (2005), 17, 123-132.

Gansejl A. L. & Forte J. G. K⁺-stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochim. biophys.* (1973). Acta 307, 169-180. Medline.

Garattini S, Bertele V, Bassi L. How can research ethics committees protect patients better? *BMJ* 2003;326:1199-201.

Geertsma RH, Parker RC, Whitbourne SK. How physicians view the process of change in their practice behavior. *J Med Educ.* 1982;57:752-761.

Gené E, Calvet X, Morón A, Iglesias ML. Recommendations for the use of anti-inflammatory drugs and indications for gastrointestinal protection in emergency departments. *Emergencias* 2009; 21:295-300.

Gipdatabank. Available at: <http://www.gipdatabank.nl> (2006).

Gisbert JP y Martín de Argila C. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp. 109-121.

Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de consenso. Med Clin (Barc) 2005; 125(08):301-316.

Gómez B, María Inés. Resumen del Diálogo Bioético del 14 julio de 2010.

Gómez Castro, M.J. Arcos González, P. Rubiera López, G. Rigueria A.I. Un sistema de indicadores de calidad de prescripción farmacéutica en atención primaria desarrollado por médicos prescriptores. Aten Primaria 2003;32(8):460-5.

Gracia D. Introducción. La Bioética Médica. Bol Sanit Panam. 1990;108(5-6):374-8.

Green BT, Rockey DC, Portwood G, Tarnasky PR, Guarisco S, Branch MS, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2005;100(11):2395-402.

Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991; 114: 257–63.

Grindrod KA, Patel P, Martin JE. What interventions should pharmacists employ to impact health practitioners' prescribing practices? Ann Pharmacother 2006; 40: 1546–57.

Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(13):1396-400.

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3.

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. 2007.

Guillamondegui OD, Gunter OL Jr, Bonadies JA, Coates JE, Kurek SJ, De Moya MA, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis. Chicago (IL): Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST); 2008. 24 p.

Gullota R, Ferraris L, Cortelezzi C, et al. Are we correctly using the inhibitors of gastric acid secretion and cytoprotective drugs? Results of a multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:325-9.

Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2007; 167:950-955.

Gupta R, Garg P, Kottoor R, Munoz JC, Jamal MM, Lambiase LR, Vega KJ. Overuse of acid suppression therapy in hospitalized patients. *South Med J.* 2010; 103(3):207-11.

Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Derivados de la tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel) versus la aspirina para prevenir el accidente cerebrovascular y otros eventos vasculares serios en pacientes de alto riesgo vascular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane

Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:
<http://www.update-software.com>.

Hans Jonas, Enciclopedia Wikipedia. Fundación Wikimedia. Disponible en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Hans_Jonas (25 de octubre de 2011).

Hartnell NR, Flanagan PS, MacKinnon NJ, et al. Use of gastrointestinal preventive therapy among elderly persons receiving antiarthritic agents in Nova Scotia, Canada. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 171–80.

Heerlein A. Recomendaciones para un control de los conflictos de intereses en medicina. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2005.

Heidelbaugh JJ, Golberg KL, and Inadomin JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk in PPI. *Am J Gastroenterology* 2009; 104: S27-S32.

Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-UCI hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2200-2205.

Hermida A, Cabana B, Lorenzo V. Prevalencia de prescripción-indicación de protectores gástricos en pacientes hospitalizados. *Gac Sanit.* 2007; 21(05):412-5.

Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009 May 27;301(20):2120-8

Hogerzeil, H.V. Promoting rational prescribing: an international perspective. Programa de Acción de la OMS sobre Medicamentos Esenciales. Ginebra, 1994; 10 p.

Hoogerwerf W, Pasricha P. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL; GOODMAN & GILMAN LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA

TERAPEUTICA; 11 Edición; Madrid-España; McGraw-Hill. Interamericana;
2006. Pp. 967-981.

Hough LB. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new
receptors. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 415-419

Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer
recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis.
Gastroenterology 2011;140:791–798

Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of
H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising
physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 ;15(3):355-70.

Humbert M, Nurden P, Bihour C et. al. Ultrastructural studies of platelet
aggregates from human subjects receiving clopidogrel and from a patient
with an inherited defect of an ADP-dependent pathway of platelet activation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1532–43.

ICD-10: International statistical classification of diseases and related health
problems: tenth revision. 2a ed. Geneva: World Health Organization; 2004

IMSS. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la dispepsia
funcional. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.

Ivey KJ. Acute haemorrhagic gastritis: modern concepts based on
pathogenesis. *Gut.*1971; 12(9):750-4.

Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and
feedback: effects on professional practice and health care outcomes.
Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD000259.

Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe
hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology*
1988;95(6):1569-74.

Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP and Seal R. Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Family Practice* 2001; 18(3): 333–338.

Katz D., Caplan AL., Merz JF. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. *Am J Bioeth* 2003; 3: 39-46.

Katz PO, Ginsberg GG, Hoyle PE, Sostek MB, Monyak JT, Silberg DG. Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(5):617-28 .

Katzung G, Julius D. Histamina, serotonina y alcaloides del comezuelo del centeno. En: *Farmacología básica y clínica*. México: El Manual Moderno, 2002; 307-336

King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:261–295.

Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of cultura-positive pneumonia. *Chest.* 2005;128:3854-62.

Korolkovas A. Histamine and antihistamines. In: Wiley J (ed). *Essentials of medicinal chemistry*. New York: 1998; 548-575.

Laheij R, Sturkenboom M, Hsaaings RJ, et al. Risk of community acquired pneumonia and use of gastric acid suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-1960.

Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term lowdose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346: 2033-8.

Laine L, Shah A, Bermanian S. Intra-gastric pH with oral vs. Intravenous bolus plus infusion proton pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers.

Gastroenterology 2008; 3: 301-7.

Laine L. Hemorragia de Vías Digestivas. En: Kasper, Braunwald, Fauci et al. Harrison Principios de Medicina. 16a edición; México D.F.; McGraw Hill

Interamericana. 2006. Vol.I, Pp. 267-670.

Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with clopidogrel: is there GI benefit or cardiovascular harm? Gastroenterology. 2011 Mar;140(3):769-72. Epub

2011 Jan 22.

Lanas A, Martín-Molab E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ.

Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la

Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. Gastroenterol Hepatol 2003; 26(8):485-502

Landefeld CS, Rosenblatt MV, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable

lesions. AmJ Med 1989; 87:153-9.

Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009; 104(3):728-38.

Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2037–

46.

Laporte Joan-Ramon. Principios Básicos de Investigación Clínica. Fundació Institut Català de Farmacología. Cap. VIII. Nociones de Farmacoeconomía

2007. Pp. 101-110. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/livre/Llibre.htm> (25 de octubre de 2011).

Lassen AT. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. *Dan Med Bull.* 2007; 54(1):18-30.

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047-56; quiz 57.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.

Lexchin, Joel. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: What does the literatura say?. *CAN MED ASSOC J* 1993

Leyva R, Ertviti J, Kageyama M, Arredondo A. Prescripción, acceso y gasto en medicamentos entre usuarios de servicios de salud en México. *Salud Pública Mex.* 1998;40(1):1-8.

Liu C, Ma X, Jiang X et al. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor [H(4)] expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 420-426.

Lomas J, AndersonGM,Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? the effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl JMed.* 1989;321:1306-1311.

Madl C, Kitzberger R, Warzawska J, et al. Effect of intravenous esomeprazole versus ranitidine on gastric pH in critically ill patients: a prospective, randomized, double blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2007; 35:A249.

Majumdar SR, Soumerai SB, Farraye FA, et al. Chronic acid-related disorders are common and under investigated. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2409-14.

Martín de Argila C, Boixeda de Miguel D. Úlcera péptica. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp. 111-119.

Martín-Echevarría E, Pereira A, Torralba M, Arriola G, Martín P, Mateos J, Rodríguez M. Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100(2):76-81.

Martínek Jan, Hlavova Kristyna, Zavada Filip et al., "A surviving myth" – corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. October 2010, Vol. 45, No. 10 , Pages 1156-1161.

Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharm Toxicol.* 2005;96:94-102.

Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(2):85-110.

Maton PN. Optimum Treatment of Erosive Esophagitis. *US Gastroenterology & Hepatology Review.* 2008; 4 (2):65-67

Mayet AY. Improper use of antisecretory drugs in a tertiary care teaching hospital: an observational study. *Saudi J Gastroenterol.* 2007; 13(3):124-8.

McManus P, Marley J, Birkett DJ, Lindner J. Compliance with restrictions on the subsidized use of proton pump inhibitors in Australia. *British J Clin Pharmacol* 1998; 46:409-11.

- McQuaid KR, Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:553-563.
- Mercer DW, Robinson EK. STOMACH. En: Townsend CM, Courtney M, Beauchamp D, Evers BM, Mattox KL. SABISTON TEXTBOOK OF SURGERY: the biological basis of modern surgical practice, 18th ed. United States: Saunders-Elsevier; 2007.
- Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticoid therapy and peptic ulcer. N Eng J Med 1983;309:21-4.
- Metz DC, Comer GM, Soffer E, Forsmark CE, Cryer B, Chey W, Pisegna JR. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(3):437-44.
- Meuwissen SG, Craanen ME, Kuipers EJ. Gastric mucosal morphological consequences of acid suppression: a balanced view. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15:497-510.
- Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. Chest. 2009 Aug;136(2):440-7.
- Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al. The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions. Anesth Analg. 1999;89:218-224.
- Moliner Lahoz J. et. al. ¿Es pertinente investigar las relaciones entre médicos e industria farmacéutica?. Rev Calidad Asistencial. 2009;24:72-9. - vol.24 núm 02.
- Montes Montes José, Flores Flores José, Alfonso Barrón Enrique. Histamina, receptores y antagonistas. Rev Med Hosp Gen Mex 2005; 68(3) : 104-109.

Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies.1: entanglement. BMJ 2003.

Murthy SK, Kauldher S, Targownik LE. Physicians approaches to the use of gastroprotective strategies in low-risk non-steroidal anti-inflammatory drug users, University of Manitoba - Canada, Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1365-1372.

Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29(10):1055-68.

Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, et. al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009; 18:269-275.

Naranjo Antonio, Farmacología de la Úlcera Péptica. En: Samaniego Rojas Edgar, Fundamentos de Farmacología Médica, Quinta edición, 1999; Cap.50.681.

Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol. 2000; 95(11):3118-22.

Nasser A., Masoodi. Polypharmacy: To err is human, to correct divine. British Journal of Medical Practitioners, Sept 2008, Volume 1, Number 1.

Nasser SC, Nassif JG, Dimassi HI. Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-ICU patients. World J Gastroenterol. 2010; 16 (8):982-6.

Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. J Clin Pharm Ther 2000;25:333-340.

Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* (2006), 4, 36-41.

Noguerado Asensio A, Rodríguez Barrientos R, Zelaya Castro P, Sánchez Sempere A, Antuña Blanco F, Lutz García E, Quintana de la Cruz R, et al. Utilización de supresores de la secreción ácida en pacientes hospitalizados. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19:557-560.

Olesen F, Lauritzen T. Do general practitioners want guidelines? attitudes toward a county-based and a national college-based approach. *Scand J Prim Health Care*. 1997;15:141-145.

Orlowski JP, Wateska L: The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. *Chest* 1992; 102: 270-273.

Oscanoa Espinoza Teodoro Julio. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones, *Rev. Gastroenterol. Perú*; 2011; 31-1: 49-55.

Palkovic LB, Coley KC, Sokos DR. Factors associated with inappropriate inpatient prescribing of acid-suppressive therapy. *Int J Pharm Pract*. 2009; 17(1):73-5.

Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, Bianchi Porro G. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(12):1503-6.

Pazo A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. *Farmacología de la migraña*. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2005. Pp. 305-325.

Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales, WHO/EDM/2002.3.

Persson M, Carlberg B, Tavelin B, et al. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004; 22: 65–71.

Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, et al. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital, *J Clin Med Res*. 2010 October 11; 2(5): 215–219.

Pham CQD, Regal RE, Bostwick T R, Knauf K S. Acid Suppressive Therapy Use on an Inpatient Internal Medicine Service. *Ann Pharmacother* 2006;40:1261-6.

Pham CQD, Sadowski-Hayes LM, Regal RE. Prevalent Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Prudent or Pernicious? *Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31 (3): 159-167.

Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–40.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004; 329:15-19.

Plavix label. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. (12 de Noviembre de 2009).

Ponce J. y Piqué JM. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Ponce J, Castells A, Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. Pp. 17-24.

Ponce Julio. Inhibidores de la bomba de protones, 25 años después. *Gastroenterol Hepatol*.2010; 33(Supl.1):1-4..

Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ 2004;171:51–8.

Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. J Consult Clin Psychol. 1983; 51:390-395.

Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Programa de acción sobre medicamentos de la OMS. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS 2002.

Prybys k, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: Clinical challenges in emergency practice: Part I: Overview, etiology, and drug interactions. Emergency Medicine Reports, 2002, v23(11), 145-153.

Qadeer MA, Richer JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. J Hosp Med. 2006;1:13-20

Ramírez Ramírez Martha Ofelia. La Prescripción de medicamentos y su repercusión social. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Rev Cubana Salud Pública 2006.

Reséndez C, Garrido F, Gómez-Dantés O. Disponibilidad de medicamentos esenciales en unidades de primer nivel de la Secretaría de Salud de Tamaulipas, México. Salud Pública Méx. 2000;42:298-308.

Romero M. Análisis del comportamiento de la dotación fija de medicamentos con base en indicadores institucionales. Rev Enferm. 2003;1(1):25-8.

Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4):CD002296.

Rothman DJ. Medical professionalism — focusing on the real issues. N Engl J Med 2000;342:1284-6.

Rouvière H. y Delmas A. Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional. 11ª ed Tomo II: Tronco. Barcelona: Masson; 2005. Pp. 400-414.

Salas P. Sofía, Osorio Marcial, Vial Pablo, Rehbein Ana María, Salas Camila, Beca Juan Pablo. Conflictos de intereses en la práctica clínica. Análisis ético de algunas relaciones con la industria. Rev Méd Chile 2006; 134: 1576-1582.

Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, et al. Non-Helicobacter pylori bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:379-388.

Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2008;149(6):391-398.

Savi P, Combalbert J, Graich C et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. Thromb Haemost 1994; 72: 313-17.

Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. Dig Dis Sci. 2005; 50(12):2307-11.

Schade RR, Donaldson RM. How physicians use cimetidine. A survey of hospitalized patients and published cases. N Engl J Med 1981; 304: 1281-1284.

Schmulewitz N, Fisher DA, Rockey DC. Early colonoscopy for acute lower GI bleeding predicts shorter hospital stay: a retrospective study of experience in a single center. Gastrointest Endosc 2003;58(6):841-6.

Schrör, Karsten. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. German Vasc Med 1998;3,247.

Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology.2008; 134(7):1842-60. Epub 2008 May 12.

Sebastian SS, Kernan N, Qasim A, O'Morain CA, Buckley M.
Appropriateness of gastric antisecretory therapy in hospital practice. *Ir J Med Sci.* 2003; 172(3):115-7).

Selección de medicamentos esenciales. Organización Mundial de la Salud.
Programa de acción sobre medicamentos de la OMS. Ginebra: OMS; 2002.

SFK - Stichting Farmaceutische Kengetallen. Available at: <http://www.sfk.nl>
(2006).

Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal
anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at
high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Abstract. *Arch Intern Med.*
1993 Jul 26;153(14):1665-70.

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Dyspepsia. A national
clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines
Network (SIGN). 2003; 68.

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of acute
upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline.
Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
2008:105.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with
celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and
rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA*
2000; 284: 1247–55.

Simon, H.A. From substantive to procedural rationality. In Latsis, Ed., *Method
and appraisal in economics*, Cambridge University Press, 1978.

Siqueira José Eduardo de. El principio de responsabilidad de Hans Jonas.
Revista Bioethikos - Centro Universitário São Camilo - 2009;3(2):171-193.

Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:1202.

Somers A, Petrovic M, Robays H, et al. Reporting adverse drug reactions on a geriatric Ward: a pilot Project. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003, 58:707-14.

Soumerai, S.B. Economic and policy analysis of university-based drug “detailing”. *Medical Care*, 1986; 24: 1774-6.

Strate, Lisa L. Lower GI Bleeding, *Gastroenterol Clin N Am* 34 (2005) 643–664.

Stross JK, Harlan WR. The dissemination of new medical information. *JAMA.* 1979;241:2622-2624.

Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005 Oct; 100(10):2324-37.

Taxonera Samsó C. Uso inapropiado de antsecretóres en el medio hospitalario. *An Med Interna.* 2002; 19(11):555-6.

Terdiman JP, Ostroff JW. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: A case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med* 1998;104:349-54.

The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.

Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol.* 2005 Mar 7;11(9):1365-8.

Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000409

Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000125.

Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Brocchi E, Pezzilli R, Corinaldesi R. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(35):5423-32.

Trejo I Carlos. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuad. Cir.* 2004; 18: 83-90.

University of Michigan Health System. Gastroesophageal reflux disease (GERD). Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2007. 10 p.

Van Rensburg CJ, Hatmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Luhmann R, et al. Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2635-41.

Van Vliet EP, Steyerberg EW, Otten HJ, Rudolphus A, et al. The effects of guideline implementation for proton pump inhibitor prescription on two pulmonary medicine wards. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam, The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29:213-21.

Vreeburg EM, de Bruijne HW, Snel P, Bartelsman JW, Raws EA, Tytgat GN. Previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants: The influence on clinical outcome of bleeding gastroduodenal ulcers. *European J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 41–44.

Wadibia E.C., Lucas B.D., Hilleman D. E., Mooss A. N. Economic impact of inappropriate histamine₂-receptor antagonist use. *Clinical Therapeutics* 1997, Volume 19, Issue 5, Pages 1085-1091.

Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE et al. Economic impact of inappropriate histamine₂-receptor antagonist use. *Clin Ther.* 1997; 19:1085-91.

Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.

Weilbauer Frank, Drogas que Retardan la Coagulación Sanguínea. En: Samaniego Rojas, Edgar. *Fundamentos de Farmacología Médica*. Quinta edición, 1999; Cap.63:887.

Welage LS. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(Suppl 2):S4–S10

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–99.

Wolfe MM, Sachs G. Acid Suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 18(2):9-31.

Yap KB y Chan KM. The prescribing pattern of hospital doctors. *Singapore Med J* 1998;39:496-500.

Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338(11):719-26.

Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med*. 2002;30:1118-1122.

Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H. Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they being implemented in Lebanese health care centers? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2011; 2(4):27-35.

Zhan C, Arispe I, Kelley E, Ding T, Burt CW, Shinogle J, Stryer D.
Ambulatory care visits for treating adverse drug effects in the United States,
1995-2001. Joint Commission Journal on Quality of Patients Safety (2005),
31, 372-378.

Zhou, Qingyu; Zhou, Shufeng; Chan, Eli. Effect of omeprazole on the
hydroxylation of warfarin enantiomers in human: in-vitro studies with liver
microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 isozymes. Current drug
metabolism. MEDLINE Abstracts – Oct 1, 2005.

Zink DA, Pohlman M, Barnes M, et al. Long-term use of acid suppression
started inappropriately during hospitalization Aliment Pharmacol Ther
2005;21:1203-1209

