

Estudio transversal sobre necesidad teórica vs prescripción real de IBP en dos cupos médicos de pacientes anonimizados.

Iván Domínguez Fidalgo, Mónica Rejas Bueno, Rocío Montero Bardají, Cristina Alcarranza Saucedo, María Sánchez Sanabria, Ramón Candel Motellón, Pedro Luis Sagüillo González, Luis Sánchez Solís. **Estudio transversal sobre necesidad teórica vs prescripción real de IBP en dos cupos médicos de pacientes anonimizados.** Web evalmed.es. 16-dic-2019. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/varios/estudio-transversal-sobre-necesidad-teorica-vs-prescripcion-real-de-ibp-en-dos-cupos-medicos-de-pacientes-anonimizados-ivan-dominguez-monica-rejas-rocio-montero-et-al>

Abreviaturas: DDD: dosis diaria definida; DHD: nº total de DDD/ 1000 habitantes/ día, de un período de seguimiento; IBP: Inhibidor de la bomba de protones (-prazol).

INTRODUCCIÓN

La sobreutilización de los supresores del ácido gástrico en Atención Primaria se ha descrito desde 1994 (1), y ha ido creciendo, como muestran: a) un estudio transversal en un centro de salud urbano en 2006 (2); b) un estudio transversal del Ministerio de Sanidad para el período 2000-08 con los datos de las recetas médicas de España, que prueba además que es el más alto de Europa (3); y c) un estudio transversal del equipo BIFAP sobre indicación-prescripción real de sus médicos centinela en 2010 (4).

Pero la sobreutilización de IBP, antes que un problema económico, lo es de salud individual y poblacional, pues no son inocuos, sino que se asocian, no sólo con un efecto de rebote (5,6), sino con más efectos adversos moderados y graves sistémicos (7-13). Del estudio retrospectivo de Xie y col (13), Montero Bardají realizó una evaluación GRADE sobre riesgo de incidencia de Enfermedad Renal Crónica y progresión a Enfermedad Renal Terminal asociados a IBP, concluyendo que: <<En **pacientes en los que puede evitarse la toma de un antisecretor gástrico**, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este estudio, hacemos una recomendación débil en contra¹ de añadir un IBP o de mantenerlo si ya se está utilizando>> (14).

Tras nuestra revisión de la literatura, la adecuación entre la necesidad teórica y la prescripción real no se ha evaluado y publicado en ningún cupo médico de atención primaria del Servicio Extremeño de Salud. Y, dada la importancia de fomentar el mejor balance de beneficios menos daños añadidos, hemos diseñado e implementado el presente estudio transversal en dos cupos médicos de atención primaria de Extremadura.

OBJETIVO

En dos cupos médicos de pacientes anonimizados, calcular las DDD totales prescritas de IBP, las DDD prescritas a pacientes susceptibles de ser tratados con IBP, y las DDD no prescritas a pacientes susceptibles de ser tratados con IBP, para estimar la SOBREutilización y la INFRAutilización poniendo en relación los tres cálculos.

DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo, del período 1-ene-2014 a 2-nov-2017, realizado sobre una base de datos para el análisis.

¹ Una recomendación débil en contra significa que los riesgos añadidos, inconvenientes y costes no son compensados por los beneficios (riesgos evitados). En esta situación una mayoría de pacientes informados no querrían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

Para elaborar la **base de datos para el análisis**, sin contener datos de carácter personal, tomamos las historias informatizadas de las personas que cumplen criterios clínicos para la prescripción de IBP y/o que tienen prescritos IBP, de las que extrajimos sólo los siguientes datos: a) edad y sexo; b) duración de la prescripción de IBP; y c) denominación y duración de los problemas de salud que cumplen criterios clínicos para prescripción de IBP, según las fichas técnicas (15) y la última Revisión de la Literatura en UpToDate sobre indicaciones de IBP (16).

El Instituto Noruego de Salud Pública, Centro Colaborador de la OMS para Metodología Estadística de Medicamentos, estipula las dosis diarias definidas (DDD) basándose en el uso terapéutico (17), es decir la dosis diaria media de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal. Por ejemplo, para el tratamiento de úlceras duodenales, se recomienda 1 Dosis Diaria Definida de IBP, que es equivalente a 20 mg de omeprazol. Y para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, se recomiendan 3 DDD. El propósito es que el nº de DDD consumidas de un principio activo de una población sea un equivalente del nº de tratamientos diarios en curso con ese principio activo. Por su parte, la DHD (nº total de DDD/ 1000 habitantes/día) de un período de seguimiento) es un tanto por mil, que facilita las comparaciones por estar todas ajustadas a cada 1000 habitantes.

Calculamos el nº de DDD de cada problema de salud, según las fichas técnicas y la última Revisión de la Literatura en UpToDate, que multiplicamos por el número de días de duración y le añadimos las DDD de los días estimados para la discontinuación recomendada a fin de evitar o reducir el efecto de rebote. A ésta la denominamos **“necesidad teórica”**. Después de estimar la “necesidad teórica” discriminamos los que no han obtenido alguna prescripción de IBP de los que han obtenido alguna prescripción de IBP.

Simultáneamente calculamos el nº de DDD de cada persona con prescripción de IBP y lo multiplicamos por el número de días que lo tiene prescrito. A ésta la denominamos **“prescripción real”**.

MEDIDAS DE RESULTADOS

Teniendo en cuenta el número de personas de los cupos en cada uno de los tramos etarios quinquenales, calculamos las respectivas DDD /día/1000 personas de cada tramo etario quinquenal (por sexos) de las tres agrupaciones: a) “necesidad teórica” de los que no obtienen prescripción; b) “necesidad teórica” de los que sí obtienen prescripción; y c) “prescripción real”.

Consideramos SOBReutilización (error alfa o falso positivo) a la “NO necesidad teórica de los que SÍ reciben prescripción”, e INFRAutilización (error beta o falso negativo) a la “SÍ necesidad teórica de los que NO reciben prescripción”.

		Necesidad teórica	
		Sí	No
Reciben prescripción	Sí		SOBReutilización
	No	INFRAutilización	

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA PARA EL ANÁLISIS Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con una muestra de conveniencia 1.056 individuos en los dos cupos médicos, esperando en la “necesidad teórica” un conservador promedio en todo el período de 1 DDD por 100 pacientes/día, y asumiendo un intervalo de confianza máximo de 0,6 DDD por 100 pacientes/día, podemos asumir un nivel de confianza del 95%.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA PROPORCIÓN CON SU INTERVALO DE DE CONFIANZA			
Proporción	1,00%	1-proporción	0,99
Extremo superior del IC	0,60%		
Para un error alfa	5%	=> Z $\alpha/2$ =	1,960
n =	1.056		

Este cálculo de la significación estadística no equivale a la significación práctica o relevancia clínica, cuya discusión para la toma de decisiones va mucho más allá en el seno de un razonamiento práctico.

RESULTADOS

Los dos cupos de una zona de salud del SES incluían a 1174 beneficiarios, con un 51% de mujeres, y una media de edad de 55 años. El tiempo de seguimiento de los registros analizados fue de 1401 días (3,8 años).

Necesidad teórica: Tras analizar todas las condiciones susceptibles de tratamiento con IBP, la necesidad teórica obtenida como media del conjunto de la población de ambos cupos fue de 9,3 DDD de IBP/ día/ 1000 habitantes, a razón de en 5,5 en varones y 13,2 en mujeres.

Prescripción real: La prescripción real de IBP registrada durante el período estudiado, como media del conjunto de la población de ambos cupos, fue de 42,4 DDD de IBP/ día/ 1000 habitantes, a razón de en 38,1 en varones y 26,7 en mujeres.

Necesidad teórica vs Prescripción real: Las mediciones de la necesidad teórica vs la prescripción real, según los registros del SES, muestran una SOBREutilización de +33 DDD de IBP/ día/ 1000 habitantes en el conjunto de la población de ambos cupos, que se distribuye en +32,5 en varones y +13,5 en mujeres.

En la **tabla 1** mostramos en extenso el resumen de estos resultados de la población total, además de su distribución en todos los quinquenios de edad. En la **adenda A** mostramos en detalle nuestras anotaciones por año, cupo, sexo y quinquenio etario.

DISCUSIÓN

La prensa generalista publicaba el 20-mar-2018 las declaraciones de un directivo sanitario diciendo: *“Actualmente, [en un determinado Servicio de Salud] se consumen 138 dosis diarias por cada 1.000 habitantes, y queremos reducir el consumo a 100 dosis por 1.000”*. Sin ofrecer las razones de por qué 100, podría estar dando por buena una cifra que contiene una parte legítima y otra parte ilegítima, refiriéndonos a legítima como la que ha probado experimental u observacionalmente tener positivo el balance de los beneficios menos los daños añadidos, e ilegítima la que no lo ha probado. En realidad, la prueba experimental u observacional es el criterio externo que debe cumplir un indicador para que sea relevante (18), y por eso su contenido de verdad se denomina validez criterial.

Nosotros hemos buscado la prueba experimental en las fichas técnicas y en la última actualización de la revisión “UpToDate”. Sabido es que la Ficha Técnica de hoy es un documento descriptivo en el fragmento moral legalista, pero no puede ni debe tomarse como prescriptivo en el fragmento moral del consecuencialismo (19). Este consecuencialismo se refiere a la relevancia clínica de los resultados en salud. Para acercarnos lo más posible a esta relevancia clínica, hemos utilizado la revisión de la literatura “UpToDate” más actualizada en el período de nuestro estudio (16), por si las “indicaciones” legalistas de las fichas técnicas no reflejaban al

menos el fragmento consecuencial (legitimidad científica) de las prácticas clínicas. Nuestra “necesidad teórica” pretende capturar esto en lo posible.

Una de las limitaciones de estudios indicación-prescripción, como este nuestro, es el infra-registro de los problemas de salud en las historias clínicas. Para evitar lo más posible esta mengua, nosotros elegimos estos dos cupos por ser de los más altamente confiables en el registro de los problemas de salud. No obstante, no podemos garantizar que hayan sido registradas todas las condiciones susceptibles de tratamiento con IBP.

Con nuestras fortalezas y limitaciones hemos obtenido una clara SOBReutilización entre las 9,3 DHD de “necesidad teórica” y las 42,4 DHD de prescripción real.

Dado que las tasas de casos susceptibles de tratamiento con IBP de nuestros dos cupos pueden no ser representativos Tal estimación podría no ser extrapolable, cuyas tasas de casos susceptibles de tratamiento por IBP podrían no ser representativos de la población general.

Si bien los datos de estos dos cupos pueden ser extrapolados a la población del SES, nuestra estrategia para estimar la “necesidad teórica de IBP” sería útil para que fuera automatizada por los Sistemas de Información. Y, si bien es cierto, que el resultado obtenido sólo sería aceptablemente válido a condición de tuviera una alta fiabilidad entre los problemas de salud registrados y los “reales”, si tal condición no se cumpliera globalmente, la validez podría alcanzarse incluyendo sólo una significativa muestra aleatoria de un universo de cupos con esa alta fiabilidad.

ASPECTOS ÉTICOS

1º Dictamen favorable del CEIm: Este estudio, al que se asignó el código 086-2019, recibió el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos de la provincia de Cáceres el 23-oct-2019

2º Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses, según los cinco apartados de los que consta el Formulario del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para la declaración de potenciales conflictos de intereses.

3º Financiación: Ninguna financiación a los autores y participantes ajena a sus salarios del SES.

4º Consentimiento informado: Dado que no se trata de un ensayo clínico, sino de un estudio epidemiológico transversal con los registros de pacientes anonimizados, nuestra investigación observacional de ámbito epidemiológico, está exenta de la obligatoriedad de consentimiento informado. El autor principal, IDF, ha sido el garante de la anonimización de la **base de datos para el análisis**, no tomando los datos de carácter personal que pudiera permitir asociar los registros con los individuos.

REFERENCIAS

1. Ryder SD, O'Reilly S, Miller RJ, Ross J, Jacyna MR, Levi AJ. Long term acid suppressing treatment in general practice. *BMJ*. 1994 Mar 26;308(6932):827-30.
2. De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp*. 2006 Jun;206(6):266-70.
3. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Nac Salud* 2009;33(2):49-54.
4. Miguel Gil, Belén Oliva, Verónica Bryant, Alfonso Rodríguez, en nombre del Equipo BIFAP. Estudio de utilización de Fármacos Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). Análisis en la base de datos BIFAP. Noviembre 2010.

5. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):80-7, 87.e1.
6. Niklasson A, Lindström L, Simren M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1531-7.
7. Nota informativa de la AEMPS 27/2011 - Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf
8. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Apr;108(4):207-24.
9. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb 1;176(2):172-4.
10. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):28-35.
11. Vilcu AM, Sabatte L, Blanchon T, et al. Association Between Acute Gastroenteritis and Continuous Use of Proton Pump Inhibitors During Winter Periods of Highest Circulation of Enteric Viruses. *JAMA Netw Open*. 2019 Nov 27;2(11):e1916205.
12. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb 1;176(2):238-46.
13. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct;27(10):3153-3163.
14. Montero Bardají R. Evaluación GRADE del estudio retrospectivo: Inhibidores de la Bomba de Protones y riesgo de incidencia de Enfermedad Renal Crónica y progresión a Enfermedad Renal Terminal. Web evalmed.es, 3-jun-2016. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/evaluacion-grade-del-estudio-retrospectivo-inhibidores-de-la-bomba-de-protones-y-riesgo-de-incidencia-de-enfermedad-renal-cronica-y-progresion-a-enfermedad-renal-terminal-rocio-montero-bardaji>
15. Fichas técnicas de medicamentos autorizados para su comercialización. Centro Información de Medicamentos CIMA. Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
16. Wolfe WW. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate. Actualizado a 29-nov-2017. Disponible con acceso para usuarios en: https://www.uptodate.com.ses.a17.csinet.es/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders?search=Proton-pump%20inhibitor§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H6&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H6
17. International language for drug utilization research. ATC / DDD. Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Web https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Actualizado a 13-dic-2018.
18. Andersen M. Is it possible to measure prescribing quality using only prescription data? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Mar;98(3):314-9.
19. Sánchez-Robles G. Punto de vista: La ficha técnica es descriptiva y establece lo que se puede en el fragmento moral del legalismo, pero no lo que se debe en el fragmento moral del consecuencialismo. Página web evalmed.es, 28-jul-2019. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/med-reflexiva/punto-de-venta-la-ficha-tecnica-es-descriptiva-y-establece-lo-que-se-puede-en-el-fragmento-moral-del-legalismo-pero-no-lo-que-se-debe-en-el-fragmento-moral-del-consecuencialismo-galo-sanchez>

Tabla 1: Necesidad teórica de IBP frente a la Prescripción real, en dos cupos, según la base de datos del SES, en 2014-17 (*).

Tramo etario	Nº Habitantes ambos cupos	Necesidad teórica de IBP		Prescripción real de IBP		Potencial INFRAutilización o SOBREutilización
		Necesidad teórica de IBP en nº DDD/ día	Necesidad teórica de IBP en DHD = nº DDD/ día / 1000 habitantes	Prescripción real de IBP en nº DDD/ día	Prescripción real de IBP en DHD = nº DDD/ día / 1000 habitantes	
0-4 años	15	0,0	0,0	0,0	0,0	
5-9 años	34	0,0	0,0	0,0	0,0	
10-14 años	35	0,1	3,2	0,0	0,2	infra
15-19 años	37	0,7	20,0	0,3	9,2	infra
20-24 años	43	0,0	1,0	0,2	5,6	sobre
25-29 años	57	0,0	0,0	0,1	1,2	sobre
30-34 años	46	0,1	1,2	0,4	9,4	sobre
35-39 años	60	1,0	16,5	0,6	10,4	infra
40-44 años	66	0,0	0,0	1,9	28,5	sobre
45-49 años	68	0,5	7,4	2,7	40,3	sobre
50-54 años	70	1,2	17,1	1,9	27,6	sobre
55-59 años	89	0,4	5,0	5,4	60,3	sobre
60-64 años	95	1,0	10,1	5,1	53,3	sobre
65-69 años	76	1,1	14,0	4,1	53,4	sobre
70-74 años	105	1,8	16,8	8,3	78,7	sobre
75-79 años	94	1,0	11,0	6,2	65,9	sobre
80-84 años	99	1,8	17,7	6,9	70,2	sobre
≥ 85 años	85	0,3	3,4	5,6	66,1	sobre
Totales	1174	10,9	9,3	49,8	42,4	sobre

(* La media anual se ha obtenido del periodo estudiado de 1401 días (3,8 años), entre 2014 y 2017.

DDD: Dosis Diaria Definida; IBP: inhibidores de la bomba de protones o "prazoles".