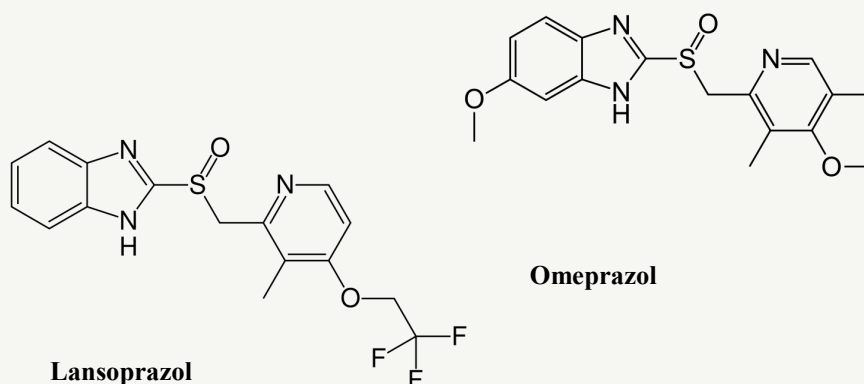


## Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se han convertido en los fármacos más eficaces para el tratamiento de diversos procesos gastrointestinales.



## Puntos de interés especial:

- ◆ Indicaciones de Omeprazol y otros IBP.
- ◆ La importancia de notificar las RAM y ¿qué se debe notificar?
- ◆ Evaluación RAM año 2011 v/s 2012
- ◆ Análisis de un caso clínico

## Indicaciones de los IBP

	Grado de 1.Recomendación 2. Evidencia	Dosis habituales	Recomendaciones
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE) y esofagitis erosivas por otras causas	1.Clase IIa 2.Categoría B <sup>1</sup>	<b>ERGE no erosiva y ERGE erosiva leve o moderada:</b> Oral: omeprazol 20 mg/día por 4 semanas. EV: 40 mg/día hasta que la vía oral sea posible.  <b>ERGE erosiva grave:</b> Oral 40 mg al día (en 2 tomas) durante 4 a 8 semanas y continuar con terapia de mantenimiento 20 mg/día hasta completar 1 año <sup>7</sup> .	Se ha descrito una mayor supresión de ácido con una pauta de 20 mg cada 12 hrs que una dosis única de 40 mg día (30 min antes de desayuno y la cena respectivamente). <sup>13</sup>  En pacientes con asma, tos crónica o síntomas laringeos no se recomienda el uso de IBP. Esto se hará en función de los síntomas esofágicos. <sup>2</sup>  Es necesario evaluar factores dietéticos, ejercicio físico, tabaco, alcohol, medicamentos, posición de decúbito lateral izquierdo y elevación del cabecero de la cama. También se asocia el desarrollo de ERGE con sobrepeso y obesidad. <sup>2</sup>
Dispepsia no investigada	1.Clase IIa 2.Categoría B <sup>1</sup>	Omeprazol 20 mg/día V.O por 14 días. Si los síntomas no remiten el tratamiento es de 4 meses.	Es aconsejable identificar inicialmente si existen factores psicosociales desencadenantes de los síntomas, hábitos desaconsejables o empleo de fármacos que puedan contribuir a esos síntomas. <sup>2</sup> Si los síntomas remiten antes del periodo establecido se aconseja suspender la terapia. <sup>2</sup>
Úlcera duodenal y gástrica benigna no asociada y asociada a Helicobacter pylori.	<b>Asociada</b> 1.Clase IIa 2.Categoría A y B (en pediátrico) <sup>1</sup>  <b>No asociada</b> 1. Clase IIa 2. Categoría B <sup>1</sup>	<b>Asociado a H. pylori:</b> ATB erradicadores + omeprazol 20 mg /12 h V.O por 4-8 semanas.  <b>No asociado a H. pylori:</b> Omeprazol oral 20 a 40 mg/día durante 4 -8 semanas dependiendo de la gravedad.	El test de confirmación de infección por <i>H. Pylori</i> debe hacerse al menos trascurridas 4 semanas tras el final del primer tratamiento erradicador ya que el omeprazol altera el test de la ureasa (falsos +). <sup>1</sup>  Omeprazol 20 mg c/12h presenta tasas de erradicación entre 72- 84%, en cambio 40 mg en una toma presenta tasas de 60-80%.
Síndrome de Zollinger-Ellison	1.Clase IIa y IIb en pediátrico 2.Categoría B <sup>1</sup>	Oral: iniciar omeprazol 60 mg/día <sup>6</sup> .Dosis superiores a 120 mg / día se administran 3 veces al día. <sup>6</sup>	Si a los 7 días la secreción basal > 10 meq/h aumentar dosis en 20 mg día, en dos tomas hasta obtener este parámetro.

	Grado de 1.Recomendación 2. Evidencia	Dosis habituales	Recomendaciones
Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINE.	1.Clase IIa 2. categoría B <sup>1</sup>	Omeprazol 20 mg V.O al día por 4-8 semanas según corresponda. Aumentar la dosis no incrementa beneficio adicional. <sup>9</sup>	Para determinar si es necesario la indicación de un IBP, se clasifica al paciente de acuerdo a su riesgo GI: -Bajo riesgo GI: no hay factores de riesgo y no requieren gastroprotección. -Moderado riesgo: Antecedentes previos de úlcera, edad 65-75 años, fármacos concomitantes (corticoides, antiagregantes, anticoagulantes), en este caso se sugiere el uso de un IBP. -Alto riesgo: antecedentes de sangrado GI previo, >75 años, o múltiples factores moderados, en este caso se debe evaluar la prescripción del AINE. <sup>14</sup> En patologías crónicas tales como: paciente trasplantado renal, artritis reumatoide, pacientes oncológicos. Evaluar periódicamente la necesidad de continuar con IBP, estimando los criterios de riesgo GI.
Tratamiento de Hemorragia Digestiva Alta (HDA).	1.Clase IIb 2. Categoría B <sup>1</sup>	Se recomienda bolo EV de 80 mg seguido de infusión endovenosa, continua con 8 mg/hora durante 3 días. <sup>8</sup>	- Está justificada la utilización de IBP en hemorragia digestiva no varicosa hasta la realización de endoscopia. -Posteriormente, su indicación se acepta en los pacientes de alto riesgo endoscópico después de lograr la hemostasia endoscópica. <sup>8</sup>
Tratamiento de laringitis secundaria a ERGE.	1.Clase IIb 2.CategoríaB <sup>1</sup>	No se recomienda IBP <sup>10</sup>	Un metanálisis de 7 estudios, concluye que el tratamiento con doble dosis durante 4 meses no es mejor que la administración de placebo. <sup>11</sup> Otro metanálisis publicado de 8 estudios controlados demuestra que no existe un beneficio significativo de los IBP en el control de los síntomas de laringitis crónica por reflujo. <sup>12</sup>
Prevención de úlcera por estrés en paciente cuidado intensivo.	1.Clase IIa y IIb en pediátricos 2.Categoría B <sup>1</sup>	Omeprazol 20-40 mg/día E.V, oral o sonda nasogástrica. Evaluar periódicamente la necesidad de continuar con IBP. <sup>7</sup>	El uso de IBP en pacientes UCI ha demostrado disminuir la incidencia de hemorragia gastrointestinal pero no la mortalidad asociada. <sup>16</sup> Condiciones en las cuales la profilaxis se acepta el uso IBP: -Ventilación mecánica (> 48 h), -Coagulopatías (plaquetas<50000, INR>1.5 o TTPA>2 veces el valor normal), Condiciones en las cuales la profilaxis es opcional: -Lesión cerebral traumática o quemaduras extensas, sepsis, insuficiencia renal y politraumatizados, estadia en UCI > 1 semana, paciente con dosis altas de corticoides (> 250 mg hidrocortisona al día o equivalentes).

## Dosis habituales de algunos IBP

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Dosis baja (*)	10mg	15mg	20mg	10mg	10mg
Dosis habitual	20mg	30mg	40mg	20mg	20mg
Dosis alta	40mg			40mg	

(\*) Las dosis bajas comercializadas de los IBP (Omeprazol 10mg, Lansoprazol 15mg, Pantoprazol 20 mg, Rabeprazol 10mg) solo están indicadas en el tratamiento sintomático y/o de mantenimiento del ERG.

## Ajustes de Dosis de Omeprazol

**Insuficiencia Renal:** No son requeridos ajustes de dosis.

### Insuficiencia Hepática

Ajustes de dosis son sugeridos en pacientes con disfunción hepática, dada una disminución en el aclaramiento plasmático y un aumento en su vida media plasmática 3-6 veces su vida media normal.

## IBP versus Ranitidina

<b>Profilaxis por uso de AINES</b>	El tratamiento con 20 mg de omeprazol diarios es superior a 150 mg ranitidina respecto a la curación y prevención de las úlceras gastroduodenales y erosiones, así como el control de los síntomas dispépticos [9].
<b>Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.</b>	Los IBP son más efectivos que los ARH2 para aliviar la pirosis en los pacientes con ERGE tratados empíricamente [17]
<b>Hemorragia Digestiva Alta</b>	Los IBPs son significativamente superiores a los anti H2 en la prevención de la recaída hemorragia persistente o recidivante, inclusive en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento endoscópico, pero no disminuye la mortalidad asociada o la necesidad de cirugía, como consecuencia de la patología [18,19]. El tratamiento con IBP en la hemorragia por úlcera péptica reduce las tasas de nuevas hemorragias y de intervenciones quirúrgicas en comparación con el placebo o la ranitidina, pero no existen pruebas de un efecto global sobre la mortalidad por todas las causas [20].
<b>Úlcera por Helicobacter pylori</b>	Los esquemas basados en omeprazol o en ranitidina bismuto citrato, son comparables en efectividad y seguridad para el tratamiento de la infección por H. pylori. La resistencia de la bacteria a la claritromicina es la principal causa del fracaso en su erradicación. [21-22]
<b>Profilaxis de Úlcera por estrés</b>	En pacientes críticos, IBP parecen ser más efectivos que ARH2 en la prevención y manifestaciones de importancia clínica de la HDA. La solidez de esta conclusión está limitada por la metodología de los ensayos, diferencias en la calidad de los ensayos, escasos de datos y sesgos de publicaciones. No existen diferencias entre los fármacos en riesgo de neumonía, muerte o duración de estancia en UCI.[23]

## Reacciones Adversas de importancia clínica

<b>Hipergastrinemia y carcinoides gástrico (&lt;1%)</b>	La respuesta del organismo frente a los IBPs se manifiesta mediante un incremento de gastrina, que en humanos no es tan intensa pero en ratas se ha visto hiperplasia y displasia de células ECL (enterocromafin-like), las que pueden evolucionar a tumor carcinóide. Este riesgo solo se ha asociado a pacientes con antecedentes de gastritis atrófica severa (anemia perniciosa) o síndrome de Zollinger Ellison. <sup>4</sup>
<b>Hipersecreción ácida de rebote (&lt;1%)</b>	El mecanismo estaría relacionado con la hipergastrinemia inducida por los IBP que produciría hiperplasia e hipertrofia de las células enterocromafin-like. La suspensión brusca de los IBP, produciría una hipersecreción ácida de rebote. Generalmente esto sucede después de 8 semanas de tratamiento y demora otras 8 semanas después de la suspensión. <sup>4,24</sup>
<b>Riesgo de infección (2,28%)</b>	Un metanálisis publicado el 2007 reveló un aumento del riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i> de 2 a 3 veces en pacientes con IBP <sup>25</sup> mientras que otro estudio encontró que el consumo de IBP aumenta el riesgo de recurrencia de infección por <i>C. difficile</i> hasta en un 42%. <sup>26</sup>  Un metaanálisis que incluye ensayos clínicos y estudios caso-control y cohorte, establece una relación clara entre el uso de IBP tanto en el desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad como en la neumonía hospitalaria. Los autores apoyan la hipótesis de que los IBP inhibirían la respuesta celular del sistema inmune que incluye la actividad de los neutrófilos, células NK y células T citotóxicas y que los usuarios crónicos de IBP tendrían suficiente tiempo para compensar o superar dichos efectos. <sup>27</sup>
<b>Osteoporosis (0,05%)</b>	Existe un comunicado en la FDA que tiene como base 7 estudios publicados hasta el 2010 que muestran un incremento del riesgo de fractura ante un periodo de exposición de 1 a 12 años, con mayor riesgo después de los 5 años y con mayor frecuencia en ancianos. Se explica por distintos mecanismos fisiopatológicos: disminución de la absorción de calcio y disminución de la vitamina B12 que conlleva a la disminución de la actividad osteoblástica y la inducción de homocisteinemia, reduciendo la dureza ósea. <sup>28</sup>
<b>Hipomagnesemia (1,26%)</b>	En 2011, la FDA ha emitido una comunicación de seguridad asociando el consumo de IBP y bajos niveles de magnesio. Se recomienda monitorizar los niveles de magnesio en pacientes en los que se espera una duración prolongada de tratamiento con IBP, pacientes en tratamiento con digoxina, diuréticos u otros fármacos que puedan producir hipomagnesemia. <sup>4</sup>
<b>Alteración de absorción de Vit B12 (&lt;1%)</b>	En adultos mayores de 65 años, especialmente institucionalizados, existe el riesgo de deficiencia de vitamina b12 inducida por uso crónico de IBPs, en esta población se ha recomendado la investigación de este déficit y la terapia sustitutiva adecuada. <sup>4</sup>

# La importancia de notificar

- Prevenir **morbilidad farmacoterapéutica** en los pacientes.
- Evitar **costos económicos** asociados a los efectos adversos .
- Disponer de medicamentos con una favorable **relación beneficio/riesgo** .



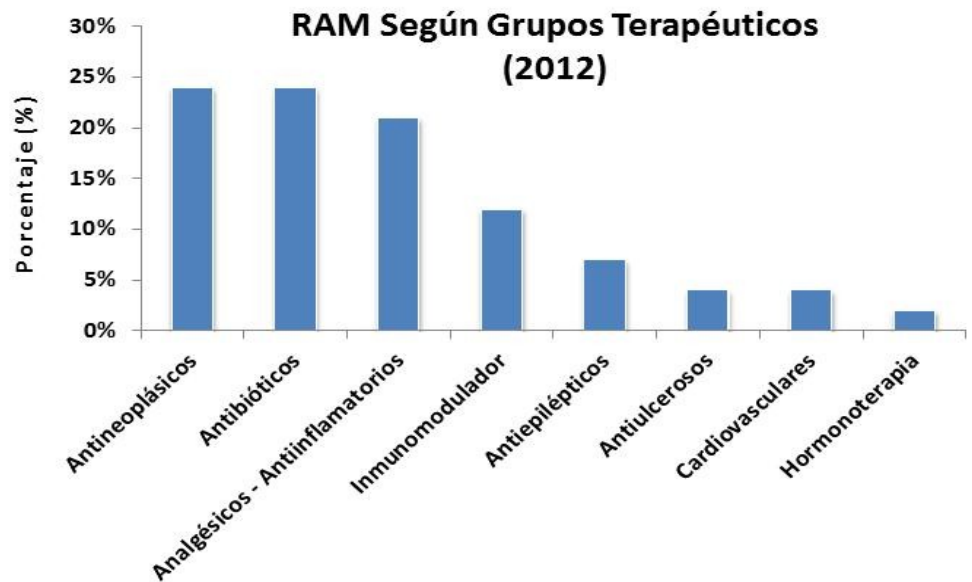
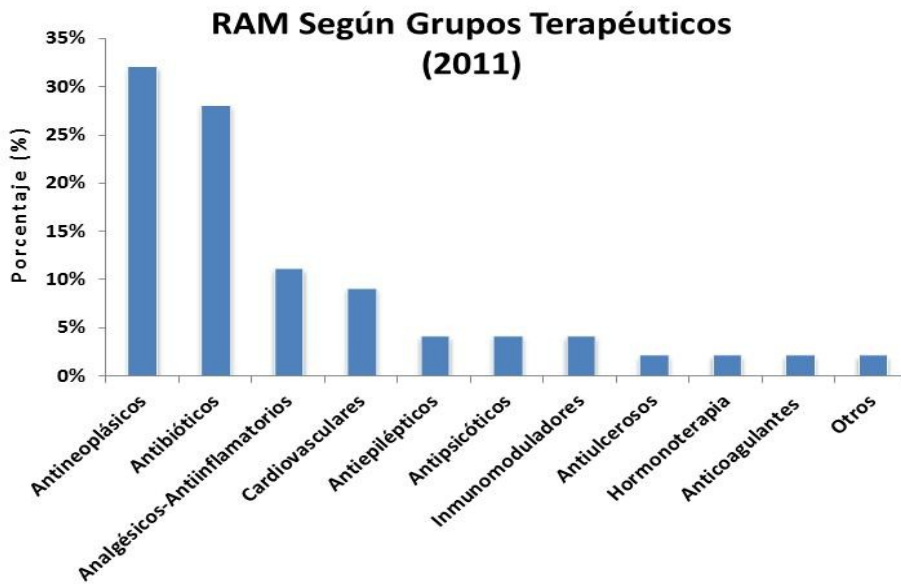
## ¿Qué Notificar?

### Para fármacos nuevos:

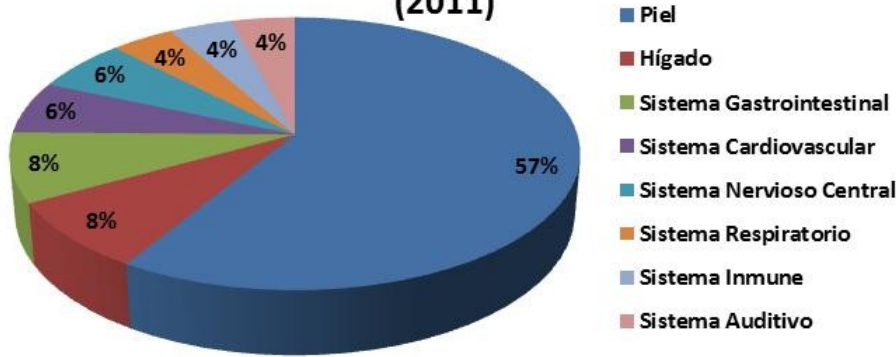
- Notificar **todas** las sospechas de reacciones adversas, también las leves y conocidas.

### Para fármacos ya conocidos:

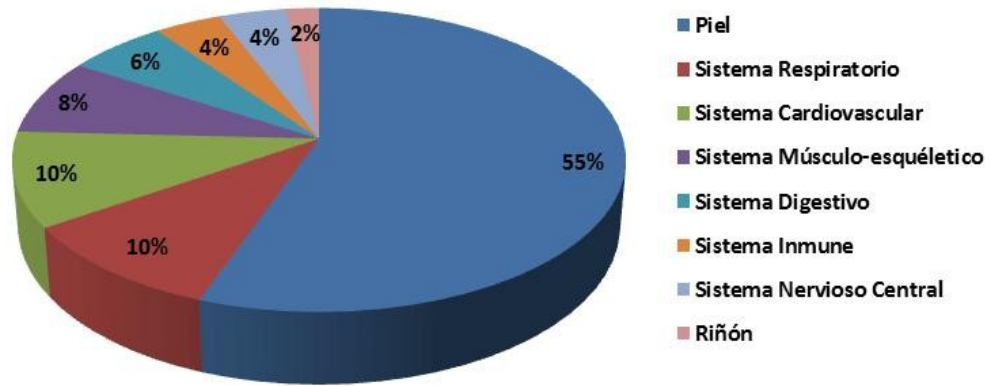
- Notificar sospechas de reacciones adversas **graves o infrecuentes**.
- Notificar cuando se sospeche de un **incremento en la frecuencia** de una reacción adversa ya conocida.



**RAM Según Tejido/Órgano/Sistema Afectado (2011)**



**RAM Según Tejido/Órgano/Sistema Afectado (2012)**



### Caso Clínico

MSA, sexo femenino, 54 años, hospitalizada en el servicio de medicina del HBV, ingresa el 08/10/2012 por un cuadro de diarrea, vómitos y dolor epigástrico permanente de 8 días de evolución sin fiebre. Con antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio sin Supradesnivel-ST desde el 6/08/2012, enfermedad renal crónica etapa IV sin hemodiálisis, hipertensión arterial, dislipidemia, hipokalemia moderada, síndrome diarreico crónico. Como diagnóstico de egreso el 19/10/12 se confirma Síndrome Coronario Agudo (SCA).

Exámenes de ingreso destaca CK total 970 UI/L, CKMB 65% , TFG 19,50 mL/min, Creatinina sérica 2,56 mg/dL y Potasio sérico 2,90 meq/Lt.

Indicaciones recibidas al ingreso servicio Medicina: Hidralazina (50 mg c/8 v.o), Isosorbide (10mg c/6hrs x 3 v al día v.o), AAS (100 mg/día v.o.), Metildopa (250 mg c/12 v.o.), Furosemida (20mg/día e.v), **Clopidogrel** (75mg/dia v.o), Heparina (5000UI c/12hrs s.c), Atorvastatina (40mg/día v.o) y **Omeprazol** (40mg c/12 hrs v.o).

### Análisis

El uso concomitante entre Clopidogrel y Omeprazol, reduce la actividad antiagregante de Clopidogrel por interacción farmacocinética al disminuir las concentraciones del metabolito activo de éste, dado el efecto inhibitor de Omeprazol sobre la enzima CYP2C19, sin embargo la evidencia actual de esta interacción no demuestra datos concluyentes sobre la relevancia clínica. En comparación al uso con otros IBP, no todos inhiben en la misma extensión la isoenzima CYP2C19; estudios in vivo indican que la mayor inhibición de esta isoenzima se observa con Omeprazol o Esomeprazol.<sup>1</sup>

Se recomienda realizar una evaluación de cada paciente que requiera utilizar ambos fármacos, considerando la relación beneficio/ riesgo del paciente.

En conclusión, en esta paciente con SCA, el uso de Omeprazol reduce significativamente la incidencia de complicaciones gastrointestinales; aunque no existe una aparente interacción entre clopidogrel y Omeprazol que afecte la aparición de nuevos episodios cardiovasculares, los resultados obtenidos en los diversos estudios no permiten descartar el uso combinado de ambos fármacos.<sup>29,30</sup>

## Bibliografía

- 1.- MICROMEDEX© 2013 Truven Health Analytics Inc., última visita 24 enero de 2013.
- 2.- Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Octubre 2011. 21 p. (Criterios; no. 3). Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPagina%2FPPTSA\\_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPagina%2FPPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024). Última Visita: 24 de enero de 2013.
- 3.- Calabozo B., Miranda R, García A. Inhibidores de la bomba de protones. ¿Cómo se utilizan?. Gerencia Regional de Salud, Dirección Técnica de Farmacia. Paseo de Zorrilla, 1 - 47007 Valladolid. 2010. 7p. Boletín de información terapéutico N°2. Disponible en: [prestacionfca@saludcastillayleon.es](mailto:prestacionfca@saludcastillayleon.es)
- 4.- Dr. Oscanoa T. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. Rev. Gastroenterol. Perú; 2011. 7p.
- 5.- Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Metaanalysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Ann. Intern. Med. 2007 Oct 16.
- 6.- D. Nicolás, V. Ortiz, M.A. Pastor y J. Ponce. Síndrome de Zollinger-Ellison. Progresos en Gastroenterología. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Gastroenterol Hepatol 1999, N°2. 13p.
- 7.- American Pharmacists Association. Lacy C. Armstrong L. Goldman M. Lance L. Drug Information Handbook. Lexi-Comp 18<sup>th</sup> Edition. 2009-2010.
- 8.- M. T. Arroyo, A. Lanás. Estudio comparativo de los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. 2005. p 4.
- 9.- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- 10.- Remes J. Azamar A. Laringitis por reflujo: ¿mito o realidad?. Medicina Interna de México Volumen 26, núm. 6, noviembre-diciembre 2010. p 10.
- 11.- Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. Neurogastroenterol Motil 2005; 17:332-340.
- 12.- Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 2006; 101(11): 2646-2654.
- 13.- Neville D. Yeomans, M.D., Zsolt Tulassay, Ph.D., László Juhász, Ph.D., István Racz, Ph.D., John M. Howard, M.D., Christoffel J. Van Rensburg, M. Med(int), Anthony J. Swannell, M.B. and Christopher J. Hawkey, D.M., For the acid suppression trial: Ranitidine versus omeprazole for NSAID- Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. Volume 338 Number 11. May 4, 2012. p 8.
- 14.- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID related ulcer complications. Am. J. Gastroenterol. 2009 Mar; p 20.
- 15.- ASHP. ASHP. Guías terapéuticas sobre la profilaxis de úlceras por estrés. Am. J. Health- Syst Pharm. 1999; 56 (4): 347-379.
- 16.- Alan N. Barkun, MD, MSc, Marc Bardou, MD, PhD, C.Q.D. Pham, PharmD, and Myriam Martel, BSc. Proton Pump Inhibitors vs. Histamine 2 Receptor Antagonists for Stress-Related Mucosal Bleeding Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2012. published online 31 January 2012. P 14.
- 17.- Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Tratamiento a corto plazo con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y procinéticos para los síntomas similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y para la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4
- 18.- F. J. Montero Pérez. Manejo de la hemorragia digestiva alta en Urgencias. centro de salud "el higuieron". distrito sanitario de córdoba
- 19.- Barkun AN, Bardou M, Martel inhibidores de la bomba de protones versus antagonistas de los receptores de histamina 2 para el estrés relacionado con la profilaxis hemorragia mucosa en pacientes en estado crítico: Un meta-análisis Am J Gastroenterol .2012; 107 (4) :507-520.
- 20.- Leontiadis G I, Sharma V K, Howden C W. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para la hemorragia aguda por úlcera péptica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. 21.- L. Bujanda, A. Sánchez, C. Iriondo, A. Santos, A. Cosme, C. Muñoz. Estudio comparativo en la erradicación del Helicobacter pylori: ranidina citrato bismuto frente omeprazol más dos antibióticos durante 7 días. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 361-363.
- 21.- L. Bujanda, A. Sánchez, C. Iriondo, A. Santos, A. Cosme, C. Muñoz. Estudio comparativo en la erradicación del Helicobacter pylori: ranidina citrato bismuto frente omeprazol más dos antibióticos durante 7 días. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 361-363.
- 22.- Carlos Isaza M, Julieta Henao B, Adalucy Álvarez A, Ignacio Moncayo O, Jorge Santacruz I. Comparación de dos protocolos de erradicación de Helicobacter pylori. Revista medica de Risaralda Vol 13 N°2 noviembre 2007. revista Médica de Risaralda
- 23.- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacologica interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4): CD001960.
- 24.- 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; 137: 80-7.
- 25.- LEONARD J, MARSHALL JK, MOAYYEDI P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-2056;
- 26.- LINSKY A, GUPTA K, LAWLER EV, FONDA JR, HERMOS JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. Arch Intern Med. 2010 May 10;170(9):772-8.
- 27.- Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and metaanalysis CMAJ. 2010 Dic 20; : cmaj. 092129.
- 28.- Food and Drug Administration. Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPI) [Internet]. 2011 Feb 3; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>
- 29.- Héctor Holguín, QF. Mauricio Ceballos, MD. MSc. Pedro Amariles, QF. PhD. Revista Colombiana de Cardiología Vol. 19 No. 1. Cardiología del adulto – Revisión de temas. Relevancia clínica de la interacción clopidogrel y omeprazol: revisión sistemática.
- 30.- Sistema Nacional de Salud. Volumen 34, N° 3/2010. Informaciones sobre seguridad de medicamentos. Notas Informativas de Farmacovigilancia. Clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones: actualización sobre la posible interacción y recomendaciones de uso.
- 31.- Proton Pump Inhibitors versus Histamine 2 Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Crit Care Med 2013, Jan9 pag.693-704
- 32.- The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a metaanalysis. Crit.Care Med 2010 Apr 38 (4):1197-1205.
- 33.- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacologica interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev (4)2006.
- 34.- Polverini J. M et al. Guía de Práctica Clínica Profilaxis de úlcera por estrés. Servicio Terapia Intensiva de Adultos. Servicio Clínica Médica. Hospital Provincial Neuquén 2011

### Elaborado por:

Malen Burgos López (Interno Q.F.)  
 Elson Cárcamo Alvarado (Interno Q.F.)  
 Emilio Díaz Sarmiento (Interno Q.F.)  
 Francisco Letelier Lara (Interno Q.F.)  
 Daniel Muñoz Pichuante (Interno Q.F.)  
 Claudia Poblete Foix (Interno Q.F.)

Revisado por: Q.F. Monica Kyonen López. Supto. Farmacia. HBV

Médico Consultor: Dr. Javier León. Gastroenterólogo. HBV