

Frecuencia de la Prescripción de los Inhibidores de Bomba de Protones Basada en Guías de Práctica Clínica en Pacientes Hospitalizados en Dos Hospitales Docentes de Lima – Perú

Katherine Yelenia Bustamante Robles¹, Ray Ticse Aguirre², Italo Francisco Cánepa Rondo¹, Carmela Giuliana Costa Herrera¹, Sergio Vasquez Kunze², Leslie Soto Arquíñigo², Hector Sosa Valle²

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar si la prescripción de inhibidores de bomba de protones (IBP) está basada en Guías de Práctica Clínica en pacientes hospitalizados en dos hospitales docentes de Lima. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se acudió a los servicios de Medicina Interna, Medicina Tropical y Cirugía General de dos hospitales docentes, y se procedió a revisar las hojas de terapéutica y kárdex de enfermería. En los pacientes que recibían IBP se procedió a determinar el motivo de su prescripción según una lista de chequeo obtenida de diferentes guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS: El 54,57% de las prescripciones de IBP en los dos hospitales docentes no estuvieron basadas en GPC. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos hospitales en cuanto a la prescripción de IBP basada en GPC ($p=0,208$). En el servicio de Cirugía General fue mayor la prescripción de IBP no basada en GPC con respecto al servicio de Medicina (83,6% versus 16,4%; $p<0.0001$). El principal motivo de prescripción de IBP basado en GPC fue la prevención de úlceras gástricas producidas por antiinflamatorio no esteroideo en pacientes con edad avanzada (65,72%).

CONCLUSIONES: Existe una elevada frecuencia de sobreuso de IBP en los dos hospitales docentes.

PALABRAS CLAVE (DECS): Inhibidores de Bomba de Protones, Guías de Práctica Clínica, Sobreuso.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-1: 44-49

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate if Proton Pump Inhibitor (PPI) prescription is based in Clinical Practice Guidelines (CPG) in hospitalized patients at two academic hospitals of Lima.

MATERIALS AND METHODS: The services of Intern Medicine, Tropical Medicine and General Surgery were visited. Therapeutic sheets and nursing transcript were checked. The prescription motifs were determined in patients who received PPI. These motifs were obtained according to a check list, which was made from different CPG.

RESULTS: 54.57% of the PPI prescriptions in the two academic hospitals were not based in CPG. No statistic significant difference was found between the two academic hospitals in the PPI prescription based in CPG ($p=0,208$). Most of the prescriptions not base on CPG belong to the service of General Surgery (83.6%; $p<0.0001$). The main indication for the prescription of PPI based on CPG was prevention of NSAIDS induced gastric ulcers if advanced age (65.72%).

CONCLUSIONS: There is a high rate of PPI overuse in two academic hospitals.

KEY WORDS (MeSH): proton pump inhibitors, clinical practice guideline, overuse.

1. Bachiller en medicina humana. Universidad Peruana Cayetano Heredia

2. Médico Internista. Asistente del Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

Autor Responsable: Ray Ticse Aguirre.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a finales de 1980, su uso ha ido en aumento de forma exponencial con un incremento de hasta 450% en la década de 1990.⁽¹⁾ Estos medicamentos se han convertido en el pilar de la terapia en varias enfermedades relacionadas con el trastorno del ácido gástrico como úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia no ulcerosa^(2,3).

Los IBP son uno de los medicamentos recetados con mayor frecuencia en el mundo existiendo sobreuso dentro y fuera del hospital, se sabe que más del 50% de los pacientes continúan consumiendo estos medicamentos sin justificación 3 a 6 meses después del alta⁽⁴⁻⁷⁾. Por lo general son bien tolerados, sin embargo existe un creciente número de informes que relacionan el uso crónico de los IBP a importantes efectos adversos, incluyendo interacciones fármaco-fármaco⁽⁸⁻¹⁰⁾, diarrea asociada a *Clostridium difficile*⁽¹¹⁾, fracturas de cadera⁽¹²⁾ y neumonía adquirida en la comunidad.⁽¹³⁻¹⁹⁾

Por lo expuesto anteriormente y no existiendo estudios previos en esta región el objetivo del trabajo es evaluar la prescripción de IBP basada en Guías de Práctica Clínica (GPC) en pacientes hospitalizados que se encuentren recibiendo IBP, en dos hospitales docentes de Lima.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal.

Población objeto de estudio: Pacientes de ambos sexos, adultos hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General que se estuvieron recibiendo IBP durante su hospitalización.

Crterios de inclusión

- Paciente mayor de 18 años hospitalizado.
- Paciente que haya recibido al menos 1 dosis de IBP durante su estancia hospitalaria.

Crterios de exclusión

- Consumo de alguna clase de inhibidor de secreción de ácido gástrico (antiácidos, bloqueadores de receptores de histamina, IBP, agentes citoprotectores: sucralfato, misoprostol o subsalicilato de bismuto) dos semanas antes de su admisión al hospital.
- Pacientes hospitalizados en unidades de cuidados críticos.

Tamaño muestral: Se usó el programa OpenEpi disponible en internet (<http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm>). De un trabajo previo se tomó el valor de 39% como proporción de sobreuso de IBP (26). El "n" calculado fue de 336 con un nivel de confianza del 95%. El muestreo realizado fue no probabilístico.

METODOLOGÍA

Como hospitales docentes se escogió por conveniencia a los hospitales nacionales Cayetano Heredia (HNCH) y Ar-

zobispo Loayza (HNAL). Se acudió a los servicios de Medicina Interna, Medicina Tropical y Cirugía General de ambos hospitales, se revisó las hojas de terapéutica y el kárdex de enfermería. Se realizó un listado de los pacientes con prescripción de IBP y con los datos de la historia clínica se determinaron los criterios de inclusión y de exclusión.

Se procedió a llenar una lista de chequeo de motivos para la prescripción para IBP, la cual ha fue elaborada a partir de guías de práctica clínica recomendadas por las siguientes instituciones: Food and Drug Administration (FDA), American Gastroenterology Association (AGA), American College of Gastroenterology (ACG) y American Society of Health-System Pharmacist (ASHP). Esta hoja de chequeo fue utilizada en un estudio previo (Figura N°1) (N°20). Cuando no existía un motivo claro de prescripción de IBP se consultó a los médicos tratantes.

Figura N° 1. Hoja de Chequeo

Motivo de prescripción de IBP	Sí	No
Tratamiento de mantenimiento de esofagitis erosiva	1	0
Tratamiento de ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico) sintomático	1	0
Tratamiento para erradicación de la infección de H. pylori	1	0
Tratamiento de úlcera duodenal	1	0
Tratamiento de úlceras gástricas	1	0
Tratamiento de síndrome de Zollinger – Ellison	1	0
Tratamiento de úlcera gástrica inducida por AINEs (antiinflamatorio no esteroideo)	1	0
Sospecha de sangrado gastrointestinal alto	1	0
Dolor torácico con exámenes cardiacos y pulmonares negativos con sospecha de causa debida a dispepsia o ERGE.	1	0
Profilaxis del sangrado gastrointestinal por úlcera Prevención de las úlceras gástricas inducidas por AINE's, si: Historia de enfermedad ulcerosa complicada Uso concomitante de más de 1 AINE incluyendo aspirina Uso de altas dosis de AINE's Uso concomitante de anticoagulantes Historia de enfermedad ulcerosa péptica no complicada Edad avanzada Uso concomitante de esteroides Pacientes intubados con coagulopatía Pacientes quemados Pacientes con injuria craneana severa	1	0
Otros:		

Glosario de términos:

- Se definió el término Polifarmacia como el uso de 3 o más fármacos en un mismo paciente.
- Edad avanzada: edad mayor a 65 años.

Análisis Estadístico

Los datos están presentados mediante estadísticas descriptivas como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Debido a que las variables numéricas no siguieron una distribución normal, se utilizó la mediana y desviación estándar. Se realizó el análisis de asociaciones de variables mediante chi-

cuadrado, luego se realizó el análisis de regresión logística univariada, de los cuales se consideró las variables dicotómicas con mayor significación estadística aquellas que en el análisis tenían $p < 0,20$ o $z > 1$. Con este resultado se realizó una regresión logística multivariada para hallar un modelo predictivo. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Los resultados están presentados en tablas y gráficos. Se utilizó el programa estadístico STATA versión 10 y Excel 2007.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Características de la población de estudio

El total de pacientes recolectados fue de 417 entre los dos hospitales, de ellos 1 paciente fue excluido debido al uso de omeprazol 20 mg cada 24 horas durante 3 semanas previas a la hospitalización por gastritis erosiva. De los 416 pacientes restantes 179 (43,03%) procedieron del HNCH y 237 (56,97%) del HNAL.

300 (72%) pacientes pertenecieron a los servicios de Medicina y 116 (28%) pertenecieron a los servicios de Cirugía General. Esta frecuencia fue similar en ambos hospitales.

La mediana de la edad de los participantes fue de $57 \pm 19,64$. No hubo diferencia entre los pacientes de ambos hospitales.

Prescripción de IBP de acuerdo a GPC

227 (54,57%) de las prescripciones de IBP no estuvieron basadas en GPC. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos hospitales ($p = 0,208$).

Los servicios de Cirugía general fueron los que obtuvieron mayor cantidad de prescripciones de IBP no basadas en GPC comparado con los servicios de Medicina (83,6% versus 16,4%; $p < 0,0001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los servicios de Medicina Interna de ambos hospitales.

Característica de los pacientes con prescripción de IBP basada vs no basada en GPC

La mediana de la edad en los pacientes con prescripción de IBP basada en GPC fue mayor que en los pacientes con prescripción de IBP no basada en GPC ($66,9 \pm 19,04$ años vs $45,3 \pm 14,3$; $P > 0,001$).

La frecuencia de mujeres fue superior en el grupo con prescripción de IBP basada en GPC sin tener una diferencia significativa (62,96% vs 53,74%; $P = 0,058$).

28 participantes presentaron más de un motivo de prescripción de IBP.

La prescripción de IBP más frecuente de las basadas en GPC fue la prevención de úlceras gástricas producidas por AINE

en pacientes con edad avanzada (65,72%) (Figura N°2). 144 (60,20%) de las prescripciones de IBP no basadas en GPC fueron por polifarmacia (uso de más de 3 fármacos) (Figura N°3).

Figura N° 2. Motivos de prescripción de IBP basados en Guías de Práctica Clínica

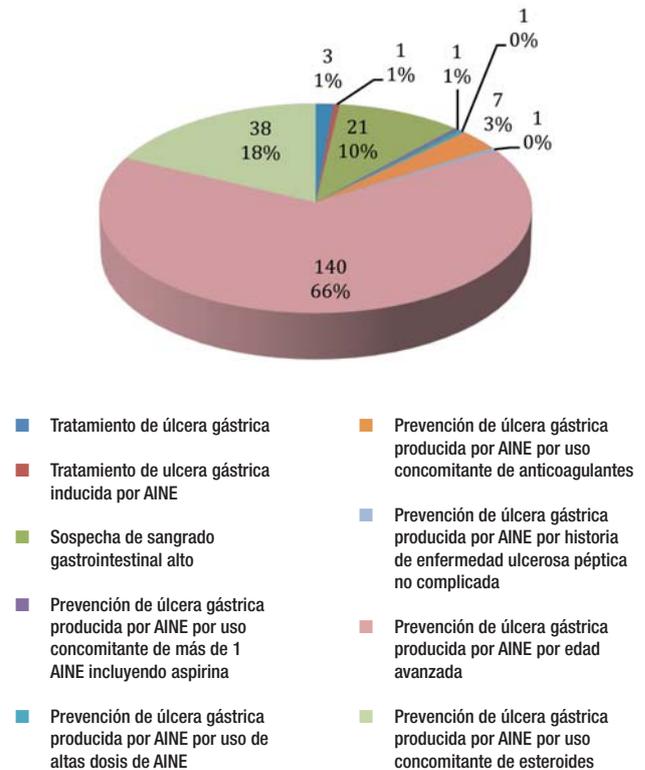
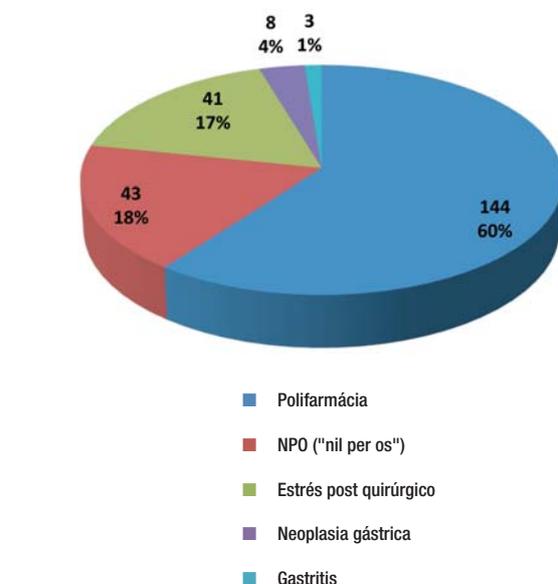


Figura N° 3. Motivos de prescripción de IBP no basado en Guías de Práctica Clínica



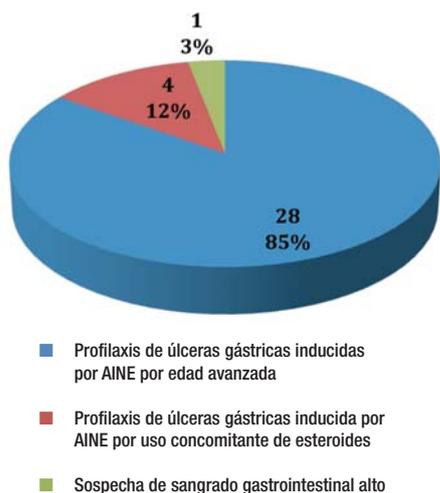
Tanto en los servicios de Medicina como en los de cirugía general, la prescripción más frecuente de IBP basado en GPC fue la prevención de las úlceras gástricas producidas

por AINE en pacientes de edad avanzada (62% y 85% respectivamente) (Figuras N° 4 y 5). En el servicio de medicina la Polifarmacia estuvo asociada a prescripción de IBP no basada en GPC (77%) (Figura N°6), y en el servicio de cirugía fue el estrés post quirúrgico (41%) (Figura N°7).

Figura N°4. Motivos de prescripción de IBP basados en Guías de Práctica Clínica en el servicio de Medicina Interna



Figura N° 5. Motivos de prescripción de IBP basados en Guías de Práctica Clínica en el servicio de Cirugía General



Motivos de prescripción de IBP basada en GPC

Se realizó el análisis de regresión logística multivariado (Tabla 1), con lo cual se determinó que la Sospecha de sangrado gastrointestinal (OR= 0,53), Prevención de úlceras gástricas inducidas por AINE por uso concomitante de más de 1 AINE (OR= 0,49), Prevención de úlceras gástricas inducidas por AINE por edad avanzada (OR=0,82) y la Prevención de úl-

ceras gástricas inducidas por AINE por uso concomitante de esteroide (OR= 0,69) estaban asociadas a una correcta prescripción de IBP basada en GPC.

Figura N° 6. Motivos de prescripción de IBP no basados en Guías de Práctica Clínica en el servicio de Cirugía General

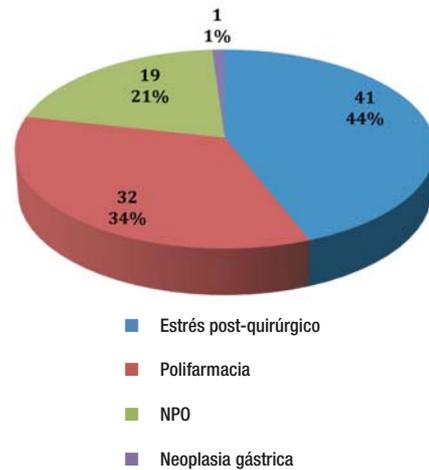


Figura N° 7. Motivos de prescripción de IBP no basados en Guías de Práctica Clínica en el servicio de Medicina Interna

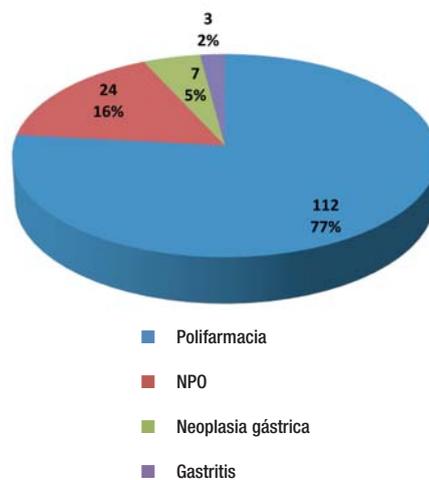


Tabla 1. Prescripción de IBP basada en Guías de Práctica Clínica (Regresión logística multivariada)

PRESCRIPCIÓN DE IBP	OR	ERROR ESTÁNDAR	Z	P> z	[95% Conf. Interval]
Sospecha de sangrado gastrointestinal alto	0,54	0,05	10,73	0	0,44 0,63
Profilaxis de úlceras gástricas inducidas por AINE por uso concomitante de anticoagulantes	0,47	0,08	5,53	0	0,30 0,64
Profilaxis de úlceras gástricas inducidas por AINE por edad avanzada	0,82	0,02	35,48	0	0,78 0,88
Profilaxis de úlceras gástricas inducida por AINE por uso concomitante de esteroides	0,69	0,04	18,29	0	0,62 0,77

DISCUSIÓN

El elevado porcentaje de prescripción de IBP sin una adecuada indicación concuerda con las frecuencias halladas en otros estudios, en los cuales las frecuencias de prescripciones no justificadas fueron hasta 67%⁽²¹⁻²⁴⁾. Este resultado podría variar si se compara con hospitales no docentes, como muestra el estudio de Shaker et al en el que se halló que la prescripción de IBP basada en GPC en los hospitales docentes fue significativamente mayor que en los hospitales no docentes (50% vs 29% respectivamente)⁽²⁰⁾.

En un estudio realizado acerca de la situación de la prescripción de omeprazol en hospitales españoles, se determinó que sólo el 6,4% de todas las prescripciones de omeprazol en terapia preventiva fueron correctas, de estas 38 únicamente 18 (3% de todas las prescripciones en terapia preventiva) cumplen los criterios de calidad total, es decir, indicación, dosis y frecuencia correcta^(20, 24).

Se encontró que el servicio de Medicina Interna tiene menor frecuencia de sobreuso de IBP. Este resultado es similar al encontrado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en la cual se encontró que la prescripción de IBP en los servicios médicos son los que presentaban el porcentaje más elevado de prescripciones correctas (46,2%)⁽²⁴⁾.

En cuanto a las prescripciones de IBP no basada en GPC, en el servicio de Medicina Interna el principal motivo de prescripción fue polifarmacia. No existe una definición aceptada para la definición de polifarmacia excepto que indica el uso de varios medicamentos por un solo paciente. Para propósito de este estudio definimos polifarmacia al uso de más de 3 fármacos en un mismo paciente⁽²⁹⁾. El uso de múltiples fármacos predispone a reacciones adversas, aproximadamente el 50% de los pacientes experimenta reacciones adversas cuando se encuentra tomando 5 fármacos diferentes y casi el 100% cuando se encuentra tomando 8 o más fármacos⁽²⁶⁾.

En el servicio de Cirugía General, el principal motivo de prescripción referida por el médico tratante fue estrés post quirúrgico. Este término se refiere al impacto ejercido sobre el cuerpo humano producto de un procedimiento quirúrgico, el cual implica una serie de reacciones sistémicas (endocrinológica, hematológica, inmunológica)⁽²⁷⁾. Existen estudios acerca del uso de omeprazol y lansoprazol para la inhibición efectiva de la hipersecreción gástrica en el paciente post operado^(28, 29). Además, los inhibidores de bomba de protones son utilizados en la esofagitis por reflujo gastroesofágico, la cual es una de las principales complicaciones gastrointestinales en el post operatorio⁽³⁰⁾. La profilaxis de úlcera de estrés no está indicada de manera rutinaria en todos los pacientes post operados, por el contrario se encuentra restringida a pacientes con injuria del sistema nervioso central, grandes quemaduras (> 35% superficie corporal), hipotensión, uremia, sepsis, coagulopatías y falla respiratoria que requiera necesidad de ventilación mecánica⁽³³⁻³⁵⁾.

Analizando el total de las prescripciones de IBP basadas en GPC se encontró que la profilaxis de úlcera gástrica inducida por AINE en pacientes con edad avanzada fue la principal causa de prescripción en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General. Esto puede ser porque la mayoría de los pacientes de ese grupo (74%) fueron adultos mayores. Se desconoce si este motivo de prescripción era conocido por los médicos tratantes o si sólo se indicó IBP por ser pacientes con edad avanzada.

No se registraron motivos de prescripción de IBP para: tratamiento de mantenimiento de esofagitis erosiva, tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomático, tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, tratamiento de úlcera duodenal, tratamiento del síndrome Zollinger – Ellison, dolor torácico con exámenes cardíacos y pulmonares negativos con sospecha de causa debida a dispepsia o ERGE. Esto debido a la frecuencia de estas patologías en las salas de hospitalización de nuestro medio.

El elevado porcentaje de prescripción de IBP no basado en GPC encontrado en este estudio nos sugiere que existe desconocimiento de la correcta prescripción de IBP tal como se evidencia en estudios previos. Existen otros estudios en los que se evidencia que la adherencia de los médicos a GPC para la prescripción de antibióticos puede ser tan baja como 8,2% (35). La falta de implementación de GPC también se puede apreciar en complicaciones severas como sepsis (32).

La fortaleza de nuestro estudio radica en que es el primero en evaluar la frecuencia de la prescripción de IBP basada en GPC en nuestro medio; lo cual serviría de base para estudios posteriores. Así mismo contribuye a que las prescripciones se encuentren basadas en GPC, lo cual a su vez promueve la práctica de la medicina basada en evidencias. Otra fortaleza de nuestro estudio se basa en el tamaño muestral (n= 416) que da un intervalo de confianza de 99% a los resultados de frecuencias.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se considera que no se evaluaron los factores asociados al sobreuso de IBP ni se determinaron sus patologías asociadas. Así mismo no se realizó una comparación con un hospital no docente, sin embargo cabe recalcar que éstos no fueron objetivos de nuestro estudio

Finalmente, sugerimos la adaptación de Guías de Práctica Clínica para la correcta prescripción de IBP debido a que en el Perú no existe ninguna al respecto. Así mismo creemos conveniente realizar mejorar los procesos de prescripción de los fármacos en los servicios de hospitalización.

Correspondencia

Ray Ticse Aguirre. Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av Honorio Delgado s/n, SMP. Lima-Perú. Correo electrónico: ray.ticse@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUDA NM, NOONAN M, KREINER MJ, PARTINGTON S, VAKIL N. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage? *Am J Gastroenterol* 99: 1233-1237, 2004.
2. LEONTIADIS G, SHARMA V, HOWDEN C. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002094.
3. FORD A, DELANEY B, FORMAN D, MOAYYEDI P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003840.
4. GARNER A, FADLALLAH H, PARSONS ME. 1976 and all That!--20 years of antisecretory therapy. *Gut* 39: 784-786, 1996.
5. NARDINO RJ, VENDER RJ, HERBERT PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 95: 3118-3122, 2000.
6. GRANT K, AL-ADHAMI N, TORDOFF J, LIVESSEY J, BARBEZAT G, REITH D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 28: 189-193, 2006.
7. PARENTE F, CUCINO C, GALLUS S, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 1503-1506, 2003.
8. HO P, MADDOX T, WANG L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.
9. JUURLINK D, GOMES T, KO D, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180:713-8.
10. PHAM CQD, SADOWSKI-HAYES LM, Regal RE. Prevalent prescribing of proton pump inhibitors: prudent or pernicious? *Pharm Ther* 2006; 31: 159-67.
11. LEONARD J, MARSHALL J, MOAYYEDI P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56.
12. YANG Y, LEWIS J, EPSTEIN S, METZ D. Longterm proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-53.
13. LAHEIJ R, STURKENBOOM M, HASSING R, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60.
14. 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: 950-5.
15. SARKAR M, HENNESSY S, YANG YX, et al. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-8.
16. MYLES PR, MCKEEVER TM, POGSON Z, SMITH CJ, GIBSON JE. 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; 18:269-75.
17. RODRIGUEZ L, RUIGOMEZ A, WALLANDER M, JOHANSSON S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiol* 2009; 20: 800-6.
18. EURICH D, SADOWSKI CA, SIMPSON S, et al. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med* 2010; 123: 47-53.
19. ROUGHHEAD E, RAMSAY E, PRATT N, RYAN GILBERT A. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalization for pneumonia. *Med J Aust* 2009; 190:114-6.
20. SHAKER M., BOUEIZ A., PARANJI S, MATIVO C, LANDIS R., Abougergi M. Patterns and Predictors of Proton Pump Inhibitor Overuse among Academic and Non-Academic Hospitalists. *Internal Medicine* 49: 2561-2568. 2010
21. NAUNTON M, PETERSON GM, BLEASEL MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:333-404.
22. MAT SAAD AZ, COLLINS N, LOBO MM, O'CONNOR HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract* 2005;59:31-4.5
23. WALKER NM, MCDONALD J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001;23:116-7.
24. Grupo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el estudio sobre la utilización del omeprazol. Situación actual de la utilización del omeprazol en los hospitales españoles. *Farm Hosp* 1997; 21 (5): 257-271
25. BURGOS LUNARA, NOVO DEL CASTILLO S, LLORENTE DÍAZ, Salinero M. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp.* 2006;206(6):266-70.
26. LARSEN P, HOOT J. Polypharmacy and elderly people. *Elder Care.* March 1999, Vol 69, No 3
27. GIANNOUDISA P, DINOPOULOSA H, CHALIDISA B, HALLB G. Surgical stress response. *Injury, Int. J. Care Injured* (2006) 37S, S3-S9.
28. OKAIIMA M, MASAOKA Y, TOYOTA K, OJIMA Y, KOBAYASHI R. Inhibitory effects of omeprazole on postoperative hypersecretion of gastric acid. *Esophageal, Gastric, and Duodenal Disorders.* 2005;A 183.
29. OTANI Y, KITAJIMA M, SUGIYAMA M, WATANABE Y, AOKI T. Inhibitory effects of intravenous lansoprazole on gastric acid hypersecretion in patients with postoperative stress. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 Suppl 2:S22-6.
30. OHN E, FORCIONE D, FRIEDMAN L. *Gastrointestinal complications in the postoperative period. Medical Management of the Surgical Patient (Third Edition),* 275-347. 2008.
31. COOK DJ, REEVE BK, GUYATT GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308 -14.
32. BEN-MENACHEM T, FOGEL R, PATEL RV, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 121:568 -75.
33. TRYBA M, COOK D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997;54:581-96.
34. CHIA-HUEI C, MAO-CHE W, LIANG-YU L, AN-SUEY S. Physicians are not adherent to clinical practice guidelines for acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 75 (2011) 955-959.
35. YANES J, ANDUEZA J, GONZALEZ V, PASTOR L, MUÑOZ J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *American Journal of Emergency Medicine* (2006) 24, 553 - 559.