

# Uso de inhibidor de bomba de protones como factor asociado a progresión de la enfermedad renal crónica

por Jhuliana CONTRERAS CABRERA



Dr. Wilner Guzmán Ventura  
C.M.P. 33180 R.M.E. 17821  
INTERNISTA - NEFROLOGO

---

**Fecha de entrega:** 29-feb-2024 09:59a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2291517783

**Nombre del archivo:** TESIS\_PARA\_TURNITIN\_FINAL.docx (739.04K)

**Total de palabras:** 9106

**Total de caracteres:** 48511

<sup>1</sup> **UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**“Uso de inhibidores de bomba de protones como factor asociado a progresión de la enfermedad renal crónica”**

<sup>2</sup> **Línea de investigación:**

Enfermedades no transmisibles

**Autor(a):**

Contreras Cabrera, Jhuliana Marisol

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Segura Plasencia, Niler Manuel

**Secretario:** Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Vocal:** Bardales Zuta, Víctor Hugo

**ASESOR:**


Guzmán Ventura, Wilmer Valdemar

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6372-8267>

**TRUJILLO – PERU**

**2024**

**Fecha de sustentación:** 28/02/2024

  
Dr. Wilmer Guzmán Ventura  
CNP 33180 (M) 17821  
INTERNISTA - NEFROLOGO

## DEDICATORIA

A mis padres Julio y Carmen por su invaluable guía en este camino de la vida, por cada noche en vela junto a mí, por despertarse al alba para despedirme antes de cada viaje a la universidad, por sostenerme en la adversidad y celebrar conmigo cada paso dado, por enseñarme que con esfuerzo y teniendo a Dios en el corazón todo es posible, a ellos mi más profundo y eterno agradecimiento.

A mis hermanos Julio y Jhoana, por ser la mejor red de apoyo emocional que alguien podría desear.

A mamita Aurelia y mamá Isabel por su inconmensurable cariño y apoyo desde siempre.

A Francis, por su incalculable e incondicional apoyo, en cada uno de los aspectos de mi vida, por estar junto a mí en cada paso.

A Grisel, Brenda, Majo y Juan porque son la familia que la vida me dio, y desde que Dios los puso en mi camino me han apoyado incondicionalmente.

A Molly, por alegrar mis días con su siempre fiel compañía.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por guiarme, iluminarme, permitirme llegar hasta aquí y ayudarme a ser mejor cada día, para que algún día sea instrumento en su plan divino.

A mis padres y hermanos por ser mi motor y motivo en la vida.

A mi asesor el Dr. Wilmer Guzmán Ventura por su invaluable apoyo, por brindarme su tiempo y guiarme con paciencia en cada paso de la realización de este trabajo, a él mi más profundo y total agradecimiento.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

**Metodología:** Se analizó una cohorte retrospectiva de 300 pacientes con ERC en estadios III y IV divididos en dos grupos: los expuestos a IBP (tiempo mínimo de exposición de 3 meses consecutivos) y los no expuestos. En ambos grupos se determinó si presentaron o no progresión de la ERC definido como un descenso en la tasa de filtración glomerular > 30% respecto al basal, la duplicación de la relación albumina/ creatinina, o la duplicación de la creatinina respecto a un valor previo; además, se relacionó con variables intervinientes. Se realizó análisis bivariado calculando el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95%, se consideró asociación significativa si  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 20 (17,2%) pacientes expuestos a IBP y 37 (20,1%) pacientes no expuestos a IBP presentaron progresión de la enfermedad renal crónica (RR: 1,17 IC 95%: 0,71-1,91;  $p = 0,53$ ). La covariable relacionada a la progresión de la ERC fue la edad  $\geq 65$  años (RR: 1,81; IC 95%: 1,14-2,90;  $p = 0,014$ ).

**Conclusiones:** El uso de inhibidor de bomba de protones no se asoció a progresión de la enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, progresión de la enfermedad, inhibidores de la bomba de protones.

## 2 ABSTRACT

**Objective:** To determine whether there is an association between the use of proton pump inhibitors (PPI) and the progression of chronic kidney disease (CKD).

**Methodology:** We analyzed a retrospective cohort of 300 patients with stage III and IV CKD divided into two groups: those exposed to PPIs (minimum exposure time of 3 consecutive months) and those not exposed. In both groups it was determined whether or not they presented progression of CKD defined as a decrease in the glomerular filtration rate > 30% with respect to baseline, a doubling of the albumin/creatinine ratio, or a doubling of creatinine with respect to a previous value; in addition, it was related to intervening variables. Bivariate analysis was performed by calculating the relative risk (RR) with 95% confidence intervals, the association was considered significant if  $p < 0.05$ .

**Results:** 20 (17.2%) patients exposed to PPI and 37 (20.1%) patients not exposed to PPI presented progression of chronic kidney disease (RR: 1.17 CI 95%: 0.71-1.91;  $p = 0.53$ ). The covariate related to CKD progression was age  $\geq 65$  years (RR: 1.81; 95% CI: 1.14-2.90;  $p = 0.014$ ).

**Conclusions:** Proton pump inhibitor use was not associated with CKD progression.

**Key words:** chronic kidney disease, disease progression, proton pump inhibitors.

## **PRESENTACIÓN**

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “USO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES COMO FACTOR ASOCIADO A PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”, un estudio observacional retrospectivo de tipo cohorte, que tiene el objetivo de determinar si existe asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones y la progresión de la enfermedad renal crónica. Con la intención de contribuir a la evidencia científica y evitar el avance de la enfermedad y la diálisis temprana. Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
PRESENTACIÓN .....	6
I. INTRODUCCIÓN:.....	8
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN: .....	12
II.1. Planteamiento del Problema .....	12
II.2. Justificación:.....	12
II.3. Objetivos: .....	12
II.4. HIPÓTESIS: .....	13
III. METODOLOGÍA:.....	14
III.1. Diseño del estudio.....	14
III.2. Población: .....	15
III.3. Muestra, muestreo: .....	15
III.5. Procedimientos y Técnicas: .....	18
III.6. Procesamiento y análisis de datos:.....	19
III.7. Consideraciones éticas: .....	20
IV. RESULTADOS: .....	20
V. DISCUSIÓN:.....	26
VI. LIMITACIONES : .....	29
VII. CONCLUSIONES:.....	30
VIII. RECOMENDACIONES:.....	30
IX. BIBLIOGRAFÍA:.....	31
X. ANEXOS:.....	39



## I. INTRODUCCIÓN:

La enfermedad renal crónica (ERC) es problema de salud pública (1). En el Perú se ha encontrado una prevalencia de ERC de 18,1% de los cuáles el 98.5% correspondían a estadios I-III, y solo el 0,2% a estadio V. Así mismo de ese porcentaje de prevalencia total el 20,2% correspondía a pacientes con hipertensión arterial, y el 24,3% a pacientes con diabetes mellitus 2 (2). La relevancia de la ERC no solo estriba en las cifras de incidencia y prevalencia sino también en la mayor carga económica que conlleva, el deterioro de la calidad de vida y la alta morbimortalidad que tiene, la misma que va en aumento conforme la función renal vaya disminuyendo (2,3).

En el paciente con ERC una vez establecido el diagnóstico y el estadio en el que se encuentra se intenta preservar la función renal, evitando la progresión de la enfermedad (4). La progresión de la ERC se define según la "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease" KDIGO tomando criterios del año 2012 y 2023 como un descenso en la tasa de filtración glomerular (TFGe) > 30% respecto al basal, o una duplicación del valor previo de albumina/ creatinina en orina (ACR), o una duplicación de creatinina respecto a un valor previo (5-7). El deterioro de la función renal puede verse influenciada por distintos factores algunos de ellos no modificables como la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros modificables como obesidad, dislipidemia, tabaquismo y consumo de fármacos (8-10).

Dentro de los fármacos más prescritos y consumidos por los pacientes con ERC se encuentran los inhibidores de bomba de protones (IBP) entre ellos el omeprazol (11,12). El incremento en la prescripción y uso de IBP en este grupo de pacientes se debe a que en múltiples estudios se ha encontrado una alta prevalencia de patología ácido-péptica por la disminución en la cantidad de prostaglandina existente en la mucosa, la hipersecreción de ácido gástrico y la acidez que ocurriría en los pacientes con ERC (13-15). Tseng et al. encontraron un incremento en la recurrencia de úlceras pépticas asociados a *Helicobacter Pylori* en los pacientes con ERC (13), y Kim et al. demostraron que la hipoalbuminemia y la desnutrición se asociaron con un incremento en la prevalencia de úlcera péptica en pacientes con ERC en estadio V (16).

Otro factor a considerar es que los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular por lo cual que se les prescribe anticoagulantes o antiplaquetarios y simultáneamente IBP para disminuir el riesgo de hemorragias gástricas o úlceras, y esto aumenta también la exposición a IBP en este grupo de pacientes (12,17).

Los IBP se han asociado a **deterioro de la función renal en pacientes con ERC**. Los mecanismos moleculares que le confieren potencial nefrotóxico a los IBP no están del todo esclarecidos; sin embargo, existen algunas teorías que intentan explicarlo (18). La ingesta de IBP causa nefritis intersticial aguda que es un tipo de injuria renal aguda (19–21), la misma que si se mantiene por más de 6 meses puede generar ERC incidente por fibrosis intersticial (22,23). Praga et al encontraron que del 30 al 70% de pacientes que desarrollaron una nefritis intersticial por fármacos no recuperan su tasa de filtración glomerular basal (24). La nefritis intersticial se explicaría teóricamente porque los metabolitos de los IBP actúan como haptenos imitando a ciertos antígenos renales y depositándose en el intersticio renal como inmunocomplejos, lo que da lugar a una reacción inflamatoria en el tejido renal (25); sin embargo, los estudios que han encontrado esta asociación no han podido establecer el tiempo de exposición ni la dosis que predispondrían a un daño renal agudo o crónico. Moledina et al observaron que la presentación de nefritis intersticial aguda asociada al uso de IBP se podía presentar desde 1 semana de consumo de IBP hasta 9 meses y esta misma variabilidad se encontró con la dosis del IBP (26); asimismo, Nam et al. en un estudio prospectivo encontraron que la nefritis intersticial asociada a IBP se presentaba en las dos primeras semanas de haber iniciado el consumo de IBP (27). Sin embargo, Xie et al encontraron ERC incidente en pacientes que no habían presentado nefritis intersticial aguda desde que iniciaron su consumo de IBP, esto indicaba que los IBP que podrían producir ERC sin que exista una lesión renal aguda previa a su cronicidad (28).

Otro mecanismo por lo cual los IBP se asocian a ERC sería porque los IBP alteran la homeostasis del microbioma intestinal por la hipoclorhidria generada (29,30), dando lugar a una disbacteriosis en la cual proliferan microorganismos con actividad triptofanasa que interviene en el metabolismo del triptófano, del cual derivan toxinas urémicas, las mismas que al acumularse generan daño renal (31–33). Así mismo, otra posible explicación

del potencial nefrotóxico renal estribaría en que el consumo prolongado de IBP disminuye la acidificación lisosoma-endotelial y una disminución de la síntesis de óxido nítrico con incremento en la producción de aniones superóxido que generan daño renal (18). Los IBP también generan hipomagnesemia por disminución en la absorción gastrointestinal del magnesio, esto incrementaría la secreción de marcadores aterogénicos y proinflamatorios, así como un incremento de la agregación plaquetaria con actividad protrombótica que se asocia a deterioro de la función renal (18,34–36); aunque la hipomagnesemia también se encuentra solamente en los pacientes tratados con diuréticos (37,38).

Muchos estudios han demostrado la relación entre nefritis intersticial aguda por consumo de IBP e injuria renal aguda (19,24,25,39) y ERC incidente (23,28,40–43); no obstante, existen resultados contradictorios respecto al riesgo de progresión de ERC y el consumo de IBP.

Grant CH et al (39) en una cohorte prospectiva de 3824 pacientes con ERC seguidos por 5 años encontraron una asociación significativa entre la exposición a IBP y los eventos renales adversos mayores que fueron duplicación de la creatinina, progresión a terapia sustitutiva renal. El uso de IBP se asoció con la progresión a eventos adversos renales mayores con HR: 1,13; IC 95%: 1,02–1,25 y  $p=0,021$ .

Peng et al (44) en un estudio de casos y controles en una población de 7616 pacientes con enfermedades renales (nefritis, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefropatía y ERC), seguidos por 5 años encontraron una asociación significativa entre el uso de IBP y el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal con un OR ajustado de 1,88, IC 95%: 1,71–2,06 y  $p < 0,001$ .

Xie et al (45) en una cohorte retrospectiva de 5 años de seguimiento en pacientes sin ERC previa, donde evaluaron el riesgo de ERC incidente y la progresión de la ERC con el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) vs antagonistas de los receptores de histamina (H2R) encontraron que el riesgo de duplicación de la creatinina sérica y la disminución de la TFG >30 % fue significativamente mayor en aquellos tratados con IBP con HR: 1,53; IC 95%: 1,42-1,65) a comparación de aquellos tratados con H2R que presentaron HR:1,32; IC 95%: 1,28-1,37;  $p < 0,001$ .

Guedes et al (7) analizaron una cohorte retrospectiva de pacientes con ERC estadio I a IV evaluando la exposición a la prescripción de omeprazol (IBP)

y como resultado la progresión de la ERC. Se encontró asociación significativa entre las variables estudiadas en el análisis multivariado con un HR: 7,34; IC 95%: 3,94-13,71;  $p < 0,05$ .

Chen et al (46) estudiaron una cohorte de 102 802 pacientes con ERC y midieron el riesgo de progresión de la ERC y muerte en pacientes tratados con IBP, H2R y pacientes sin terapia supresora de ácido encontrando una relación estadísticamente no significativa entre los IBP y el riesgo de progresión de la ERC con un valor de  $p = 0,32$ .

Cholin et al (47) en un estudio realizado en 25 455 pacientes con ERC previa, compararon la progresión de la ERC ante la exposición de IBP y H2R y ausencia de terapia supresora de ácido, encontrando la interacción entre el estadio de ERC y el uso de IBP no significativa con un valor de  $p = 0,11$ .

Zhang et al (48) en una cohorte prospectiva donde midieron la incidencia de lesión renal aguda, y como resultado secundario la ERC incidente y la progresión de ERC; hallaron que no hubo una asociación estadísticamente significativa entre el uso de PPI y el riesgo de progresión de la enfermedad renal con un HR= 1,49; IC 95 %: 0,51-4,36;  $p = 0,002$ .

Cabe recalcar que además de la controversia por la heterogeneidad de los resultados hallados, la gran mayoría de estudios que miden el riesgo de progresión de ERC con resultados significativos se han realizado en poblaciones sin ERC (11,29,40,45,49), en contraste con los resultados encontrados en estudios realizados en pacientes con enfermedad renal previa sin embargo la evidencia aún no es sólida debido a que los estudios en pacientes con ERC son escasos, esto es llamativo ya que la población de pacientes con ERC corresponden a una de las más expuestas al consumo de IBP por la mayor prevalencia de patología ácido-péptica que presentan, el presente estudio ha sido realizado en población con ERC previa por lo tanto se consideran relevantes los aportes de los hallazgos de este estudio a fin de contribuir a la limitada evidencia existente en esta población específica y aportar a la toma de decisiones basada en evidencia respecto a la prescripción y uso de IBP en pacientes renales.

## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:**

### **II.1. Planteamiento del Problema**

¿Existe asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)?

### **II.2. Justificación:**

Los pacientes con ERC suelen tener mayor prevalencia de patología ácido péptica, razón por lo cual es común que se les prescriba terapia supresora de ácido, sin embargo, en esta población se debe tener especial cuidado con los fármacos que se indican, ya que la exposición prolongada a fármacos con potencial nefrotóxico tendría una implicancia directa en el deterioro de la tasa de filtrado glomerular y por ende en la progresión de la ERC. Dentro de los medicamentos más usados para terapia supresora de ácido se encuentran los inhibidores de bomba de protones, siendo actualmente el uso de estos fármacos en pacientes renales objeto de controversia debido a que en algunos estudios se observó progresión de la enfermedad renal crónica posterior a su uso, pero hubieron estudios en pacientes renales donde no se halló relación entre el uso de estos fármacos y la progresión de la enfermedad; no obstante son pocos aún los estudios donde se ha evaluado la relación entre el uso de inhibidor de bomba de protones y la progresión de la enfermedad renal crónica, ya que la mayor cantidad de estudios donde se relaciona el deterioro de la función renal posterior a la exposición de estos fármacos se ha realizado en pacientes sin enfermedad renal, esto es paradójico ya que la población con enfermedad renal es una de las principales consumidoras de estos medicamentos, Por lo antes mencionado se considera relevante este estudio ya que al determinar la existencia de la relación entre la progresión de la ERC y los IBP, se podría optar por otro grupo farmacológico para terapia supresora en pacientes con enfermedad renal a fin de evitar el avance de la enfermedad y la diálisis temprana.

### **II.3. Objetivos:**

#### **II.3.1. Objetivo general:**

- Determinar si existe asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones y la progresión de la enfermedad renal crónica.



### **1** II.3.2. Objetivos específicos:

- Comparar la frecuencia de progresión de ERC en pacientes con uso y sin uso de inhibidores de bomba de protones.
- Evaluar el impacto de variables asociadas en la relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y la progresión de la ERC.
- Analizar la relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y la progresión de la ERC.

### **1** II.4. HIPÓTESIS:

#### II.4.1. Hipótesis nula:

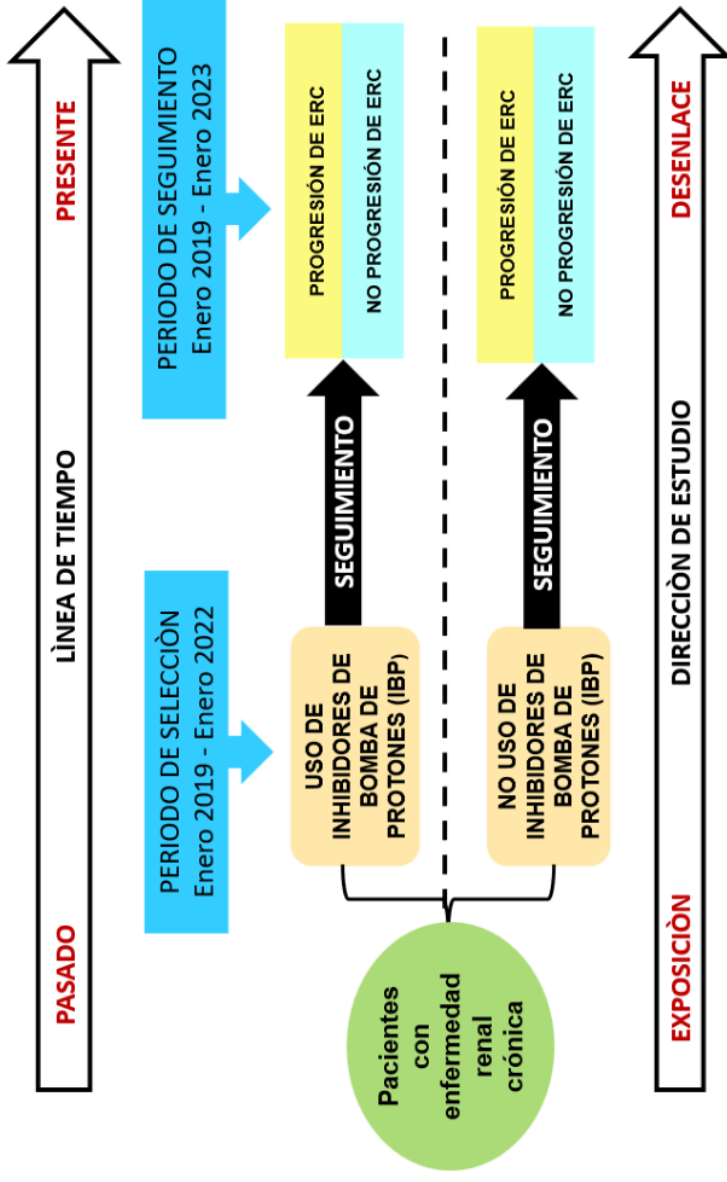
- No existe asociación entre el uso de IBP y la progresión de la ERC.

#### II.4.2. Hipótesis alterna:

- Existe asociación entre el uso de IBP y la progresión de la ERC.

### III. METODOLOGÍA:

III.1. Diseño del estudio: El estudio propuesto corresponde a una cohorte retrospectiva, representado por el siguiente modelo:



### **1** III.2. POBLACIÓN:

**Población diana o universo:** Pacientes con ERC atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo

**Población accesible:** Pacientes con ERC.

**Población de estudio:** Todos los pacientes con ERC estadio III y IV atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo entre el 2019 al 2023.

#### **III.2.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Nuevo diagnóstico de ERC estadio III y IV.
- Registro de receta de inhibidor de bomba de protones mensual y sucesiva en el sistema de Essalud durante un tiempo mínimo de 3 meses, y que a su vez los medicamentos figuren como dispensados

#### **III.2.2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes que se encuentran en estadio I, II y V de ERC.
- ERC en terapia de reemplazo de la función renal.
- Antecedente de ser sometido a trasplante renal.
- Injuria renal aguda
- Uso concomitante de cualquier tipo de antiinflamatorio no esteroideo, aminoglucósido o droga nefrotóxica
- Hospitalización por cualquier causa
- Contar con datos de historia clínica incompletos respecto a las variables estudiadas.
- Comorbilidades de neoplasias o en tratamiento con quimioterápicos.
- Inicio de terapia de IBP anterior al periodo de tiempo del estudio.

### **2** III.3. MUESTRA, MUESTREO:

#### **III.3.1. Muestra:**

Ingresaron al estudio todos los pacientes con ERC estadio III-IV tratados en el hospital Víctor Lazarte Echegaray entre el 2019-2023 que cumplan criterios de selección.



### III.3.2. Tamaño de muestra:

Para calcular el tamaño de la muestra se usó el programa Epidat 4.2 con los datos extraídos del estudio de Guedes et al (7) usando la siguiente fórmula:

$$n_1 = \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\Delta} \right)^2 \frac{1+\phi}{\phi} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\phi)}, \text{ si las varianzas son iguales}$$

$$n_2 = \phi n_1$$

- $d$  es la diferencia esperada entre las dos medias,
- $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\Delta = \frac{d}{\sigma}$  es la diferencia estandarizada de medias,
- $\sigma$  es la desviación estándar común esperada en las dos poblaciones.
- $z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$  Coeficiente de confiabilidad del 95 %
- $z_{1-\beta} = 0,8416 =$  Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80%
- $\sigma^2$  es la varianza esperada en la población  $i$ ,  $i=1,2$ ,

#### Datos:

- Varianzas: Iguales
- Opción: Opción 1
- Diferencia de medias a detectar: 3,300
- Razón entre tamaños muestrales: 1,34
- Nivel de confianza: 95,0%

#### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	115	155	270

Según el cálculo realizado fueron necesarios 115 pacientes con prescripción de IBP y 155 pacientes sin prescripción de IBP, haciendo un total de 270 pacientes con enfermedad renal crónica estadio III-IV atendidos en el HVLE entre el 2019 al 2023 que cumplan criterios de selección.

Como se hizo la evaluación en su totalidad de los pacientes con ERC III y IV se recolectaron datos de 300 pacientes.

**III.3.3. Marco muestral:** Se consideraron todas las historias clínicas de pacientes con ERC estadio 3 y 4 de nuevo diagnóstico en el servicio de nefrología del HVLE en el periodo 2019-2023 que cumplieron los criterios de selección.

**III.3.4. Muestreo:** El muestreo fue por conveniencia incluyendo todos los pacientes que cumplieron criterios de selección.

### III.3.5. Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	FORMA DE REGISTRO
<b>VARIABLE EXPOSICIÓN</b>			
Uso de IBP	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>VARIABLE RESPUESTA</b>			
Progresión de ERC	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
Edad $\geq$ 65 años	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino/Masculino
Tiempo de uso de IBP	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3– 6 meses</li> <li>• &gt;6 – 9 meses</li> <li>• &gt;9 – 12 meses</li> </ul>
Estadio de ERC	Cualitativa	Nominal	III/ IV
Hipertensión	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Obesidad	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Terapia farmacológica nefroprotectora	Cualitativa	Nominal	SI/NO

#### Definiciones operacionales de variables:

- 1) **Edad  $\geq$  65 años:** Hace referencia al tiempo en años transcurrido desde su nacimiento. Para fines del estudio se toma como punto de corte los 65 años, dado que estudios previos hallaron que en población mayor de esa edad la tasa de filtración glomerular disminuía independientemente de cumplir los criterios para calificarlo como progresión de la ERC (39,40,49).
- 2) **Sexo:** Fenotipo sexual registrado en la historia clínica.

- 3) **Hipertensión arterial:** Registro de diagnóstico de hipertensión arterial en historia clínica (50).
- 4) **Diabetes mellitus:** Registro de diagnóstico de diabetes mellitus en historia clínica (51).
- 5) **Obesidad:** Registro en historia clínica de un índice de masa corporal (IMC) >30 (52).
- 6) **Terapia farmacológica nefroprotectora:** Se refiere a los fármacos recomendados por la Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO): Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II para la nefroprotección en pacientes con enfermedad renal crónica y nefropatía diabética (6).
- 7) **Uso de IBP:** Hace referencia a la indicación de tratamiento con inhibidores de bomba de protones, registrado en historia clínica. Se consideró como expuesto a IBP al paciente que registró receta mensual y sucesiva en el sistema de Essalud durante un tiempo mínimo de 3 meses, y que a su vez figuren como dispensados. Se hizo alusión a los usuarios de IBP como "el grupo expuesto" y a los no usuarios como "grupo no expuesto". El IBP en el que se basó este estudio fue Omeprazol, ya que fue el único recetado en la población estudiada.
- 8) **Tiempo de uso de IBP:** Periodo de tiempo transcurrido desde que se le recetó IBP por primera vez hasta el último día de prescripción durante el tiempo de seguimiento.
- 9) **Progresión de ERC:** Definida como un descenso en la tasa de filtración glomerular (TFGe) > 30% respecto al basal, la duplicación de la relación albumina/ creatinina, o la duplicación de la creatinina respecto a un valor previo(5–7). La TFG se determinó mediante la ecuación CKD-EPI 2021 (53). La confirmación de los resultados requirió de un segundo análisis dentro de los 6 meses siguientes.

### **III.5. Procedimientos y Técnicas:**

El proyecto de tesis fue aprobado por la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego mediante resolución N° 3261-2023-FMEHU-UPAO, así como por el Comité de Bioética de la Escuela de Medicina de la UPAO con resolución N°0902-2024-UPAO y por el Comité de Investigación de Essalud – La Libertad con resolución PI N° 138 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2023

Para llevar a cabo la ejecución del proyecto de investigación, se acudió al Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de la ciudad de Trujillo portando una copia del proyecto a realizar y la autorización para la ejecución a fin de tener acceso a las historias clínicas.

Posterior a ello se identificaron las historias clínicas de los pacientes con ERC estadio III (CIE10: N18.3) y estadio IV (CIE10: N18.4) entre enero 2019 y enero 2023 que en total fueron 2062 historias clínicas; luego de aplicar los criterios de selección se quedó con un total de 300 historias clínicas. El registro de información se realizó mediante el llenado de una ficha de recolección (anexo 1) confeccionada exclusivamente para este fin.

El periodo de seguimiento fue de 12 meses, es decir desde el momento en que el paciente presentó por primera vez valores de creatinina correspondientes a estadio de ERC III o IV y fueron seguidos durante los 12 meses siguientes.

Se consideró como expuesto o usuario de IBP al paciente que registró receta mensual y sucesiva en el sistema de Essalud durante un tiempo mínimo de 3 meses, y que a su vez los medicamentos figuraron como dispensados. El IBP en el que se basó este estudio fue Omeprazol, ya que fue el único recetado en la población estudiada.

La determinación de la progresión de la ERC se basó en la TFG estimada  $>30\%$  respecto al basal, y en la duplicación de la creatinina sérica, ya que ningún paciente seleccionado presentó datos completos de la relación albumina/creatinina en orina.

El fallecimiento de un paciente durante el seguimiento se consideró caso censurado y fue excluido del estudio. Los pacientes perdidos durante el seguimiento se consideraron como casos retirados y fueron retirados del estudio

Al culminar la recolección de datos se procedió a elaborar una base de datos en una hoja de Excel, la misma que se usó para el análisis estadístico a través del software SPSS V29.0

### **III.6. Procesamiento y análisis de datos:**

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 29.0

- **Estadística descriptiva:** Para realizar el análisis de los datos se elaboraron tablas de distribución bidimensionales con valores absolutos y relativos. El análisis bivariado se realizó con la prueba U de Man Whitney para las variables cuantitativas y la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas, considerando significancia estadística si el valor de  $p < 0,05$ .
- **Estadística analítica:** Para determinar si el uso de inhibidor de bomba de protones es un factor de riesgo para progresión de la enfermedad renal crónica se calculó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% a través de la prueba de chi cuadrado con un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ )

### III.7. Consideraciones éticas:

La presente investigación se realizó respetando lo estipulado en la Declaración de Helsinki Modificada en 2008 y las pautas Internacionales de Salud para la investigación en seres humanos proporcionada por la CIOMS – OMS en el cual se hacen mención que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos(54), asimismo se tomaron en cuenta normas éticas nacionales como la ley general de salud N°26842 y el código de ética del CMP en su artículo 146, donde avalan el uso de información en historias clínicas para fines científicos o académicos , siempre preservando el anonimato de los pacientes(55,56)

Además, cuenta con la aprobación del comité de ética de la UPAO. Los datos recolectados fueron manejados siguiendo el principio de confidencialidad.

Dada la naturaleza del estudio no se requirió consentimiento informado puesto solo se hizo revisión de datos consignados en las historias clínicas sin que exista intervención alguna en pacientes.

### IV. RESULTADOS:

Se realizó una cohorte retrospectiva de 300 pacientes, de los cuáles 116 (38,7%) usaron un inhibidor de la bomba de protones (grupo expuesto) y 184 (61,3%) no usaron inhibidor de bomba de protones (grupo no expuesto).

En la comparación de las características del grupo expuesto a IBP y no expuesto encontramos que la mediana de la edad del grupo expuesto fue 75

años vs 71 años del grupo no expuesto ( $p= 0,006$ ); en el grupo de pacientes expuestos hubieron 97 (42,7%) pacientes  $\geq 65$  años vs 130 (57,3%) en el grupo no expuesto ( $p= 0,011$ ). Entre el grupo expuesto y no expuesto no hubo diferencias en sexo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, estadio de ERC, tasa de filtrado glomerular ni terapia nefroprotectora (tabla 1).

De la totalidad de pacientes, 57 (19%) presentaron progresión de la enfermedad renal crónica y 243 (81%) no presentaron progresión de la enfermedad renal (tabla 3). De los 57 pacientes en los que hubo progresión 20 (17,2%) pertenecieron al grupo de expuestos vs 37 (20,1%) en el grupo de no expuestos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de IBP y la progresión de la ERC (RR:1,17; IC 95%: 0,71-1,91;  $p=0,538$ ) (tabla 2). En el análisis por subgrupos entre el tiempo de exposición y la progresión de la ERC no se encontraron diferencias significativas ( $>3$  meses RR: 1,23 IC 95%: 0,69-2,19;  $p=0,482$ ;  $>6$ m meses RR: 1,14 IC 95%: 0,31-4,15;  $p=0,833$ ;  $>9$  meses RR: 0,87 IC 95%: 0,41-1,85;  $p=0,731$ )(tabla 3).

En la comparación de las características de los pacientes que presentaron progresión de la ERC vs los pacientes que no presentaron progresión se observó que la mediana de edad de los pacientes que progresaron fue de 74 años, mientras que la de los pacientes que no progresaron fue 67 años ( $p=0,014$ ). Así mismo, pacientes  $\geq 65$  años que presentaron progresión hubieron 36 (15,9%) pacientes vs 191 (84,1%) pacientes que no presentaron progresión de la ERC ( $p=0,014$ ). El riesgo relativo de progresión de enfermedad renal crónica en pacientes con edad  $\geq 65$  años fue 1,81 (IC: 95% 1,14 -2,90,  $p=0,014$ ) (tabla 3). No se encontraron diferencias significativas en sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estadio de enfermedad renal, ni terapia nefroprotectora (tabla 4).

**Tabla 01. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica según consumo de inhibidores de bomba de protones**

	Uso de IBP		Valor de p
	Sí	No	
	116 (38,7%)	184 (61,3%)	
Edad (años)*	75,00 (14) ¶	71,00 (16) ¶	0,006**
Edad			
≥ 65 años	97 (42,7%)	130 (57,3%)	0,011
< 65 años	19 (26,0%)	54 (74,0%)	
Sexo			
Femenino	53 (41,1%)	76 (58,9%)	0,455
Masculino	63 (36,8%)	108 (63,2%)	
Hipertensión Arterial			
Si	102 (39,2%)	158 (60,8%)	0,609
No	14 (35,0%)	26 (65,0%)	
Diabetes Mellitus			
Si	61 (38,9%)	96 (61,1%)	0,944
No	55 (38,5%)	88 (61,5%)	
Obesidad			
Si	19 (41,3%)	27 (58,7%)	0,690
No	97 (38,2%)	157(61,8%)	
Estadio de ERC			
III	103 (42,7%)	138 (57,3%)	0,003
IV	13 (22,0%)	46 (78,0%)	
Tasa de filtrado glomerular basal (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )*	45,00 (16) ¶	41,00 (21) ¶	0,003**
Tasa de filtrado glomerular final (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )*	42,00(16.2) ¶	39,00(26) ¶	0,239**
Terapia Nefroprotectora			
Si	111 (39,5%)	170 (60,5%)	0,253
No	5 (26,3%)	14 (73,7%)	

Valor p: para prueba de Chi cuadrado, \*valor para mediana, ¶ rango intercuartílico, \*\*valor para prueba U de Mann-Whitney.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

<sup>4</sup> **Tabla 02. Relación entre el uso de inhibidor de bomba de protones y la progresión de enfermedad renal crónica.**

Uso de IBP	Progresión de Enfermedad Renal Crónica		RR (IC 95%)	Valor p
	SI	NO		
SI	20 (17,2%)	96 (82,8%)	1,17	0,538
NO	37 (20,1%)	147 (79,9%)	(0,71 – 1,91)	

<sup>1</sup> **Fuente:** Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.



**Tabla 03. Relación entre el uso de inhibidor de bomba de protones y la progresión de enfermedad renal crónica según el tiempo de exposición.**

Uso de IBP	Progresión de ERC		RR (IC 95%)	Valor p
	SI	NO		
>3 m	12 (16,2%)	62 (83,8%)	1,23 (0,69-2,19)	0,482
>6m	2 (16,7%)	10 (83,3%)	1,14 (0,31-4,15)	0,833
>9m	6 (21,4%)	22 (78,6%)	0,87 (1,41-1,85)	0,731

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

**Tabla 04. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica según progresión de la ERC**

Factores	Progresión de ERC		RR (IC 95%)	Valor p
	SI= 57 (19%)	NO= 243 (81%)		
Edad (años)*	74,00 (14) ¶	67,00 (16) ¶	No aplica	0,014**
Edad				
≥ 65 años	36 (15,9%)	191 (84,1)	1,81	0,014
< 65 años	21 (28,8 %)	52 (71,2 %)	(1,14 – 2,90)	
Sexo				
Femenino	25 (19,4%)	104 (80,6%)	0,97	0,884
Masculino	32 (18,7%)	139 (81,3%)	(0,60 – 1,55)	
Hipertensión Arterial				
Si	50 (19,2%)	210 (80,8%)	0,91	0,795
No	7 (17,5%)	33 (82,5%)	(0,44 – 1,87)	
Diabetes Mellitus				
Si	36 (22,9%)	121 (77,1%)	0,64	0,069
No	21 (14,7%)	122 (85,3%)	(0,39 – 1,04)	
Obesidad				
Si	4 (8,7%)	42 (91,3%)	2,40	0,053
No	53 (20,9%)	201 (79,1%)	(0,91 – 6,30)	
Tasa de filtrado glomerular* final (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	19,00 (15) ¶	44,00 (18) ¶	No aplica	<0,001**
Estadio de ERC				
III	41 (17,0%)	200 (83,0%)	0,63	0,076
IV	16 (27,1%)	43 (72,9%)	(0,38 – 1,04)	
Terapia Nefroprotectora				
Si	54 (19,2%)	227 (80,8%)	0,82	0,712
No	3 (15,8%)	16 (84,2%)	(0,28-2-39)	

Valor p: para prueba de Chi cuadrado, \*valor para media de edad, ¶ rango intercuartílico, \*\*valor para prueba U de Mann-Whitney.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

## V. DISCUSIÓN:

Se analizó una cohorte retrospectiva de 300 pacientes con ERC de nuevo diagnóstico de los cuáles 116 pacientes estuvieron expuestos al uso de IBP y 184 pacientes conformaron el grupo de no expuestos, ambos grupos fueron seguidos por 12 meses.

Diversos estudios han investigado la relación entre la exposición a los IBP y la progresión de la ERC, en este estudio no se encontró una asociación estadística. Existe discrepancia en los resultados de los diferentes estudios que tuvieron como objetivo determinar la existencia de asociación entre el uso de inhibidor de bomba de protones y la progresión de la ERC, esto podría deberse a que en algunos estudios se define como progresión de la ERC al avance directo de la enfermedad desde el estadio en el que se encuentra el paciente al inicio del estudio a la terapia sustitutiva de la función renal tal como Grant et al (39), en otro estudio realizado por Guisti et al (57) toman como progresión de la enfermedad a la disminución de la tasa de filtrado glomerular mayor a 10ml en un año (57) y otros autores como Guedes et al (7) consideran progresión si la disminución de la TFG anual es >25% (7).

Por otro lado hay autores que aun tomando la misma definición para progresión de la enfermedad renal para sus estudios, obtuvieron resultados contrarios respecto a su asociación con IBP, tales como Cholin et al (47) quienes analizaron una cohorte retrospectiva en población americana con ERC en estadios II, III y IV que tuvo exposición a terapia supresora del ácido con IBP y bloqueadores de los receptores de histamina y pacientes sin exposición, se consideró como progresión al inicio de la terapia sustitutiva de la función renal, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre IBP y progresión ( $p=0,22$ ); considerando la misma definición que Cholin et al en su estudio, Grant et al analizaron una cohorte retrospectiva en población americana en pacientes con ERC en estadios del II al IV y observaron asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariado (HR: 1,13 IC 95:1,02-1,25;  $p=0,021$ ). Es difícil determinar la relación entre el consumo de IBP y la progresión de la enfermedad ya que al igual que Grant et al, otros estudios como el de Peng et al (44) encontraron asociación (ORa= 1,88 IC 95%;  $p < 0,001$ ), sin embargo observaron que con una dosis diaria definida mayor del fármaco el riesgo de progresión disminuía, otro hallazgo paradójico fue el de Xie et al (45) dado que

si bien hallaron relación gradual entre el tiempo de uso de IBP y la ERC incidente (HR:1,28 IC 95%:1,23-1,34;  $p<0,001$ ), observaron que después de los 720 días esta relación se invertía.

Esta heterogeneidad en la medición de la progresión puede dar como resultado una sobre o subestimación de la asociación y ser una de las posibles causas de los resultados contradictorios, pero no la única, ya que como bien se mencionó incluso en estudios donde se toman los mismos criterios para determinar progresión los resultados de los estudios son contrarios entre sí y se desconoce el mecanismo específico que podría acelerar la progresión. Para efectos de esta investigación se usó la definición de la KDIGO 2023 (5) donde se consideró progresión de la enfermedad renal al descenso de la TFG  $>30\%$  respecto al basal, este planteamiento es similar al realizado por Guedes et al (7) en una cohorte retrospectiva en Brasil, donde se consideró progresión de la ERC al descenso de la TFG  $> 25\%$ , en ese estudio se halló asociación significativa (HR: 7,34 IC 95%: 3,94-13,71;  $p<0,05$ ).

Aunque en la presente investigación no se halló significancia estadística entre el uso de IBP y la progresión de la enfermedad renal es relevante que el descenso de la tasa de filtrado glomerular media al final del seguimiento respecto al basal haya sido considerablemente mayor en los pacientes con IBP en comparación a los pacientes sin IBP, estos hallazgos son similares a los de Wakabayashi et al (58) donde no encontraron asociación significativa con progresión ( $p=0,18$ ) pero observaron un descenso en la tasa de filtrado glomerular en los pacientes que consumieron IBP, en contraste con los que no consumieron, hallaron además que a mayor dosis de fármaco y mayor tiempo de exposición mayor fue la disminución de la TFG.

Respecto a las características generales de los pacientes que presentaron un mayor consumo de IBP se pudo observar que los pacientes  $\geq$  de 65 años fueron los que presentaron mayor uso de estos fármacos, así mismo la gran mayoría fueron varones e hipertensos, estos datos se deben tener en especial consideración ya que si bien no está del todo determinada la implicancia de los IBP en la progresión de la enfermedad como tal, si se ha observado una disminución de la TFG anual en los que lo consumen y al ser un medicamento de venta libre no existe restricción para su consumo, además la edad avanzada por si sola representa un factor de riesgo para el avance de la enfermedad (7,59).

En este estudio se halló relación entre la edad  $\geq 65$  años y la progresión de la enfermedad (RR=1,81 IC 95%:1,14-2,90 ; $p=0,014$ ), la mediana de edad de los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad renal fue de 74,00 años en contraste con 67,00 años que fue la mediana de pacientes que no presentaron progresión, esto es lo esperado ya que está ampliamente documentada la relación entre la edad y la disminución de la tasa de filtrado glomerular, incluso se considera fisiológica una disminución de 0,7-1ml/min/1,73m<sup>2</sup>/año después de los 40 años.(6) La asociación con edad encontrada en la presente investigación tiene concordancia con lo observado por Guisti et al (57), Guedes et al (7) y Kim et al (60), ya que en el envejecimiento se producen una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en el riñón que conducen a una disminución en la TFG, se ha planteado que la presencia de arterioesclerosis en las arterias pequeñas del glomérulo del riñón produciría isquemia que con el pasar del tiempo evolucionaría a fibrosis y atrofia tubular disminuyendo así la cantidad de nefronas viables (59).

El sexo en esta investigación no estuvo asociado a progresión de la enfermedad renal( $p=0,88$ ). Marques et al ( $p=0,40$ ) y Arora et al ( $p=0,09$ ) de forma similar a lo observado en este estudio, tampoco encontraron asociación.(7,23,47) Existen estudios como los realizados por Tsai et al (61) donde se encontró asociación entre el sexo masculino y la progresión de la enfermedad renal (HR:1,37 IC 95%:1,17-1,62;  $p < 0,001$ ), esta diferencia podría explicarse porque la población que incluyó fueron pacientes con ERC mayores de 60 años, es decir mujeres postmenopáusicas en las que el efecto renoprotector del sexo femenino estaría mellado por la edad, así mismo basaron la progresión solo en la medida sérica de creatinina y siendo que los hombres presentan mayor masa muscular en comparación con las mujeres, y por ende producen mayor cantidad de creatinina ello pudo contribuir a las diferencias aparentes que encontraron (62).

En este estudio tampoco se encontró asociación con hipertensión arterial ( $p=0,79$ ) ni diabetes mellitus ( $p=0,06$ ), coincidente a lo hallado por Marques, Arora y Cholin, sin embargo si se pudo observar que de los pacientes en los que la ERC progresó la mayoría fueron hipertensos, y más del 50% fueron diabéticos; en estos grupos el uso de IBP debe ser cuidadoso, ya que aunque no se halló asociación, si se observó que tras la exposición al IBP al cabo de un año de seguimiento la TFG se observó notablemente disminuida en el grupo de

consumo de IBP. Ahora bien una de las teorías que explica el posible potencial nefrotóxico de los IBP dicta que estos fármacos interfieren con la absorción gástrica del magnesio dando lugar así a la hipomagnesemia, lo que provoca un aumento de flujo de calcio en las células endoteliales ocasionando vasoconstricción y por ende un aumento de la presión arterial, lo cuál a su vez perpetua un ambiente inflamatorio que tendría repercusión en la función renal.(18)

Al igual que Guedes et al, no se encontró asociación entre el uso de terapia nefroprotectora y la progresión de la ERC en este estudio ( $p < 0,20$ ), pero se observó que la gran mayoría de la población estudiada en esta investigación tuvo terapia nefroprotectora con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II), es relevante la no existencia de esta asociación ya que los pacientes renales tienen mayor riesgo cardiovascular y por ende se les prescribe inhibidores del sistema renina-angiotensina como parte de la nefroprotección, sin embargo los hallazgos de Ahmed et al(63) y Fu et al(64) provocan incertidumbre sobre la protección que confieren debido a que hallaron que la suspensión de inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con ERC IV-V supuso una disminución del riesgo absoluto de avance a terapia sustitutiva de la función renal, pero un incremento en el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular (65). Respecto al estadio de la ERC este no se asoció con la progresión de la enfermedad, al igual que lo encontrado por Chen et al.(46)

## **VI. LIMITACIONES :**

1. Podemos mencionar las limitaciones asociadas al diseño de cohorte retrospectivo, tales como el sesgo de información ya que los datos se obtuvieron a través de historias clínicas y no se sabe con seguridad si los pacientes consumieron el medicamento tal como estaba indicado en la receta, no obstante, gran parte de los datos esenciales fueron laboratoriales por lo que su objetividad está asegurada.
2. No hubo aleatorización de la muestra, ni se hizo análisis de propensión para compensarlo, sin embargo, se realizó un muestreo por conveniencia que ayudo a incluir en la cohorte a todos los pacientes con ERC en estadio III y IV que cumplieron criterios de selección por lo que no se tuvo que seleccionar una muestra poblacional.

3. Otra limitación por mencionar es el tiempo de seguimiento de un año, es conocido que la progresión de la ERC es lenta, progresiva e irreversible y pudiera ser que haber seguido sólo durante un año no ha sido un tiempo suficiente para detectar diferencias que pudieran presentarse más adelante.

#### **VII. CONCLUSIONES:**

- La frecuencia de progresión de ERC en los pacientes que usaron IBP fue de 17,2% en contraste con 20,1% en los que no lo usaron.
- La variable edad > 65 años se asoció a progresión de la ERC; las variables de sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estadio de ERC y terapia nefroprotectora no se asociaron a progresión de la enfermedad.
- El uso de inhibidor de bomba de protones no presentó asociación con la progresión de la enfermedad renal crónica.

#### **VIII. RECOMENDACIONES:**

- Se recomienda ampliar el estudio de forma multicéntrica a fin de que la muestra estudiada sea mayor y con un tiempo mayor de seguimiento.
- Se recomienda pese a lo encontrado, ser cuidadosos al indicar inhibidor de bomba de protones ya que aún la evidencia no es concluyente al respecto, y se debe evaluar riesgo-beneficio en favor del paciente.



## **IX. BIBLIOGRAFÍA:**

1. Atamari-Anahui N, Ccorahua-Rios MS, Condori-Huaraka M, Huamanvilca-Yepez Y, Amaya E, Herrera-Añazco P. Epidemiology of chronic kidney disease in Peru and its relation to social determinants of health. *Int Health*. 2020;12:2–4. DOI:10.1093/INTHEALTH/IHZ071.
2. Herrera-Añazco P, Taype-Rondan A, Lazo-Porras M, Alberto Quintanilla E, Ortiz-Soriano VM, Hernandez A V. Prevalence of chronic kidney disease in Peruvian primary care setting. *BMC Nephrol*. 2017;18:3–4. DOI:10.1186/S12882-017-0655-X.
3. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Mortality from chronic kidney disease in Peru: national trends 2003-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35:409–15. DOI:10.17843/RPMESP.2018.353.3633.
4. Yan MT, Chao C Ter, Lin SH. Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1–5. DOI:10.3390/IJMS221810084.
5. Eknoyan G, Lameire N, Wheeler, D. C. KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Kidney Int*. 2023:117–25.
6. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150. DOI:10.1038/KISUP.2012.73.
7. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB, De Moraes FA, Baldoni AO, Belo VS, et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One*. 2020;15:2–11. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0229344.
8. Sellarés VL, Rodríguez DL, Universitario H, Señora N, Tenerife DC. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. *Nefrol Al Día*. 2022:1–25.
9. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022;42:233–64.
10. Rodríguez Ramos JF, Herrera Miranda GL, Rodríguez Ramos JF, Herrera



- Miranda GL. Factores de riesgo relacionados con enfermedad renal crónica. Policlínico Luis A. Turcios Lima, Pinar del Río, 2019. *MediSur*. 2022;20:59–66.
11. Devraj R, Deshpande M. Demographic and health-related predictors of proton pump inhibitor (PPI) use and association with chronic kidney disease (CKD) stage in NHANES population. *Res Soc Adm Pharm*. 2020;16:776–82. DOI:10.1016/J.SAPHARM.2019.08.032.
  12. Lee HHJ, Lee HHJ, Oh SH, Park J, Park S, Jeon JS, et al. Chronic kidney disease (CKD) patients are exposed to more proton pump inhibitor (PPI)s compared to non-CKD patients. *PLoS One*. 2018;13:2–8. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0203878.
  13. Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, Yang HB, Tseng GC, Wang PC, et al. Recurrence of peptic ulcer in uraemic and non-uraemic patients after *Helicobacter pylori* eradication: a 2-year study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:925–33. DOI:10.1111/J.1365-2036.2007.03438.X.
  14. García Agudo R, Aoufi Rabih S, González Carro P, Pérez Roldán F, Proy Vega B, Arias Arias Á, et al. Lesiones gastrointestinales en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia. *Nefrología*. 2019;39:50–7. DOI:10.1016/J.NEFRO.2018.05.010.
  15. Turshudzhyan A, Inyangetor D. Uremic and Post-Transplant Gastropathy in Patients With Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Cureus*. 2020;12:2–4. DOI:10.7759/CUREUS.10578.
  16. Kim M, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Risk factors for peptic ulcer disease in patients with end-stage renal disease receiving dialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38:81. DOI:10.23876/J.KRCP.18.0060.
  17. Guzmán Calderón G. Resangrado de la úlcera péptica en pacientes con y sin enfermedad renal crónica. *Horiz Médico*. 2018;18:16–23. DOI:10.24265/HORIZMED.2018.V18N4.03.
  18. Kamal F, Khan MA, Molnar MZ, Howden CW. The Association Between Proton Pump Inhibitor Use With Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease 2018;52:468–76. DOI:10.1097/MCG.0000000000001035.

19. <sup>6</sup> Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *C Open*. 2015;3:E166–71. DOI:10.9778/CMAJO.20140074.
20. <sup>3</sup> Wei X, Yu J, Xu Z, Wang C, Wu Y. Incidence, Pathogenesis, and Management of Proton Pump Inhibitor-Induced Nephrotoxicity *2022*;45:703–12.
21. Han CT, Islam MM, Poly TN, Lu YC, Lin MC. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med*. 2023;12. DOI:10.3390/JCM12072467.
22. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:597–604. DOI:10.1016/J.CGH.2005.11.004.
23. <sup>3</sup> Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016;17. DOI:10.1186/S12882-016-0325-4.
24. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;77:956–61. DOI:10.1038/KI.2010.89.
25. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:545–53. DOI:10.1111/J.1365-2036.2007.03407.X.
26. <sup>3</sup> Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol*. 2016;29:611–6. DOI:10.1007/S40620-016-0309-2.
27. <sup>3</sup> Cho NJ, Choi CY, Park S, Park SH, Lee EY, Gil HW. Association of proton pump inhibitor use with renal outcomes in patients with coronary artery disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37:59. DOI:10.23876/J.KRCP.2018.37.1.59.
28. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int*. 2017;91:1482–94. DOI:10.1016/J.KINT.2016.12.021.

29. Reveles KR, Ryan CN, Chan L, Cosimi RA, Haynes WL. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition. *Gut*. 2018;67:1369–70. DOI:10.1136/GUTJNL-2017-315306.
30. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract—evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:505–26. DOI:10.1111/APT.15604.
31. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016;65:749–56. DOI:10.1136/GUTJNL-2015-310861.
32. Imhann F, Bonder MJ, Vila AV, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65:740–8. DOI:10.1136/GUTJNL-2015-310376.
33. Lu S, Zhao J, Chen X, Xu S, Yang X, Zhang Y, et al. Proton pump inhibitor-induced risk of chronic kidney disease is associated with increase of indoxyl sulfate synthesis via inhibition of CYP2E1 protein degradation. *Chem Biol Interact*. 2022;368:110219. DOI:10.1016/J.CBI.2022.110219.
34. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123:114–21. DOI:10.1111/BCPT.13023.
35. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022;235. DOI:10.1111/APHA.13846.
36. Ferrè S, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM, Sakhaee K, Toto RD, et al. Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: the Dallas Heart Study experience. *J Investig Med*. 2019;67. DOI:10.1136/JIM-2018-000966.
37. Janett S, Camozzi P, Peeters GGAM, Lava SAG, Simonetti GD, Simonetti BG, et al. Hypomagnesemia Induced by Long-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015. DOI:10.1155/2015/951768.

38. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol.* 2016;5:152. DOI:10.5527/WJN.V5.I2.152.
39. Grant CH, Gillis KA, Lees JS, Traynor JP, Mark PB, Stevens KI. Proton pump inhibitor use and progression to major adverse renal events: a competing risk analysis. *QJM.* 2019;112:835–40. DOI:10.1093/QJMED/HCZ166.
40. Lazarus B, Grams ME. Proton Pump Inhibitors in Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1458. DOI:10.2215/CJN.10110818.
41. Quiroga B. ¿Influye el uso de inhibidores de la bomba de protones en la incidencia y progresión de la enfermedad renal crónica? *Nefroplus.* 2017;9:27–9.
42. Wu C-C, Liao M-H, Kung W-M, Wang Y-C. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med.* 2023;12:2262. DOI:10.3390/JCM12062262.
43. Pannoi T, Promchai C, Apiromruck P, Wongpraphairot S, Yang CC, Pan WC. Estimates of Chronic Kidney Diseases Associated with Proton-Pump Inhibitors Using a Retrospective Hospital-Based Cohort in Thailand. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022;15:371. DOI:10.2147/IJNRD.S389238.
44. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, Chang C Sen, Wu YL, Kao CH. Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases: A Population-Based, Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95. DOI:10.1097/MD.0000000000003363.
45. 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;27:3153–63. DOI:10.1681/ASN.2015121377.
46. Chen YC, Chen YC, Chiou WY, Yu BH. Impact of Acid Suppression Therapy on Renal and Survival Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Taiwanese Nationwide Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11:5612. DOI:10.3390/JCM11195612/S1.
47. Cholin L, Ashour T, Mehdi A, Taliercio JJ, Daou R, Arrigain S, et al. Proton-

- pump inhibitor vs. H2-receptor blocker use and overall risk of CKD progression. *BMC Nephrol.* 2021;22:264–70. DOI:10.1186/S12882-021-02449-0.
48. <sup>5</sup> Zhang Y, Ghahramani N, Razjouyan H, Ba DM, Chinchilli VM. The association between proton pump inhibitor use and risk of post-hospitalization acute kidney injury: a multicenter prospective matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2023;24:150–8. DOI:10.1186/S12882-023-03211-4.
49. <sup>6</sup> Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology.* 2017;153:702–10. DOI:10.1053/j.gastro.2017.05.046.
50. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. 2022 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the Spanish Society of Hypertension. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2022;39:174–94. DOI:10.1016/J.HIPERT.2022.09.002.
51. OPS. Diagnóstico y manejo de la diabetes de tipo 2 (HEARTS-D). *Organ Panam La Salud.* 2020;1:1–38.
52. Kaufer-Horwitz M, Pérez Hernández JF, Kaufer-Horwitz M, Pérez Hernández JF. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter Discip.* 2022;10:147–75. DOI:10.22201/CEIICH.24485705E.2022.26.80973.
53. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
54. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica (CIOMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 4º Ed. Ginebra, Suiza: CIOMS; 2016.
55. Colegio Médico del Perú (CMP). Código De Ética Y Deontología de la ciencia de la salud. Lima, Perú: 2012.

56. Zamora Mesía VM. Lineamientos éticos para la investigación en salud con seres humanos-INS. 27-Abril-2020. 2020:6–10.
57. Giusti S, Lin Y, Sogbetun F, Nakhoul N, Liu S, Shi L, et al. The Effect of Proton Pump Inhibitor Use on the Course of Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease Stages G3a to G4. *Am J Med Sci.* 2021;362:453–61. DOI:10.1016/j.amjms.2021.05.017.
58. Wakabayashi T, Hosohata K, Oyama S, Inada A, Niinomi I, Kambara H, et al. Association between a low dose of proton pump inhibitors and kidney function decline in elderly hypertensive patients: a retrospective observational study. *J Int Med Res.* 2021;49:1–8. DOI:10.1177/03000605211006653.
59. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23:19. DOI:10.1053/J.ACKD.2015.08.004.
60. Kim SG, Cho JM, Han K, Joo K-W, Lee S, Kim Y, et al. Original research: Non-indicated initiation of proton pump inhibitor and risk of adverse outcomes in patients with underlying chronic kidney disease: a nationwide, retrospective, cohort study. *BMJ Open.* 2024;14:e078032. DOI:10.1136/BMJOPEN-2023-078032.
61. Tsai WC, Wu HY, Peng Y Sen, Ko MJ, Wu MS, Hung KY, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95. DOI:10.1097/MD.0000000000003013.
62. Chesnaye NC, Carrero JJ, Hecking M, Jager KJ. Differences in the epidemiology, management and outcomes of kidney disease in men and women. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20:7–20. DOI:10.1038/S41581-023-00784-Z.
63. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3977–82. DOI:10.1093/NDT/GFP511.
64. Fu EL, Evans M, Clase CM, Tomlinson LA, van Diepen M, Dekker FW, et



- al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: A nationwide study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:424–35. DOI:10.1681/ASN.2020050682/-/DCSUPPLEMENTAL.
65. Lo R, Narasaki Y, Lei S, Rhee CM. Management of traditional risk factors for the development and progression of chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2023;16:1737. DOI:10.1093/CKJ/SFAD101.

**X. ANEXOS:**

**Anexo 1: Formato de recolección de datos**

**Estudio:** "Prescripción de inhibidores de bomba de protones asociado a progresión de la enfermedad renal crónica"

**Datos Generales**

1. **Nombre:**.....
2. **Género:** M ( ) F ( )      3. **Edad:**..... <65 ( ) >65 ( )
4. **Estadio de ERC:**..... 5. **Prescripción de IBP:** SI ( ) NO ( )
6. **IBP prescrito:**  
Omeprazol ( ) Esomeprazol ( ) Pantoprazol ( ) Otro ( )
7. **Tiempo de prescripción de IBP:**
  - >3m – < 6m ( )
  - 6m - <9m ( )
  - 9m-12m ( )
8. **Comorbilidades:**  
DM 2 ( ) HTA ( ) Obesidad ( ) No presenta ( )
9. **Terapia nefroprotectora:**  
ARA II ( )      IECA ( ) No aplica ( )
10. **Creatinina sérica:**  
6 meses de iniciado IBP: .....  
12 meses de iniciado IBP:.....



## Anexo 2: Aprobación del proyecto de tesis para su ejecución por EsSalud

 <b>PERU</b>	<b>Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo</b>	<b>Seguro Social de Salud EsSalud</b>	
---	---	---	--

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo"

**RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA**

PIN° 138 CIYE-0.C.I.Y-D-RALL-ESSALUD-2023

**CONSTANCIA N° 139**

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titled:

**"USO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES COMO FACTOR ASOCIADO A PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA"**

**CONTRERAS CABRERA, JHULIANA MARISOL**

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrll@gmail.com), según Directiva N° 04-ETS-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 18 de setiembre del 2023

**EsSalud**  
Comprometidos contigo

 Dr. Andrés Sánchez Bayona <b>PRESENTE</b> Comité de Investigación Red Asistencial La Libertad 	 Dra. Rosa Lobato Yáñez JEFE OCID-G RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD 
--	--

NIT: 9070-2023-3171

### Anexo 3: Resolución de aprobación por el Comité de Bioética de la UPAO



COMITÉ DE BIOÉTICA  
EN INVESTIGACIÓN

#### RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0902-2024-UPAO

Trujillo, 30 de enero del 2024

VISTO, el correo electrónico de fecha 23 de enero del 2024 presentado por el (ta) alumno (a), quien solicita autorización para realización de investigación, y;

#### CONSIDERANDO:

Que, por correo electrónico, el (ta) alumno (a), CONTRERAS CABRERA JHULIANA MARISOL, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3333-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que, en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (ta) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

#### SE RESUELVE:

**PRIMERO:** APROBAR el proyecto de investigación: Títulado "USO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES COMO FACTOR ASOCIADO A PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA".

**SEGUNDO:** DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**



Dra. Lisett Jeanette Fernández Rodríguez  
Presidente del Comité de Bioética  
UPAO

**Anexo 4: Resolución de aprobación del proyecto de tesis por la universidad.**



**UPAO**

Facultad de Medicina Humana  
DECANATO

Trujillo, 07 de setiembre del 2023

**RESOLUCION Nº 3261-2023-FMEHU-UPAO**

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **CONTRERAS CABRERA JHULIANA MARISOL** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Títulado **"USO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES COMO FACTOR ASOCIADO A PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA"**, para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, y;

**CONSIDERANDO:**

Que, el (la) alumno (a) **CONTRERAS CABRERA JHULIANA MARISOL** ha culminado el total de asignaturas de los 12 años académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio Nº **1266-2023-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del Proyecto de Tesis;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

**SE RESUELVE:**

- Primero.- **AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Títulado **"USO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES COMO FACTOR ASOCIADO A PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA"**, presentado por el (la) alumno (a) **CONTRERAS CABRERA JHULIANA MARISOL** en el registro de Proyectos con el Nº **4977** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- **REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **07.09.23** manteniendo la vigencia de registro hasta el **07.09.25**.
- Tercero.- **NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **GUZMAN VENTURA WILMER VALDEMAR**
- Cuarto.- **DERIVAR** a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**



**Katherine Lozano Peralta**  
Decana (a)



**Dr. Óscar del Castillo Huertas**  
Secretario Académico (a)

11. Facultad de Medicina Humana  
Calle  
Avenida  
Calle  
Calle  
Calle

# Uso de inhibidor de bomba de protones como factor asociado a progresión de la enfermedad renal crónica

## INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

INDICE DE SIMILITUD

18%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

Dr. Wilner Guzmán Venera  
CNP 33180 RNE 17821  
INTERNISTA-NEFROLOGO

1	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	4%
2	<a href="https://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	3%
3	<a href="https://wjgnet.com">wjgnet.com</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="https://static.elsevier.es">static.elsevier.es</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="https://ouci.dntb.gov.ua">ouci.dntb.gov.ua</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="https://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a> Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Liberty University Trabajo del estudiante	1%
8	<a href="https://www.wjgnet.com">www.wjgnet.com</a> Fuente de Internet	1%
9	<a href="https://revista.uemg.br">revista.uemg.br</a> Fuente de Internet	

1 %

10

[assets.researchsquare.com](https://assets.researchsquare.com)

Fuente de Internet


1 %

11

[gpc.minsalud.gov.co](https://gpc.minsalud.gov.co)

Fuente de Internet

1 %



Dr. Wilmer Guzmán Vénara  
C.M.P. 33180 (R.M.E. 17821)  
INTERNISTA - NEFRÓLOGO

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo