



Asociación entre la exposición prolongada a inhibidores de la bomba de protones y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis en pacientes adultos asegurados al sistema de salud colombiano

**Trabajo de grado para optar a título de
Magíster en Epidemiología**

Investigadores:

Alfredo Portilla Pinzón
Conny Stefanny Muñoz Claros
Lina Fernanda Guatava Redondo
Ricardo Castro Becerra

Bogotá, 2021



Asociación entre la exposición prolongada a inhibidores de la bomba de protones y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis en pacientes adultos asegurados al sistema de salud colombiano

**Trabajo de grado para optar a título de
Magíster en Epidemiología**

Investigadores:

Alfredo Portilla Pinzón
Conny Stefanny Muñoz Claros
Lina Fernanda Guatava Redondo
Ricardo Castro Becerra

Tutora metodológica:

Dra. Gilma Norela Hernandez Herrera

**Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Bogotá, 2021**

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a nuestros docentes por inspirarnos y transmitirnos sus conocimientos en este proceso de aprendizaje; a nuestros compañeros por fomentar la discusión crítica y con respeto; y a nuestros padres por su apoyo y amor. Todos ustedes contribuyen al éxito de esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. PROBLEMA	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	18
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
5. OBJETIVOS.....	23
5.1 Objetivo general	23
5.2 Objetivos específicos.....	23
6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	24
7. MARCO TEÓRICO	25
7.1 Generalidades IBP	25
7.2 Indicaciones y DDD	25
7.3 Osteoporosis y riesgo de fractura en exposición a IBP	28
• 7.3.1 Fisiopatología por IBP.....	30
• 7.3.2 Caracterización mundial y en Colombia.	31
• 7.3.3 Causas de osteoporosis.	32
7.4 Tratamiento farmacológico.....	33
• 7.4.1 Bisfosfonatos.	33
• 7.4.2 Alendronato.	33
• 7.4.3 Etidronato.	34
• 7.4.4 Denosumab.	34
• 7.4.5 Teriparatida.....	34
7.5 Polifarmacia.....	35
7.6 Uso prolongado de IBP.....	35
8. METODOLOGÍA.....	37
8.1 Enfoque metodológico y tipo de estudio	37
8.2 Fuente de información: base de dispensación de medicamentos	37
8.3 Población	39
• 8.3.1 Criterios de inclusión.....	40
• 8.3.2 Criterios de exclusión.	40
8.4 Diseño muestral	41
• 8.4.1 Muestreo.	41

• 8.4.2 Representatividad y suficiencia.	41
8.5 Descripción de las variables	43
• 8.5.1 Desenlace de interés (variable dependiente).	43
• 8.5.2 Variables explicativas (variables Independiente).	44
8.6 Declaración y control de sesgos	46
8.7 Análisis estadístico	48
• 8.7.1 Análisis descriptivo.	48
• 8.7.2 Análisis de supervivencia para el tiempo a la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.	48
• 8.7.3 Modelo de regresión logística para la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.	50
9. RESULTADOS	51
9.1 Descripción estadística de los pacientes incluidos en el estudio	51
• 9.1.1 Descripción de la exposición (variable independiente).	51
• 9.1.2 Descripción del desenlace (variable dependiente).	58
9.2 Estimación de la supervivencia	61
9.3 Asociación entre factores y prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.	64
9.4 Asociación ajustada	68
10. DISCUSIÓN	72
11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	81
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	83
13. ANEXO 1: DIAGNÓSTICOS EN LA BASE DE DATOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES (CIE-10)	95
14. ANEXO 2: MODELOS LOGÍSTICOS	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Problema de investigación.	16
Figura 2. Hipótesis de desarrollo de osteoporosis secundario a exposición a IBP. Diseño por autores en base a bibliografía consultada.	30
Figura 3. Diagrama de flujo de formación de las cohortes de la muestra y las razones de exclusión.....	43
Figura 4. Esquema metodológico de seguimiento de la variable principal y el desenlace esperado	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de los inhibidores de bomba de protones	26
Tabla 2. DDD para las indicaciones aprobadas para cada uno de los IBP incluidos en la investigación.....	27
Tabla 3. Causas de osteoporosis	32
Tabla 4. Indicaciones de IBP	36
Tabla 5. Descripción de criterios para análisis de supervivencia.	49
Tabla 6. Características iniciales de los grupos de comparación.....	57
Tabla 7. Hallazgos en función del desenlace.....	60
Tabla 8. Modelo de Cox simple con cada una de las variables independientes continuas..	64
Tabla 9. Probabilidad de ocurrencia de desenlace para cada una de las variables independientes	65
Tabla 10. Asociación de la exposición con el desenlace ajustado por cada variable independiente.....	67
Tabla 11. Resultados para la asociación con las variables categóricas.	67
Tabla 12. Primer modelo de regresión logística	69
Tabla 13. Segundo modelo de regresión logística	69
Tabla 14. Poder predictivo, valor p e IC95% para cada variable predictora	71
Tabla 15. Factores de riesgo para osteoporosis	95
Tabla 16. Diagnósticos Cie10.....	96
Tabla 17. Anexo 2. Modelo logístico 1	97
Tabla 18. Anexo 2 Prueba colinealidad modelo logístico 1	97
Tabla 19. Anexo 2. Modelo logístico 2	98
Tabla 20. Anexo 2 Prueba colinealidad modelo logístico2	98
Tabla 21. Anexo 2. Modelo logístico 3	99
Tabla 22. Anexo 2. Modelo logístico 4	99
Tabla 23. Anexo 2. Modelo logístico 5	100

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de la edad en los grupos de comparación.	52
Gráfico 2. Distribución del número de dosis diarias definidas (DDD) acumuladas en las cohortes de exposición.....	53
Gráfico 3. Distribución de la DDD paciente/día en los grupos de comparación.....	54
Gráfico 4. Distribución de los pacientes según inhibidor de bomba de protones más utilizado durante el seguimiento.....	55
Gráfico 5. Distribución del número de DDD de otros medicamentos asociados a osteoporosis como reacción adversa.....	56
Gráfico 6. A. Distribución del número de dosis diarias definidas acumuladas de IBP según desenlace. B. Distribución del número de meses de exposición según desenlace.	59
Gráfico 7. Estimador KM	61
Gráfico 8. KM para la exposición.....	62
Gráfico 9. KM para la exposición antes de los 20 meses.	63
Gráfico 10. KM para la exposición posterior a 20 meses.....	63
Gráfico 11. Área bajo la curva ROC	70
Gráfico 12. Área bajo la curva ROC por variable predictora.	71

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Cálculo del tamaño de la muestra en estudios de supervivencia	42
--	----

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
ACV	Accidente cerebrovascular
ADC	Absorción deficiente de calcio
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ARC	Aumento del riesgo de caídas
ATC	Clasificación química terapéutica anatómica
ATCH	Hormona adrenocorticotropa
CIE10	Clasificación internacional de enfermedades
DDAH	Dimetilargininadimetilaminohidrolasa
DDD	Dosis diaria definida
DMO	Disminución de la densidad mineral ósea
EAP	Enfermedad ácido-péptica
ERC	Enfermedad renal crónica
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FDA	Food and Drug Administration
H ⁺ K ⁺ - ATPasa	Hidrógeno-potasio adenosintrifosfato asa
Ha	Hipótesis alterna
Ho	Hipótesis nula
HR	Hazard ratio
IAM	Infarto agudo de miocardio
IBP	Inhibidores de bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPS	Institución prestadora de servicios de salud
KM	Kaplan-Meier
NIA	Nefritis Intersticial Aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio (razón de momios)
PDD	Dosis diaria prescrita
PTH	Parathormona (hormona paratiroidea)
RAM	Reacciones adversas a medicamentos
RIC	Rango intercuartil
RR	Riesgo relativo
SCA	Síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción: En los últimos años los IBP han suscitado importante interés en la literatura médica por sus efectos adversos. Sin embargo, estudios observacionales disponibles, no permiten emitir una conclusión definitiva sobre su asociación con prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la exposición prolongada a IBP y la prescripción de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis, ajustando por variables sociodemográficas, clínicas, y farmacológicas, en pacientes asegurados al sistema de salud colombiano entre 2013 y 2018. **Materiales y métodos:** Estudio con enfoque cuantitativo y diseño observacional analítico de cohorte, con recolección retrospectiva de la información. Se realizó regresión logística ajustada y análisis de supervivencia para estimar la asociación y tiempo al evento, respectivamente. **Resultados:** La exposición prolongada a IBP (OR 1.103 IC95% 0.483-2.52) y exposición a otros medicamentos que generan osteoporosis (OR 3.724 IC95% 0.852-16.28) no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Por tanto, el modelo logístico final se ajustó por la edad (OR 1.06 IC95% 1.03-1.084), comorbilidad (OR 3.34 IC95% 1.27-8.81) y sexo (OR 12.82 IC95% 3.05-53.94) ($p < 0.05$), donde el riesgo es mayor en las mujeres y es directamente proporcional a la edad. El tiempo mediano para ser formulado con algún medicamento para la osteoporosis en exposición prolongada a IBP fue de aproximadamente 22 meses (IC95% 0.345-0.683). **Conclusiones:** Se encontró que la exposición prolongada a IBP no está asociada con la prescripción de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, se requieren mayores estudios para descartarla y de una prescripción responsable con evaluación de variables de riesgo y beneficio.

Palabras clave: inhibidor de bomba de protones, osteoporosis, bisfosfonatos, denosumab, teriparatida, dosis diaria definida.

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, los IBP han tomado importante relevancia clínica como medicamentos formulados de manera continua, sostenida y exponencial por parte de médicos, tanto en atención hospitalaria como primaria (consulta externa) (1)(2). Diferentes razones justifican esta tendencia: por una parte, son medicamentos económicos, dado que su manufactura y comercialización es más económica en comparación con medicamentos de alto costo para el manejo de patologías crónicas como el cáncer. Así mismo, debido a que su eficacia y seguridad han sido demostradas en diferentes estudios intervencionales (3), la inversión necesaria para su investigación también ha disminuido y han comenzado a considerarse como medicamentos de formulación *genérica*. Así mismo, la automedicación de estos medicamentos no tiene supervisión de indicación, dosis, y tiempo límite de exposición por parte de entes de control. Recientes estudios han planteado la preocupación sobre efectos secundarios dependientes del tiempo, como por ejemplo en el conjunto de reacciones hidroelectrolíticas (4)(5), y del sistema óseo(6)(7), nervioso(8)(9), cardiovascular (10)(11), y renal(12)(13). Estos eventos, resultado de la exposición prolongada a IBP, plantean retos para la salud pública, pues los costos en el cuidado de las personas aumentan, así como el número de incapacidades. A pesar de que estas reacciones están documentadas, se ha encontrado que en Colombia no existe literatura actualizada y contextualizada, de manera que se cuente con un soporte basado en la evidencia científica para la discusión médica y la modificación de políticas públicas. Esta investigación buscó demostrar la asociación entre la exposición prolongada a IBP y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis (bisfosfonatos, teriparatida o denosumab) como indicador del diagnóstico de la patología.

El primer capítulo presentará aspectos fundamentales del marco teórico para la conceptualización de la investigación, enfocados a las características farmacocinéticas y farmacodinamias de los IBP, presentando el estado del arte mundial y local de investigaciones, en su mayoría observacionales, orientadas hacia eventos adversos. Posteriormente se presenta un marco conceptual sobre la osteoporosis, resaltando cuando es secundaria a la exposición prolongada a IBP.

En el segundo capítulo se describe el diseño metodológico de la investigación, el cual se fundamentó como un estudio observacional analítico de cohorte con análisis de asociación y de tiempo al evento. Se consideró como desenlace, la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis a partir de la exposición prolongada a IBP.

El tercer capítulo presenta los resultados encontrados en cada uno de los pasos metodológicos propuestos.

Finalmente, el cuarto capítulo discutirá y concluirá los resultados obtenidos a la luz del estado del arte, teniendo en cuenta los objetivos de la investigación. Se incluyen limitaciones del estudio y recomendaciones para futuras investigaciones.

2. PROBLEMA

Los IBP corresponden a uno de los grupos farmacológicos más prescritos a nivel mundial, dado su elevado nivel de eficacia y aparente bajo nivel de toxicidad (3). En Estados Unidos, fue el sexto grupo farmacológico más utilizado en 2009 y el tercer grupo más usado en Irlanda en el mismo año(2). Para 2014, los IBP pertenecían al 8º grupo farmacológico más prescrito en Estados Unidos con 170 millones de prescripciones durante el año, lo cual correspondió a 24 millones de prescripciones más respecto al 2009 (2). En contraste, en Europa, entre 1998 y 2008, los antiulcerosos ocuparon el 1º y 8º lugar dentro de los grupos farmacológicos más prescritos. De estos, cerca del 54% eran IBP en 1998 y 96% en 2008, mostrando un abrupto crecimiento en su formulación(14). Respecto a Colombia, se encontró que aproximadamente el 50% de las consultas ambulatorias al servicio de gastroenterología y el quinto motivo de consulta a medicina general, eran debidas a EAP (dispepsia y ERGE). Adicionalmente, el 40% de la población pudo haber experimentado sintomatología asociada(1). Aunque no se ha encontrado información actualizada publicada sobre la frecuencia de uso de estos medicamentos en la población, a partir de la información de dispensación de un operador logístico, se ha estimado una prevalencia aproximada de uso mensual cercana al 11,4% (63.687 pacientes), de los cuales el 25,4% recibió en 2015 IBP por más de 24 meses, 15,9% por más de 36 meses y 7.0% por más de 60 meses¹.

El elevado uso que se ha dado a estos medicamentos en pacientes hospitalizados (41,5% a 68,0%)(15)(16)(17) y en pacientes de atención primaria (20% a 70%)(11)(18)(19), ha

¹ Tomado de: gerencia de investigación farmacoepidemiología. Audifarma S.A proporción estimada para tres aseguradores del régimen contributivo colombiano en 2015.

suscitado el interés de diferentes investigaciones, principalmente observacionales, en busca de establecer y diferenciar un perfil de seguridad cada vez más estrecho. En los últimos 15 años se cuadruplicó el número de estudios indexados en Pubmed, que relacionaban los IBP con un determinado riesgo: 69 publicaciones en 2000, 299 en 2014, 261 en 2015 y a Julio de 2020, más de 1951. Estos riesgos incluyeron: hipomagnesemia(20)(21)(22), osteoporosis y/o fracturas atípicas secundarias (23)(24)(25), demencia (26)(27), enfermedad cardiovascular (28)(29), y enfermedad renal crónica (30)(31).

Por otra parte, en países de América Latina se predijo que se producirán más de 840.000 fracturas relacionadas con osteoporosis en 2018 en adultos de 50 y 89 años, lo que equivale a un costo anual total de aproximadamente 1,17 mil millones de dólares. El costo total proyectado para cinco años fue aproximadamente 6.25 mil millones de dólares. Los costos anuales fueron más altos en México (411 millones de USD), seguido de Argentina (360 millones de USD), Brasil (310 millones de USD) y Colombia (94 millones de USD) (32).

No obstante, debido a la ausencia de estudios contextualizados y actualizados, el personal médico sigue considerando que los IBP son fármacos seguros, donde la mayor parte de los efectos secundarios son leves y de una ocurrencia baja con tiempos de tratamiento cortos (2,0% a 9,2%) por lo cual las formulaciones son excesivas y prolongadas, poniendo en riesgo a los pacientes(33). Por otra parte, la sociedad también los considera seguros al ser medicamentos económicos, ampliamente publicitados, y, a pesar de ser medicamentos de

venta bajo formula médica, son de fácil acceso en las farmacias aún sin ella²(34). De igual manera, existe un vacío de información local, pues no se encontraron pronunciamientos oficiales por parte de la agencia colombiana de medicamentos INVIMA al respecto, ni tampoco estudios que buscaran estimar la asociación entre exposición prolongada a IBP y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis o su diagnóstico.

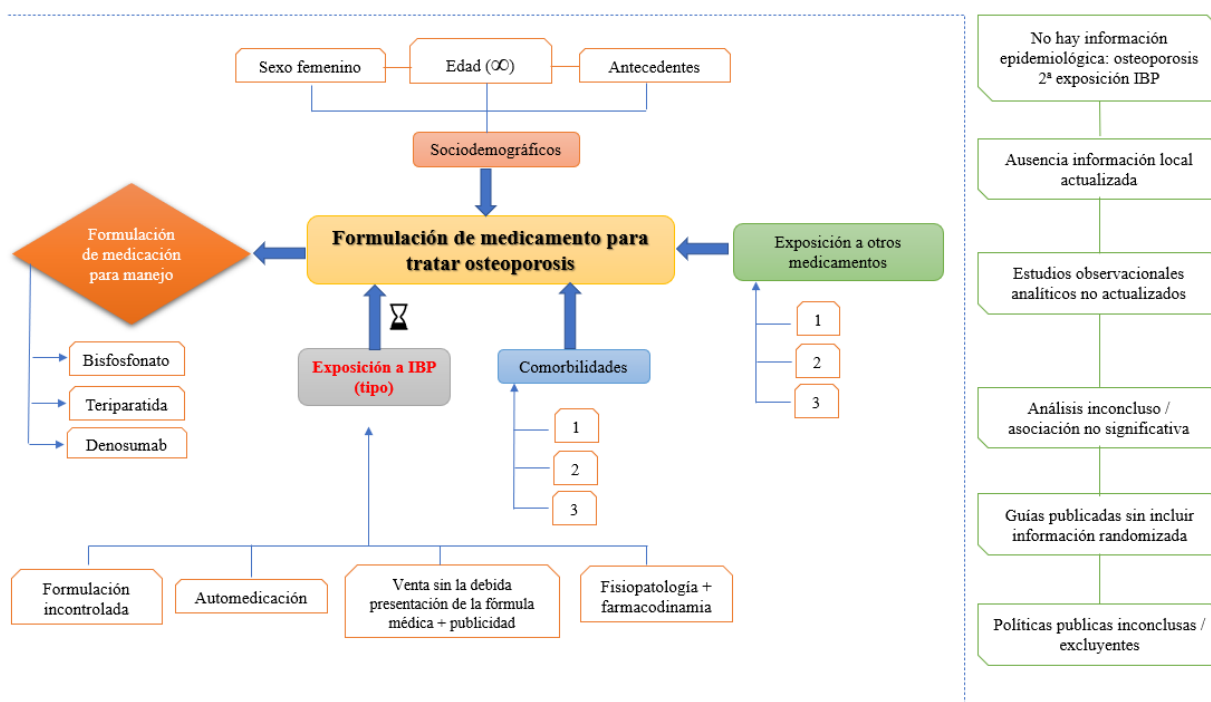
Este estudio buscó identificar si la exposición prolongada a IBP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol) aumentaba el riesgo de osteoporosis y por ende una prescripción de medicamentos para su tratamiento (bisfosfonatos, denosumab y teriparatida). Covariables sociodemográficas (edad, sexo), comorbilidades y medicamentos concomitantes se tuvieron en cuenta dentro del análisis, las cuales típicamente aumentan el riesgo de osteoporosis.

² Según el INVIMA, el único IBP que tiene autorización de venta libre en Colombia es el Omeprazol de 10 mg, para el alivio sintomático de la acidez

Figura 1. Problema de investigación.

Convenciones

-  Tiempo desde exposición a diagnóstico (formulación de fármaco para manejo de osteoporosis)
-  Dirección causal
-  Contexto
-  Formulación de medicación de manejo para osteoporosis



Fuente: elaboración propia

Por tanto, se propuso la construcción de un escenario nacional en el que se demostrara la magnitud y la dirección de la asociación entre la exposición prolongada a IBP y la prescripción de algún medicamento para la osteoporosis. De manera que se contara con evidencia científica para la creación de políticas públicas que controlen la formulación y la

dispensación de IBP, así como la creación de guías de manejo médico orientadas anticipar el riesgo o al manejo de la osteoporosis identificada como de origen farmacológico por IBP.

3. JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis constituye un problema de salud pública que se asocia con fracturas por fragilidad, contribuyendo al deterioro de la calidad de vida de los pacientes, discapacidad, una mayor mortalidad y un alto costo económico en las poblaciones mayores de 65 años. Se calcula que en Estados Unidos para el 2025, habrá un total de 3 millones de casos de fracturas osteoporóticas, con un costo estimado en 25 billones de dólares(35); sin embargo, su prevalencia real es difícil de establecer ya que corresponde a una enfermedad asintomática, hasta la aparición de complicaciones e inicio de tratamiento(36).

Diferentes etiologías de esta patología son encontradas en la literatura; sin embargo, la farmacológica es la que ha suscitado el mayor interés, pues puede ser controlada y vigilada por parte del personal médico. Diferentes han sido las causas propuestas como responsables del impacto óseo secundario a la exposición prolongada a IBP, conllevando al diagnóstico de osteoporosis; sin embargo, ante la ausencia de estudios clínicos experimentales por consideraciones éticas, estudios observacionales muestran resultados que justifican la disminución y absorción de calcio secundario a la supresión del ácido gástrico, conllevando a una reducción global de la masa ósea, ausencia de proteínas y sales minerales cálcicas que conforman la matriz (37). Otra de las teorías propuestas corresponde a la inhibición de la proteína $H^+ - K^+ ATPase$ vacuolar a nivel de los osteoclastos, como responsable de la alteración de la capacidad de remodelamiento óseo. Finalmente la deficiencia de Vitamina B12, hierro y magnesio inducida por la alteración que ocasiona la absorción por parte de los IBP se asocia a la inducción de homocisteinemia, la cual tiene el potencial para interferir en el proceso de formación reticular del colágeno(38)(39)(40).Estos

procesos fisiopatológicos, desde la farmacodinamia de los IBP, sugieren el aumento del riesgo a ser diagnosticado con osteoporosis y de ser formulado para su tratamiento.

En una revisión desarrollada por investigadores de Dinamarca en 2016(41), en la que se incluyeron investigaciones observacionales publicadas en un periodo de 12 a 18 meses, se encontró que la densidad de masa ósea fue menor en pacientes expuestos a IBP, prevalentemente en mujeres en transición menopaúsica; sin embargo, el aumento de riesgo de osteoporosis y de fractura, fue modesto. En un estudio prospectivo de cohorte desarrollado por investigadores de Holanda y Australia(42), en el que se contó con una muestra de 4432 pacientes, se encontró que de los 2328 expuestos a IBP, el 36% fue formulado con medicaciones para tratar la osteoporosis, presentando un sub-HR ajustado de 1.28 (IC95% 1.13-1.44) y subsecuente fractura con sub-HR ajustado de 1.29 (IC95% 1.08-1.55). Este efecto, presento una evidente dosis respuesta según las DDD a las que los pacientes estuvieron expuestos (≥ 400 sub-HR=1.39 (IC95% 1.17-1.65). Finalmente, en un estudio de casos (n=15792) y controles (n=47289) realizado por Targownik, et al(43)entre 1996 y 2004, en el que se pretendió identificar pacientes con fractura de cadera, vertebra o muñeca, ajustando por sexo, edad, comorbilidades y farmacoterapia, se encontró que el riesgo aumento significativamente cuando la exposición fue mayor o igual a 7 años (OR ajustado= 1.92 IC95% 1.16-3.18, $p=0.0111$). Exposiciones menores a ese tiempo, no presentaron asociación. Sin embargo, no presentó información sobre la influencia de variables clínicas (comorbilidades) y farmacológicas en la asociación. Por otra parte, estudios como el presentado por Kaye, et al,(44) descartan esta asociación con un RR para fractura de cadera de 0.9 (IC95% 0.7-1.1) en expuestos a IBP, siendo similar en ambos sexos y en todos los subgrupos de edad. Igualess resultados fueron presentados por Targownik(43), et al, en el que

la exposición a IBP mayor a 1500 DDD y por 5 años, no estuvo asociada a tener osteoporosis en cadera (OR= 0.84, IC95% 0.55-1.34) o columna lumbar (OR=0.79, IC95% 0.59-1.34).

Así pues, los datos disponibles no son concluyentes y requieren de una mayor replicación contextualizada, contemplando diferentes variables, tiempos y dosis de exposición(38). La ausencia de resultados consistentes y válidos supone un vacío teórico que es reflejado en la producción de guías de manejo médicas, en las cuales se presentan recomendaciones que requieren mayor comprobación e investigación, y que pueden variar según la población en la que se apliquen. Como se notó anteriormente, no se encontraron estudios de asociación o relación causal realizados en Colombia o en otro país de Latinoamérica, lo cual es crítico para asegurar validez externa de las investigaciones, recomendaciones y consensos, que tendrán impacto en decisiones medicas acertadas en términos de tiempo de manejo y de dosis formuladas.

La disponibilidad de información tiene también un alto impacto económico, dado que, al contar con evidencia sólida, la formulación y el tiempo de exposición a IBP será cada vez menor, a lo cual los costos y subsidios de dispensación del fármaco por parte de prestadores de servicios de salud y del Estado, decrecerá paulatinamente. Ante una menor exposición a IBP por restricción en la formulación, es posible suponer un menor riesgo de desarrollo de osteoporosis y con ello, disminución de costos de tratamiento, complicaciones y rehabilitación.

Teniendo en cuenta la epidemiología de la osteoporosis, la probable relación con la exposición prolongada a IBP, su influencia en la salud pública y ante la necesidad de contar con mayor volumen de estudios válidos en Colombia, el presente trabajo investigativo se presentó como relevante y de interés al tener impacto en el conocimiento disponible y futuro, al ser el punto de partida de otras investigaciones. Por otra parte, al ser una investigación con uso de una fuente de información secundaria, fue factible y ético, de interés no solo para la comunidad médica, sino también para entes de control y de desarrollo de políticas de salud pública.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la exposición prolongada a IBP y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis, en pacientes adultos mayores de 45 años asegurados al sistema de salud colombiano entre enero de 2013 a diciembre de 2018?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar si existe la asociación entre la exposición prolongada a inhibidores de la bomba de protones y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis (bisfosfonatos, denosumab o teriparatida) ajustando por covariables sociodemográficas, clínicas, y farmacológicas, en pacientes asegurados al sistema de salud colombiano entre 2013 y 2018

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a la muestra incluida en el estudio en variables sociodemográficas y clínicas.
- Describir los patrones de prescripción para los grupos terapéuticos involucrados (IBP) en términos DDD y tiempo de administración total.
- Estimar el tiempo mediano a la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis por medio del estimador de Kaplan Meier.
- Identificar la existencia de asociación entre exposición prolongada a IBP y prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.
- Estimar la asociación entre la exposición prolongada a IBP y el desenlace ajustada por variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas.

6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

En los pacientes mayores de 45 años con exposición prolongada a IBP, la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis es mayor en comparación con los pacientes que se exponen a IBP por 6 meses o menos, la cual incrementa en las mujeres, con polimedicación y/o con comorbilidades.

7. MARCO TEÓRICO

7.1 Generalidades IBP

Los IBP son los supresores de la secreción gástrica más efectivos del mercado dado su papel activo en la inhibición de $H^+ K^+ -ATPasa$ en las células parietales del cuerpo y el fondo gástrico(45). A su vez, estos son los más utilizados en patologías relacionadas con el aumento de la secreción ácida, úlcera gástrica y duodenal, o la gastropatía por antiinflamatorios sistémicos(46). Dada la inclusión en los planes de aseguramiento de salud en Colombia y la mayor frecuencia en formulación y uso, esta investigación tomará como referente de grupo de IBP los siguientes medicamentos: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol.

7.2 Indicaciones y DDD

Dada la aparente seguridad de los IBP, el espectro de las indicaciones es cada vez más amplio; no obstante, presentan sobreutilización y formulación para condiciones gastrointestinales no justificadas; lo cual pone en riesgo el bienestar de los pacientes en dos vías: por una parte, el uso innecesario en personas sanas puede obligar a mantener de forma continuada y prolongada el tratamiento, debido a la existencia de un posible efecto rebote, con síntomas asociados a la hipersecreción ácida después de la suspensión del medicamento. En segunda medida, ante una exposición prolongada el riesgo de presentar reacciones adversas secundarias aumenta. Ejemplo de indicaciones injustificadas es la prevención de la úlcera gastroduodenal no asociada al consumo de AINE(47). Así pues, además de las

indicaciones clásicas y autorizadas para los IBP (Tabla 1), la formulación profiláctica ante el uso concomitante de antiagregantes, anticoagulantes o corticoides, entre otros medicamentos, en pacientes sin factores de riesgo relevantes, hace que su uso sea cada vez más común, descontextualizado al paciente y sin control por parte del personal sanitario. Otras situaciones en las que no está justificado el uso de los IBP, además de la polifarmacia, es la profilaxis indiscriminada de posibles úlceras por estrés de la vida diaria.

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de los inhibidores de bomba de protones

Indicación	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Tratamiento de la úlcera duodenal y Gástrica.	X	X	X	X	X
Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINE	X	X	X	X	
Tratamiento de la ERGE	X	X	X	X	X
Prevención de recidivas en el ERGE	X	X	X	X	X
Síndrome de Zollinger-Ellison	X	X	X	X	X
Tratamiento de la úlcera duodenal y/o gástrica asociada a H. pylori en terapia dual o triple	X	X	X	X	X

Fuente: Clave M. Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones. 2014;1–21 (48)

La DDD es una medida estadística que se usa para fines de investigación en la comparación de la utilización de medicamentos. Se entiende entonces, como DDD al promedio de mantenimiento diario para cualquier medicamento que se usa para su indicación principal, siendo asignada únicamente para medicamentos a los que ya se ha dado una clave ATC(49). Esta no es equivalente a la PDD, la cual corresponde a la cantidad diaria promedio de algún medicamento específico prescrito a algún paciente para la indicación principal del mismo(49).

Para cada fármaco, la OMS asigna una DDD que es revisada por el Grupo Internacional de Trabajo para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos.

El análisis del consumo de medicamentos, medido en términos de número de unidades, puede ayudar a determinar qué medicamentos individuales o grupos terapéuticos se consumen en exceso o en cantidades inferiores a las oportunas. Además, el uso de la DDD permite comparar los datos de consumo de medicamentos entre instituciones o servicios a lo largo del tiempo, independientemente de las diferencias de precios, así como las divergencias que puedan existir en la disponibilidad de los fármacos(49).

Tabla 2. DDD para las indicaciones aprobadas para cada uno de los IBP incluidos en la investigación.

Indicación	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Tratamiento de la úlcera duodenal y Gástrica.	20mg	40mg	30 mg	20mg	20mg
Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINE	20 mg	40mg	30 mg	20 mg	No hay indicación
Tratamiento de la ERGE	20 mg	40mg	30 mg	20 mg	20mg
Prevención de recidivas en el ERGE	20 mg	40mg	30 mg	20 mg	20mg
Síndrome de Zollinger-Ellison	40 mg	80* mg	60 mg	40 mg	20mg
Tratamiento de la úlcera duodenal y/o gástrica asociada a H. pylori en terapia dual o triple	40* mg	60 mg	60* mg	40* mg	40mg*

***Dosis alta de IBP**

Fuente: Ferrer I, Pérez JM, Herrerías JM. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Úlcera Péptica . Maria José Faus. 2016. 56 p. (50)

Diferentes estudios de corte observacional han buscado identificar la asociación entre las DDD de IBP y el diagnóstico de osteoporosis o el riesgo de fractura secundario. Bo

Abrahamsen (2011) concluyo que la atenuación de la reducción del riesgo dependía de la dosis (efecto dosis-respuesta) y la edad(42).

7.3 Osteoporosis y riesgo de fractura en exposición a IBP

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del hueso, con un aumento correspondiente en la fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas(51)(52).

A pesar de que se les considera como medicamentos seguros, numerosos estudios observacionales han demostrado que la exposición a estos se asocia con reacciones a corto (cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas o rash) y largo plazo (reducción del efecto antitrombótico del clopidogrel, incremento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, y patologías renales asociadas). Dentro de las reacciones a largo plazo, se incluye de manera relevante la osteoporosis y el riesgo de fractura secundario(53). Ejemplo de los estudios retrospectivos que soportan esta tesis, se encuentra la gran cohorte canadiense formada entre 1995 a 1997, la cual incluyó un monitoreo de 10 años de incidentes de fractura no traumática. Gracias a un análisis de supervivencia se estimó que la exposición a IBP aumentaba el riesgo de sufrir algún tipo de fractura por fragilidad ósea(20). En 2010, la FDA emitió una advertencia sobre un mayor riesgo de fractura en pacientes con altas dosis o con exposición prolongada a IBP, por lo cual los ciclos de tratamiento se restringieron de 14 días a 1 año.

La probabilidad de riesgo de fractura cadera y vertebra en pacientes con osteoporosis, se ha descrito por parte de varios autores por exposición prolongada a IBP. Dos metaanálisis

evaluaron la asociación entre IBP y el riesgo de fractura osteoporótica. El primero, publicado en el *American Journal of Gastroenterology* por Saowanee Ngamruengphong et. al (2011)(20), incluyó 10 estudios en el cual se determinó que existía una asociación estadísticamente significativa entre el uso de IBP y el riesgo de fracturas de cadera (OR=1.25 IC95% 1.14-1.37) y vertebral (OR=1.50 IC95% 1.32-1.72). Posteriormente, B. Zhou et al. (2015) (54). Publicaron los resultados de un metaanálisis que incluyó 17 estudios en una muestra de 244.000 pacientes y en el cual se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el uso de algún IBP y un incremento moderado en el riesgo de fractura de cadera (RR=1.26 IC95% 1.16–1.36), espinal (RR=1.58 IC95%1.38–1.82), y cualquier sitio de fractura (RR=1.33 IC95% 1.15–1.54); sin embargo, los resultados no demostraron algún tipo de diferencia relacionado con el tiempo de exposición al uso de IBP.

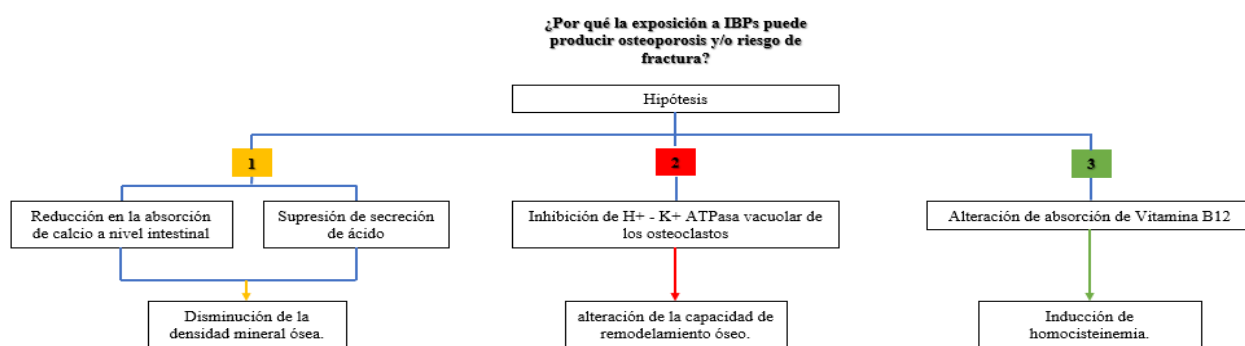
Estudios de pacientes con exposición a IBP y tratamiento activo para la osteoporosis con bisfosfonatos³también fueron propuestos para demostrar el riesgo de fracturas. En el metaanálisis publicado por Si-Dong Yang (2015) en el *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*(55), se estimó un riesgo incrementado de fracturas con el uso de IBP en pacientes que recibían bisfosfonatos, el cual fue notable para fracturas espinales y en población asiática (OR=1.52 IC95% 1.05-2.19, p=0.025); sin embargo, tuvo incertidumbre en la estimación de la magnitud del riesgo, debido a la heterogeneidad de los estudios.

³Grupo farmacológico que incluye formulaciones orales (alendronato, risedronato, e ibandronato) e intravenosos (pamidronato, ibandronato y ácido zoledrónico)

7.3.1 Fisiopatología por IBP.

A pesar de que no es claro el mecanismo por el cual se incrementa el riesgo de osteoporosis y fractura ante la exposición a IBP, a continuación, se presentan las principales hipótesis a partir la plausibilidad biológica encontrada en la literatura.

Figura 2. Hipótesis de desarrollo de osteoporosis secundario a exposición a IBP. Diseño por autores en base a bibliografía consultada.



Fuente: Elaboración propia de los autores

La seguridad de los IBP a corto plazo, durante periodos de 4 a 8 semanas, es buena. En tratamientos prolongados se ha asociado su uso a la aparición de neoplasias gástricas, al incremento de infecciones digestivas o respiratorias, al riesgo de osteoporosis o a la disminución de la absorción de hierro o vitamina B12(23).

7.3.2 Caracterización mundial y en Colombia.

La osteoporosis y las fracturas por fragilidad afectan principalmente a las mujeres posmenopáusicas. La morbilidad asociada a estas fracturas tiene, además del deterioro de la salud del individuo, importantes costos económicos en hospitalizaciones, cirugías, atención domiciliaria, discapacidad y muerte. Estas representan aproximadamente el 1–2% de los costos totales de atención médica hospitalaria directa y un 10% de los costos totales por atención indirecta(56).

Para Latinoamérica, se ha presentado una incidencia de osteoporosis en mayores de 50 años que alcanza los 362 casos por 100.000 habitantes, siendo mayor en la mujer cerca de 3 veces. Respecto a la mortalidad por fractura, se ha estimado hasta un 10% en hospitalización, hasta un 30% en el año siguiente a la misma(57). Para el caso de Colombia, la proyección del año 2017 mostró 49.291.609 habitantes, de los cuales 10.913.693 (22%) fueron mayores de 50 años y 7.037.283 (14%) mayores de 65(58). En el año 2012 se publicó el Audit Latinoamérica de la International Osteoporosis Foundation (IOF). De los 14 países estudiados, el porcentaje de pacientes mayores de 50 años se encontraba en el rango del 13 al 29%. Para el año 2050 se estimó un aumento del 28 al 49%. El aumento en el porcentaje de pacientes mayores de 70 años o más entre 2011 y 2050 alcanzará un promedio de 280%. El impacto del envejecimiento de estas poblaciones aumentará la incidencia de osteoporosis y, por consiguiente, las fracturas por fragilidad(57). En Colombia, se estimó que para el año 2012 había 2.609.858 y 1.423.559 mujeres con osteopenia y osteoporosis, respectivamente. Para 2050, estas cifras podrían incrementarse a 3.852.000 y 2.101.000, respectivamente(57). En los registros de prevalencia de osteoporosis, un estudio realizado en Bogotá en mayores de

50 años mostró una prevalencia de osteoporosis en columna vertebral del 15,7% y en cadera del 11,4%. La osteopenia se reportó en columna vertebral en el 49,7% y en cadera en el 47,5%(57). Otro reporte en Bogotá, realizado en el Hospital Central de la Policía Nacional, mostro que de 2.072 densitometrías el 32% tuvo osteoporosis en cualquier localización, las cuales correspondieron al 42% de las mujeres analizadas(57).

7.3.3 Causas de osteoporosis.

Se destaca que la osteoporosis cursa con etiología secundaria a la exposición farmacológica, trastornos genéticos u otras patologías distintas a la pérdida de masa ósea presentada en estados posmenopáusicos o en correlación con la edad, las cuales están descritas en la siguiente tabla.

Tabla 3. Causas de osteoporosis

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS SECUNDARIA		
Estados hipogonadales Insensibilidad a los andrógenos Trastorno de la conducta alimentaria Amenorrea en atletas Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo Menopausia precoz Síndrome de Turner	Patologías endocrinas Acromegalia Insuficiencia suprarrenal Enfermedad de Cushing Diabetes mellitus tipo I Hiperparatiroidismo primario y secundario Secreción tumoral de PTH Hipertiroidismo	Enfermedades gastrointestinales Enfermedad celiaca Gastrectomía Malabsorción Enfermedad inflamatoria intestinal Cirrosis biliar primaria Enfermedad hepática grave Insuficiencia pancreática exocrina

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS SECUNDARIA		
Trastornos genéticos Hemocromatosis Hipo fosfatasa Osteogénesis imperfecta Síndrome de Ehlers-danlos Síndrome de Marfan Síndrome de Menkes Síndrome de Riley Day Porfirias	Medicamentos anticoagulantes heparina y cumarínicos Anticomiciales Ciclosporina y tacrolimus Drogas citotóxicas Glucocorticoides y acth Agonista liberadora de gonadotropinas Metotrexate	Enfermedades reumáticas Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante
Trastornos hematológicos Mieloma múltiple Leucemia y linfomas Mastocitosis sistémica Anemia perniciosa	Trasplante de órganos Trasplante medula ósea Trasplante de riñón, hígado, corazón o pulmón	Otras Alcoholismo Amiloidosis Sarcoidosis Fibrosis quística Insuficiencia cardíaca congestiva Enfisema Esclerosismúltiple

Fuente: (56) Jódar Gimeno E. Osteoporosis secundarias. Med. 2014;11(60):3535–44.

7.4 Tratamiento farmacológico

7.4.1 Bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos mantienen la actividad osteoblástica y la mineralización ósea, disminuyendo los biomarcadores bioquímicos de resorción durante los primeros años de tratamiento. Los más usados hoy en día son alendronato, el etidronato, el risendronato(31).

7.4.2 Alendronato.

Según el Vademécum académico de medicamentos, el alendronato actúa sobre los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea, lo cual conduce a la formación de hueso.

Adicionalmente, gracias a que aumenta la densidad mineral ósea, el alendronato ayuda a prevenir fracturas (58).

7.4.3 Etidronato.

Miller y colaboradores (59) destacan que en mujeres posmenopáusicas este fármaco previene el hallazgo de nuevas fracturas en mujeres que presentaban una baja densitometría ósea en la columna y fracturas vertebrales previas. No obstante, en la actualidad, no cuenta con aprobación por parte de la FDA, sin recomendación en las guías de tratamiento desarrolladas por la National Osteoporosis Foundation, ni en las guías europeas para el diagnóstico y manejo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. (60). Corresponde a un bisfosfonato débil por medio del cual la masa ósea se mantiene durante al menos 2 años en fracturas vertebrales, pero no posterior a este tiempo, no tiene efecto significativo sobre las fracturas no vertebrales(61).

7.4.4 Denosumab.

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa contra el activador del receptor del factor nuclear ligando Kappa -B (RANKL). Fue aprobado por la FDA en junio de 2010 para ser empleado en el tratamiento de la osteoporosis principalmente en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas(62).

7.4.5 Teriparatida.

Corresponde a una forma artificial de la hormona paratiroidea que aumenta la densidad mineral ósea y la fortaleza de los huesos lo cual puede prevenir fracturas. Se indica en como prevención de fracturas en hombres y como tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (63).

7.5 Polifarmacia

Los cambios asociados al envejecimiento producen modificaciones de la farmacocinética y riesgos distintos de los del adulto joven al implementar una terapia. Dicho riesgo se incrementa con la edad, las comorbilidades y con el número de fármacos a los cuales se está expuesto. Según la última encuesta nacional de salud, los adultos mayores consumen en promedio 4,27 fármacos por persona, y aproximadamente 8-12% de ellos están inapropiadamente indicados (64). Por otro lado, se conoce que aproximadamente el 4% de las nuevas entidades químicas y biológicas que se introducen en el mercado deben ser retiradas después por el descubrimiento de reacciones adversas no conocidas o no bien cuantificadas durante el desarrollo clínico(65). Para esta investigación se define a polifarmacia como la exposición igual o mayor a cinco fármacos en forma simultánea(64).

7.6 Uso prolongado de IBP

En la siguiente tabla se incluyen las principales indicaciones de IBP y el tiempo esperado de exposición a los mismos para cada formulación. Se propone que la exposición mayor al tiempo aceptado es una exposición prolongada.

Tabla 4. Indicaciones de IBP

INDICACIONES DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES	
Patología	Duración
Manejo a largo plazo de ERGE y ERGE no erosivo	Dosis estándar o doble dosis al menos por 12 semanas
ERGE con manifestaciones extra-digestivas	Terapia individualizada de IBP a largo plazo
Esofagitis eosinofílica	Dosis estándar o doble dosis de terapia con IBP durante al menos 12 semanas
Síndrome de ZollingerEllison	Tratamiento con IBP a largo plazo
ERGE	4 a 8 semanas
ERGE erosiva grave	8 semanas
Dispepsia no investigada en pacientes menores de 45 años	4 semanas
Dispepsia funcional	4 a 8 semanas
Úlcera péptica y erradicación por <i>Helicobacter Pylori</i>	4-8 semanas

Fuente:McDonagh MS, Carson S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors. 2006;(July)

8. METODOLOGÍA

8.1 Enfoque metodológico y tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio con enfoque cuantitativo y diseño observacional analítico de cohortes, con recolección retrospectiva de la información contenida en las bases de datos de dispensación de un operador logístico farmacéutico colombiano.

8.2 Fuente de información: base de dispensación de medicamentos

Se utilizó una fuente secundaria de información correspondiente a los registros de dispensación⁴ de medicamentos entregados en las farmacias de un operador logístico colombiano, el cual es responsable de la adquisición, almacenamiento, distribución y dispensación final de los mismos, así como de dispositivos e insumos médicos para las más grandes aseguradoras del país. Cada vez que uno de los pacientes asegurados asiste a una consulta médica, y de ésta se genera una formulación, este se dirige a la farmacia para que le sean entregados los medicamentos prescritos. Cada acto de dispensación registra información referente a los medicamentos entregados y a condiciones sociodemográficas y clínicas del paciente, a través de la información contenida en la prescripción y por indagación directa.

⁴ Según el decreto 2200 de 2005, la dispensación de medicamentos se entiende como la entrega de medicamentos o dispositivos médicos a pacientes a partir de una fórmula médica (prescripción). Esta entrega es dada por el Químico Farmacéutico o Tecnólogo en Regencia de Farmacia, en este caso pertenecientes al operador logístico, dado que se pretende se brinde también información sobre la manera correcta de ser usados y los posibles efectos secundarios que puede presentar su uso.

Dado que el operador en mención no tiene unidades de negocio dirigidas a la venta libre, esta es información exclusiva del mercado institucional, por tanto, no se cuenta con datos sobre medicamentos comprados por los pacientes en acto de auto formulación. De esta manera, los registros son almacenados en un gran servidor y puede ser administrada a través de un software especializado para gestión de datos⁵, disponiendo de datos trazables hasta por 20 años, con altos estándares de calidad para el registro y el seguimiento. A partir de esta aplicación y mediante filtros ajustados a los criterios de selección y de definición de la cohorte que se pretendía estudiar, se obtuvo la información necesaria para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Dado que la validez interna del estudio depende en gran medida de la calidad de registro utilizado, así como del rigor metodológico, la fuente de información contó con registros continuos en el tiempo, con cobertura y contenido que facilitaron el análisis y la proyección de los resultados. Por otra parte, los identificadores (nombre, cédula de ciudadanía) de los pacientes, fueron sesgados al momento de realizar la solicitud inicial de la misma, de manera que se garantizara la confidencialidad de la información. Al momento de recibirla, se realizó la validación de la calidad de la información en términos de cobertura y contenido:

- **Cobertura:** campos completamente diligenciados sin información faltante.
- **Contenido:** información correcta según variable y objetivos del estudio.

⁵ Bussines Objects® empresa de software empresarial.

8.3 Población

De acuerdo con lo publicado por el ministerio de protección social, en diciembre de 2018 la población colombiana asegurada a través del régimen contributivo fue el 44.9% del censo nacional definido por el DANE⁶ para el mismo mes y año, lo cual correspondió a 22.378.384 asegurados al régimen contributivo⁷. De esta población, se seleccionaron aquellos sujetos que se encontraban afiliados a tres de las aseguradoras con mayor población afiliada a nivel nacional, las cuales fueron identificadas por ser aquellas con el mayor número de afiliados y en consecuencia mayor representatividad. De esta manera, se contó con un total de 4.830.626 afiliados, correspondiente al 21,5% del total de personas cubiertas por el régimen contributivo para el mismo mes y año.

Del total de afiliados a las tres aseguradoras escogidas, 1,096,552 (22,7%) pacientes utilizaron el servicio farmacéutico a través de una prescripción médica. De ellos, 288,162 (26.2%) tuvieron prescripción médica de algún tipo de IBP, el cual fue posteriormente dispensado por el operador logístico.

⁶ Departamento Administrativo Nacional de Estadística, es la entidad responsable de la planeación, levantamiento, procesamiento, análisis y difusión de las estadísticas oficiales de Colombia.

⁷Fuente: Ministerio de Protección Social. Consultado en <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx>, el 03 de mayo de 2019

8.3.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes que tenían edad mayor o igual a 45 años al momento del inicio del estudio.
- Pacientes que presentaron dispensación de cualquier IBP desde enero de 2013 y diciembre de 2018, y que no presentaron antecedente de exposición a IBP previo a 3 años.
- De aquellos que tuvieron dispensación, pacientes que tuvieron exposición a cualquier IBP por un tiempo mayor o igual a 1 mes.
- Disponibilidad de información suficiente para cada variable requerida para el análisis sin duplicados.

8.3.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes que al inicio de la primera prescripción de IBP tuvieron dispensación de algún medicamento parte del grupo de los bisfosfonatos, análogos de la hormona paratiroidea (teriparatida), o denosumab simultanea (concomitante) o previa (medicamento histórico).
- Pacientes que al inicio de la exposición presentaron diagnóstico de osteoporosis, riesgo de fractura, cáncer óseo o algún diagnóstico que requiriera los medicamentos incluidos como evento.

8.4 Diseño muestral

Se realizó basado en los siguientes preceptos:

- **Representatividad:** siendo tan heterogénea como la población.
- **Suficiencia:** se contó con el número mínimo de elementos muestrales para demostrar que la hipótesis nula fuera cierta.
- **Insesgada:** los investigadores no tuvieron manipulación de la información y no influyeron en su constitución.

8.4.1 Muestreo.

Se realizó un muestreo probabilístico con técnica de selección aleatoria estratificada de la población con la que se contaba. La estratificación se realizó por las variables exposición y sexo.

8.4.2 Representatividad y suficiencia.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizaron los siguientes parámetros: nivel de confianza 95%, potencia del estudio 80%, RR esperado del principal factor de riesgo (exposición) 1.74 (obtenido a partir de prueba piloto de la población), porcentaje de observaciones censuradas esperada (ψ) 90% (obtenido a partir de la población) y proporción de expuestos al factor de estudio 56.4% (obtenido a partir de la población). Se calculó el tamaño de la muestra a partir de la ecuación utilizada en los estudios de supervivencia(66).

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2}{(\log(RR))^2 (1-\psi)(1-p)p}$$

Ecuación 1. Cálculo del tamaño de la muestra en estudios de supervivencia

Donde:

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$

$Z_{1-\beta} = 0.8416$

RR esperado = 1.74

$\psi = 90\%$

Proporción de exposición (p) = 56.4%

Se obtuvo entonces un tamaño mínimo muestral de 1000 pacientes. El siguiente es el diagrama de flujo de formación de las cohortes de la muestra y las razones de exclusión.

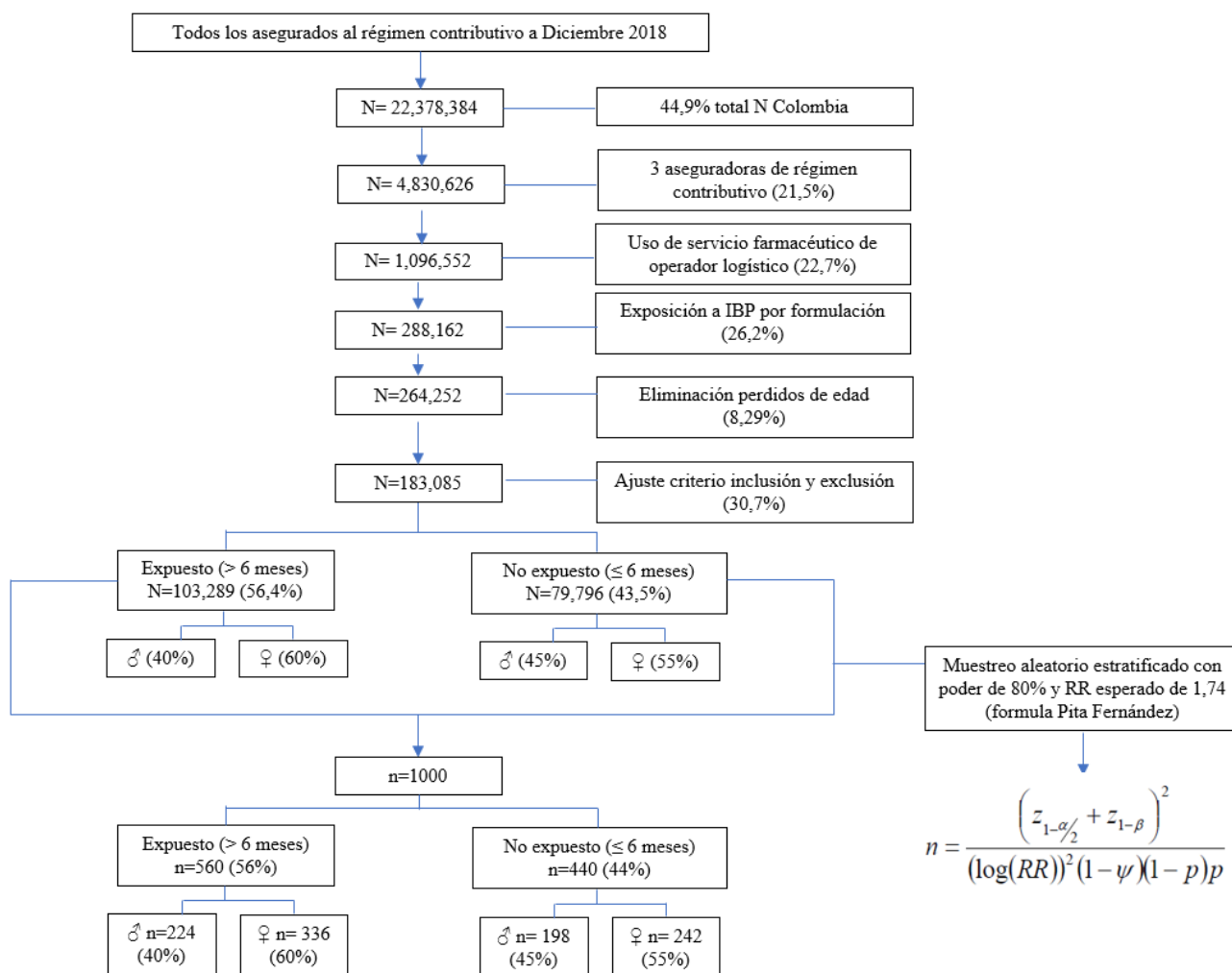


Figura 3. Diagrama de flujo de formación de las cohortes de la muestra y las razones de exclusión

8.5 Descripción de las variables

8.5.1 Desenlace de interés (variable dependiente).

Prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis perteneciente al grupo de los bisfosfonatos, teriparatida o denosumab en pacientes que estén expuestos a IBP.

8.5.2 Variables explicativas (variables Independiente).

8.5.2.1 Exposición.

Según guías de práctica clínica(67)(68)(69)(70), la mayoría de las patologías con indicación de manejo con IBP son tratadas en un tiempo menor o igual a 6 meses. Ejemplo de ello, son las enfermedades ácido-pépticas, en las que se observó que en promedio estas condiciones son tratadas con IBP por menos de 18 semanas. En consecuencia, las cohortes de la investigación fueron definidas a partir del tiempo de exposición (tiempo de dispensación) IBP, definiendo dos grupos de comparación siguiendo las siguientes condiciones(71):

- **Expuesto:** Pacientes que sin antecedente de prescripción/dispensación de IBP de tres años antes del 01 de enero de 2013, tuvieron una primera dispensación de cualquier IBP y que mantuvieron entregas por más de 6 meses.
- **No expuesto:** Pacientes que en su historial farmacoterapéutico no recibieron IBP por un tiempo inferior a 3 años y que recibieron medicación con cualquier IBP, por un tiempo menor o igual a 6 meses.

El siguiente es el esquema metodológico de seguimiento de la variable principal y el desenlace esperado.

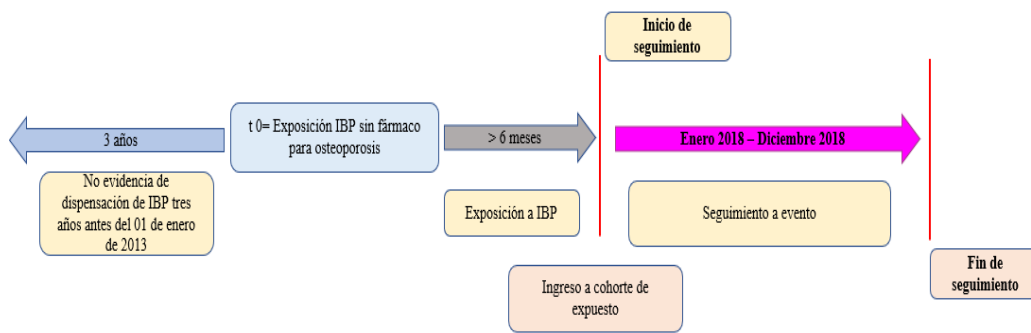


Figura 4. Esquema metodológico de seguimiento de la variable principal y el desenlace esperado

8.5.2.2 Sociodemográficos.

- Edad: años cumplidos según cédula de ciudadanía.
- Sexo: según lo registrado en cédula de ciudadanía.

8.5.2.3 Número de DDD de IBP.

Número de dosis diarias definidas acumuladas de los IBP recibidos por cada paciente durante el seguimiento. Se consideró que la acumulación de DDD incrementa el riesgo de presentar efectos secundarios en el organismo. Esta variable incluyó la medición de dosis acumuladas.

8.5.2.4 Comorbilidades (CIE10).

Comorbilidades que pueden desencadenar o que están asociadas con el desenlace osteoporosis y las cuales fueron prevalentes en la población de estudio. Para incluir los diagnósticos en la base de datos, se tomó como referencia la CIE-10 según los códigos aportados para cada una (56)(ver anexo 1).

8.5.2.5 Tiempo a la primera prescripción de medicamento para manejo de osteoporosis.

Tiempo en meses que transcurre desde el uso prolongado o acumulado de algún IBP (mayor o igual a 6 meses) y la prescripción de algún bisfosfonato, teriparatida o denosumab. Esta variable incluyó también el tiempo total de uso de estos medicamentos luego de ser prescritos y dispensados hasta el final del seguimiento.

8.5.2.6 Polifarmacia y meses de polifarmacia

Tratamiento adicional (concomitante) con 5 o más medicamentos diferentes a los del interés de la investigación, teniendo en cuenta el tiempo en meses de duración de la exposición.

8.5.2.7 Exposición a medicamentos que pueden causar osteoporosis y DDD de los mismos.

Medicamentos con riesgo de desencadenar osteoporosis a partir de la teoría, con estimación de las DDD recibidas durante el periodo de estudio.

8.6 Declaración y control de sesgos

Se anticiparon potenciales errores sistemáticos en la selección de los pacientes en ambas cohortes, dado que, al utilizarse una fuente secundaria, la clasificación de las cohortes de expuestos y no expuestos se basó en el patrón de prescripción de IBP registrada en la fuente de información. Ello implicó que, al desconocer la existencia de prácticas de automedicación y/o consultas médicas particulares o por fuera de la red de prestación de servicios a la cual

estos pacientes se encontraban afiliados, no fuera posible determinar con precisión el grado de exposición (sesgo de selección: clasificación diferencial).

Por otra parte, no fue de conocimiento y control de los investigadores, sí los pacientes registrados en la base de datos y en quienes se efectuó una dispensación de IBP, consumieron efectivamente los medicamentos prescritos por el médico tratante. A pesar de tratarse de una dispensación procedente de una fórmula médica, ello no fue garantía de que el paciente hubiese seguido el tratamiento o fuera adherente⁸a él. Tampoco fue posible determinar a través de los registros, la utilización de IBP en otros momentos del ciclo vital de los pacientes; no obstante, para esta investigación, se definió que un sujeto expuesto fuese aquel paciente que fuera prescrito con un IBP por primera vez y sin evidencia en los datos, de haber tenido dispensaciones previas tres años atrás (sesgo de selección: detección temprana).

En cuanto a la presencia de posibles sesgos de información, la permanencia de los sujetos en la exposición respecto a cambio entre moléculas (IBP) y/o variaciones en las dosis, se ajustó utilizando como medida principal de exposición el número de DDD acumuladas durante el periodo de seguimiento, lo cual controló en gran medida los efectos que estos cambios pudiesen tener en las cohortes. También debe considerarse que el análisis del desenlace, medido en términos de la dispensación incidente de medicamentos con indicaciones para el tratamiento de la osteoporosis, pudo presentar sesgo. Dado que, al ser moléculas con indicaciones terapéuticas diferentes, la prescripción de estos no siempre es un indicativo de

⁸ D E Morisky, L W Green, D M Levine; Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence, Med Care. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007

diagnóstico de osteoporosis. Para el diseño metodológico de esta investigación, se asumió como absoluta la indicación para el tratamiento de la osteoporosis.

Finalmente, sesgos de confusión fueron anticipados en términos de la asociación entre el desenlace y algunas otras variables explicativas, tales como la edad, el sexo y la presencia de patologías predisponentes o fármacos concomitantes. Este sesgo se controló mediante análisis multivariado.

8.7 Análisis estadístico

8.7.1 Análisis descriptivo.

Se hizo descripción de la muestra utilizando herramientas de la estadística descriptiva. Para variables continuas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Para las variables de naturaleza cualitativa se calcularon las distribuciones de las frecuencias absolutas y relativas. Adicional, se construyeron gráficos estadísticos que ilustraron el comportamiento de las variables. La descripción estadística se hizo de manera comparativa entre las cohortes de exposición.

8.7.2 Análisis de supervivencia para el tiempo a la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.

Se realizó un análisis de supervivencia con la finalidad de establecer el tiempo necesario de exposición a IBP, para ser prescrito con algún medicamento para el abordaje de la osteoporosis; esto, dada la relevancia clínica que origina el tratamiento de reacciones adversas farmacológicas que requieren adición de otros fármacos, en este caso los indicados

para el abordaje de la osteoporosis, siendo estos últimos controvertidos, costosos, y con un importante riesgo para la seguridad del paciente.

Se realizó la estimación del tiempo desde la exposición a cualquier IBP a la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis (bisfosfonatos, teriparatida o denosumab) usando el estimador de Kaplan Meier con estimación de las funciones de supervivencia y riesgo, y sus respectivos IC95%.

El análisis de supervivencia se realizó basado en las siguientes condiciones:

Tabla 5. Descripción de criterios para análisis de supervivencia.

Variable de interés (independiente)	Prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis
Respuesta de interés	Tiempo en meses que transcurre desde el inicio de exposición a algún IBP hasta la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis
Tipos de censura	• Pérdida del seguimiento • Muerte • No prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis al final del seguimiento

La comparación del tiempo al evento, según covariables independientes categóricas, se realizó por la prueba de *Log Rank*. En contraste, para determinar la relación entre las covariables independientes continuas con la supervivencia de los pacientes, se utilizó un ajuste de un modelo de riesgos proporcionales de Cox simple.

8.7.3 Modelo de regresión logística para la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.

Con el fin de identificar la asociación entre la exposición prolongada a IBP y la prescripción de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis, se llevó a cabo un ajuste de un modelo de regresión logística binaria con variable dependiente: prescripción de medicamentos para osteoporosis (sí/no) y variables independientes: la exposición prolongada a IBP y covariables sociodemográficas, de medicación concomitante y comorbilidades.

Para la estimación de los parámetros se utilizó un nivel de confianza de 95% y para las pruebas de hipótesis un nivel de significancia α de 0.05.

Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico R (versión 1.2.5) y Jamovi (versión 1.6.8) para Windows, con licencia de uso libre.

9. RESULTADOS

9.1 Descripción estadística de los pacientes incluidos en el estudio

9.1.1 Descripción de la exposición (variable independiente).

Se analizaron 1000 pacientes seleccionados de una población blanco de 183085 pacientes pertenecientes a 3 aseguradoras del régimen contributivo. Se contó con una cohorte de expuestos de 560 (56%), conservando así las mismas proporciones que se observaron en la población. De igual manera, la muestra se estratificó de acuerdo con la distribución de sexo en ambas cohortes (60% mujeres expuestas y el 55% a no expuestas). Se observó que el 58.1% de las mujeres (n=336) pertenecieron a la cohorte de exposición frente a 53.1% de los hombres (n=224)(p=0.112).

La edad mediana fue estadísticamente diferente en ambas cohortes: 67 años en los expuestos (RIC=18.3) y 58 años en los no expuestos (RIC=15.3) (p<0.001). El gráfico1 muestra la distribución de la edad en ambos grupos de comparación.

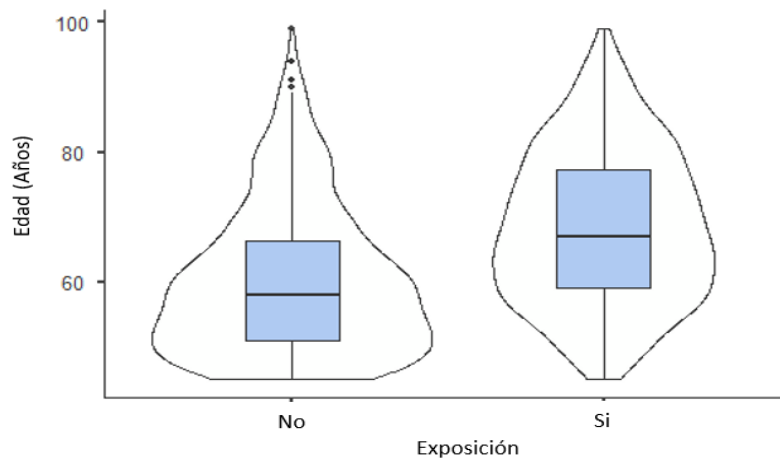


Gráfico 1. Distribución de la edad en los grupos de comparación.

En la cohorte de expuestos, el tiempo mediano de dispensación de IBP fue 13 meses (RIC=12), en donde el 75% de los pacientes tuvo menos de 21 meses. Esto guardó una moderada correlación positiva con el número de DDD acumuladas durante el periodo de seguimiento (Spearman= 0.57; $p = < 0.001$).

La mediana de DDD acumuladas la cohorte de expuestos fue 359 (RIC=298), en donde el 75% de los pacientes acumuló menos de 519 dosis diarias definidas de IBP. El gráfico 2 muestra la distribución del número acumulado de dosis diarias definidas en ambos grupos de comparación.

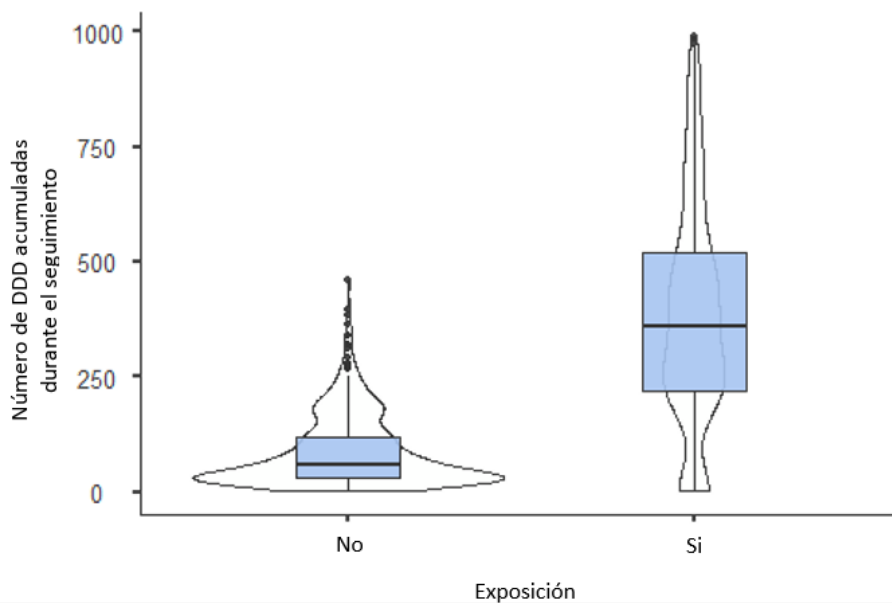


Gráfico 2. Distribución del número de dosis diarias definidas (DDD) acumuladas en las cohortes de exposición.

Respecto a la dosificación de los IBP, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del número de DDD recibidas por día/paciente en ambas cohortes (diferencia 0.0451; IC95% 0.00006-0.106; $P=0.010$) (U de Mann Whitney). El gráfico 3 muestra la distribución del número de DDD/día/paciente en los grupos de comparación.

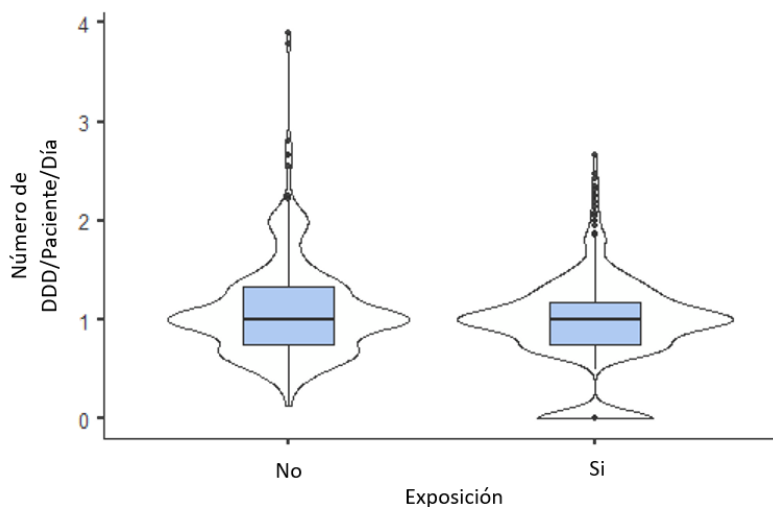


Gráfico 3. Distribución de la DDD paciente/día en los grupos de comparación.

No se observaron diferencias entre las frecuencias de utilización de IBP cuando éstos se analizaron por separado: el 97,5% de los pacientes del grupo expuesto fue prescrito, predominantemente, con omeprazol o esomeprazol, similar al 97.3% observado en el grupo no expuesto. En ambos grupos el esomeprazol fue la molécula más utilizada y la que mostró mayor diferencia ya que los pacientes expuestos al uso prolongado tuvieron dispensaciones de esomeprazol por mayor tiempo. Otros principios activos como lansoprazol, rabeprazol o pantoprazol tuvieron frecuencias de uso muy bajas, inferiores al 2,0%. El gráfico 4 muestra la distribución del número de pacientes según molécula más utilizada.

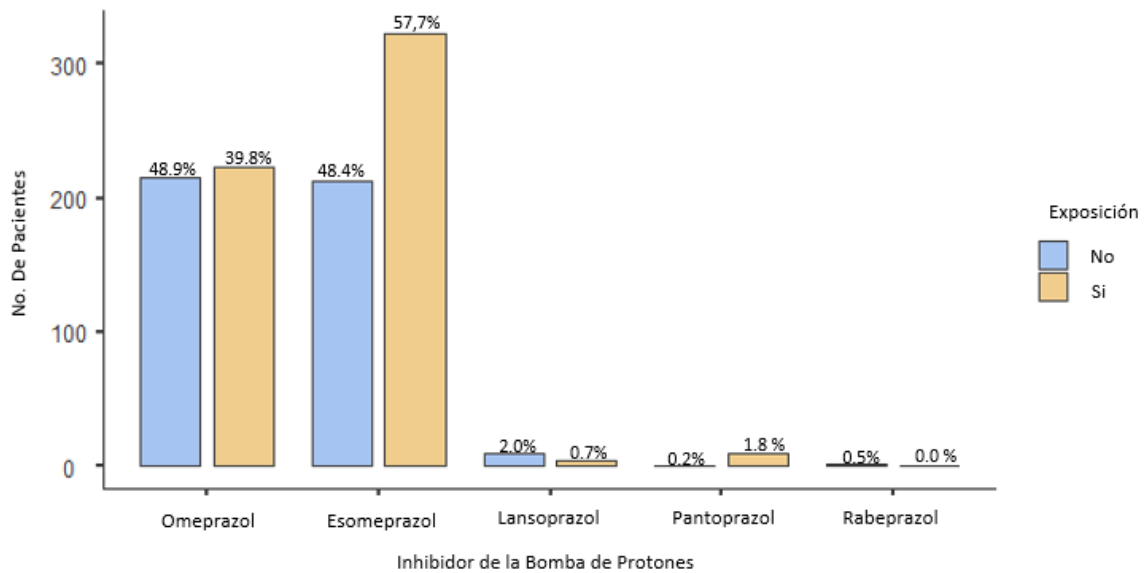


Gráfico 4. Distribución de los pacientes según inhibidor de bomba de protones más utilizado durante el seguimiento.

Dada la baja representatividad entre los grupos respecto a la distribución de las comorbilidades, se decidió crear una nueva variable que agrupara todos los diagnósticos relacionados, Esta variable se contempló como una potencial confusora. Se encontró que 10,1% (n=57%) (pacientes expuestos tenían registros de algún diagnóstico clínico de patologías diferentes al desenlace. Esta proporción fue estadísticamente diferente a la encontrada en la población no expuesta (5% (n=22)) ($p < 0.001$).

El gráfico 5 muestra la distribución de las DDD acumuladas de otros medicamentos cuyas reacciones adversas incluyen osteoporosis y la tabla 6 resume los hallazgos basales observados en ambos grupos.

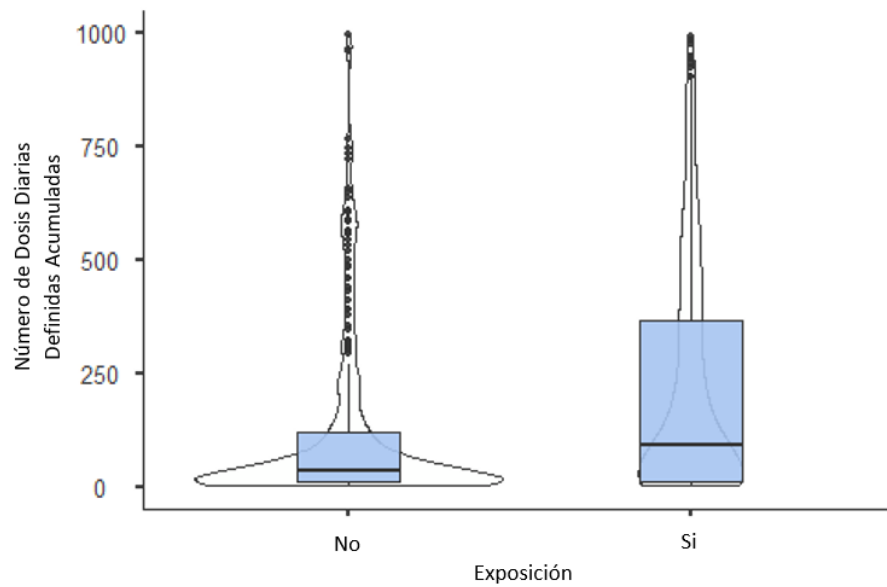


Gráfico 5. Distribución del número de DDD de otros medicamentos asociados a osteoporosis como reacción adversa.

Tabla 6. Características iniciales de los grupos de comparación

Variables		No Expuestos (n=440)	Expuestos (n=560)	Valor p
Sexo	Hombres (n,%)	198 (46,9)	224 (53,1)	0,112*
	Mujeres (n,%)	242 (41,9)	336 (58,1)	
Edad	45 a 63 (n,%)	299 (58,3)	214 (41,7)	< 0,001*
	64 a 80 (n,%)	111 (31,3)	244 (68,7)	
	≥81 (n,%)	30 (22,7)	102 (77,3)	
Comorbilidades	Reumatológicos	9 (2,0)	15 (2,7)	0,516*
	Endocrinológicos	6 (1,4)	23 (4,1)	0,010*
	Gastroenterológicos	3 (0,7)	9 (1,6)	0,182*
	Genéticos	1 (0,2)	0 (0,0)	0,440*
	Hematológicos	0 (0,0)	1 (0,2)	NA
	Otros diagnósticos	3 (0,7)	9 (1,6)	0,246*
Meses de Exposición	Me (RI)	2,0 (3,0)	13,0 (12,0)	<0,001**
	P25	1,0	9,0	
	P75	4,0	21,0	
No. DDD Acumuladas	Me (RI)	60,0 (90,0)	359,0 (298)	<0,001**
	P25	30,0	221,0	
	P75	120,0	519,0	
Desenlace	(n,%)	10 (2,3)	25 (4,5)	0,061*
Polifarmacia	(n,%)	313 (71,1)	532 (95,0)	<0,001*
Meses con Polifarmacia	<6	352 (80,0)	177 (31,6)	<0,001*
	7 a 24	59 (13,4)	215 (38,4)	
	≥ 25	29 (6,6)	168 (30,0)	
Otros Medicamentos con Riesgo de Osteoporosis	(n,%)	296 (67,3)	474 (84,6)	<0,001*
No. DDD Acumulada de Otros Medicamentos con Riesgo de Osteoporosis	0 (n,%)	144 (32,7)	86 (15,4)	<0,001*
	1 a 750 (n,%)	275 (62,5)	376 (67,1)	
	751 a 1500 (n,%)	13 (3,0)	68 (12,1)	
	≥ 1501 (n,%)	8 (1,8)	30 (5,4)	

* Prueba Chi Cuadrado para proporciones

** Prueba U de Mann-Whitney para diferencia de medianas

9.1.2 Descripción del desenlace (variable dependiente).

La incidencia del desenlace fue diferente en los grupos estudiados: para expuestos fue 4.46% (n=25) mientras que en el no expuesto fue 2.27% (n=10). No encontró diferencia estadísticamente significativa en las incidencias (RR= 1.96, IC95% (0.954-4.05), p=0.061).

En términos generales se observó una mayor incidencia del desenlace en mujeres 5.7% (n=33) comparado con 0.47% (n=2) en los hombres (RR=12.05 IC95% 2.9-49.9). Al comparar el riesgo para ser prescrito con medicamentos para el abordaje de la osteoporosis en el grupo de las mujeres, se obtuvo un RR de 1.9206 (IC95%= 0.9090-4.0580); mientras que en el grupo de los hombres se encontró un RR de 0.884 (IC95% 0.0557-14.04). Por otra parte, la incidencia del evento en mujeres expuestas fue de 7.1% (n=24) y en hombres expuestos de 0.4% (n=1) (RR= 16.0 IC95% 2,180-117,42). Respecto a la incidencia del evento en mujeres no expuestas, este fue de 3.7% (n=9) y en hombres no expuestos de 0.5% (n=1) (RR= 7.363 IC95% 0.940-57,626). Tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad (p=0.164).

La incidencia del desenlace fue evidente en 26.7% (n=4), 4,3%(n=1) y 1.1% (n=1) pacientes de los grupos reumatológicos, endocrinológicos y otros diagnósticos, respectivamente; y únicamente en el grupo de expuestos. En el grupo de pacientes no expuestos no se observaron desenlaces por cada grupo diagnóstico.

Al comparar las medianas del número de DDD y el número de meses de exposición a IBP entre los pacientes expuestos y no expuestos se observó que mostraron diferencias

significativas $p=0.013$ y $p=0.047$, respectivamente. El gráfico 6 muestra la distribución del número de DDD y el tiempo de exposición entre pacientes con y sin el desenlace.

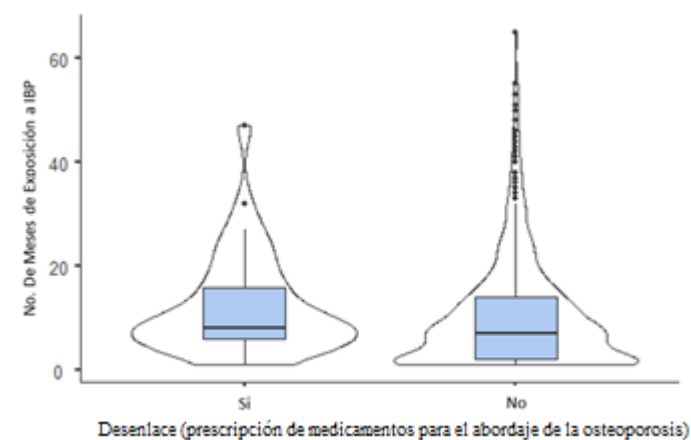
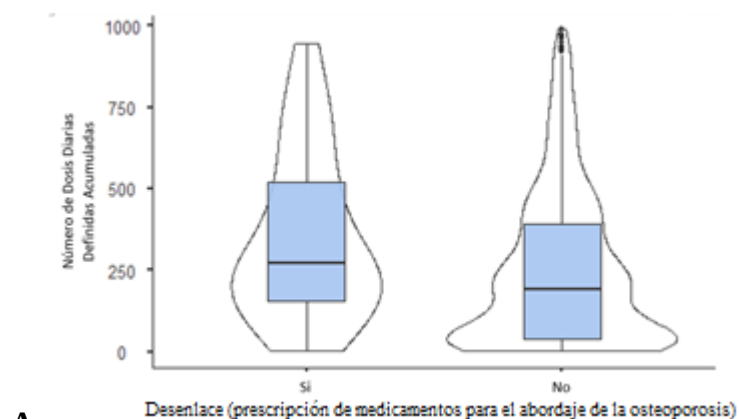


Gráfico 6. A. Distribución del número de dosis diarias definidas acumuladas de IBP según desenlace.
B. Distribución del número de meses de exposición según desenlace.

Las demás variables incluidas dentro del análisis: polifarmacia y meses de polifarmacia, además de la exposición a otros fármacos que tienen descrito como riesgo de osteoporosis

como reacción adversa, y las DDD acumuladas de éstos, tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación ($p > 0.05$).

Tabla 7. Hallazgos en función del desenlace.

Variables		Incidencia del Desenlace		Riesgo Relativo*	IC95%		Valor p
		Expuestos	No Expuestos		Inferior	Superior	
		IBP > 6 meses	IBP ≤ 6 meses				
Sexo	Hombres (n,%)	1 (0,4)	1 (0,5)	12,05	2,90	49,9	0,024*
	Mujeres (n,%)	24 (7,1)	9 (3,7)				< 0,001*
Edad	45 a 63 (n,%)	4 (1,9)	2 (0,7)	1,59	0,45	5,6	0,240**
	64 a 80 (n,%)	17 (7,0)	4 (3,6)	1,94	0,66	6,61	0,007**
	≥81 (n,%)	4 (3,9)	4 (13,3)	0,29	0,07	1,10	0,078**
Comorbilidades	Reumatológicos	4 (26,7)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	Endocrinológicos	1 (4,3)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	Gastroenterológicos	0 (0,0)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	Genéticos	0 (0,0)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	Hematológicos	0 (0,0)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	Otros diagnósticos	1 (1,1)	0 (0,0)	—	—	—	NA
No. DDD Acumuladas	< 750 DDD	20 (4,5)	10 (2,3)	2,00	0,94	4,22	0,063*
Meses de Exposición	751 a 1500 DDD	4 (4,2)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	> 1500 DDD	1 (4,0)	0 (0,0)	—	—	—	NA
Meses de Exposición	< 6 (n,%)	0 (0,0)	10 (2,3)	—	—	—	NA
	7 a 24 (n,%)	21 (4,6)	0 (0,0)	—	—	—	NA
	≥ 25 (n,%)	4 (4,0)	0 (0,0)	—	—	—	NA
Polifarmacia	(n,%)	25 (4,7)	7 (2,2)	2,00	0,89	4,46	0,081*
Meses con Polifarmacia	<6	8 (4,5)	6 (1,7)	2,59	0,94	7,08	0,054*
	7 a 24	11 (5,1)	1 (1,7)	3,01	0,39	22,90	0,471**
	≥ 25	6 (3,6)	3 (10,3)	0,34	0,09	1,30	0,130**
Otros Medicamentos con Riesgo de Osteoporosis	(n,%)	24 (5,1)	9 (3,0)	1,66	0,78	3,53	0,177
No. DDD Acumulada de Otros Medicamentos con Riesgo de Osteoporosis	0 (n,%)	1 (1,2)	1 (0,7)	1,67	0,10	26,40	1,000**
	1 a 750 (n,%)	22 (5,9)	7 (2,5)	2,29	0,99	5,30	0,0403*
	751 a 1500 (n,%)	1 (1,5)	2 (15,4)	0,09	0,01	0,97	0,065**
	≥ 1501 (n,%)						

* Prueba Chi Cuadrado para proporciones

** Prueba Chi Cuadrado para proporciones con prueba exacta de Fischer

9.2 Estimación de la supervivencia

Para un seguimiento de 5 años (60 meses), se obtuvo el siguiente estimador de Kaplan Meier (KM) de tiempo al evento con 35 eventos (n=10 (no expuestos), n=25 (expuestos)) y una censura del 96.5% (gráfico 7):

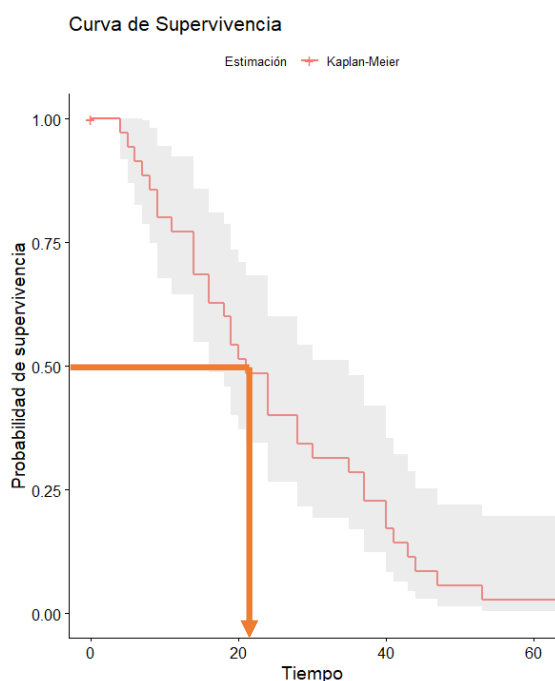


Gráfico 7. Estimador KM

Se encontró que el tiempo mediano de supervivencia fue de aproximadamente 22 meses (IC95% 0.345-0.683); es decir, el 50% de los pacientes tuvo prescripción del medicamento a los 22 meses o menos.

Para la comparación de la supervivencia por variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, se utilizó la prueba de *LogRank* encontrando que ninguna de las

comparaciones mostró diferencias: sexo ($p=0.568$), comorbilidades ($p=0.877$), exposición ($p=0.101$), polifarmacia ($p=0.574$), y otros medicamentos que generan osteoporosis ($p=0.313$).

Del análisis anterior, llama la atención el gráfico de KM para la exposición, dado que a partir del mes 18 de seguimiento, la supervivencia se invirtió, siendo menor en la cohorte de expuestos (gráfico 8).

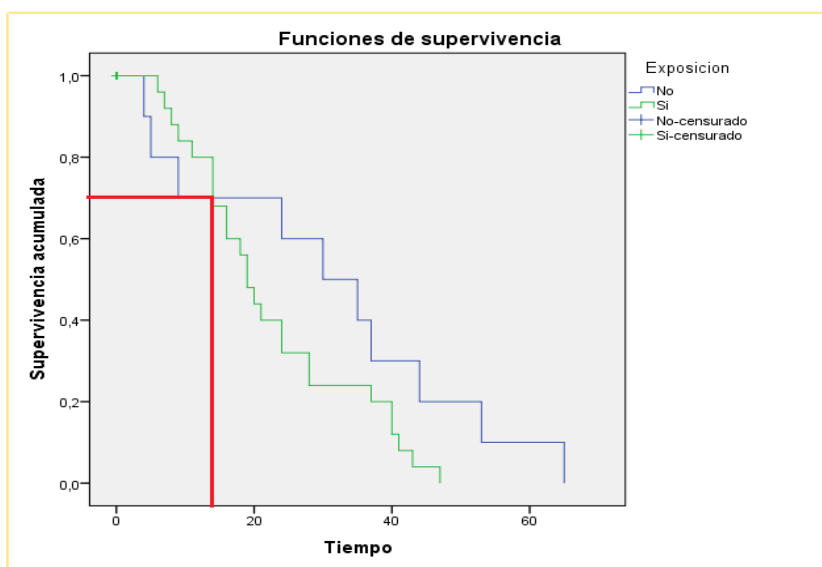


Gráfico 8. KM para la exposición.

Para determinar si las diferencias se presentaron por periodos de tiempo, se llevó a cabo un análisis por tramos, partiendo el tiempo en dos intervalos, antes del mes 20 y posterior a este (gráfico 9). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas posterior a que las curvas se invierten, en la cual la cohorte de expuestos tuvo menor supervivencia que la cohorte de no expuestos:

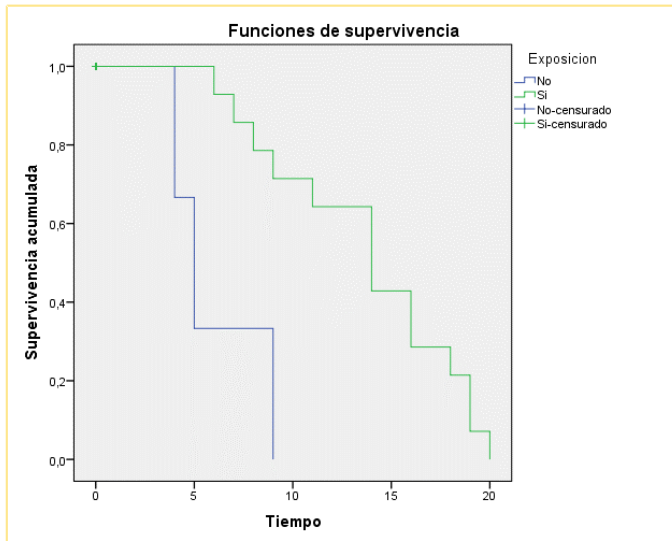


Gráfico 9. KM para la exposición antes de los 20 meses.

Antes de los 20 meses, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$); no obstante, posterior a los 20 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.184$) (gráfico 10):

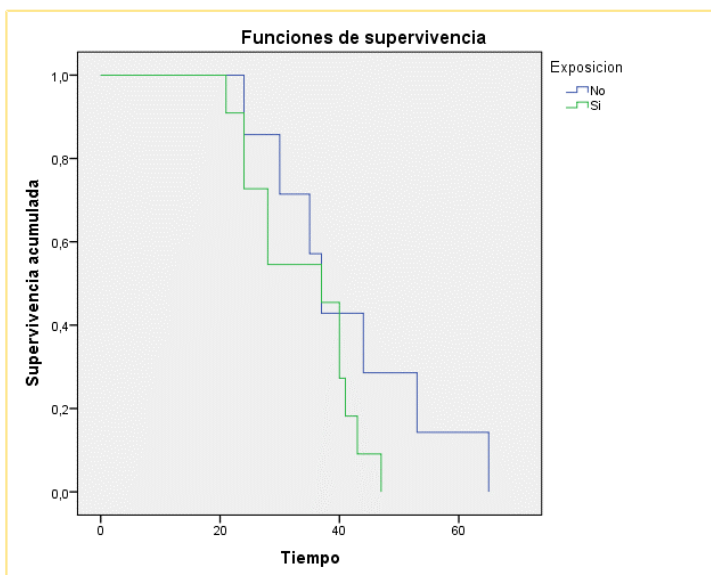


Gráfico 10. KM para la exposición posterior a 20 meses.

Gracias a este comportamiento cambiante, la exposición no se consideró como una variable significativa asociada al desenlace en función del tiempo. Al ajustar un modelo de Cox simple con cada una de las variables independientes continuas, se evidenció el mismo comportamiento no significativo en las mismas (tabla 8).

Tabla 8. Modelo de Cox simple con cada una de las variables independientes continuas

Variable	HR	Valor p	IC 95% para HR	
			Inferior	Superior
Edad	0.978	0.224	0.945	1.013
Meses de exposición a IBP	1.005	0.766	0.972	1.040
DDD total IBP	1.000	0.707	0.999	1.001
Meses de polifarmacia	0.987	0.215	0.966	1.008
DDD total de otros fármacos	0.999	0.205	0.999	1.000

No se ajustó un modelo de regresión de Cox múltiple debido a los resultados obtenidos en el análisis bivariado.

9.3 Asociación entre factores y prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.

En la tabla 9, se incluye la probabilidad de ocurrencia de desenlace para cada una de las variables independientes. Este análisis muestra que las variables que se anticiparon como explicativas desde la plausibilidad biológica (edad, sexo) y como potenciales confusoras (comorbilidades, medicamentos concomitantes) presentaron asociación estadísticamente significativa.

Tabla 9. Probabilidad de ocurrencia de desenlace para cada una de las variables independientes

Variable	OR crudo	Valor p	IC OR (95%)
Sexo	12.71	<0.01	3.03-53.29
Edad	1.04	<0.01	1.02-1.077
64-80 a 45-63	5.31	<0.001	2.12-13.3
≥81 a 45-63	5.45	0.002	1.85-15.99
Comorbilidad	2.60	0.040	1.04-6.04
Número de meses IBP	1.01	0.264	0.98-1.04
7-24 a ≤6	2.05	0.065	0.95-4.41
≥25 a ≤6	1.79	0.333	0.55-5.83
Exposición	2.00	0.066	0.95-4.22
Numero de DDD total de IBP	1.00	0.232	0.99-1.00
751-1500 (moderado uso) a ≤750 (bajo uso)	1.24	0.686	0.42-3.61
≥ 1501 (alto uso) a ≤750 (bajo uso)	1.18	0.873	0.15-9.01
Polifarmacia	1.99	0.258	0.60-6.59
Otros medicamentos que generan osteoporosis	5.10	0.026	1.21-21.43
Meses de polifarmacia*	1.01	0.228	0.99-1.030
7-24 a ≤6	1.68	0.193	0.76-3.69
≥25 a ≤6	1.76	0.194	0.74-4.13
DDD otros fármacos*	0.99	0.686	0.99-1.00
751-1500 (moderado uso) a ≤750 (bajo uso)	0.82	0.756	0.24-2.77
≥ 1501 (alto uso) a ≤750 (bajo uso)	0.5797	0.597	0.07-4.37

* Se estandarizan intervalos al no ser objeto de investigación los meses de exposición y las DDD totales de otros fármacos.

A pesar de que la exposición no presentó asociación estadísticamente significativa con el desenlace ($p=0.066$), se ingresa al modelo multivariado según el criterio estadístico de Hosmer-Lemeshow($p<0.25$). El OR de la variable sexo fue de 12.71 ($p<0.01$), y de la edad de 5.31 a 5.45 según los rangos presentados.

El uso concomitante de medicamentos (polifarmacia) y su uso prolongado (meses totales) no se encontraron como variables estadísticamente significativas ($p=0.258$ y $p=0.228$, respectivamente) en la asociación. Así mismo, si bien el uso concomitante de medicamentos que pueden conllevar a diagnóstico de osteoporosis fue una variable significativa ($p=0.026$), las DDD totales en el periodo, no se presentaron como una variable a considerar en el modelo ($p=0.686$).

La asociación de la exposición con el desenlace, cuando se ajustó por cada una de las variables mostradas en la tabla 10, varió de manera importante y en ningún caso resultó estadísticamente significativa. De esta manera, se consideró como una variable susceptible a la interacción con variables explicativas y potenciales confusoras (comorbilidades, medicamentos concomitantes), sin presentar asociación estadísticamente significativa. La variable *comorbilidad* fue la única variable, que desde el análisis univariado, presento diferencia estadística al ser analizada en conjunto con la exposición(72).

Tabla 10. Asociación de la exposición con el desenlace ajustado por cada variable independiente

Variable	OR ajustado	Valor p	IC OR (95%)
Exposición	1.88	0.099	0.88-3.98
Sexo	12.39	<0.01	2.95-51.98
Exposición	1.39	0.402	0.64-3.03
Edad	1.04	0.02	1.01-1.075
Exposición	1.89	0.096	0.89-4.00
Comorbilidad	2.35	0.068	0.93-5.90
Exposición	1.699	0.167	0.80-3.60
Otros medicamentos que generan osteoporosis	4.50	0.041	1.063-19.13

Para comparar los grupos según las variables cuantitativas, se evaluó la distribución normal de estas y se encontró que no se distribuían normal; con lo cual, se lleva a cabo una comparación de las medianas a través de la prueba U de Mann-Whitney, encontrando diferencias significativas en la edad ($p<0.01$), número de meses de IBP ($p=0.047$) y número de DDD total de IBP ($p=0.028$). No se encontraron diferencias significativas en meses de polifarmacia y DDD de otros fármacos ($p>0.05$) (73).

En la tabla 11, se incluyen los resultados para la asociación con las variables categóricas:

Tabla 11. Resultados para la asociación con las variables categóricas.

Variable	X2	OR (crudo)	Valor p*	OR IC 95%	
				Inferior	Superior
Sexo	19.79	11.84	<0.05	3.56	78.9
Comorbilidad	4.55	2.65	0.033	0.95	6.227768
Exposición	3.50	1.98	0.061	0.96	4.41
Polifarmacia	1.329	1.90	0.249	0.66	8.29
Otros medicamentos	6.11	4.75	0.013	1.42	31.78

Para evaluar la colinealidad entre el número de meses de exposición y DDD totales de IBP, se estimó la correlación de Spearman y se encontró una correlación muy alta de 0.958,

indicando posible problema de colinealidad. Por otra parte, número de meses de IBP presento correlación moderada con polifarmacia (Spearman= 0,629), así como número de DDD totales de IBP y polifarmacia (Spearman= 0.600), lo cual es consecuente con el análisis inicial. Sin embargo, solo las variables número de meses de IBP y número de DDD total de IBP, generan problema de colinealidad y se analizaron antes de ser ingresados al modelo multivariado.

Las variables número de meses de IBP y DDD total de IBP contienen información similar a la de la variable exposición; por lo tanto, se decide no incluir estas dos variables al momento de ajustar el modelo multivariado.

9.4 Asociación ajustada

Las variables que se incluyeron en el modelo multivariado son aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado y aquellas que, no siendo significativas, arrojaron un valor $p \leq 0.25$ (criterio Hosmer-Lemeshow): edad, número de meses totales de exposición a IBP, DDD total IBP, meses de polifarmacia, sexo, comorbilidad, exposición y otros medicamentos que generan osteoporosis.

Dada la colinealidad entre las variables número de meses totales de exposición a IBP y DDD total IBP con la exposición, se decidió excluirlas para ajustar el modelo de regresión logística.

El modelo de regresión logística con las variables anteriores se presenta a continuación (tabla 12). El anexo 2 presenta los diferentes modelos logísticos probados en el análisis de resultados.

Tabla 12. Primer modelo de regresión logística

Variable	OR	IC95% OR	Valor p
Edad	1.056	1.025-1.09	<0.01
Sexo	12.20	2.893-51.46	<0.01
Comorbilidad	3.047	1.135-8.18	0.027
Exposición	1.103	0.483-2.52	0.816
Meses polifarmacia	0.991	0.967-1.02	0.475
Otros medicamentos generan osteoporosis	3.724	0.852-16.28	0.081

Debido a que las variables exposición, meses de polifarmacia y otros medicamentos que generan osteoporosis no fueron estadísticamente significativas, se ajustó un segundo modelo incluyendo: *sexo, comorbilidad y edad* como variables finales predictoras (método intro) (tabla 13):

Tabla 13. Segundo modelo de regresión logística

Variable	OR	IC95% OR	Valor p
Edad	1.06	1.03-1.084	<0.01
Sexo	12.82	3.05-53.94	<0.01
Comorbilidad	3.34	1.27-8.815	0.015

La evaluación del modelo en bondad de ajuste y capacidad discriminativa se realizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC. Se encontró que el modelo ajustó adecuadamente a los datos ($p=0.690$) y el área bajo la curva ROC fue de 0.81, indicando

que el modelo presentó muy buena capacidad de discriminar correctamente a los pacientes (gráfico 11).

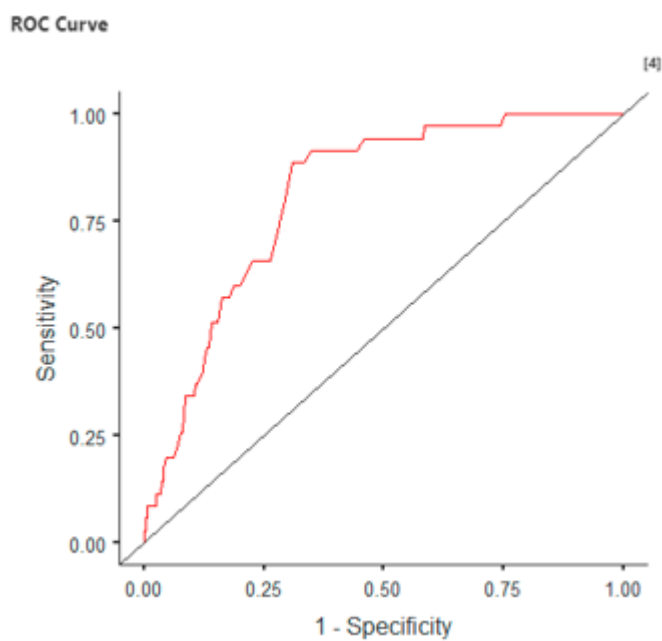


Gráfico 11. Área bajo la curva ROC

En el gráfico 12, se muestra la curva ROC por variable. De esta, se evidenció que el poder predictivo recae sobre las variables sexo y edad:

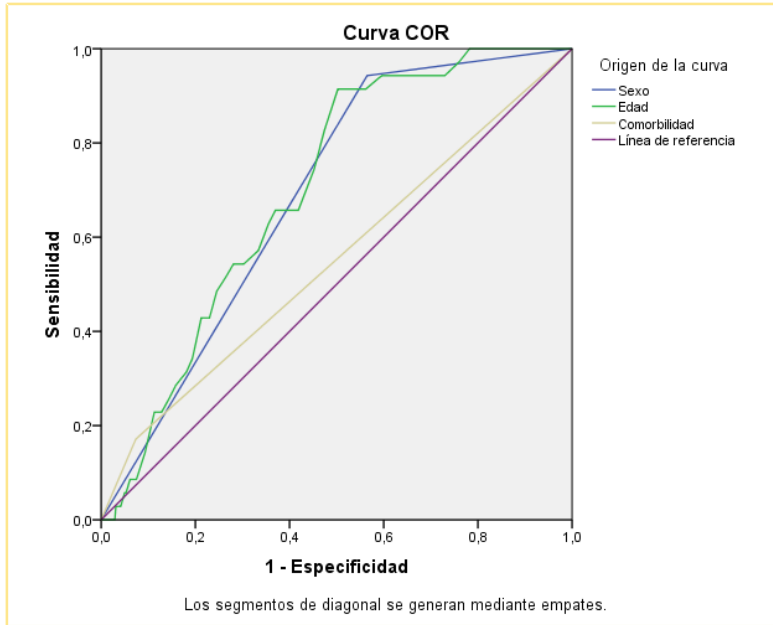


Gráfico 12. Área bajo la curva ROC por variable predictora.

En la tabla 14, se incluye el poder predictivo (área bajo la curva) de cada variable y el valor p , lo cual apoya la conclusión anterior con un área bajo la curva entre el 68 a 70% para las variables sociodemográficas, siendo ambas estadísticamente significativas.

Tabla 14. Poder predictivo, valor p e IC95% para cada variable predictora

Área bajo la curva					
Variable(s) de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Sexo	,689	,035	,000	,620	,758
Edad	,700	,034	,000	,634	,767
Comorbilidad	,549	,053	,325	,445	,652

10. DISCUSIÓN

Esta investigación, permitió caracterizar una muestra de pacientes expuestos a IBP, buscando establecer si existía una asociación entre estos y la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis. Los hallazgos iniciales fueron consistentes con lo encontrado en la literatura, en la cual las mujeres son el grupo que presenta mayor exposición y desenlace; este último explicado desde la fisiopatología por otras variables principalmente las hormonales(74)(75)(76); sin embargo, no es un resultado absoluto como el encontrado en el estudio, en el cual el riesgo de fractura aumenta en los hombres con la exposición de omeprazol y pantoprazol(77).

A pesar de que algunos estudios y revisiones sistemáticas demuestran que hay asociación entre la exposición prolongada a IBP y fracturas osteoporóticas, estos no son contundentes en la explicación farmacodinámica de la reacción. Se ha hipotetizado que los IBP podrían alterar directamente el metabolismo óseo a través de alteraciones en absorción de calcio, disminución en densidad mineral ósea posiblemente explicado en la observación directa en la bomba H^{+} - ATPasa vacuolar (70).

En nuestro estudio se encontró que el tiempo mediano de supervivencia fue de aproximadamente 22 meses (IC95% 0.345-0.683); sin embargo, a partir de este tiempo no se presentaron diferencias entre las cohortes de exposición de manera que se concluyera que la exposición prolongada a IBP condicionaba un desenlace a menor tiempo. Para la farmacovigilancia resulta interesante determinar la magnitud e impacto clínico de la exposición prolongada a IBP dado que genera un punto de corte interesante para definir el

tiempo de tratamiento que asegura una relación beneficio-riesgo adecuada, en este para anticipar la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis. En aquellos pacientes en los que se requiera superar el tiempo mediano encontrado, se debe evaluar o argumentar la necesidad terapéutica para continuar con el uso del medicamento que incrementa el riesgo.

Un estudio que documentó la relación entre la exposición a IBP y la disminución de la incidencia de mortalidad en pacientes con fractura de cadera mostro un OR de 0.66 ($p < 0.0001$). Sin embargo, en estos pacientes se observó que la mortalidad aumentó significativamente después de seis meses de presentada la fractura en los casos con exposición a IBP prescritos de forma previa a la presentación de la fractura(78).

La literatura cuenta con estudios que permiten concluir la asociación entre la exposición a IBP y el incremento de riesgo de ser diagnosticado con osteoporosis o de presentar fractura de origen osteoporótico, con mortalidad a 90 días en pacientes con fractura de cadera(79)(80). Sin embargo, no se ha establecido una asociación concluyente dado el número de ensayos clínicos aleatorios y la presentación de estudios observacionales con poca validez externa (71).

Los hallazgos en la edad fueron similares a los encontrados en la literatura de referencia, en los cuales las edades entre los grupos evaluados fueron estadísticamente diferentes esta información fundamentada en que la población es adulta por tanto será esperado que a medida que transcurre el tiempo vital exista presencia de comorbilidades y por tanto sea frecuente una mayor exposición farmacológica(80)(74)(81). Visto de esta manera un 77.3%

de los pacientes mayores a 81 años pertenecieron a la cohorte de expuestos (13,40,78,79,81–83). Con un OR de 5.45 (IC 95% 1.85-15.99, $p<0.05$) en contraste OR 5.31 (IC 95% 2.12-13.3) en los casos entre los 64-80 años. Al momento de integrar la edad, como variable continua al modelo multivariado el OR, disminuyó a 1.06 (IC 95% 1.03-1.084, $p<0.05$). Manteniéndose estadísticamente significativa pero con baja impacto para el desenlace. No obstante, llama la atención que el mismo fenómeno se encontró en un estudio de población joven en el que en 124.799 casos, la RR ajustada para el riesgo de fractura fue de 1,13 (IC 95% 0,92-1,39) para menores a 18 años, y de 1,39 (IC 95%: 1,26-1,53) ($p<0,001$) para aquellos entre 18 años y 29 años(84).

En cuanto al sexo, en el presente estudio predominaron las mujeres en la cohorte de expuestos (60%), lo cual fue diferente a lo encontrado por Lin et al, quienes en un estudio nacional realizado en Taiwan, documentaron un 62.8% de hombres con uso de IBP(85). Sin embargo, ello fue consistente con lo referido por Ghosh et al, quienes dataron más del 64% de población femenina con uso de IBP (81), por Arjet al (60%)(86), y por Targownik et al (79.4%) (82). Por otra parte, a pesar de que el sexo fue la variable que presentó asociación estadísticamente significativa con el desenlace en el análisis crudo (OR 11.84; IC 95% 3.56-78.9, $p<0.05$), y ajustado (OR 12.82; IC95% 3.05-53.94, $p<0.01$), la brecha del IC95% demuestra que los grupos estuvieron desbalanceados entre la cohorte de exposición y el desenlace, adicional al hecho de que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Respecto de las comorbilidades, en nuestro estudio las de índole endocrinológicas fueron las más frecuentes en los pacientes tratados con IBP (4.1%). Por su parte, las patologías

reumáticas ocuparon el segundo lugar con un 2.7% en la misma cohorte; lo cual fue muy inferior a lo encontrado en un estudio efectuado en mujeres postmenopáusicas en Alemania en el que se registró un 9.1% de artritis reumatoidea(87), y al estudio de Targownik et al, quienes documentaron entre un 5.5% y un 7.3%(74). Sobre las patologías gastrointestinales, el uso de IBP como tratamiento en enfermedad de reflujo gastroesofágico, provocó un mayor riesgo de fractura de cadera según el estudio presentado por Chen et al (76). Sin embargo, en nuestro estudio esta patología presentó una baja prevalencia en los expuestos (1.6%). Estos hallazgos y sus diferencias con los estudios de referencia pueden explicarse por la heterogeneidad de la muestra, la cual fue obtenida de manera aleatoria estratificada

El omeprazol y el esomeprazol fueron los IBP con mayor prescripción en la cohorte de expuestos (97.5%), encontrándose similitud con diversos estudios en los que se identifica al omeprazol como el medicamento más utilizado (78); sin embargo, paradójicamente, es el medicamento que presenta un mayor riesgo de fractura(68). Otro estudio efectuado en mujeres posmenopáusicas sanas, da a conocer la presencia de aumentos significativos en los marcadores de recambio óseo en mujeres tratadas con esomeprazol y lansoprazol versus placebo, pero sin diferencias significativas en las variaciones de la DMO(83).

Debido a que no se encontró literatura en la que se tomara como desenlace la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis y la exposición prolongada a IBP, Se tomaron como referencia aquellos en los que la variable dependiente fuera el diagnóstico de osteoporosis o el riesgo de fractura secundaria para los expuestos a IBP. El presente estudio descartó que la exposición prolongada a cualquier IBP estuviera asociada a la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis desde el análisis crudo (OR =2.00

IC95% 0.95-4.22, $p=0.066$) y ajustando con potenciales variables confusoras (OR= 1.103, IC95% 0.483-2.52, $p=0.816$). Estos resultados fueron consistentes con lo referido por Targownik et al en su estudio en el cual la exposición a IBP no se asoció con osteoporosis en la cadera (OR= 0.84, IC95%, 0.55–1.34) o en la columna lumbar (OR= 0.79, IC95% 0.59–1.06) (77). Kaye & Jick (2008) en su estudio de casos (4414-1098) y controles (razón 1:10=10923 controles) realizado en dos fases en el Reino Unido en pacientes sin factores de riesgo de fractura de cadera, emparejados por edad, sexo, año de nacimiento y periodo de seguimiento, encontraron un RR para fractura de cadera de 0.9 (IC 95% 0.7-1.1) entre pacientes con formulación de IBP versus aquellas sin indicación de IBP; sin embargo, no encontró evidencia de mayor riesgo de acuerdo con una mayor exposición a IBP(44).

Por otra parte, un estudio doble ciego realizado en mujeres posmenopáusicas que abordó la homeostasis ósea, documentó un aumento de los marcadores de recambio óseo en los casos con uso de deslansoprazol y esomeprazol versus placebo (aunque los niveles estuvieron dentro de los parámetros normales); no obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los casos con exposición a IBP y los casos con placebo respecto de la variación en la DMO, la absorción fraccional de calcio y en la concentración sérica y en orina de hormona paratiroidea, y de minerales. Dentro de las 26 semanas de exposición a IBP, no se encontraron efectos significativos en la homeostasis ósea(83). Kumar et al, en pacientes con esófago de Barret (EB), no encontró asociación entre la exposición a IBP, dosis o el tiempo de uso, con el riesgo de fractura osteoporótica (HR=0,87, IC95% 0,12-6,39) presentando los casos una edad media de 61 años y con predominio masculino (76%) (88).

Otro estudio efectuado en los Estados Unidos, (SWAN- Study of Women's Health Across the Nation), estudio de cohorte longitudinal multicéntrico, multiétnico y comunitario de mujeres durante la transición a la menopausia que evaluó la asociación entre los cambios en la DMO al año y el uso de IBP, no encontró diferencias significativas entre la variación de la DMO de columna lumbar, cuello femoral o cadera en el tiempo de estudio(89).

A pesar que en este estudio no se evaluó la asociación por tipo de IBP, Bahtiri et al, demostraron que el esomeprazol provoca disminución en la DMO en fémur y cadera, pero no el omeprazol(87); lo cual es contrario a lo encontrado en el estudio de casos y controles del Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos), en el que no se presentó una relación significativa entre la exposición de IBP en los casos y la disminución de la DMO(82).

Por su parte, Corley et al(91), encontraron asociación entre la exposición a IBP y las fracturas de cadera (OR= 1.3, IC95% 1.21-1.39) con dos o más años de uso; no obstante, esta no fue encontrada en casos sin factores de riesgo de fractura(83). En contraste, un estudio de casos y controles aplicado por Chen et al, en pacientes con ERGE tratados con IBP no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera, pero si entre la ERGE y el uso de IBP y la osteoporosis (76). Otro estudio de casos y controles a partir de una base de datos nacional en Dinamarca, que albergó 38088 pacientes y en el que adicionalmente se indagó el bloqueo del efecto de receptores de histamina H_2 por IBP, no se encontró riesgo significativo sobre fractura de cadera con un HR de 0.81 (IC 95% 0.64-1.01, $p=0.06$) (37). Un estudio analítico similar al anterior (Women's Health Initiative (WHI)), fue efectuado en los Estados Unidos, e incluyó 161806 mujeres entre los 50 y 79 años, encontrando un cociente de riesgo multivariante para el uso de IBP y el riesgo de fractura de

cadera de 1.00 (IC 95% 0.71-1.40), no asociando su uso con estas fracturas, pero si encontrándose asociación con fracturas diafisarias de cubito y radio, muñeca, vertebras y otras fracturas(88). Finalmente, Kim et al, documentaron un riesgo de fracturas osteoporóticas de 1,15 (IC95% 1,11-1,20), con interacción entre el IBP y los Bisfosfonatos ($p<0.01$)(92).

Como se observa, no se cuenta con evidencia suficiente que permita afirmar de forma concreta que se presente asociación entre la exposición prolongada a IBP y la osteoporosis, riesgo de fractura o prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis como desenlace; así como también, que los resultados obtenidos en nuestro estudio son coherentes con lo referido en estudios observacionales y en otro de tipo experimental descrito (13)(40)(80)(74)(82)(83)(93).

Respecto del número de DDD acumuladas fue interesante encontrar desenlace a partir de 30-103 DDD. Dado que es una exposición corta se descartó la asociación y se plantearon como posibles razones que este hallazgo fuera secundario a indicaciones diferentes del tratamiento de osteoporosis o a condiciones no asociadas con la exposición. No obstante, fue una variable que fue descartada por presentar colinealidad con exposición y con el tiempo de exposición. Así mismo, se encontró una amplia variabilidad entre el tiempo de exposición y la DDD por paciente, por lo cual no se demostró un patrón de dosis respuesta ($OR=1.00$, $IC95\% 0.99-1.00$). Un estudio que también abordó la DDD, encontró que se identificó un patrón de efecto dosis-dependiente. En dicho estudio se enfocaron tres eventos: osteoporosis, fractura de cadera y fractura vertebral con tres niveles de DDD: 1-90, 91-365 y >365 DDD. En estos tres escenarios se encontró un HR para una DDD 1-90 de 1.22, para una DDD 91-

365 de 1.27 y para una DDD >365 ($p < 0,001$ respectivamente). También se encontró asociación entre la dosis más alta y mayor riesgo de presentación de estos tres eventos con un HR de 1,79 ($p < 0,001$), 1,41 ($p = 0,039$) y 1,82 ($p < 0,001$), respectivamente (76). Otro estudio efectuado en Australia que también abordó la DDD, encontró un efecto dosis-respuesta con <400 DDD (HR= 1.23) y >400 DDD (HR= 1.39)(94).

La fuerza de asociación entre la exposición y el desenlace disminuyó a medida que las covariables fueron integradas al modelo. Tampoco se encontró asociación entre la exposición a otros medicamentos concomitantes, a medicamentos con potencial efecto a desenlace y las DDD totales de los mismos con la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis por lo que no se consideraron como variables confusoras y no presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Sin importar como se integraran las variables relacionadas con la exposición al modelo, su significancia e importancia predictora no varió por lo cual anticipó que la exposición definida por tiempo o por DDD totales, no fueron explicativas de la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis.

Esta investigación presentó las siguientes limitaciones. Respecto a dispensación y administración de medicamentos, no se contó con información que evidenciara si la totalidad de medicación dispensada por fórmula médica fue tomada (administrada) en su totalidad por parte de cada paciente incluido dentro de la población de la presente investigación. Para efectos del análisis de la información se consideró como administrada la totalidad de la medicación incluida dentro de la base de datos para cada paciente, siendo una limitación de información dado el diseño metodológico retrospectivo propuesto. Respecto a la información diagnóstica, la osteoporosis no se comprobó por criterios clínicos (densitometría ósea), sino

por la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis. Se asume que los pacientes formulados con bisfosfonatos, teriparatida y denosumab fueron diagnosticados con osteoporosis. Finalmente en términos de la exposición y por criterio de inclusión al estudio, no fue posible realizar un análisis comparativo entre pacientes que no recibieron dosis de IBP frente a las que sí, sin importar el tiempo o las DDD de exposición. Así mismo, no se contó con diferenciación de medicamentos concomitantes de manera que se realizaran análisis independientes.

11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En los pacientes que se exponen por un tiempo superior a 6 meses a algún IBP, la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis no es mayor en comparación con los pacientes que no se exponen.
- La exposición prolongada a algún IBP no está asociada con la prescripción de medicamentos para el abordaje de la osteoporosis. Así mismo, no se encontró efecto dosis respuesta entre DDD y desenlace.
- El riesgo de ser prescrito con algún medicamento para el abordaje de la osteoporosis está asociado con la edad, el sexo y comorbilidades de predominio reumatológico y endocrino. El riesgo es mayor en las mujeres y es directamente proporcional a la edad.
- La literatura es disímil en cuanto a la exposición prolongada a IBP como predictor de osteoporosis. Sin embargo, se ha presentado relación entre estos y asociación estadística significativa.
- Hasta la fecha, no se han encontrado estudios adicionales que aborden la relación entre la exposición prolongada a IBP y la prescripción de bisfosfonatos, denosumab o teriparatida.
- Se recomienda aplicar la metodología seguida en esta investigación a otros grupos poblacionales colombianos, considerando otro tipo de variables como las económicas y contando con un mayor tiempo de exposición y seguimiento.
- Respecto a la construcción y uso de bases de datos secundarias y teniendo en cuenta la importancia del registro del dato, se recomienda el entrenamiento y seguimiento del personal encargado de registrar.

- La formulación, dispensación y administración de IBP debe estar sujeta a guías de práctica clínicas locales y mundiales, de manera tal que se asegure el bienestar de las personas y se eviten sobreexposiciones innecesarias que por defecto implican costos adicionales para el sistema de salud.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud *por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*, la presente investigación es clasificada como investigación sin riesgo dado que es un estudio retrospectivo (cohorte histórica) que no propone realizar ninguna intervención clínica o farmacológica, así como la no modificación de variables bio, psico, y social de los individuos. El objetivo principal dirigido al establecimiento de la asociación de riesgo entre el fármaco específico (IBP) y el evento (medicamento para tratamiento de osteoporosis) se soporta a partir de la revisión de una fuente de información secundaria. Por otra parte, los identificadores (nombre, cédula de ciudadanía) de los pacientes incluidos en la base de datos como población objeto, fueron sesgados al momento de realizar la solicitud inicial de la misma. Dado que el análisis de la información se realizó en base a un registro anónimo médico-administrativo del gestor farmacéutico, la utilización de un consentimiento informado escrito no fue aplicable según el parágrafo 1 del artículo 16 de la misma resolución: “En el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo”.

La investigación se estructuro en base a los siguientes principios éticos en investigación (54):

- **Respeto por las personas:** información anónima y confidencial con fines investigativos y propositivos a futuros estudios.
- **Justicia:** los resultados del estudio buscan ser fuente de información en dos vías. La primera, dirigida a soportar la creación de políticas de control de dispensación de medicamentos de venta libre en base a medicina basada en la evidencia. La segunda, como fuente de información para la comunidad médica, de manera que la formulación de medicamentos tipo IBP se realice anticipando los riesgos de la sobre-medicación y la superación de dosis acumuladas seguras de los fármacos, y su potencial riesgo a predisponer o empeorar patologías renales.
- **Beneficencia:** los resultados de la presente investigación fueron notificados al gestor farmacéutico de manera que sean insumo de creación y seguimiento de actividades de control de formulación médica y dispensación farmacológica a realizar dentro de las IPS en las cuales tiene convenio.
- **No maleficencia:** no existe riesgo de generar daños en las personas al ser un estudio observacional

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez MA, Olivares R, Cardona H. Tratamiento empírico de la enfermedad ácido-péptica. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19(1):26–36.
2. Nash DB. The use of medicines in the United States: A detailed review. *Am Heal Drug Benefits*. 2012;5(7):2012.
3. Bruzzi P. Non-drug industry funded research. *Bmj*. 2008;336(7634):1–2.
4. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37(7):1237–41.
5. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11).
6. Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):4899–910.
7. Kwok CS, Yeong JKY, Loke YK. Meta-analysis: Risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone [Internet]*. 2011;48(4):768–76. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.015>
8. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–6.
9. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):419–28.
10. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer S V., Marcus J, et al.

Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. PLoS One. 2015;10(6):1–16.

11. El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, Naboush A, Glass D, Azzi G, et al. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias. *Int J Gen Med*. 2013;6:515–8.
12. Daniel E Shumer, Natalie J Nokoff NPS. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139–48.
13. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: A nested case-control study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013;14(1):1. Disponible en : *BMC Nephrology*
14. Dirección PJ, Farmacia G De, Ministerio S, Sanidad D, Social P. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). 2009;2:49–54.
15. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis en Colombia. *Int Osteoporos Found* [Internet]. 2012;3. Disponible en : [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional Audits/2012](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012%20Latin_America_Audit-Colombia-ES_0_0.pdf)
16. *Latin_America_Audit-Colombia-ES_0_0.pdf* the Latin America. 2012;
17. Erratum: Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper (*Osteoporos Int*, (2012) 23, 11, (2567-2576), 10.1007/s00198-011-1870-0). *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2577.
18. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: The good, the bad, and the unwanted. *South Med J*. 2012;105(11):613–8.
19. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(1):80-87.e1. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.058>
20. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD; CaMos Research Group.

The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2013 Apr;24(4):1161-8. doi: 10.1007/s00198-012-2112-9.

21. Ngamruengphong, S., Leontiadis, G. I., Radhi, S., Dentino, A., & Nugent, K. (2011). Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(7), 1209–1218. doi:10.1038/ajg.2011.11
22. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: A meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* 2011;9(3):257–67.
23. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. *Am J Med [Internet].* 2009;122(10):896–903. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.014>
24. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):784–90.
25. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):39–46.
26. Ho PM, Maddox TM, Wang L. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;301(9):937–44.
27. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R. Annals of Internal Medicine Proton-Pump Inhibitors Are Associated With Increased Cardiovascular Risk Independent of Clopidogrel Use. *Ann Intern Med.* 2010;
28. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot JS. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(2):175–89.
29. Riera-Espinoza G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. *Salud Publica*

Mex. 2009;51(SUPPL.1).

30. Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int*. 2004;15(8):625–32.
31. Taylor Jiménez B, Piñera Andux I, Rodríguez González J, Rodríguez Soria N, López García Y. Factores de riesgo de osteoporosis en el adulto mayor. *Rev Cuba Reumatol RCuR*. 2009;11(13):35–43.
32. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ [Internet]*. 2019;22(7):638–44. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2019.1590843>
33. Cardona-Ospina J, Medina-Morales DA, Rodríguez-Morales A, Machado-Alba J. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;31(4):403.
34. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, Cohen H, Delaney BC, Howden CW, et al. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus. *Drugs*. 2017;77(5):547–61.
35. G J, G ÉA, T A, M JF, P C, J MJ. Costos de las Fracturas en mujeres con Osteoporosis en Colombia. *Acta Médica Colomb*. 2014;
36. Salazar Madrigal K. Osteoporosis: un problema mayor de salud pública. *Rev costarric salud pública*. 2008;17(32):75–9.
37. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated with Changes in Bone Strength and Structure. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2017;112(1):95–101. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.481>
38. Quintana Duque MA, Otero Regino W, Melgar Burbano C. Inhibidores de bomba de protones y riesgo de osteoporosis. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2009;24(2):169–79.
39. Wertheimer A, Santella T. Problemas en el uso de Dosis Diaria Definida (DDD) como base

estadística para fijar precios de medicamentos y reembolsos. Fed Int la Ind del Medicam [Internet]. 2007;(Ddd):3–20. Disponible en : https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_DDD_2007_SP.pdf

40. Abrahamsen B, Eiken P ER. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):998–1004.
41. Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):420–5.
42. Ghebremariam YT, Lependu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: Elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013;128(8):845–53.
43. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Cmaj*. 2008;179(4):319–26.
44. Kaye JA JH. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008;28(8):951–9.
45. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST study results. *Cancer*. 2008;112(5):1001–10.
46. Luz M, José M. Gastritis . Ulcus gástrico y duodenal. :111–8.
47. Agirrezabala JR, Alfonso I, Armendáriz M, Elola M, Jaio N. Inhibidores de la bomba de protones: Recomendaciones de uso. INFAC. Serv Cent Publicaciones del Gob Vasco Dep Salud. 2014;44:2431–40.
48. Clave M. c r i t e r i o s Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones. 2014;1–21.
49. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):998–1004.

50. Ferrer I, Pérez JM, Herrerías JM. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Úlcera Péptica [Internet]. Maria Josè Faus. 2016. 56 p. Disponible en :
https://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf
51. Baranauskaite A, Savickiene A. Osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment. Vol. 38, Medicina (Kaunas, Lithuania). 2002.
52. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. PROYECCIONES DE POBLACIÓN 2005-2020. Colombia. Tablas abreviadas de mortalidad nacionales y departamentales 1985-2020. Proyecciones de población 2005-2020 [Internet]. 2007;4–22. Disponible en :
https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/8Tablasvida1985_2020.pdf%0Ahttp://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/8Tablasvida1985_2020.pdf
53. Hochberg MC. Changes in Bone Density and Turnover Explain the Reductions in Incidence of Nonvertebral Fractures that Occur during Treatment with Antiresorptive Agents. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1586–92.
54. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int. 2016;27(1):339–47.
55. Ji X, Wang Y, Ma Y, Hu Z, Man S, Zhang Y, et al. Improvement of disease management and cost effectiveness in Chinese patients with ankylosing spondylitis using a smart-phone management system: A prospective cohort study. Biomed Res Int. 2019;2019.
56. Jódar Gimeno E. Osteoporosis secundarias. Med. 2014;11(60):3535–44.
57. Medina Orjuela A, Rosero Olarte Ó, Nel P, Plata R, Sánchez Escobar F, Chalem Choueka M, et al. Consenso Colombiano De Osteoporosis. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(3):184–210.
58. Gómez-garcía F. Eficacia del tratamiento farmacológico de la osteoporosis en la prevención de fracturas. 2001;15(2):70–85.

59. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, et al. Cyclical Etidronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Am J Med* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2018 Nov 22];103(6):468–76. Disponible en : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934397002787>
60. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428.
61. National Institute for Health and Care. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) | Guidance and guidelines | NICE. 2011;2008(January 2010). Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta160>
62. Álvarez Álvarez R, Mendoza Garcés F, Torre Mollinedo F, Callejo Orcasitas A, Arizaga Maguregui A. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis. Manejo desde una unidad del dolor (1.a parte). *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2014;21(6):328–37.
63. Pinto J. Consenso Osteoporosis Sociedad Gallega de Reumatología. 2014;75(1):S1–3.
64. Gac E H. Polifarmacia y morbilidad. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(1):31–5.
65. Verdejo-Bravo C, Calleja-Panero JL, Guillén-Llera F, Ribera-Casado JM. Estudio epidemiológico sobre la enfermedad ácido-péptica en pacientes ancianos ambulatorios. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2006;41(1):21–8. Disponible en : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X06729195>
66. Pértegas Diaz S, Pita Fernandez S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria*. 2002;9:30–3.
67. S.Clemente:A.Belén;M.Estrada CB. Guía de práctica Clínica. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. 2014;111. Disponible en : www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcas_completa.pdf

68. Haimanot S, Hayes P, Schuster B. PPI Deprescribing. RxFiles [Internet]. 2017;2015(April 2015). Disponible en : <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/PPI-Deprescribing-Newsletter.pdf>
69. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2013;27(3):443–54. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.001>
70. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci. 2011;56(4):931–50.
71. Bustamante Robles KY, Ticse Aguirre R, Cánepa Rondo IF, Costta Herrera CG, Vasquez Kunze S, Soto Arquíñigo L, et al. 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. Rev Gastroenterol del Perú. 2012;32(1):44–9.
72. Greenland S, Mickey RM. Re: “The impact of confounder selection criteria on effect estimation.” Am J Epidemiol. 1989;130(5):1066.
73. Pedrosa I, Juarros-Basterretxea J, Robles-Fernández A, Basteiro J, García-Cueto E. Pruebas de bondad de ajuste en distribuciones simétricas, ¿qué estadístico utilizar? Univ Psychol. 2014;14(1):245–54.
74. Jo Y, Park E, Ahn SB, Jo YK, Son B, Kim SH, Park YS KH. A Proton Pump Inhibitor’s Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study. Gut Liver. 2015;9(5):607–14.
75. Adams AL, Black MH, Zhang JL, Shi JM JS. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. Ann Epidemiol. 2014;24(4):286–90.
76. Chen CH, Lin CL KC. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. Osteoporos Int. 2016;27(6):2117–26.
77. Targownik LE, Lix LM, Leung S LW. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology. 2010;138(3):896–

904.

78. Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K ZE. Use of proton pump inhibitors and mortality after hip fracture in a nationwide study. *Osteoporos*. 2017;28(5):1587–95.
79. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS NA. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1999–2014.
80. Maes ML, Fixen DR LS. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(9):273–97.
81. Ghosh G, Schnoll-Sussman F, Mathews S KP. Reported proton pump inhibitor side effects: what are physician and patient perspectives and behaviour patterns? *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):121–8.
82. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, Josse RG, Kaiser SM, Kovacs CS, Prior JC ZWCRG. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1361–9.
83. Hansen KE, Nieves JW, Nudurupati S, Metz DC PM. Dexlansoprazole and Esomeprazole Do Not Affect Bone Homeostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Gastroenterology*. 2016;156(4):926–34.
84. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA YY. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2501–7.
85. Lin SM, Yang SH, Liang CC HH. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2018;29(1):153–62.
86. Arj A, Razavi Zade M, Yavari M, Akbari H, Zamani B A. Proton pump inhibitors use and

- change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):864–8.
87. Jacob L, Hadji P KK. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. *Climacteric*. 2016;19(5):478–81.
 88. Kumar S, Drake MT, Schleck CD, Johnson ML, Alexander JA, Katzka DA IP. Incidence and predictors of osteoporotic fractures in patients with Barrett’s oesophagus: a population-based nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11–12):1094–102.
 89. Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K, Lian YJ, Liu CC, Wohlfart A, Greendale GA FJ. Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors or H2 receptor antagonists: a SWAN cohort study. *J Bone Min Res*. 2015;30(2):232–9.
 90. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, Qorraj-Bytyqi H, Rexhepi S, Hoti K, Thaçi K, Thaçi S KÇ. Esomeprazole use is independently associated with significant reduction of BMD: 1-year prospective comparative safety study of four proton pump inhibitors. *J Bone Min Metab*. 2016;34(5):571–9.
 91. Corley DA, Kubo A, Zhao W QC. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010;138(1):93–101.
 92. Kim JJ, Jang EJ, Park J SH. Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based case-control study. *PLoS One*. 2020;15(7):023516.
 93. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9.
 94. van der Hoorn MMC, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ PG. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone*. 2015;81:675–82.

13. ANEXO 1: DIAGNÓSTICOS EN LA BASE DE DATOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES (CIE-10)

Tabla 15. Factores de riesgo para osteoporosis

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS					
Factores constitucionales		Déficit de hormonas sexuales	Patologías que afectan metabolismo óseo	Enfermedad renal	
Edad		Menarquia tardía	Diabetes mellitus tipo 1	Insuficiencia renal crónica	
Sexo	Mujer	Amenorrea prolongada	Hipertiroidismo	Glomerulopatías	
Historia personal de fractura por fragilidad después de 45 años		Nuliparidad de causa hormonal	Hipogonadismo primario y secundario	Trasplantes renales	
Raza caucásica y/o asiática		No lactar o lactar más de 6 meses	Hiperparatiroidismo	Enfermedades hematológicas	
Antecedente familiar de osteoporosis o fractura de cadera		Menopausia precoz <45 años. Más riesgo si es quirúrgica	Síndrome de Cushing	Leucemia	Linfoma
		Hipogonadismo en el varón	Enfermedad de Addison	Mieloma múltiple	
Estilos de vida y nutrición		Tratamiento farmacológico crónico	Acromegalia	Anemia perniciosa	
Baja ingesta de calcio en la dieta		Glucocorticoides (mayor de 7,5 mg día o mayor 6 meses)	Prolactinoma	Talasemia	
Déficit de vitamina d		Anticonvulsivantes	Alteraciones de absorción intestinal y hepatopatías crónicas		
IMC de 19kg/m2		Tiroxina sobre dosificada	Síndromes de malformación	Intolerancia lactosa	Enfermedad celiaca
Tóxicos	Tabaquismo : un paquete de cigarrillos día	Litio	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa	
Ingesta excesiva de alcohol		Heparina	Cirrosis biliar primaria	Enfermedades inflamatorias crónicas	
Sedentarismo o inmovilización prolongada		Antiandrógenos	Porfiria congénita	Amiloidosis	Colagenosis
Nutrición no equilibrada:exceso de proteínas , dieta vegetariana, exceso de café		Quimioterápicos	Nutrición parenteral	Artritis reumatoide	Sarcoidosis
			Gastrectomía	Espondilitis anquilosante	Post-transplantados
				EPOC	Anorexia nerviosa
					Esclerosis múltiple

Tabla 16. Diagnósticos Cie10

PATOLOGÍAS ENDOCRINAS		OTROS DIAGNÓSTICOS	TRASTORNOS GENÉTICOS
Desde Y42 hasta Y429	Desde E22 hasta E229	Desde Z94 hasta Z922	Desde Q78 hasta Q878
Desde R63 hasta R638	Desde E23 hasta E237	Desde D68 hasta D689	Desde E80 hasta E807
Desde F50 hasta F509	Desde N95 hasta N959	Desde G56 hasta G638	
Desde N91hasta N915	Desde Q96 hasta Q969	Desde T86 hasta T869	
Desde E22 hasta E229	Desde E24 hasta E249	Desde Y83 hasta Y839	
Desde E23 hasta E237	Desde E20 hasta E209	Desde T51 hasta T519	
Desde E26 hasta E269	Desde C75 hasta C759	Desde Y90 hasta Y910	
Desde Y54 hasta Y549	Desde D44 hasta C449	Desde E85 hasta E849	
Desde H06 hasta H060	Desde E05 hasta E079	Desde G35 hasta G400	
Desde E58 hasta E839	Desde Y44 hasta Y449		
Desde D51 hasta Y519			
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS		ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES	
Desde M82 hasta M829	Desde Q82 hasta Q829	Desde K90 hasta Y909	Desde E74 hasta E839
Desde C90 hasta C900	Desde D45 hasta D519	Desde Z93 hasta Z439	Desde K52 hasta K871

14. ANEXO 2: MODELOS LOGÍSTICOS

Modelo 1: incluyó exposición, meses totales de exposición a IBP y DDD totales de IBP.

Tabla 17. Anexo 2. Modelo logístico 1

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-10.33167	1.4474	-7.138	< .001	3.26e-5	1.91e-6	5.56e-4
Edad	0.05540	0.0154	3.608	< .001	1.057	1.026	1.09
Sexo:							
1 - 0	2.53314	0.7355	3.444	< .001	12.593	2.979	53.24
Comorbilidad:							
1 - 0	1.09828	0.5060	2.171	0.030	2.999	1.112	8.08
NoMesesIBP	-0.04636	0.0443	-1.048	0.295	0.955	0.875	1.04
Exposicion:							
1 - 0	0.25153	0.4938	0.509	0.611	1.286	0.489	3.39
No.DDDTotalIBP	8.93e-4	9.84e-4	0.907	0.364	1.001	0.999	1.00
MesesPolifarmacia	-0.00397	0.0139	-0.285	0.776	0.996	0.969	1.02
OtrosMxgeneranOsteo:							
1 - 0	1.30723	0.7521	1.738	0.082	3.696	0.846	16.14

Note. Estimates represent the log odds of "Desenlace = 1" vs. "Desenlace = 0"

Se realizó prueba de colinealidad con comprobación que las tres variables presentaban una potencial asociación lineal.

Tabla 18. Anexo 2 Prueba colinealidad modelo logístico 1

Collinearity Statistics		
	VIF	Tolerance
Edad	1.28	0.781
Sexo	1.00	0.995
Comorbilidad	1.10	0.909
Exposicion	1.61	0.621
No.DDDTotalIBP	4.91	0.204
MesesPolifarmacia	1.55	0.645
OtrosMxgeneranOsteo	1.03	0.967
NoMesesIBP	6.18	0.162

Modelo 2: incluyó exposición y DDD total IBP.

Tabla 19. Anexo 2. Modelo logístico 2

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-10.26842	1.4462	-7.1004	< .001	3.47e-5	2.04e-6	5.91e-4
Edad	0.05467	0.0154	3.5499	< .001	1.056	1.025	1.09
Sexo:							
1 - 0	2.50142	0.7344	3.4062	< .001	12.200	2.892	51.46
Comorbilidad:							
1 - 0	1.11410	0.5039	2.2108	0.027	3.047	1.135	8.18
Exposición:							
1 - 0	0.10396	0.4744	0.2191	0.827	1.110	0.438	2.81
No.DDDTotalIBP	-1.67e-5	5.89e-4	-0.0284	0.977	1.000	0.999	1.00
MesesPolifarmacia	-0.00891	0.0137	-0.6498	0.516	0.991	0.965	1.02
OtrosMxgeneranOsteo:							
1 - 0	1.31432	0.7528	1.7459	0.081	3.722	0.851	16.28

Note. Estimates represent the log odds of "Desenlace = 1" vs. "Desenlace = 0"

Retirando la variable *meses totales de exposición*, no se encontró colinealidad con la exposición:

Tabla 20. Anexo 2 Prueba colinealidad modelo logístico2

Collinearity Statistics		
	VIF	Tolerance
Edad	1.28	0.781
Sexo	1.00	0.998
Comorbilidad	1.09	0.921
Exposición	1.49	0.672
No.DDDTotalIBP	1.67	0.598
MesesPolifarmacia	1.49	0.672
OtrosMxgeneranOsteo	1.04	0.964

Modelo 3: modelos independientes.

Tabla 21. Anexo 2. Modelo logístico 3

Modelo	Variable	Valor p
Exposición	Edad	<0.01
	Sexo	<0.01
	Comorbilidad	0.027
	Exposición	0.816
	Meses polifarmacia	0.475
	Otros medicamentos generan osteoporosis	0.081
Meses totales de exposición	Edad	<0.01
	Sexo	<0.01
	Comorbilidad	0.022
	Meses totales de exposición	0.704
	Meses polifarmacia	0.691
	Otros medicamentos generan osteoporosis	0.076
DDD totales IBP	Edad	<0.01
	Sexo	<0.01
	Comorbilidad	0.024
	DDD totales IBP	0.933
	Meses polifarmacia	0.517
	Otros medicamentos generan osteoporosis	0.077*

* Se incluye a modelo por criterios de HL

Modelo 4

Tabla 22. Anexo 2. Modelo logístico 4

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-10.0657	1.4078	-7.15	< .001	4.25e-5	2.69e-6	6.71e-4
Edad	0.0514	0.0140	3.66	< .001	1.05	1.024	1.08
Sexo:							
1 - 0	2.5190	0.7338	3.43	< .001	12.42	2.947	52.32
Comorbilidad:							
1 - 0	1.1289	0.4972	2.27	0.023	3.09	1.167	8.19
OtrosMxgeneranOsteo:							
1 - 0	1.2422	0.7407	1.68	0.094	3.46	0.811	14.79

Note. Estimates represent the log odds of "Desenlace = 1" vs. "Desenlace = 0"

Modelo 5

Tabla 23. Anexo 2. Modelo logístico 5

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-9.1847	1.2492	-7.35	< .001	1.03e-4	8.87e-6	0.00119
Edad	0.0539	0.0139	3.89	< .001	1.06	1.03	1.08452
Sexo:							
1 – 0	2.5511	0.7331	3.48	< .001	12.82	3.05	53.94655
Comorbilidad:							
1 – 0	1.2066	0.4949	2.44	0.015	3.34	1.27	8.81559