



LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

Carlen Reyes Reyes

**LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA
BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO
SECUNDARIOS EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN
ESPAÑOLA.**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Dr. Francesc Vidal i Marsal y el Dr. Francesc Formiga Pérez

Departamento de Medicina y Cirugía



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2014

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015



C/ Sant Llorenç, 21 - 43201 Reus (Tarragona)
Telèfon: +34 977 759345
Fax +34 977 759322

Dr. Francesc Vidal i Marsal, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Joan XXIII de Tarragona y Catedrático de Medicina de la Universidad Rovira i Virgili, y Dr. Francesc Formiga Pérez, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Geriátria del Hospital de Bellvitge (IDIBELL).

CERTIFICAN QUE:

La Tesis Doctoral titulada “Las comorbilidades y el consumo de inhibidores de la bomba de protones como factores de riesgo secundarios en la fractura de cadera en una población española” presentada por Carlen Reyes Reyes, ha sido realizada bajo nuestra dirección y cumple los requisitos necesarios para optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmamos el presente documento.

Tarragona, a 16 de Junio, del 2014

Dr. Francesc Vidal i Marsal

Dr. Francesc Formiga Pérez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

A mi Madre, a Emilio y a Sandra por darme todo su cariño y apoyo.

A Pedro por estar a mi lado durante todos estos años de duro trabajo.

“Where there is a will, there is a way”

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

AGRADECIMIENTOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

Esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y el apoyo de todo el equipo EAP Sardenya, especialmente gracias al Dr. Jaume Sellarés por siempre estar dispuesto a escuchar nuevas propuestas y fomentar la investigación en primaria.

Gracias a todos los co-autores y colaboradores de los dos artículos, tanto en España como en Inglaterra, por su dedicación y su esfuerzo.

Gracias a la Dra. Rosa Montserrat Nadal, mi tutora durante la residencia y mi inspiración, gracias por demostrarme que es posible investigar sin dejar de lado la consulta médica diaria.

Gracias al Dr. Daniel Prieto-Alambra por darme la oportunidad de vivir una experiencia enriquecedora en el centro de investigación Botnar y por su altruismo a la hora de abrirme las puertas necesarias en este mundo de la investigación.

Gracias a mis dos directores de tesis, el Dr. Francesc Vidal y el Dr. Francesc Formiga por confiar en mi, y darme su dedicación desinteresada y constante especialmente en momentos difíciles. Sin su apoyo no hubiese sido posible hacer la Tesis.

Y por último, gracias al Dr., Josep Manuel DaPena, por fomentar el pensamiento crítico y por empujarme a iniciar los estudios en osteoporosis.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

ÍNDICES Y ABREVIATURAS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1- Resumen de la tesis	19
2- Introducción	25
2.1- Epidemiología de la fractura de cadera por fragilidad	
2.2- Comorbilidades asociadas a la fractura de cadera	
2.3- Fármacos asociados a la fractura de cadera	
3- Hipótesis y objetivos	35
3.1- Estudio 1: “Asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la fractura de cadera en un área del mediterráneo”	
3.2- Estudio 2: “El impacto de las comorbilidades (incluidas en el índice de Charlson) sobre el riesgo de fractura de cadera en el hombre: un estudio de cohorte poblacional”	
4- Metodología	37
4.1- Estudio 1	
4.2- Estudio 2	
5- Resultados	43
5.1- Estudio 1	
5.2- Estudio 2	
6- Discusión	59
6.1- Resultados principales	
6.2- Fármacos asociados con un incremento de riesgo de fractura por fragilidad	
6.3- Comorbilidades asociadas con un incremento de riesgo de fractura por fragilidad	
6.4- Fortalezas y limitaciones	

7- Conclusiones	67
8- Artículos publicados	71
8.1- Artículo 1: Asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la fractura de cadera en un área del mediterráneo	
8.2- Artículo 2: El impacto de las comorbilidades (incluidas en el índice de Charlson) sobre el riesgo de fractura de cadera en el hombre: un estudio de cohorte poblacional	
9- Bibliografía	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura nº 1	28
Fracturas de cadera en hombres en los diferentes países categorizado por riesgo (incidencias anuales).	
Figura nº 2	29
Fracturas de cadera en mujeres en los diferentes países categorizado por riesgo (incidencias anuales).	
Figura nº 3	49
Análisis secundario del consumo de calcio y vitamina D estratificado por sexo.	
Figura nº 4	49
Análisis secundario del consumo de calcio y vitamina D estratificado por edad.	
Figura nº 5	53
Incidencia de fractura de cadera.	
Figura nº 6	55
Incidencia acumulada de fractura de cadera en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin complicaciones.	
Figura nº 7	55
Incidencia acumulada de fractura de cadera en pacientes con demencia e infección por VIH.	
Figura nº 8	56
Incidencia acumulada de fractura de cadera en sujetos con EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática leve.	

INDICE DE TABLAS

Tabla nº 1	46
Características basales de los casos y controles (5 años previos a la fractura de cadera índice).	
Tabla nº 2	48
Características del consumo de los inhibidores de la bomba de protones.	
Tabla nº 3	50
Asociación ajustada de la incidencia de fractura de cadera con comorbilidades y prescripciones.	
Tabla nº 4	52
Características basales población estudio.	
Tabla nº 5	54
Asociación entre las diferentes comorbilidades y la fractura de cadera.	
Tabla nº 6	57
Efecto de las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson sobre la fractura de cadera comparado con los hombres sin comorbilidad (Charlson igual a 0).	

ABREVIATURAS

EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
IBP:	Inhibidores de la Bomba de Protones
IMC:	Índice de Masa Corporal
DMO:	Densidad Mineral ósea
CMBD-AH:	Conjunto Mínimo de Base de Datos- Alta Hospitalaria
SIDIAP ^Q :	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

1-RESUMEN DE LA TESIS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

La fractura de cadera y sus consecuencias influyen tanto en aspectos médicos como socioeconómicos del individuo y de la población. Ciertas comorbilidades confieren un incremento de riesgo, como son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ciertos tipos de demencia o la infección por VIH. Dado que existe una mayor prevalencia de fracturas de cadera en mujeres, con respecto a los hombres, la gran mayoría de estudios se han llevado a cabo en una población femenina, por lo que los hombres han sido tradicionalmente infra-diagnosticados. Entre los últimos fármacos estudiados como posibles factores de riesgo se encuentran los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los estudios realizados para determinar si existe una asociación entre los IBP y la fractura de cadera han dado resultados dispares, llegándose a poner en duda esta relación causal. La mayoría de estudios se han llevado a cabo en países nórdicos y anglosajones, por lo que es difícil la extrapolación y generalización de los resultados a nuestra población.

Objetivos:

El objetivo de esta tesis es determinar si existe una asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la fractura de cadera en una población española e identificar la posible asociación entre las comorbilidades incluidas en el Índice de Charlson y la fractura de cadera en los hombres en España.

Metodología:

Esta tesis se ha llevado a cabo a través de la realización de dos estudios observacionales retrospectivos cuyas metodologías son las siguientes:

Estudio 1- Estudio de casos y controles retrospectivo llevado a cabo en 6 centros de atención primaria de Cataluña. Los casos fueron hombres y mujeres de al menos 50 años con una fractura de cadera. Los controles fueron emparejados

por edad y sexo con cada caso. Se identificaron las primeras fracturas de cadera (fractura de cadera índice) y se registró el consumo de IBP (tipo y dosis) en los 5 años previos a dichas fracturas de cadera. Además se registraron las comorbilidades y los fármacos asociados a la fractura de cadera como posibles factores de confusión.

Estudio 2- Estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo a través del análisis de la base de datos SIDIAP^Q (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció Primària). Se seleccionaron todos los hombres dados de alta en la base de datos en el 2007 además de todas las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson activas en la misma fecha. Se registraron los diagnósticos de fractura de cadera en esta población (utilizando los códigos diagnósticos ICD-10) entre el 2007 y el 2009.

Resultados:

Estudio 1- Se emparejaron 358 casos con 698 controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles ni entre las diferentes prescripciones de IBP. Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de IBP y la incidencia de fractura de cadera: OR (sin ajustar) 1,44 (95% IC: 1,09-1,89; p=0,009) pero esta asociación perdió significación estadística al ajustar por otros posibles factores de confusión (comorbilidades y medicaciones): OR 1,24 (95% IC: 0,93-1,65; p=0,14). Esta falta de asociación se mantuvo al estratificar por edad o sexo. La esquizofrenia, la demencia, la anemia perniciosa, y otros medicamentos como los corticoides, los anti-epilépticos, la insulina y los antidepresivos se asociaron significativamente con un incremento de riesgo de fractura de cadera.

Estudio 2- Se estudiaron 186.171 hombres y entre ellos se identificaron 1.718 fracturas de cadera. Varias comorbilidades (incluidas en el índice de Charlson) se asociaron independientemente con el riesgo de fractura de cadera.

Entre estas se encuentran: la diabetes, con y sin complicaciones (RR 1,45 (95% IC: 1,25-1,69) y RR 1,89 (95% IC: 1,15-3,12) respectivamente); la EPOC (RR 1,20 (95% IC: 1,03-1,40)); la enfermedad renal crónica (RR ajustado de 1,32 (95% IC: 1,07-1,65)); la infección por VIH (RR ajustado de 5,03 (95% IC: 1,25-20,21)); la demencia (RR ajustado de 1,65 (95% IC: 1,30-2,09)); la enfermedad cerebral vascular (RR ajustado de 1,51 (95% IC: 1,27-1,80)); y la hepatopatía leve (RR ajustado de 1,53 (95% IC: 1,10-2,13)). Además se encontró una asociación estadísticamente significativa a partir de una puntuación de 3 en el índice de Charlson.

Conclusión:

Las comorbilidades siguientes: diabetes, EPOC, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal e infección por VIH fueron identificadas como factores de riesgo independientes de la fractura de cadera en el hombre en España. Además un índice de Charlson de al menos 3 también fue asociado con un incremento de riesgo en esta población. Por otro lado, los IBP no fueron identificados como factores de riesgo de fractura de cadera en la población española, a diferencia de lo encontrado previamente en otros países europeos. Estos resultados resaltan la importancia de evaluar los posibles factores de riesgo de fractura de cadera en cada población en la que se quiere determinar el riesgo, puesto que son susceptibles de no ser comparables con la de otros países. De la misma manera, subraya la importancia de tener en cuenta tanto las comorbilidades como los fármacos a la hora de evaluar el riesgo de fractura de cadera.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

2-INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

2.1- Epidemiología de la fractura de cadera:

El envejecimiento de la población se ha traducido en un incremento de las fracturas de cadera, aumentando un 35,6% entre los años 1997 y 2008 [1]. Sus consecuencias trascienden más allá del aspecto médico, afectando también a la parte socio-económica del individuo y de la población. La primera consecuencia, y la más grave, es la mortalidad; un 20% de los pacientes que sufren una fractura de cadera morirán en los primeros 6 meses y hasta el 25 % fallecerán en el primer año [2]. A medio y largo plazo estos pacientes son susceptibles de padecer una pérdida de funcionalidad [3] pudiendo llegar a una pérdida total de autonomía y posterior institucionalización [4]. A nivel económico, los costes por fractura de cadera en España han aumentado un 56% en los últimos años. En 2008 el coste ascendió a 292 millones de euros, representando el 2,8% del coste total de los ingresos hospitalarios de ese año [1].

La fractura de cadera no se distribuye de una manera homogénea por la geografía española; Cataluña presenta una de las incidencias más elevadas (117 fracturas de cadera/100.000 habitantes /año) si la comparamos, por ejemplo, con Canarias (51 fracturas de cadera/100.000 habitantes/año) [1]. Esta variabilidad también se ve reflejada a nivel internacional, teniendo España una incidencia media-baja, para mujeres y hombres respectivamente, comparada con los países nórdicos o anglosajones [5] (figuras 1 y 2).

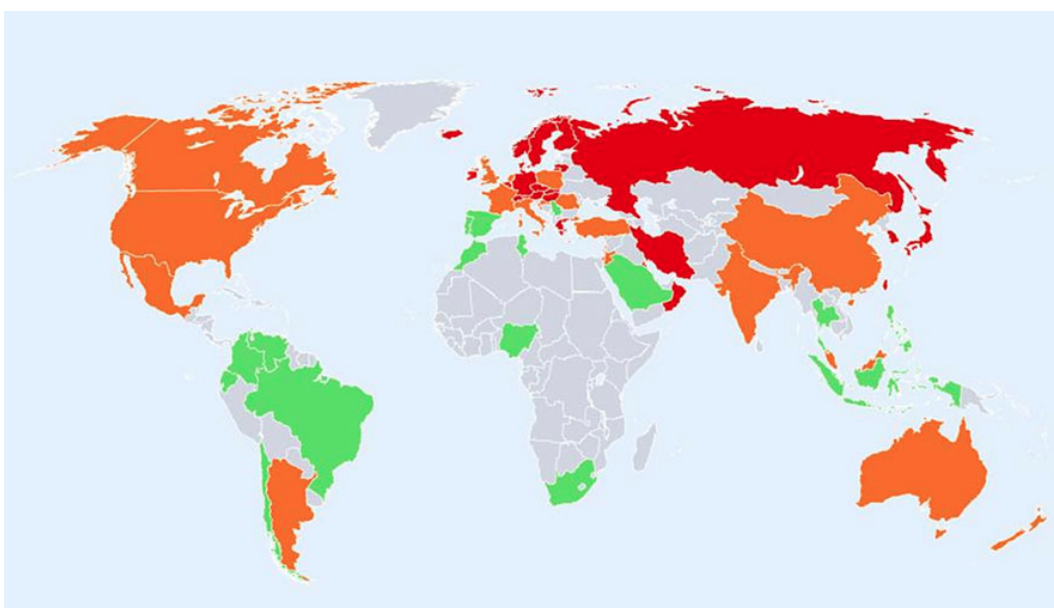
La etiología de la fractura de cadera es amplia, siendo la fractura por fragilidad la causa más frecuente en mujeres y hombres de edad avanzada [6]. La fractura de cadera por fragilidad se define como una fractura producida por una caída no superior a la altura de la persona y por lo tanto producida por un traumatismo de baja inercia [7]. Quedarían excluidas de esta definición todas las fracturas de cadera causadas por proceso neoplásico o por accidente de tráfico.

La fractura por fragilidad hace referencia a la fragilidad ósea, tanto por disminución de la densidad mineral ósea como por disminución de la calidad ósea. La densidad mineral ósea se puede medir con la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), también llamada densitometría ósea. Sin embargo, hasta el día de hoy no existe ningún método validado para medir la calidad ósea.

En 1994 la OMS estableció unos criterios densitométricos [8] para definir la osteoporosis ($\leq -2,5$ DE con respecto a los valores en mujeres caucásicas jóvenes). Desde entonces y hasta hace pocos años este punto de corte ha sido utilizado como único criterio diagnóstico de cara a identificar aquellas personas con un riesgo aumentado de fractura. Sin embargo este diagnóstico de osteoporosis no explica por sí solo la elevada incidencia de las fracturas de cadera y, sobre todo, no justifica por qué un gran porcentaje de las fracturas por fragilidad [9-13] ocurren en personas que no cumplen criterios de osteoporosis densitométrica.

Esto ha provocado que en la última década se desarrollen herramientas [14] para la predicción del riesgo de fractura de cadera, independientes de la densitometría ósea, y que se amplíen las investigaciones centradas en identificar cuáles son las otras comorbilidades y los fármacos que pudieran estar incrementando el riesgo de fractura de cadera a su vez.

Figura 1: Incidencia anual de fractura de cadera a nivel mundial [15]



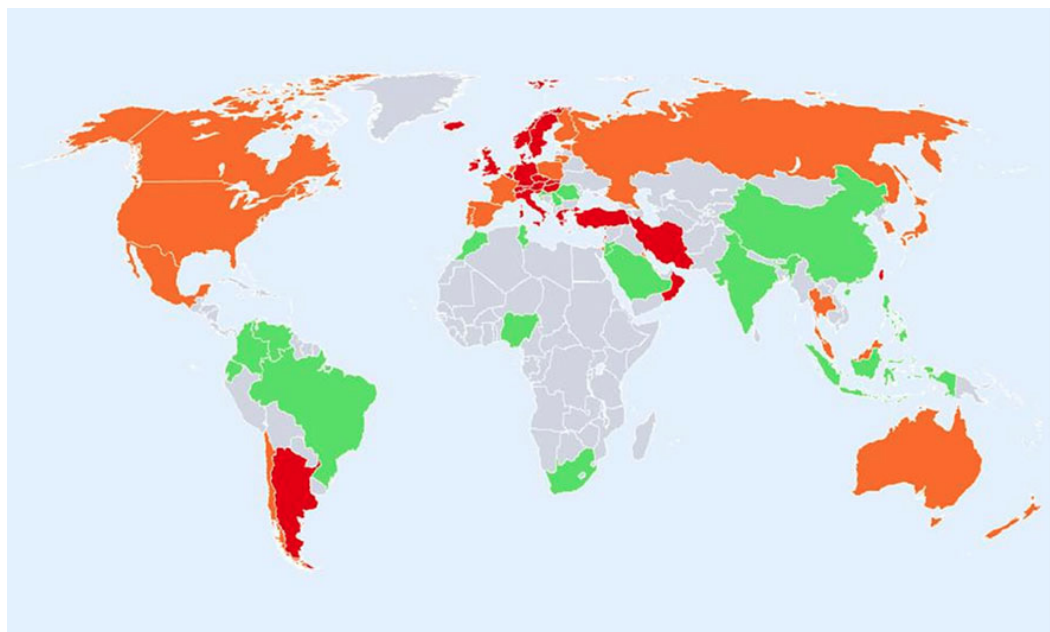
Rojo >150/100 000 habitantes/año

Naranja: 100-150/ 100 000 habitantes/ año

Verde: incidencia anual <100 /100 000 habitantes,

[15]: Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Wahl D.A., Cooper C., IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide, *Osteoporos Int*, 2012;23:2239-56. Copyright disclosures: with kind permission from Springer Science and Business Media.

Figura 2: Incidencia anual de fractura de cadera en mujeres a nivel mundial [15]



Rojo >300/100 000 habitantes/año

Naranja: 200-300/ 100 000 habitantes/ año

Verde: incidencia anual <200 /100 000 habitantes

[15]: Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Wahl D.A., Cooper C., IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide, *Osteoporos Int*, 2012;23:2239-56. Copyright disclosures: with kind permission from Springer Science and Business Media.

2.2- Comorbilidades asociadas a un incremento de riesgo de fractura de cadera:

La comorbilidad que clásicamente se ha relacionado con el incremento de fractura de cadera es la osteoporosis. Sin embargo, últimamente se han identificado otras comorbilidades que a su vez influyen en la disminución de la densidad mineral ósea o en la disminución de la calidad ósea. Algunos ejemplos de estas comorbilidades son las enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica o el accidente vascular cerebral [16], la diabetes mellitus (DM) [17], la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [18], ciertos tipos de demencia [19,20] o la infección por VIH [21].

Dado que la incidencia de fractura de cadera es superior en mujeres que en hombres, presentando un ratio de 3 a 1 [1,15], la gran mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en una población femenina dejando a los hombres infra-diagnosticados [22]. Los pocos estudios existentes en hombres han identificado el accidente vascular cerebral, la diabetes y la demencia [23] como factores de riesgo de la fractura de cadera.

2.3- Fármacos asociados a la fractura de cadera:

Los corticoides son los fármacos principalmente asociados con este tipo de fractura. Estos actúan a través de diferentes mecanismos como son la supresión de la formación ósea, la disminución de la absorción de calcio intestinal o la supresión de producción de testosterona en el hombre, e inducen una osteoporosis secundaria [24] que consecuentemente aumenta el riesgo de fractura [25]. Otros fármacos como los antipsicóticos, las benzodiacepinas y los antihipertensivos han sido asociados a su vez con un aumento del número de caídas y fracturas de cadera [26-28]. Sin embargo la investigación se ha centrado últimamente en analizar la asociación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y estas fracturas. Estos fármacos, indicados fundamentalmente para la prevención de lesiones gástricas, han sido considerados comúnmente inocuos durante años, lo que ha favorecido unas elevadas tasas de sobre-prescripción [29]. Los mecanismos a través de los cuales los IBP incrementan el riesgo de fractura de cadera son controvertidos. Fundamentalmente se respaldan en que la absorción de calcio se ve favorecida por un PH ácido, por lo que la hipoclorhidria secundaria a la ingesta de IBP podría reducir dicha absorción [30]. La evidencia detrás de esta hipótesis se centra en un estudio de cohortes [31] que detectó un 24% de incremento de riesgo de fractura de cadera en mujeres con una baja absorción fraccional de calcio, en otro estudio italiano [32] donde este incremento de riesgo de fractura se asoció con la ingesta de omeprazol y, más recientemente, en el incremento de fractura vertebral en mujeres que habían consumido este mismo fármaco [33].

La preocupación sobre los posibles efectos secundarios adversos de los IBP [34] ha favorecido la realización de múltiples estudios enfocados a determinar si existe una asociación entre el consumo de IBP y la fractura de cadera. Los resultados de dichos estudios han sido dispares; los primeros estudios publicados encontraron un incremento de riesgo de fractura de cadera asociado a su vez con la duración de la exposición [35-38], mientras que otros estudios más recientes no encontraron una asociación clara [39-42]. Se ha llegado a sugerir que dicha relación entre los IBP y la fractura de cadera pudiera ser debida a factores de confusión no medidos en los estudios anteriores [43]. Entre las limitaciones más importantes de dichos estudios figuran la falta de registro del calcio y de la vitamina D [35, 37, 39], posiblemente debido a que dichas medicaciones son prescripciones que no requieren receta médica en muchos países europeos, lo que dificulta su evaluación, y la falta de registro del consumo de tóxicos como son el tabaco o el alcohol [37].

La mayor parte de los estudios realizados para identificar los factores de riesgo, tanto las comorbilidades como los fármacos, se han realizado en países nórdicos o anglosajones y en una población femenina. La diferencia genética y ambiental que confiere el área mediterránea hace que sea difícil extrapolar estos resultados a nuestra población y, especialmente, a la población masculina. Es por esta razón que es de vital importancia adecuar los estudios a la población que se quiere tratar.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

3- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

3.1- Estudio 1:

“Asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la fractura de cadera en un área del mediterráneo”.

Hipótesis:

Los inhibidores de la bomba de protones podrían estar asociados a un incremento del riesgo de fractura de cadera en una población del área mediterránea.

Objetivo:

Determinar la asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la fractura de cadera en 6 centros de atención primaria de Cataluña.

3.2- Estudio 2:

“El impacto de las comorbilidades (incluidas en el índice de Charlson) sobre el riesgo de fractura de cadera en el hombre: un estudio de cohorte poblacional”.

Hipótesis:

Las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson y el índice de Charlson en sí, se asocian al incremento de fracturas de cadera en el hombre.

Objetivos:

Principal: Determinar la asociación del índice de Charlson con la fractura de cadera en el hombre.

Secundario: Determinar cuáles son los factores de riesgo de fractura de cadera presentes en el índice de Charlson en el hombre.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

4- METODOLOGÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

4.1- Estudio 1:

Diseño:

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en 6 centros de atención primaria de Cataluña. Los casos se definieron como sujetos con edad superior o igual a 50 años con un diagnóstico de fractura de cadera por fragilidad, registrada en cualquiera de los centros participantes entre enero de 2007 y diciembre de 2010. Los controles se definieron como sujetos con edad superior o igual a 50 años sin un diagnóstico de fractura de cadera registrado en su historial médico en cualquier momento. Los controles se seleccionaron de manera aleatoria en cada uno de los centros participantes y se emparejaron por edad y sexo, dos controles por cada caso.

Se identificaron todas las fracturas de cadera por fragilidad, definidas como aquellas producida por una caída no superior a la altura de la persona, considerándose éstas como fracturas de baja inercia. Todos los pacientes con una fractura de cadera secundaria a un proceso neoplásico fueron excluidos. En el caso de identificar 2 fracturas por fragilidad en el periodo de estudio, solo la más antigua era seleccionada, llamándola “*Fractura de cadera índice*”.

Variables:

La variable principal fue la exposición a los IBP (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol) en los 5 años previos a la fractura de cadera índice. Se consideró que un sujeto había estado expuesto si había al menos una prescripción de IBP en los últimos 5 años previos a la fractura de cadera índice. Se asumió que cada prescripción de IBP equivalía a 1 mes de tratamiento y se registró el número de prescripciones, además de la fecha de la primera prescripción de IBP, para calcular la exposición continua y discontinua de cada uno de los IBP. La exposición continua se consideró si el número de prescripciones registradas entre la fecha de la primera prescripción y la fecha de fractura índice, era igual o superior al número de meses entre las dos fechas. El resto de exposiciones se consideraron discontinuas, sin que se pudiera determinar el patrón de prescripción discontinua de una manera más precisa. Además de las

variables socio-demográficas, se registraron el consumo de tóxicos (alcohol y tabaco), el IMC y las comorbilidades y fármacos que pudieran actuar como posibles factores de confusión.

Análisis estadístico:

Asumiendo que la proporción de expuestos a IBP en el grupo control es del 45% y emparejando 2 controles por cada caso, se precisaron un mínimo de 303 casos y 606 controles para detectar una *odds ratio* de 1,5 con una potencia del 80% (Granmo 7,11 [software]). Las medias, las desviaciones estándar, los porcentajes y los intervalos de confianza al 95% se utilizaron para describir las variables discretas y continuas. Se utilizaron las pruebas de la Ji-Cuadrado para las variables categóricas y *t* de Student para las variables continuas, para comparar casos y controles. Las *odds ratio* ajustadas se calcularon mediante regresión logística, incluyendo las co-variables de interés y los posibles factores de confusión. La significación estadística se consideró cuando los valores de la *p* fueron inferiores a 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con STATA statistical software (Versión 9.2).

4.2- Estudio 2:

Diseño:

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo utilizando información de la base de datos SIDIAP^Q (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció Primària). La base de datos SIDIAP^Q contiene información médica informatizada de más de 1.300 médicos de familia en Cataluña, lo que representa un 30% de la población catalana. Además de la información clínica (medicina y enfermería), el SIDIAP^Q tiene datos sociodemográficos e información farmacéutica. Sólo los médicos de familia que alcanzan estándares de calidad pueden contribuir a la base de datos SIDIAP^Q [44]. La información es registrada a través de códigos ICD-10 (previamente validados [45]) y de formularios estandarizados que recogen datos relevantes de atención

primaria, incluyendo exposición a tóxicos como el alcohol (a través del test Audit-C) o el tabaco (a través del registro en la historia clínica) y las medidas antropométricas (altura, peso, IMC) entre otras variables. Además, la información del SIDIAP^Q es completada con la base de datos hospitalaria (CMBD-AH). Para este estudio incluimos a todos los hombres mayores de 65 años que estuvieran registrados en la base de datos en el año 2007.

Variables:

Se recogieron las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson. Estas se identificaron hasta el 1 de enero del 2007, utilizando un algoritmo validado para el cálculo del índice de Charlson [45]. Se registraron las fracturas de cadera incidentes (1 enero 2007 al 31 diciembre 2009) tanto en los hospitales como en los centros de atención primaria utilizando los códigos ICD-10.

Análisis estadístico:

La incidencia de fractura de cadera e intervalos de confianza del 95% fueron calculados asumiendo una distribución de Poisson. Se realizó una regresión logística de Poisson escalonada ajustada por edad, IMC, consumo de tabaco, alcohol y uso de corticoides orales para identificar los factores de riesgo relevantes de la fractura de cadera entre las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson. Otros modelos de Poisson similares fueron usados para calcular los RR (95% CI) de acuerdo con la puntuación obtenida a través del índice de Charlson y comparados con un índice de Charlson igual a 0 (identificado como el grupo de referencia). Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para las incidencias acumuladas de fractura de cadera por cada factor de riesgo. Todos estos análisis se llevaron a cabo con el programa estadístico STATA SE para MAC versión 12.0.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

5- RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

5.1- Estudio 1:

Se emparejaron 358 casos con 698 controles. Las características basales de los casos y controles están reflejadas en la tabla 1. La edad media de la población estudiada fue de 82 años (desviación estándar de 8,8 años) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. La mayoría de casos eran mujeres y el 8% de los casos ya habían presentado una fractura de cadera previa al periodo de estudio. El IMC solo estuvo disponible para 217 casos y 416 controles.

Los casos presentaron con mayor frecuencia un diagnóstico de depresión ($p=0,002$), esquizofrenia ($p=0,003$), demencia ($p=0,007$) y anemia perniciosa ($p=0,03$). También tuvieron más casos de osteoporosis pero con una significación marginal ($p=0,05$). En general, se prescribieron más fármacos a los casos que a los controles ($p=0,001$) y entre ellos destacan los neurolepticos ($p=0,04$), las benzodiazepinas ($p=0,04$), los corticoides ($p=0,01$), los antiepilépticos ($p=0,04$), la insulina ($p=0,03$), los tratamientos para la osteoporosis ($p=0,003$), los antidepresivos no ISRS ($p=0,001$) y los antidepresivos ISRS ($p=0,00$).

**Tabla 1: Características basales de los casos y controles
 (5 años previos a la fractura de cadera índice) N(%):**

	Casos N=358	Controles N=698	P
Hombres	82 (22,9)	161 (23)	0,953
Mujeres	276 (77)	537 (76,9)	
Edad (Media)	82	81,9	0,926
IMC* (Media)	26	27,2	0,003
Consumo tabaco	16 (4,4)	29 (4,1)	0,113
Consumo alcohol	24 (6,7)	72 (10,3)	0,001
Comorbilidades			
General	331 (92,4)	596 (85,3)	0,001
Hipertensión	224 (62,5)	429 (61,4)	0,726
Diabetes Mellitus	78 (21,7)	127 (18,1)	0,162
Artritis Reumatoide	7 (1,9)	6 (0,8)	0,127
Cardiopatía isquémica	40 (11,1)	73 (10,4)	0,728
EPOC*	26 (7,2)	39 (5,6)	0,286
Epilepsia	9 (2,5)	7 (1)	0,057
Depresión	105 (29,3)	145 (20,8)	0,002
Esquizofrenia	10 (2,7)	4 (0,5)	0,003
Demencia	60 (16,7)	76 (10,9)	0,007
Trasplante de órgano (sólido)	3 (0,8)	1 (0,1)	0,082
Osteoporosis	75 (20,9)	113 (16,2)	0,058
Abuso de drogas	4 (1,12)	3 (0,4)	0,193
Déficit visual	103 (28,7)	213 (30,5)	0,548
Déficit auditivo	65 (18,1)	136 (19,5)	0,595
Inestabilidad	64 (17,9)	123 (17,6)	0,918
Gastrectomía	5 (1,4)	3 (0,4)	0,087
Anemia perniciosa	9 (2,5)	6 (0,8)	0,032
Historia de fracturas por fragilidad (excepto cadera)	39 (11,0)	64 (9,1)	0,337

Medicación (Continuación tabla 1)			
Total (excepto IBP)	320 (89,3)	560 (80,2)	<0,001
Anti-anginosos	37 (10,3)	101 (14,5)	0,056
Anti-coagulantes	35 (9,7)	75 (10,7)	0,610
Fármacos de deprivación androgénica	5 (1,4)	12 (1,7)	0,685
Calcio	75 (20,9)	112 (16,9)	0,051
Vitamina D	76 (21,2)	118 (16,9)	0,090
AINES	91 (25,4)	184 (26,4)	0,712
Neurolépticos	32 (8,9)	39 (5,6)	0,041
Litio	0(0,0)	1 (0,1)	0,472
Benzodiacepinas	137 (38,2)	222 (31,9)	0,042
Diuréticos: Tiacidas	85 (23,7)	198 (28,5)	0,097
No Tiacidas	59 (16,5)	100 (14,4)	0,369
Corticoides	17 (4,7)	14 (2,0)	0,013
Antiepilépticos	11 (3,0)	9 (1,3)	0,046
Hormona tiroidea	15 (4,1)	31 (4,4)	0,835
Antidiabéticos orales	55 (15,3)	80 (11,5)	0,078
Insulina	23 (6,4)	25 (3,6)	0,038
Antiestrógenos	5 (1,4)	5 (0,7)	0,284
Estatinas	72 (20,1)	131 (18,8)	0,630
Medicación para la osteoporosis	68 (18,9)	84 (12,1)	0,003
Antidepresivos: ISRS*	103 (28,7)	122 (17,6)	<0,001
No ISRS*	23 (6,4)	17 (2,4)	0,001

*Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; EPOC: Enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica; IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones; ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Las características del consumo de los diferentes IBP están expuestas en la tabla 2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes prescripciones de IBP, siendo omeprazol el IBP más frecuentemente prescrito en ambos grupos.

Tabla 2: Características del consumo de los inhibidores de la bomba de protones

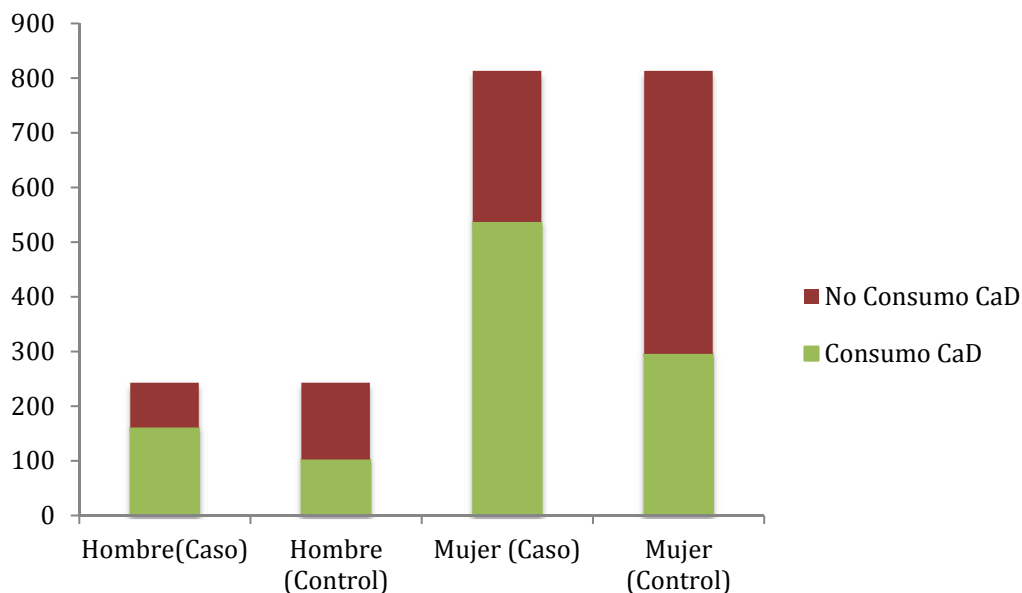
N(%):

	Dosis (mg)	Casos n = 358	Controles n = 698	p
Esomeprazol:	20	3 (1,2)	1 (0,2)	0,112
	40	1 (0,4)	0 (0,0)	0,190
Lansoprazol:	15	4 (1,6)	8 (1,9)	0,800
	30	8 (3,3)	7 (1,6)	0,180
Omeprazol:	10	2 (0,8)	4 (0,9)	0,858
	20	151 (92,6)	225 (94,5)	0,440
	40	5 (2,0)	5 (1,2)	0,384
Pantoprazol:	20	7 (2,8)	19 (4,5)	0,285
	40	21 (8,6)	37 (8,9)	0,917
Rabeprazol:	10	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	20	1 (0,4)	6 (1,4)	0,214

Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de IBP y la incidencia de fractura de cadera: OR (sin ajustar) 1,44 (95% IC, 1,09-1,89; p=0,009); sin embargo, la significación estadística pasó a ser no significativa al ajustar por comorbilidades y medicaciones: OR 1,24 (95% CI, 0,93-1,65; p=0,14).

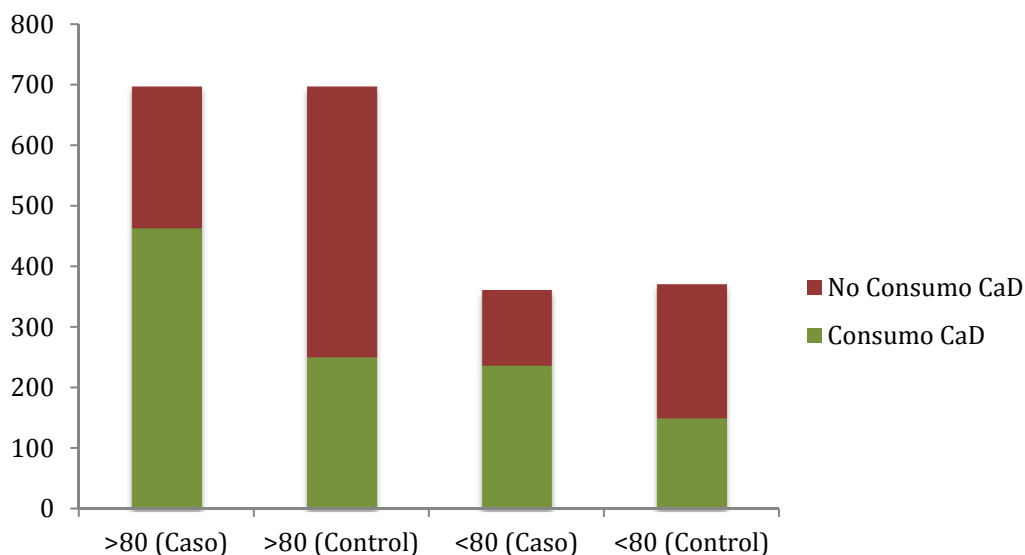
Se realizaron otros análisis secundarios estratificando la población por sexo: OR 1,19 (95% CI, 0,27- 5,14; p=0,81) y por edad, menor o mayor de 80 años: OR 0,72 (95% CI, 0,24-2,15; p= 0,55), sin que se llegara a alcanzar significancia estadística (figuras 3 y 4).

**Figura 3: Análisis secundario del consumo de calcio y vitamina D (CaD*)
estratificado por sexo.**



*CaD= Calcio y vitamina D

**Figura 4: Análisis secundario del consumo de calcio y vitamina D (CaD*)
estratificado por edad (superior o inferior a 80 años)**



*CaD= Calcio y vitamina D

La regresión logística detectó una asociación entre determinadas enfermedades como la esquizofrenia, la demencia, la anemia perniciosa, y ciertos medicamentos como los corticoides, los antiepilépticos, la insulina y los antidepresivos con la incidencia de fractura de cadera (tabla 3).

Tabla 3: Asociación ajustada de la incidencia de fractura de cadera con comorbilidades y fármacos, OR (95% IC):

General:	
Comorbilidades	1,63 (0,98-2,72)
Medicaciones	1,69 (1,07-2,66)
Detallado:	
Consumo de alcohol	0,67 (0,39-1,15)
Esquizofrenia	5,42 (1,50-19,59)
Demencia	1,68 (1,10-2,58)
Osteoporosis	1,08 (0,66-1,76)
Anemia perniciosa	3,17 (1,02-9,86)
Depresión	1,01 (0,64-1,60)
Calcio	1,26 (0,55-2,86)
Vitamina D	1,38 (0,62-3,06)
Corticoides	2,76 (1,24-6,13)
Antiepilépticos	3,36 (1,13-9,96)
Insulina	2,10 (1,09-4,02)
Antidepresivos ISRS*	1,65 (1,18-2,30)
No ISRS*	2,87 (1,45-5,67)

*Abreviaturas: ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Se realizó un segundo análisis para detectar posibles asociaciones entre la fractura de cadera y el consumo continuo o discontinuo de IBP. Se incluyeron, en el modelo de regresión logística, todas aquellas variables susceptibles de ser factores de confusión (identificadas por su importancia clínica o por su significancia estadística en los análisis previos): consumo de alcohol, diagnóstico de esquizofrenia, demencia, osteoporosis, anemia perniciosa, depresión, tratamiento con calcio, vitamina D, corticoides, anti-epilépticos, insulina, antidepresivos ISRS y no ISRS. No se detectó asociación entre el consumo continuo o discontinuo de IBP con la fractura de cadera, OR 1,17 (95% IC: 0,77-1,79) y OR 1,16 (95% IC: 0,85-1,60) respectivamente.

5.2- Estudio 2:

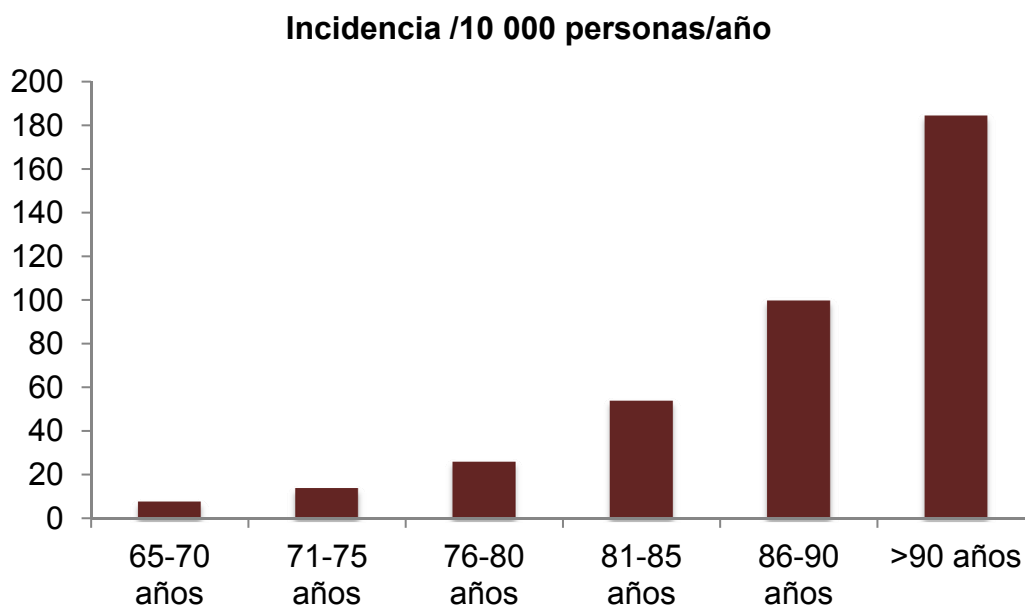
Se incluyeron a 186.171 hombres, que fueron observados por una media de 2,99 años (rango inter-cuartil: 2,37-2,99). Durante este periodo, 1.718 (0,92%) participantes se fracturaron la cadera. Los que presentaron fractura de cadera eran significativamente más mayores, más delgados, con un consumo mayor de corticoides y con un número mayor de comorbilidades comparados con los que no tuvieron fractura de cadera. Los detalles de las características basales están en la Tabla 4.

Tabla 4. Características basales población:

		Hombres sin fractura de cadera n = 184.453	Hombres con fractura de cadera n = 1.718
Edad media, años (DE)		76 (7,7)	84 (8,0)
IMC	kg/m²	N (%)	N (%)
	<25	25.919 (14)	379 (22)
	25 a <30	70.335 (38)	516 (30)
	30 a <35	34.906 (19)	236 (14)
	≥35	7.095 (4)	33 (2)
	No consta	46.198 (25)	554 (32)
Tabaquismo	Fumador	31.002 (17)	237 (14)
	Ex fumador	39.090 (22)	327 (19)
	No fumador	72.058 (39)	725 (39)
	No consta	42.303 (23)	429 (25)
Consumo de alcohol	No consumo	57.806 (31)	729 (42)
	Leve	53.534 (29)	309 (18)
	De riesgo	5.538 (3)	37 (2)
	No consta	67.575 (37)	643 (37)
Consumo de Corticoides		9.686 (5)	167 (10)
Índice de Charlson	0	123.271 (67)	1.036 (60)
	1	33.905 (18)	275 (16)
	2	15.693 (8)	182 (11)
	3	6.634 (4)	122 (7)
	≥4	4.950 (3)	103 (6)
Seguimiento (años)	Media (IQR)	2,75	2,55

La incidencia de fractura de cadera incrementó con la edad, sobretodo a partir de los 80 años, presentando 54 fracturas de cadera por cada 10.000/personas/año y doblando su incidencia cada 5 años hasta alcanzar valores de 184 fracturas de cadera por cada 10.000/personas/año, en los mayores de 90 años (Figura 5).

Figura 5. Incidencia de fractura de cadera:



Varias comorbilidades, incluidas en el índice de Charlson, se asociaron independientemente con el riesgo de fractura de cadera después de ajustar por posibles factores de confusión. La DM tipo 2, con y sin complicaciones, se asoció con un incremento de riesgo de fractura de cadera, RR ajustado de 1,45 (95% IC: 1,25-1,69) y RR ajustado de 1,89 (95% IC: 1,15-3,12) respectivamente; al igual que la EPOC, RR ajustado de 1,20 (95% IC: 1,03-1,40); la enfermedad renal crónica, RR ajustado de 1,32 (95% IC: 1,07-1,65); la infección por VIH, RR ajustado de 5,03 (95% IC: 1,25-20,21); la demencia, RR ajustado de 1,65 (95% IC: 1,30-2,09); la enfermedad cerebral vascular, RR ajustado de 1,51 (95% IC: 1,27-1,80); y la hepatopatía leve, RR ajustado de 1,53 (95% IC: 1,10-2,13). Los resultados detallados están reflejados en la Tabla 6, y las curvas Kaplan-Meier de incidencia acumulada de fractura de cadera en los sujetos con y sin estas comorbilidades, ajustados por edad, están reflejadas en las Figuras 6, 7 y 8.

Tabla 5. Efecto de las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson sobre la fractura de cadera comparado con los hombres sin comorbilidad

Población	Número sujetos	Número de fracturas de cadera	IR No ajustada (/10.000 personas/año)	RR Ajustada por edad y sexo [95%IC]; p	RR Ajustada* [95%IC]; p
Total sujetos	186 171	1718	33,53 [31,98-35,15]		
DM tipo 2*	36 865	416	41,38 [37,59-45,55]	1,27 [1,14-1,43]; p<0,001	1,45 [1,25-1,69]; p<0,001
DM tipo 2 con Complicaciones	1 797	28	59,44 [41,05-86,10]	1,70 [1,17-2,47]; p=0,005	1,89 [1,15-3,12]; p=0,012
EPOC*	32 062	400	46,64 [42,28-51,44]	1,19 [1,06-1,33]; p=0,002	1,20 [1,03-1,40]; p=0,019
Cardiopatía isquémica	8 513	160	75,24 [64,44-87,85]	1,31 [1,11-1,54]; p=0,001	1,13 [0,91-1,41]; p=0,259
Enfermedad renal crónica	7 232	142	77,53 [65,82-91,45]	1,36 [1,14-1,62]; p<0,001	1,32 [1,07-1,65]; p=0,010
Hepatopatía severa	378	7	76,01 [36,23-159,44]	2,39 [1,14-5,03]; p=0,021	1,97 [0,73-5,29]; p=0,177
Hepatopatía leve	5 507	60	40,60 [31,52-52,29]	1,46 [1,13-1,90]; p=0,003	1,53 [1,10-2,13]; p=0,012
Neoplasia sin metástasis	8 210	85	42,37 [34,25-52,40]	0,94 [0,75-1,17]; p=0,589	1,04 [0,80-1,45]; p=0,792
Metástasis	521	2	18,50 [4,63-73,98]	0,34 [0,08-1,38]; p=0,134	0,24 [0,03-1,70]; p=0,153
Conectivopatía	1 880	28	55,14 [38,07-79,87]	1,27 [0,87-1,84]; p=0,206	0,79 [0,45-1,39]; p=0,413
Infección VIH	97	3	114,95 [37,07-356,42]	5,45 [1,75-16,93]; p=0,003	5,03 [1,25-20,21]; p=0,023
Paraplejia	545	15	105,83 [63,80-175,55]	2,99 [1,79-4,97]; p<0,001	1,76 [0,83-3,73]; p=0,139
Demencia	3 241	112	160,84 [133,65-193,57]	1,93 [1,59-2,35]; p<0,001	1,65 [1,30-2,09]; p<0,001
Úlcus gástrico	11 586	134	41,90 [35,37-49,63]	1,28 [1,07-1,52]; p=0,006	1,14 [0,90-1,45]; p=0,272
Infarto miocardio	8 825	118	49,95 [41,70-59,82]	1,30 [1,08-1,57]; p=0,006	1,24 [0,96-1,60]; p=0,102
Accidente cerebral vascular	13 649	287	81,17 [72,31-91,13]	1,78 [1,56-2,03]; p<0,001	1,51 [1,27-1,80]; p<0,001
Vasculopatía periférica	7 305	120	62,73 [52,45-75,03]	1,45 [1,20-1,74]; p<0,001	1,13 [0,87-1,48]; p=0,346

Figura 6. Incidencia acumulada de fractura de cadera en pacientes con DM tipo 2 con y sin complicaciones:

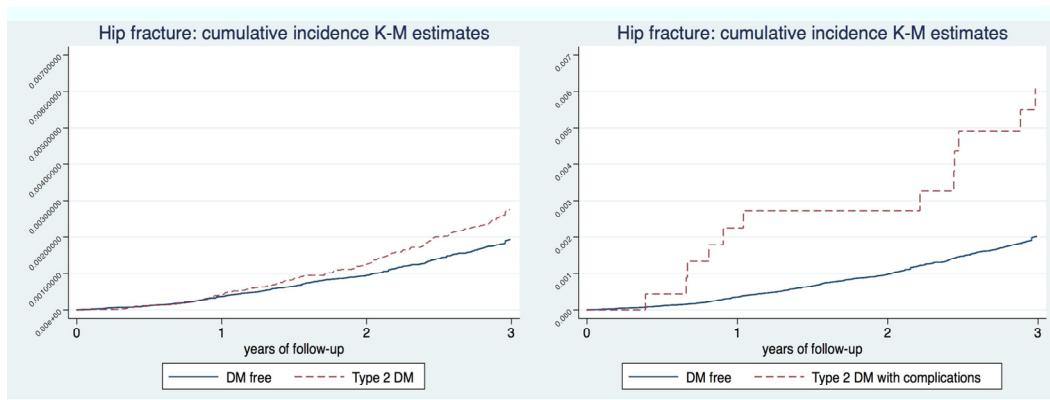


Figura 7. Incidencia acumulada de fractura de cadera en pacientes con demencia e infección por VIH:

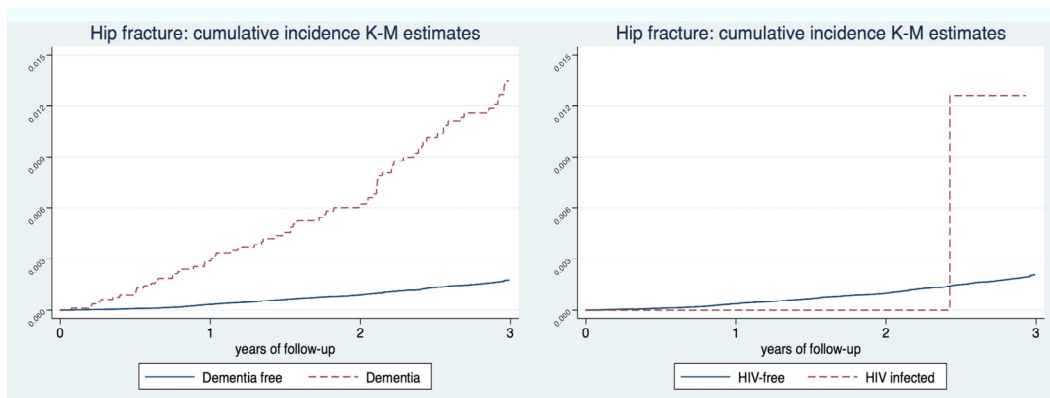
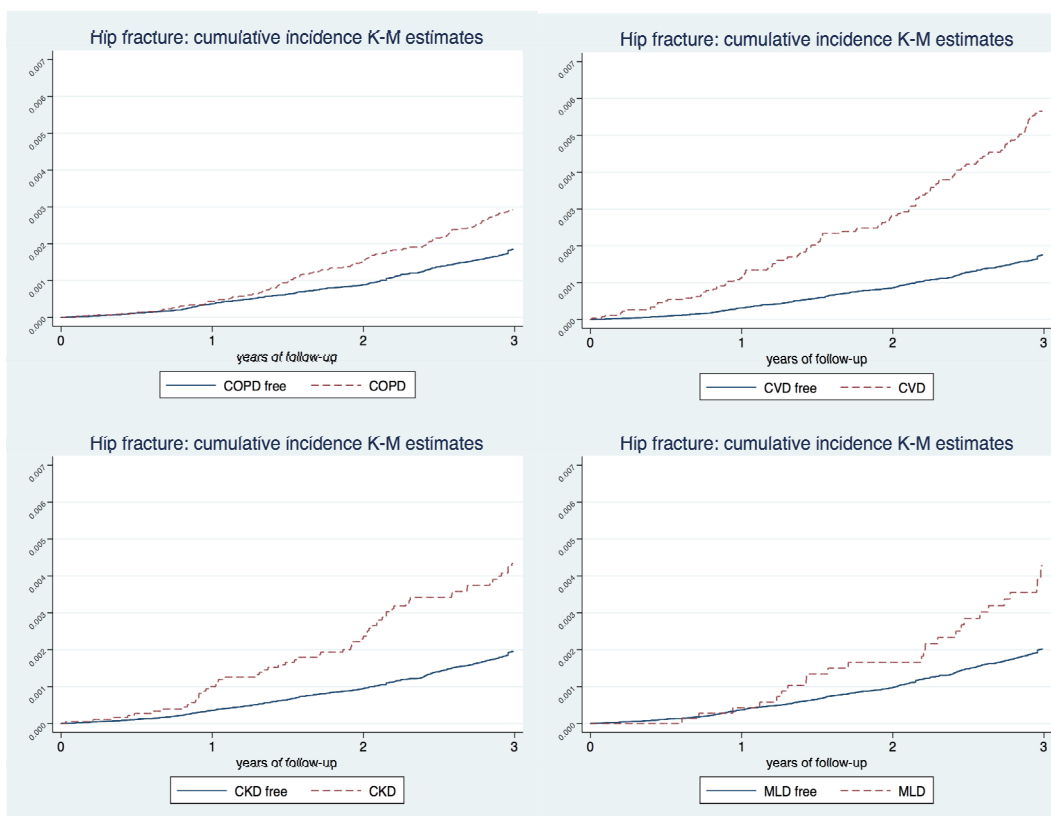


Figura 8. Incidencia acumulada de fractura de cadera en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática leve:



Abreviaturas: COPD: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CVD: Enfermedad cardiovascular; CKD: Enfermedad renal crónica; MLD: Hepatopatía leve.

El índice de Charlson se calculó para la población a estudio y todos los hombres fueron clasificados en función de la puntuación obtenida. Para determinar el exceso de riesgo de fractura de cadera atribuible a las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson, las puntuaciones de 1, 2, 3, 4 y >4 se compararon con los hombres que no presentaban comorbilidades (puntuación de Charlson igual a 0). Al comparar estos pacientes con los que no tenían ninguna comorbilidad, los hombres con una puntuación en el índice de Charlson de 3, 4 y >4 presentaron un incremento de riesgo de fractura de cadera comparados con los hombres sin comorbilidades (tabla 6).

Tabla 6. Efecto de las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson sobre la fractura de cadera comparado con los hombres sin comorbilidad (Charlson=0):

	Número de sujetos	Número de fracturas de cadera	IR sin ajustar (/10000 personas/año)	RR ajustada por edad [95%IC]; p	RR Ajustada* [95%IC]; p
0	124 307	1 036	29,70 [27,93-31,55]		
1	34 180	275	29,12 [25,87-32,78]	0,95 [0,83-1,08]; p=0,450	0,95 [0,83-1,09]; p=0,487
2	15 875	182	43,80 [37,88-50,65]	1,12 [0,95-1,31]; p=0,156	1,11 [0,95-1,30]; p=0,194
3	6 756	122	74,29 [62,21-88,72]	1,54 [1,27-1,85]; p<0,001	1,52 [1,25-1,83]; p<0,001
≥ 4	5 053	103	92,79 [76,49-112,55]	1,56 [1,27-1,91]; p<0,001	1,53 [1,24-1,87]; p<0,001
P para la tendencia lineal <0,001					

* Todas las variables fueron ajustadas por: Edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de corticoides vía oral y comorbilidades (excluyendo para cada ajuste la comorbilidad analizada)

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

6- DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

6.1- Resultados principales:

Se encontró inicialmente un 40% de incremento de riesgo de fractura de cadera con el consumo de IBP pero, una vez ajustado por otros posibles factores de confusión, esta asociación perdió significación. Esta falta de asociación se mantuvo al realizar análisis secundarios por consumo continuo y discontinuo de IBP, al igual que según el tipo de IBP, o al realizar análisis estratificados por sexo y por edad.

Se detectaron varias comorbilidades y fármacos asociados con el incremento de riesgo de fractura de cadera por fragilidad tanto en hombres como en mujeres. Entre las comorbilidades que se asocian con un incremento del riesgo están la esquizofrenia y la demencia tanto en hombres como en mujeres, la diabetes, la EPOC, la insuficiencia renal, la enfermedad cerebrovascular y la infección de HIV en hombres. Además, se detectó un incremento de un 50% de riesgo de fractura de cadera en aquellos hombres con una puntuación en el índice de Charlson de al menos 3 tras ajustarlos por otros posibles factores de confusión (edad, IMC, consumo de tabaco y alcohol, uso de corticoides y otras comorbilidades).

Los fármacos identificados con un incremento de fractura de cadera por fragilidad son los corticoides, los antiepilépticos, la insulina y los antidepresivos ISRS y no ISRS.

6.2- Los fármacos:

La falta de asociación entre los IBP y la fractura de cadera encontrada en este análisis concuerda con los resultados de otros estudios epidemiológicos realizados en hombres [40] y en mujeres [41, 40]. Estos estudios no encontraron asociación entre el consumo de IBP y la fractura de cadera. En el estudio de Powels *et al* [39], solo se encontró asociación entre la fractura de cadera y el consumo reciente de IBP, no con el consumo más prolongado, concluyendo que esta asociación seguramente era debida a factores de confusión residual.

Recientemente, la falta de evidencia sobre los mecanismos que pudieran explicar esta asociación y la discrepancia entre los diferentes estudios epidemiológicos, han llevado a unos de los autores que previamente defendían esta asociación entre los IBP y la fractura de cadera [37], a declarar lo contrario, sugiriendo que esta relación posiblemente no es causal [43].

Previamente, tres estudios demostraron un incremento de riesgo de fractura de cadera con el consumo de IBP a partir del primer año de consumo [35, 36, 37], Esta asociación demostró estar en función de la cantidad de fármaco administrado [35], a pesar de que los datos de este último estudio se reutilizaron en otro análisis no encontrando la asociación entre los IBP y la fractura de cadera detectada en un inicio [42].

Entre las limitaciones de estos estudios están la falta de información en la dosis y tipo de PPI [41], duración del consumo [40], el IMC, el consumo de alcohol y tabaco o el consumo de calcio y vitamina D [35, 37, 39], limitando la posibilidad de ajustar por estos factores de confusión. En nuestro estudio hemos podido ajustar por todas estas variables y aún así, no se ha encontrado asociación entre los IBP y la fractura de cadera.

Los mecanismos a través de los cuales los IBP pudieran incrementar el riesgo de fractura de cadera son controvertidos. Se han propuesto varias teorías entre las que se encuentran la disminución de absorción de calcio por la hipoclorhidria secundaria a los IBP [32, 33, 34] o la osteoporosis secundaria a la elevación de la PTH por hipergastrinemia [46].

De existir una relación causal entre la ingesta de IBP y la fractura de cadera a través de una disminución de la absorción de calcio, esta podría ser corregida por una ingesta más abundante del mismo. En un estudio epidemiológico realizado en Valencia se evidenció que, entre la población consumidora de suplementos de calcio, casi un 30% consumía >2000mg/día (contando los suplementos y la dieta) [47]. Estas dosis tan elevadas podrían contrarrestar el posible efecto deletéreo de los IBP en la absorción de calcio, solo siendo evidente en países donde este consumo de calcio, tanto en dieta como en suplementos, fuera menor. Este razonamiento explicaría la falta de asociación en nuestro país a pesar de que sí que existiera en otros países europeos.

Otro de los fármacos asociados a la fractura de cadera en hombres y mujeres son los corticoides. Estos afectan directamente a la resorción ósea, disminuyen la absorción intestinal de calcio y estimulan la excreción del calcio renal [48]. Nuestro estudio concuerda con la evidencia existente: los pacientes consumidores de corticoides presentaron 2,7 veces más riesgo de padecer una fractura de cadera que los no consumidores de corticoides.

Los antiepilépticos, la insulina y los antidepresivos se han asociado con anterioridad a un aumento de riesgo de fracturas de cadera [49]. Sin embargo, la atención se ha centrado últimamente en los antidepresivos, especialmente los ISRS [50]. Estos resultados concuerdan con los nuestros, identificando estos mismos factores de riesgo en nuestra población.

6.3- Las comorbilidades:

Comorbilidades asociadas a la fractura de cadera:

Los pacientes con esquizofrenia de nuestra población tuvieron 5 veces más riesgo de padecer una fractura de cadera comparados con los que no tenían esta patología, tanto en hombres como en mujeres. Existen pocos estudios que hayan analizado esta asociación; en el 2007 un estudio de casos y controles detectó un incremento de fracturas de cadera no solo en pacientes que tenían un diagnóstico de esquizofrenia, sino también asociado a los tratamientos antipsicóticos [51]. Recientemente una revisión sistemática [52] han identificado esta misma asociación, destacando la hiperprolactinemia secundaria a los tratamientos antipsicóticos como posible mecanismo responsable de la disminución de la densidad mineral ósea [53] y, por lo tanto, del incremento de riesgo de la osteoporosis. A pesar de que nuestros resultados apoyen esta asociación, los pocos casos y controles identificados en el presente análisis limitan nuestras conclusiones.

La demencia a su vez se identificó como un factor de riesgo de fractura de cadera, asociado a un incremento del 60-65% de riesgo tanto en hombres como en mujeres. Esta asociación ya ha sido previamente descrita. En un meta-análisis realizado en 2012 [19], se asoció el Alzheimer con un incremento de fractura de cadera y con una disminución de la densidad mineral ósea en las densitometrías.

De acuerdo con la literatura, también se identificaron otras comorbilidades como factor de riesgo de fractura de cadera en los hombres, como son la diabetes [23] y la enfermedad cerebrovascular [23, 54, 55]. La asociación entre diabetes tipo 2 y la fractura de cadera ha dado resultados inconsistentes en los últimos años, posiblemente debido a la complejidad de esta enfermedad [56]; los pacientes diabéticos no suelen presentar una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) [17], por lo que los mecanismos a través de los cuales se incrementaría el riesgo de fractura deben mediar a través de una disminución de la calidad y no de la cantidad de hueso. En nuestra población de hombres los pacientes con diabetes tipo 2 complicada, y por ende mal controlados, tenían casi el doble de riesgo de fracturarse la cadera comparados con los pacientes diabéticos sin complicaciones. Esto se ha visto reflejado en un estudio realizado en Rotterdam en 2013, donde los pacientes con diabetes tipo 2 y mal control glucémico no solo presentaban un incremento de riesgo de fracturas, sino que también se fracturaban con unas DMO más elevadas que el resto de la población [57].

En relación a la enfermedad cerebrovascular, nuestros resultados concuerdan con los estudios previamente publicados [55] que apuntan hacia un incremento del riesgo de fractura de cadera en aquellos pacientes con esta comorbilidad. Los mecanismos propuestos son fundamentalmente a través de un incremento de caídas y a través de una reducción de la densidad mineral ósea en los miembros hemiparéticos [58],

En relación a la EPOC, en el estudio “Osteoporotic Fracture Men Study” (MrOs) [59], se encontró un 12% de incremento de riesgo en pacientes con EPOC o asma, sin que se llegara a alcanzar significancia estadística, probablemente debido a un número insuficiente de hombres con esta comorbilidad en la población estudiada. Nosotros, por el contrario, reunimos a 32.000 hombres con EPOC en nuestra población, y nuestros resultados sí fueron estadísticamente significativos incluso después de ajustarlos por el uso de corticoides.

La enfermedad hepática leve fue asociada con un incremento del riesgo de fractura de cadera del 20% en hombres. Esto concuerda con otro estudio de cohortes previo donde se evidenció que pacientes con hepatitis C [60] tenían un riesgo aumentado de fractura comparado con pacientes sin hepatopatías.

Contrariamente a lo esperado, en nuestro estudio la enfermedad hepática severa no se vio asociada con un incremento de fractura. Esta falta de asociación puede deberse a un número escaso de pacientes con hepatopatía severa, y por lo tanto a una falta de potencia estadística.

La disminución de la DMO y las fracturas por fragilidad son uno de los efectos secundarios frecuentes de los tratamientos anti-retrovirales [61]. Sin embargo, existen pocos estudios que analicen la asociación entre la infección de VIH y la fractura de cadera en sí. Entre los más recientes, destaca un estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo en hombres de Estados Unidos [62] donde se detectó que los pacientes con VIH tenían un incremento leve a moderado del riesgo de fractura por fragilidad (cadera, vertebral y humeral). Nuestro estudio analiza específicamente la fractura de cadera en el hombre, detectando un fuerte incremento de riesgo en esta población.

Desde hace años se ha evidenciado una asociación entre la insuficiencia renal y la fractura de cadera [63, 64], lo que concuerda con nuestros resultados, identificando la insuficiencia renal como factor de riesgo de fractura de cadera en el hombre.

Finalmente, en 2010 un estudio publicado en Dinamarca [65] encontró un incremento de riesgo de mortalidad en hombres que tenían diagnóstico de EPOC, demencia, insuficiencia renal o hepatopatía leve. En este sentido nuestros resultados amplían los previamente descritos, asociando estas comorbilidades no solo a un incremento de la mortalidad sino también a la incidencia de la fractura de riesgo en sí.

El índice de Charlson y su asociación con la fractura de cadera en el hombre:

Al combinar estas comorbilidades y calcular la puntuación obtenida con el índice de Charlson, se detectó una asociación entre la fractura de cadera y puntuaciones de al menos 3. Otras escalas de comorbilidades, como la de Elixhauser [66], han sido usadas recientemente para predecir diferentes resultados en salud. Al igual que el índice de Charlson, el de Elixhauser tenía como objetivo la predicción de la mortalidad en una población hospitalaria [67], y posteriormente abarcó otros objetivos utilizando poblaciones extra-hospitalarias [66]. Ambas

escalas han sido validadas para la codificación ICD-10 y ambas han mostrado ser eficaces en la predicción de la mortalidad [68]. Sin embargo, decidimos utilizar el índice de Charlson por presentar una mejor adaptabilidad a los diagnósticos recogidos en la base de datos SIDIAP.

6.4- Fortalezas y limitaciones:

La principal fortaleza de esta tesis es el estudio y la utilización de datos poblacionales reales españoles de atención primaria para la identificación de factores de riesgo, fármacos y comorbilidades, especialmente en aquellas poblaciones infra-diagnosticadas como es la población masculina.

En los últimos años la determinación del riesgo de fracturas por fragilidad ha llevado a crear diferentes herramientas para el cálculo del riesgo, como la escala FRAX [69]. La posible infra-estimación de las fracturas y su falta de validación en una cohorte independiente en España ha limitado su universalización [70]. Una de las limitaciones principales del FRAX es la falta de representación de las comorbilidades y de los fármacos, aparte de los corticoides, capaces de incrementar el riesgo de fractura de cadera. Esto ha sido resaltado por Byberg *et al*, [66] y es confirmado en nuestros estudios, mostrando que los hombres con un índice de Charlson elevado tienen un mayor riesgo de fractura de cadera comparado con los que no tienen comorbilidades. De la misma manera, en este análisis se ha rechazado por primera vez la asociación entre los IBP y la fractura de cadera en la población española e identificado otros posibles fármacos que incrementan el riesgo de fractura de cadera, aparte de los corticoides.

Una de las limitaciones es que los datos analizados son de carácter observacional retrospectivo y por lo tanto susceptibles a sesgos de información. Otra limitación es la falta de datos sobre la DMO de los pacientes, dato que pudiera explicar, al menos en parte, las asociaciones observadas. Por último, no se ha podido valorar con certeza el cumplimiento terapéutico de los IBP, puesto que los datos se han basado en las prescripciones emitidas por el médico de familia y recogidas en las historias clínicas de los pacientes.

7- CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

Estudio n°1:

1- Los IBP no fueron identificados como factores de riesgo de fractura de cadera en la población española.

2- Estos resultados sugieren la existencia de factores protectores ambientales propios del sur de Europa que podrían contrarrestar los posibles efectos deletéreos de los IBP.

Estudio n°2:

1- Las comorbilidades siguientes: diabetes, EPOC, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal e infección por HIV fueron identificadas como factores de riesgo independientes de la fractura de cadera en el hombre en España.

2- Una puntuación de al menos 3 en el índice de Charlson incrementa el riesgo de fractura de cadera en un 50% en la población masculina española.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

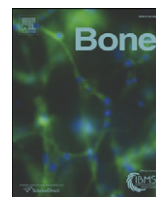
8-ARTÍCULOS PUBLICADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015



Original Full Length Article

Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region

Carlen Reyes ^{a,*}, Francesc Formiga ^b, Marta Coderch ^a, Jordi Hoyo ^c, Gemma Ferriz ^d, Jordi Casanovas ^e, Rosa Monteserín ^a, Carlos Brotons ^f, Marta Rojas ^d, Irene Moral ^f

^a Primary Health Care Center Eap Sardenya, c/ Sardenya 466, 08025, Barcelona, Spain

^b Geriatric Unit, Internal Medicine Service, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Primary Health Care Center Les Corts, Mejia Lequerica s/n, 08028, Barcelona, Spain

^d Primary Health Care Center ABS Sagrada Família, c/ Corsega 643, 08025, Barcelona, Spain

^e Primary Health Care Center ABS Vic Sud, Passatge Pla del Remei 10-12, 08500, Vic, Spain

^f Research Unit, Primary Health Care Center Eap Sardenya, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), c/ Sardenya 466, 08025, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 May 2012

Revised 2 September 2012

Accepted 24 September 2012

Available online 27 September 2012

Edited by: Robert Recker

Keywords:

Proton pump inhibitors

Hip fractures

Mediterranean region

ABSTRACT

Objective: To determine whether there is an increased risk of hip fracture associated with the use of proton pump inhibitors in a Mediterranean area after adjusting for other potential risk factors.

Methods: Retrospective multicenter case–control study carried out in 6 primary health care centers in Catalonia, Spain. Cases were patients aged 50 years and over with a fragility hip fracture registered between January 2007 and December 2010, matched with 2 controls by sex and age. Data collected: use of proton pump inhibitors (type, dosage) in the 5 years previous to the hip fracture, socio-demographic data, body mass index, alcohol and tobacco consumption as well as health conditions and drugs associated with an increase risk of fragility hip fracture.

Results: 358 cases were matched with 698 controls. The mean age was 82 years old in both groups. Women represented 77.1% in the case group and 76.9% in the control group. Crude association between proton pump inhibitors and hip fracture was 1.44 (95% CI, 1.09–1.89) and adjusted OR was 1.24 (95% CI, 0.93–1.65). No association was found with the continuous or discontinuous use of proton pump inhibitors, OR 1.17 (95% CI, 0.77–1.79), and OR of 1.16 (95% CI, 0.85–1.60) respectively. No association was found when restricting the analysis by sex, OR of 1.19 (95% CI, 0.27–5.14) or by age, younger or older than 80 years, OR of 0.72 (95% CI, 0.24–2.15).

Conclusion: The use of proton pump inhibitors was not associated with an increased risk of hip fracture after adjusting for other risk factors in a Mediterranean area. This result suggests the existence of protective environmental factors linked to this southern area of Europe that eventually could compensate for the potential harm produced by proton pump inhibitors.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Hip fractures are considered not only a major medical health problem but also a social, and economic issue for health care systems of developed countries. Up to 30% of the patients with hip fracture will die during the first 6 months [1], and its costs are expected to increase more than 48% by the year 2025 [2]. Incidence of hip fracture varies depending on the country, ranging from 975.3 per 100.000 persons per year in the United States [3] to 511 per 100.000 persons per year in Spain [4], and it is expected to increase due to the aging

population and an increase in chronic diseases. As a consequence of this, in recent years many research initiatives have been initiated to identify potential risk factors of fragility hip fracture [5], such as certain medical conditions, a tendency to fall [6], and the use of proton pump inhibitors (PPI) [7–10].

The PPI are used as first line treatment for intestinal tract disorders or for the prevention of the gastric injuries induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In the past few years there has been an increasing concern about the possible over-prescribing of these medications [11] and their possible side effects [12].

The relationship between hip fracture and the use of PPI has been studied in recent years with uneven results. The first publication on this topic found an increased risk of hip fracture with the consumption of PPI that was stronger with the length of the exposure [7–10]. On the other hand, more recent studies have not found a clear association between use of PPI and risk of hip fracture [13–16], reflecting a contrast with that which had been previously published.

Abbreviations: PPI, Proton pump inhibitor; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2 RA, H2 receptor antagonist; SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants; BMI, Body mass index.

* Corresponding author at: Eap Sardenya, c/ Sardenya 466, 08025, Barcelona, Spain. Fax: +34 935 674 381.

E-mail address: creyes@eapsardenya.cat (C. Reyes).

Considering that most of the studies have been carried out in Nordic or Anglo-Saxon countries with a higher prevalence of hip fracture, the aim of this study is to determine whether there is an increase of risk of hip fracture with the intake of PPI in a Mediterranean area, adjusting for other risk factors.

Methods

Study design and data source

We conducted a retrospective multi-center case–control study in six primary health care centers in Catalonia, Spain. All of the clinical information and the prescriptions were obtained from the computerized medical records of each of the primary care centers participating in this study.

Identification of the cases and controls

Cases were defined as patients aged 50 years and over with a diagnosis of fragility hip fracture, registered and visited in any of the six centers participating in the study between January 2007 and December 2010.

Fragility hip fracture was defined as a fracture produced by a fall no higher than a person's height, considering this a low trauma fracture. All patients with a fracture caused by a neoplastic process were excluded. The following diagnoses were identified in the medical records using the International Disease Classification (ICD-9): hip fracture (ICD-9: 820.8), femur fracture (ICD-9: 821.0), femoral neck fracture (ICD-9: 820.8), fracture (ICD-9: 829.0) and hip prosthesis (ICD-9: 84.47). If it happened that two fragility fractures were detected in the period of study, the oldest one was selected, naming it: "Index hip fracture". Cases were matched by sex and age with two controls.

Controls were defined as patients aged 50 years and over without a diagnosis of hip fracture registered in their medical record at any previous time. Their age was within 2 years of their matched case at the moment of the "index hip fracture".

The selection of cases, matching them with controls and data registration was done separately in each of the primary care centers using the same questionnaire and the same protocol. All the data was collected through a questionnaire-designed ad-hoc. The creation of the database, the data entry into the database and the statistical analysis were centralized in one of the centers to avoid inter-observer variation.

Determination of exposure

All the prescriptions of PPI, in the 5 years previous to the index hip fracture of the case were registered in the questionnaire. The PPI registered were: esomeprazole (20 and 40 mg), lansoprazole (15 and 30 mg), omeprazole (10, 20 and 40 mg), pantoprazole (20 and 40 mg), and rabeprazole (10 and 20 mg).

A case was considered to be exposed when there was at least one prescription of PPI in the 5 years previous to the index hip fracture. It was assumed that each prescription equated to a monthly medical treatment. The number of prescriptions for every dose of PPI was counted and registered. The date of the first prescription of PPI during the study period was also registered separately in order to calculate the continuous or discontinuous exposure.

It was considered to be continuous exposure if the number of prescriptions registered, between the date of the first prescription of PPI and the date of the index hip fracture of the case, equaled or exceeded the number of months between these two dates. Discontinuous exposure was defined as having a number of prescriptions of PPI inferior to the number of months between the first PPI and the date of the index hip fracture of the case, without being able to determine the pattern of consumption more accurately.

Variables

All the relevant clinical and therapeutic information registered in the medical records in the 5 years previous to the index hip fracture was collected.

The main variable registered was the index hip fracture of the case. Any hip fracture registered in the medical record previously to the study period was also registered separately.

Other variables registered were: body mass index (BMI), tobacco and alcohol consumption, diagnosis of hypertension, diabetes, rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, epilepsy, depression, schizophrenia, dementia, solid organ transplant, osteoporosis, substance abuse, visual or hearing impairment, unsteadiness, gastrectomy, pernicious anemia or history of fragility fracture other than the hip.

The following medication was also registered: anti-anginal medication, anticoagulant, androgen deprivation therapy, calcium and vitamin D, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), neuroleptics, lithium, benzodiazepines, thiazidic and non thiazidic diuretics, beta-blockers, corticoids, thyroid hormone, oral antidiabetic, insulin, statins, osteoporosis treatment, selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRI) and non SSRI antidepressants. It was considered that a patient had been exposed to any of these drugs if there was at least one prescription registered in their medical record in the four months previous to the date of the index hip fracture. In the case of corticoids, they were registered only if the patient had consumed at least 5 mg per day for 3 months.

Exclusions

A total of 377 hip fractures met the inclusion criteria, although 19 of them were excluded due to missing information in the questionnaires. When a case was excluded, the matching controls were also excluded, if a control was excluded the case was kept, and the statistical analysis was adjusted.

Sample size and statistical analysis

Assuming an estimated proportion of controls exposed to PPI of 45%, matching each case with 2 controls and an alpha error of 0.05, the required sample size calculated to detect an odds ratio of at least 1.5 with a power of 80% was 303 cases and 606 controls (Granmo 7.11 [software]). Means, standard deviation, percentage and 95% confidence intervals were used to describe the continuous and categorical variables. Chi-square test for categorical variables and t-test for continuous variables were used to compare cases with controls. Conditional logistic regression for matched case–control groups was used to calculate associated odds ratio to PPI exposure. The multivariate model was fitted adjusting for some co-variables identified either by their clinical relevance or by their statistical relevance as a result of bivariate analysis. A p value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. All statistical analyses were done with STATA statistical software (Version 9.2).

Results

Baseline results

The analysis was based on 358 cases that were matched with 698 controls. Baseline characteristics of cases and controls are shown in Table 1. The mean age of the population studied was 82 years, standard deviation of 8.8 years (ranging from 49.9 to 99.6 years), and the median (P50) of cases and controls was 83.58 and 83.52 respectively, without finding statistical differences between cases and controls. The majority of cases and controls were women, with no statistical difference between groups ($p = 0.95$) and 8% of the cases had had a hip fracture

Table 1

Baseline Characteristics of Cases and Controls (5 years previous to the Index hip fracture) N(%).

	Cases N = 358	Controls N = 698	P values
Sex			0.953
Men	82 (22.9)	161 (23)	
Women	276 (77)	537 (76.9)	
Age (Mean)	82	81.9	0.926
Body Mass Index (Mean)	26	27.2	0.003
Tobacco consumption	16 (4.4)	29 (4.1)	0.113
Alcohol consumption	24 (6.7)	72 (10.3)	0.001
Health condition			
General comorbidity	331 (92.4)	596 (85.3)	0.001
Hypertension	224 (62.5)	429 (61.4)	0.726
Diabetes mellitus	78 (21.7)	127 (18.1)	0.162
Rheumatoid arthritis	7 (1.9)	6 (0.8)	0.127
Ischemic heart disease	40 (11.1)	73 (10.4)	0.728
Obstructive pulmonary disease	26 (7.2)	39 (5.6)	0.286
Epilepsy	9 (2.5)	7 (1)	0.057
Depression	105 (29.3)	145 (20.8)	0.002
Schizophrenia	10 (2.7)	4 (0.5)	0.003
Dementia	60 (16.7)	76 (10.9)	0.007
Solid organ transplant	3 (0.8)	1 (0.1)	0.082
Osteoporosis	75 (20.9)	113 (16.2)	0.058
Substance abuse	4 (1.12)	3 (0.4)	0.193
Visual impairment	103 (28.7)	213 (30.5)	0.548
Hearing impairment	65 (18.1)	136 (19.5)	0.595
Unsteadiness	64 (17.9)	123 (17.6)	0.918
Gastrectomy	5 (1.4)	3 (0.4)	0.087
Pernicious anemia	9 (2.5)	6 (0.8)	0.032
History of fragility fractures (except hip fracture)	39 (11.0)	64 (9.1)	0.337
Medication use			
Total medication (except PPI*)	320 (89.3)	560 (80.2)	0.000
Antianginals	37 (10.3)	101 (14.5)	0.056
Anticoagulants	35 (9.7)	75 (10.7)	0.610
Androgen deprivation therapy	5 (1.4)	12 (1.7)	0.685
Calcium	75 (20.9)	112 (16.9)	0.051
Vitamin D	76 (21.2)	118 (16.9)	0.090
NSAID*	91 (25.4)	184 (26.4)	0.712
Neuroleptics	32 (8.9)	39 (5.6)	0.041
Lithium	0(0.0)	1 (0.1)	0.472
Benzodiazepines	137 (38.2)	222 (31.9)	0.042
Diuretics			
Thiazidics	85 (23.7)	198 (28.5)	0.097
Non Thiazidics	59 (16.5)	100 (14.4)	0.369
Corticoids	17 (4.7)	14 (2.0)	0.013
Antiepileptics	11 (3.0)	9 (1.3)	0.046
Tiroid hormone	15 (4.1)	31 (4.4)	0.835
Oral antidiabetics	55 (15.3)	80 (11.5)	0.078
Insulin	23 (6.4)	25 (3.6)	0.038
Antiestrogen	5 (1.4)	5 (0.7)	0.284
Statins	72 (20.1)	131 (18.8)	0.630
Osteoporosis medication	68 (18.9)	84 (12.1)	0.003
Antidepressant: SSRI*	103 (28.7)	122 (17.6)	0.000
Non SSRI	23 (6.4)	17 (2.4)	0.001

* Note: PPI: proton pump inhibitor, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

previous to the study period. Body mass index was only available for 217 cases and 416 controls.

Cases were more likely than controls to have general comorbidity and to be diagnosed with depression ($p=0.002$), schizophrenia ($p=0.003$), dementia ($p=0.007$) or pernicious anemia ($p=0.03$). Cases were also more likely to be diagnosed with osteoporosis compared to controls although with borderline statistical difference ($p=0.05$).

Overall pharmacological treatments were more frequently prescribed to cases than to controls ($p=0.001$) and among these there were neuroleptics ($p=0.04$), benzodiazepines ($p=0.04$), corticoids ($p=0.01$), anti-epileptics ($p=0.04$), insulin ($p=0.03$), treatment for osteoporosis ($p=0.003$), non SSRI and SSRI antidepressant ($p=0.001$ and $p=0.00$ respectively).

Table 2

Characteristics of the proton pump inhibitor consumption.

	Dose (mg)	Cases n = 358	Controls n = 698	p values
Esomeprazole	20	3 (1.2)	1 (0.2)	0.112
	40	1 (0.4)	0 (0.0)	0.190
Lansoprazole	15	4 (1.6)	8 (1.9)	0.800
	30	8 (3.3)	7 (1.6)	0.180
Omeprazole	10	2 (0.8)	4 (0.9)	0.858
	20	151 (92.6)	225 (94.5)	0.440
Pantoprazole	40	5 (2.0)	5 (1.2)	0.384
	20	7 (2.8)	19 (4.5)	0.285
Rabeprazole	40	21 (8.6)	37 (8.9)	0.917
	10	0 (0.0)	0 (0.0)	NA*
	20	1 (0.4)	6 (1.4)	0.214

* Note: NA: non-available.

Proton pump inhibitor exposition

Characteristics of the different PPI consumption are shown in Table 2. No statistical difference was found between the different types and doses of PPI, omeprazole being the most frequent PPI prescribed in both groups: esomeprazole 20 and 40 mg ($p=0.11$ and $p=0.19$ respectively), lansoprazole 15 and 30 mg ($p=0.80$ and $p=0.18$ respectively), omeprazole 10, 20 and 40 mg ($p=0.85$, $p=0.44$, $p=0.38$ respectively), pantoprazole 20 and 40 mg ($p=0.28$ and $p=0.41$ respectively) and rabeprazole 20 mg ($p=0.21$).

A statistically significant association was found between the use of PPI and hip fracture showing a crude OR 1.44 (95% CI, 1.09–1.89; $p=0.009$). We included in the multivariate model other co-variables such as the presence of overall comorbidities and medications other than PPI. As a result of this, adjusted OR became of 1.24 (95% CI, 0.93–1.65; $p=0.14$). No association was found when restricting the analysis by sex, OR of 1.19 (95% CI, 0.27–5.14; $p=0.81$) or age, younger or older than 80 years, OR of 0.72 (95% CI, 0.24–2.15; $p=0.55$).

Continuous and discontinuous exposure to PPI

A second adjusted conditional regression was performed in order to analyze the continuous and discontinuous exposure of PPI, compared to the non-exposure. This model included different medications and diseases identified as possible confounders: alcohol intake, diagnosis of schizophrenia, dementia, osteoporosis, pernicious anemia, depression, and treatment with calcium, vitamin D, corticoids, anti-epileptic drugs, insulin and SSRI and Non SSRI antidepressants. No association was found with continuous exposure to PPI (OR 1.17; 95% CI, 0.77–1.79; $p=0.44$) or discontinuous exposure to PPI (OR of 1.16; 95% CI, 0.85–1.60; $p=0.33$).

Adjusted conditional logistic regression identified an association between certain diseases and medications and an increase of the risk of hip fracture such as schizophrenia, dementia, pernicious anemia, corticoids, anti-epileptic drugs, insulin and antidepressants (Table 3).

Discussion

We initially found a 1.4 fold increase of the risk of hip fracture with the use of PPI but when adjusted by potential confounders, this association was not statistically significant. This lack of association did not change when restricting the analysis by continuous or discontinuous consumption of PPI, by different doses, by different types of PPI, or by age or sex categories.

We found that those that had been diagnosed with schizophrenia or dementia had 5.4 and 1.6 times more risk respectively of having a hip fracture, independently of PPI consumption. Some studies associate the antipsychotic medication with an increase of prolactin levels and the appearance of hypogonadism [17], however the number of

Table 3

Risk of hip fracture associated to health conditions and medications (adjusted OR).

Overall	
General comorbidity	1.63 (0.98–2.72)
Overall medication	1.69 (1.07–2.66)
Detailed	
Alcohol intake	0.67 (0.39–1.15)
Schizophrenia	5.42 (1.50–19.59)
Dementia	1.68 (1.10–2.58)
Osteoporosis	1.08 (0.66–1.76)
Pernicious anemia	3.17 (1.02–9.86)
Depression	1.01 (0.64–1.60)
Calcium	1.26 (0.55–2.86)
Vitamin D	1.38 (0.62–3.06)
Corticoids	2.76 (1.24–6.13)
Anti-epileptics	3.36 (1.13–9.96)
Insulin	2.10 (1.09–4.02)
Antidepressant	
SSRI*	1.65 (1.18–2.30)
No SSRI	2.87 (1.45–5.67)

* Note: SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

cases and controls in this study diagnosed with schizophrenia was small, which makes it difficult to elaborate further conclusions.

The use of corticoids was associated with an increased risk of hip fracture, possibly related to their adverse effects on bone density [18]. Anti-epileptic treatment, insulin therapy and antidepressants (SSRI and non SSRI) were also associated, with an increased risk of hip fracture, raising concerns about the existence of other potential confounders, since the mechanism through which they could affect bone density is unclear [19].

The findings of the present study are consistent with two large prospective studies that were based on a population of men [13] and women [13,15] aged 65 years and older. These studies did not find an increased risk of hip fracture after the use of PPI. Pouwels et al. [16] also found no association between the use of PPI and the risk of hip fracture, although, they did find an association with patients that were currently using PPI. They concluded that this result was probably due to unmeasured confounding factors such as smoking habits, alcohol intake or BMI. The broad inclusion criterion in their study and the lack of distinction between the different types of fracture (such as traffic accidents or neoplastic fractures) could have influenced their result. Conversely, in our study, the cases were selected on the basis of having a fragility hip fracture and the population was limited to patients aged 50 years and over.

Three previous studies had reported an increased risk of hip fracture from the first and sixth year of PPI consumption [7–9], particularly when taking higher doses [7]. Intriguingly, in a study [14] using the same database, in which Yang et al. [7] found significant association, authors did not find an association between the use of PPI and risk of hip fracture. One of the main limitations of these studies was that there was missing information on important variables such as the dose of PPI [15], length of consumption [13], body mass index, alcohol intake, tobacco consumption, calcium and vitamin D intake [16,7,9]. Therefore, the authors of these studies could not adjust the analysis for these potential confounders.

Mechanisms through which PPI may increase the risk of hip fracture are still controversial. The different studies published have not been able to conclude if the lack of calcium absorption or any other mechanism is responsible for an increased risk of hip fracture [20].

Geographic variability of the incidence of hip fractures, also needs to be taken into account, and could partially explain these discrepancies. Hip fractures tend to be more frequent in white women older than 65 years [4]. Compared to population in the Mediterranean area, the prevalence and the 10-year risk of hip fracture are higher in Nordic and Anglo-Saxon countries, especially in Norway, Denmark, and United States [21]. The seasonal variability, the cold and humid

weather has also been linked to an increase of hip fractures [22], possibly produced by a reduced sunlight exposure and a decrease of Vitamin D [23].

All the studies published so far have been carried out in Nordic and Anglo-Saxon countries, based on a population with a high prevalence of hip fracture. These populations are genetically, socially and economically different to the ones existing in the Mediterranean area. These differences, already taken into consideration in other chronic conditions [24], may explain the lack of association between PPI and risk of hip fracture found in this study.

One of the strengths of this case–control study is that it is the first study that analyzes the association between the use of PPI and the hip fracture in a Mediterranean area. It is also a multi-center study, carried out in six primary health care centers in Catalonia, Spain. In Spain the public health care system provides primary care services with a universal coverage of the population through different primary care centers distributed all over the country. Each patient is assigned to a specific center and to a specific family physician that is responsible for the patients' chronic and acute medications. Therefore it is possible to easily collect valid information about the patients' health status and medication such as PPI, calcium, vitamin D and tobacco or alcohol consumption.

The study has some limitations. First of all, we could only gather information for up to 5 years previous to the index hip fracture, therefore, we were unable to determine whether further exposure would have influenced these results. Secondly, this study was not designed to analyze the way in which PPI diminishes the calcium absorption or its influence in bone mineral density. Third, since this was a retrospective case–control study we were not able to assess the compliance of the medication, since this information is usually not registered in the medical record. And finally, this case–control study can be affected by information bias, since data was registered retrospectively.

In conclusion, the use of PPI was not associated with an increased risk of hip fracture, independently of the other factors associated with fragility hip fracture, in a Mediterranean area. This result suggests the existence of protective factors associated with the southern area of Europe that could decrease the potential harm of PPI.

Acknowledgements

This study was carried out with the support of the members of the primary health care centers: Eap Sardenya, Eap Vic Sud (Migdalia Flores Feliz, Carlos Hirashiki Arango), Eap Sagrada Familia, CAP Les Corts, CAP Casanova-CAPSE (Segundo Frank Palacio), CAP Roselló, with the support of the Research Unit Eap Sardenya-Biomedical Research Institute Sant Pau of Barcelona, with the support of Dr Francesc Vidal and with the support of the Universitat Rovira i Virgili of Tarragona, Spain.

References

- [1] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low trauma osteoporotic fracture and subsequent fractures in men and women. *JAMA* 2009;301:513–21.
- [2] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75.
- [3] Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573–9.
- [4] Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278–85.
- [5] Rossini M, Mattarei A, Braga V, Viapiana O, Zambarda C, Benini C. Risk factors for hip fracture in elderly persons. *Reumatismo* 2010;62:273–82.
- [6] Formiga F, Navarro M, Duaso E, Chivite D, Ruiz D, Perez-Castejon JM, et al. Factors associated with hip fracture-related falls among patients with a history of recurrent falling. *Bone* 2008;43:941–4.
- [7] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–53.

- [8] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76–83.
- [9] 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;179:319–26.
- [10] Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;139:93–101.
- [11] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
- [12] Parikh N, Howden CW. The safety of drugs used in acid-related disorders and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:529–42.
- [13] Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251–9.
- [14] Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951–9.
- [15] Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2010;170:765–71.
- [16] Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2011;22:903–10.
- [17] Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;190:129–34.
- [18] Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86:338–43.
- [19] Spangler L, Scholes D, Brunner RL, Robbins J, Reed SD, Newton KM, et al. Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women. *J Gen Intern Med* 2008;23:567–74.
- [20] Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* 2010;25:2786–95.
- [21] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237–44.
- [22] Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Barrett JA, Baron JA. Effect of seasonality and weather on fracture risk in individuals 65 years and older. *Osteoporos Int* 2007;18:1225–33.
- [23] Johnell O, Borgstrom F, Jonsson B, Kanis J. Latitude, socioeconomic prosperity, mobile phones and hip fracture risk. *Osteoporos Int* 2007;18:333–7.
- [24] Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316–26.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study

C. Reyes · P. Estrada · X. Nogués · P. Orozco · C. Cooper ·
A. Díez-Pérez · F. Formiga · J. G. Mácias · D. Prieto-Alhambra

Received: 28 October 2013 / Accepted: 10 March 2014
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2014

Abstract

Summary We used a large population-based health care database to determine the impact of common co-morbidities on hip fracture risk amongst elderly men. We demonstrated that diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, renal failure, HIV infection, dementia, and cerebrovascular disease are independent predictors of hip fracture, as is a Charlson score of ≥ 3 .

Introduction Risk factors for hip fractures in men are still unclear. We aimed to identify common co-morbidities (amongst those in the Charlson index) that confer an increased risk of hip fracture amongst elderly men.

Methods We conducted a population-based cohort study using data from the *SIDIAP*^Q database. *SIDIAP*^Q contains primary care and hospital inpatient records of a representative 30 % of the population of Catalonia, Spain (>2 million people). All men aged ≥ 65 years registered on 1 January 2007 were followed up until 31 December 2009. Both exposure (co-morbidities in the Charlson index) and outcome (incident hip fractures) were ascertained using ICD codes. Poisson

regression models were fitted to estimate the effect of (1) each individual co-morbidity and (2) the composite Charlson index score, on hip fracture risk, after adjustment for age, body mass index, smoking, alcohol drinking, and use of oral glucocorticoids.

Results We observed 186,171 men for a median (interquartile range) of 2.99 (2.37–2.99) years. In this time, 1,718 (0.92 %) participants had a hip fracture. The following co-morbidities were independently associated with hip fractures: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), renal failure, HIV infection, dementia, and cerebrovascular disease. A Charlson score of ≥ 3 conferred an increased hip fracture risk.

Conclusion Common co-morbidities including diabetes, COPD, cerebrovascular disease, renal failure, and HIV infection are independently associated with an increased risk of hip fracture in elderly men. A Charlson score of 3 or more is associated with a 50 % higher risk of hip fracture in this population.

C. Reyes
Primary Health Care Center, Eap Sardenya-Biomedical Research
Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), c/Sardenya 466, Barcelona, Spain

C. Reyes · P. Estrada · P. Orozco · D. Prieto-Alhambra
GREMPAL Research Group, IDIAP Jordi Gol Primary Care
Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona,
Spain

P. Estrada · P. Orozco
Primary Health Care Gotic, Institut Catala de la Salut, Universitat de
Barcelona, Barcelona, Spain

X. Nogués · A. Díez-Pérez · D. Prieto-Alhambra
Unitat de Recerca en Fisiopatologia Òssia i Articular (URFOA) and
RETICEF, IMIM Research Foundation, Parc de Salut Mar and
Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

C. Cooper · D. Prieto-Alhambra
MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton,
Southampton, United Kingdom

C. Cooper · D. Prieto-Alhambra (✉)
Oxford NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Nuffield
Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal
Sciences, University of Oxford, Windmill Road, OX3 7LD Oxford,
United Kingdom
e-mail: Daniel.prietoalhambra@ndorms.ox.ac.uk

F. Formiga
Geriatric Unit, Internal Medicine Service, Hospital Universitari de
Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain

J. G. Mácias
Department of Internal Medicine, Hospital U.M. Valdecilla-IFIMAV,
RETICEF, Santander, Spain

Keywords Co-morbidity · Hip fracture · Men · Risk factors

Introduction

Hip fracture rates are half in men compared to women [1], with a high heterogeneity worldwide: recently reported incidence rates range from 12.3 per 10,000 in Catalonia, Spain [2], to 41.4 per 10,000 in the USA [3]. There is also an important gender difference in the management of hip fracture that needs to be taken into consideration: men are under-diagnosed and under-treated [4] in spite of having an excess fracture-related mortality compared to women [5].

Risk factors for hip fracture have been exhaustively studied in women, but there are fewer studies in men. Some of the most relevant risk factors reported for hip fracture in men have been body mass index [6], age [7], and smoking [8]. In 2012, a meta-analysis added to these associations is the following predictors: alcohol consumption, diabetes, stroke, and dementia [9]. However, there is still a scarcity of data on risk factors for hip fracture in men.

The Charlson co-morbidity index (CCI) was designed on the basis of information obtained from a cohort of hospitalized patients [10]. It is a well-validated tool, widely used to predict inpatient mortality [11], as well as functional outcomes [12]. We hypothesized that common co-morbidities in the CCI, as well as the index itself contribute to elderly male patients' risk of hip fracture.

For this reason, we carried out a study using routinely collected data in SIDIAP^Q [13] in order to determine which of the different co-morbidities registered in the CCI could be identified as risk factors for hip fracture in men. Second, we looked at the association between CCI score and hip fracture risk amongst elderly men.

Methods

Source of data

We carried out a population-based cohort study using data from the SIDIAP^Q (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció Primària) database. SIDIAP^Q contains the primary care computerized medical records of >1,300 GPs in Catalonia (northeast Spain), with information on a representative 30 % of the population (>2 million people). It comprises the clinical and referral events registered by primary care health professionals (GPs and nurses) in electronic medical records, socio-demographic information, pharmacy invoicing data, and referrals to imaging and secondary care. Only GPs who achieve quality control standards can contribute to the SIDIAP^Q database [13].

Health professionals gather this information using International Classification of Diseases (ICD-10) codes and structured forms designed for the standardized collection of variables relevant for primary health care, including lifestyle risk factors (smoking and alcohol drinking) and anthropometric measurements (height, weight, and body mass index), amongst others.

SIDIAP^Q is further linked to the official hospital inpatient records database (CMBD-AH for its acronym in Catalan language) to improve data completeness.

Study participants

We included all men aged ≥ 65 years old [14] permanently registered in the SIDIAP^Q database in 2007.

Exposure: co-morbid conditions and CCI

Common co-morbid conditions in the CCI index were identified, up to 1 January 2007, using a validated algorithm for the

Table 1 Baseline characteristics

		Men without hip fracture <i>n</i> =184,453	Men with hip fracture <i>n</i> =1,718
Age	Years, mean (SD)	76 (7.7)	84 (8.0)
BMI	kg/m ²	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)
	<25 kg/m ²	25,919 (14)	379 (22)
	25 to <30	70,335 (38)	516 (30)
	30 to <35	34,906 (19)	236 (14)
	≥ 35 kg/m ²	7,095 (4)	33 (2)
	missing	46,198 (25)	554 (32)
Smoking	Current	31,002 (17)	237 (14)
	Past	39,090 (22)	327 (19)
	Never	72,058 (39)	725 (39)
	Missing	42,303 (23)	429 (25)
Alcohol	None	57,806 (31)	729 (42)
	Mild	53,534 (29)	309 (18)
	Severe	5,538 (3)	37 (2)
	Missing	67,575 (37)	643 (37)
Oral corticosteroid user		9,686 (5)	167 (10)
Charlson index	0	123,271 (67)	1,036 (60)
	1	33,905 (18)	275 (16)
	2	15,693 (8)	182 (11)
	3	6,634 (4)	122 (7)
	≥ 4	4,950 (3)	103 (6)
Follow-up in years	Median (IQR)	2.75	2.55

Mean (SD) or *N* (%) shown

BMI body mass index, *IQR* inter-quartile range

Table 2 Effect of co-morbidities (in the Charlson index) on hip fracture risk among men of at least 65 years of age

Population	N with the condition of interest	N hip fractures among those with the condition of interest	Unadjusted IR (/10,000 PYAR) in those with the condition of interest	Age-adjusted RR [95 % CI], p value	Adjusted RR ^a [95 % CI], p value
All participants (N= 186,171)		1,718	33.53 [31.98–35.15]		
Type 2 diabetes	36,865	416	41.38 [37.59–45.55]	1.27 [1.14–1.43], p<0.001	1.45 [1.25–1.69], p<0.001
Type 2 diabetes with complications	1,797	28	59.44 [41.05–86.10]	1.70 [1.17–2.47], p=0.005	1.89 [1.15–3.12], p=0.012
COPD ^a	32,062	400	46.64 [42.28–51.44]	1.19 [1.06–1.33], p=0.002	1.20 [1.03–1.40], p=0.019
Heart failure	8,513	160	75.24 [64.44–87.85]	1.31 [1.11–1.54], p=0.001	1.13 [0.91–1.41], p=0.259
Chronic kidney disease	7,232	142	77.53 [65.82–91.45]	1.36 [1.14–1.62], p<0.001	1.32 [1.07–1.65], p=0.010
Severe liver disease	378	7	76.01 [36.23–159.44]	2.39 [1.14–5.03], p=0.021	1.97 [0.73–5.29], p=0.177
MLD ^a	5,507	60	40.60 [31.52–52.29]	1.46 [1.13–1.90], p=0.003	1.53 [1.10–2.13], p=0.012
Malignant tumour (without metastasis)	8,210	85	42.37 [34.25–52.40]	0.94 [0.75–1.17], p=0.589	1.04 [0.80–1.45], p=0.792
Metastasis	521	2	18.50 [4.63–73.98]	0.34 [0.08–1.38], p=0.134	0.24 [0.03–1.70], p=0.153
Connective tissue disease	1,880	28	55.14 [38.07–79.87]	1.27 [0.87–1.84], p=0.206	0.79 [0.45–1.39], p=0.413
AIDS	97	3	114.95 [37.07–356.42]	5.45 [1.75–16.93], p=0.003	5.03 [1.25–20.21], p=0.023
Paraplegia	545	15	105.83 [63.80–175.55]	2.99 [1.79–4.97], p<0.001	1.76 [0.83–3.73], p=0.139
Dementia	3,241	112	160.84 [133.65–193.57]	1.93 [1.59–2.35], p<0.001	1.65 [1.30–2.09], p<0.001
Peptic ulcer disease	11,586	134	41.90 [35.37–49.63]	1.28 [1.07–1.52], p=0.006	1.14 [0.90–1.45], p=0.272
Myocardial infarction	8,825	118	49.95 [41.70–59.82]	1.30 [1.08–1.57], p=0.006	1.24 [0.96–1.60], p=0.102
Cerebrovascular disease	13,649	287	81.17 [72.31–91.13]	1.78 [1.56–2.03], p<0.001	1.51 [1.27–1.80], p<0.001
Peripheral vascular disease	7,305	120	62.73 [52.45–75.03]	1.45 [1.20–1.74], p<0.001	1.13 [0.87–1.48], p=0.346

^a All variables were adjusted for age, body mass index, smoking, alcohol consumption, use of oral corticosteroids, and co-morbid conditions (excluding for each adjustment the co-morbidity analyzed)

COPD chronic obstructive pulmonary disease, MLD mild liver disease, RR relative risk

calculation of CCI scores in administrative datasets [15]. Coding of common co-morbid conditions in SIDIAP^Q has been shown to be comparable to that gathered in national health surveys for Catalonia, particularly in the elderly population [16, 17].

Outcome: hip fractures

Incident fractures in the study period (1 January 2007 to 31 December 2009) were ascertained within both primary care and hospital episodes data using ICD-10 codes. Coding of hip fractures has been validated in SIDIAP^Q compared to prospective cohort data as a reference and shown to be highly specific (99 %) but less sensitive (68 %) [2]. Therefore, hospital inpatient data were also used to identify hip fractures to minimize misclassification.

Statistical analyses

Hip fracture incidence rates and 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated assuming a Poisson distribution. We used manual backwards stepwise methods to identify key co-morbidities within the CCI that appeared significantly associated with hip fractures. All variables were then adjusted for age, body mass index, smoking, alcohol intake, and use of oral glucocorticoids. Similarly, adjusted Poisson models were used to calculate the relative risk (RR, 95 % CI) according to CCI score compared to CCI=0, which was defined as the reference group. Kaplan-Meier estimates of age-adjusted cumulative hip fracture risk stratified by key independent predictors as well as by CCI scores were plotted for visual purposes. Study participants were followed from enrolment (01 January 2007) to study end (31 December 2009), death or date of transfer out of the catchment area whichever came

first. All these analyses were carried out using Stata/SE for Mac version 12.0.

Ethics

The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki and was approved by the ethical committee of reference (CEIC IDIAP Jordi Gol i Gurina).

Results

We included 186,171 men, observed for a median (interquartile range) of 2.99 (2.37–2.99) years. In this time, 1,718 (0.92 %) participants sustained a hip fracture. Men with a hip fracture were significantly older, thinner, more likely to be oral glucocorticoid users, and had a higher number of long-term co-morbidities. Details on baseline characteristics of men with and without an incident hip fracture in the study period are shown in Table 1.

Hip fracture incidence rates increased with age particularly from the age of 80 (54 per 10,000 persons/year), doubling its incidence every 5 years and reaching values of 184 hip fractures per 10,000 persons/year in men over 90 years old.

A number of co-morbidities amongst those in the CCI appeared independently associated with an increased risk of hip fracture in elderly men, even after adjusting for potential confounders. Diabetes mellitus, with and without complications, appeared associated with an increased risk: adjusted RR of 1.45 (95 % CI, 1.25 to 1.69) and 1.89 (95 % CI, 1.15 to 3.12), respectively. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was also related to an increased hip fracture risk: adjusted RR of 1.20 (95 % CI, 1.03 to 1.40). Other conditions associated with an excess risk of hip fractures were the

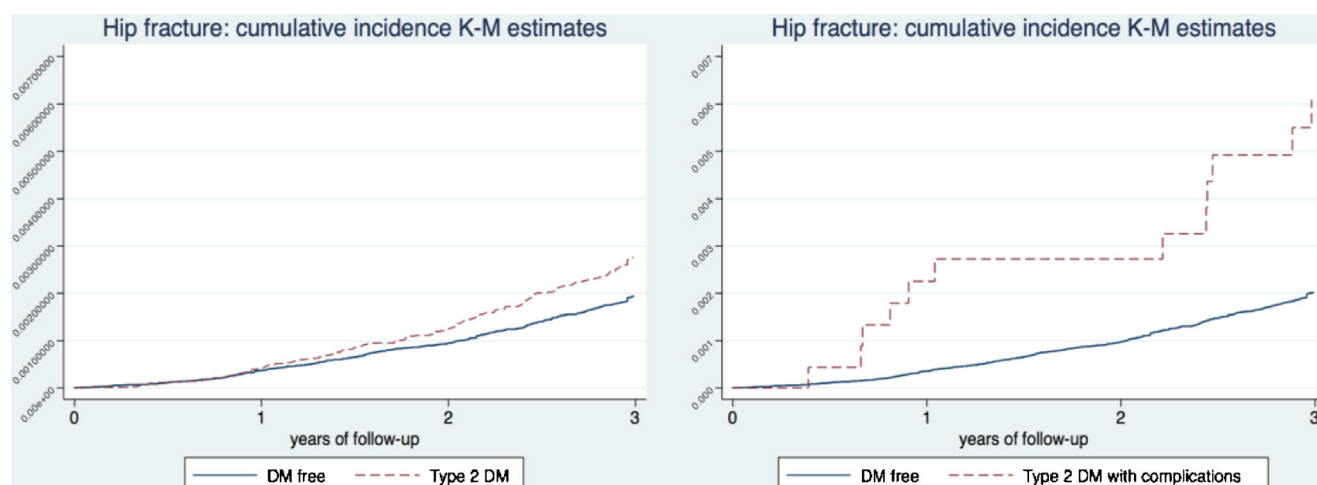


Fig. 1 Cumulative incidence of hip fracture in men associated to diabetes (with and without complications)

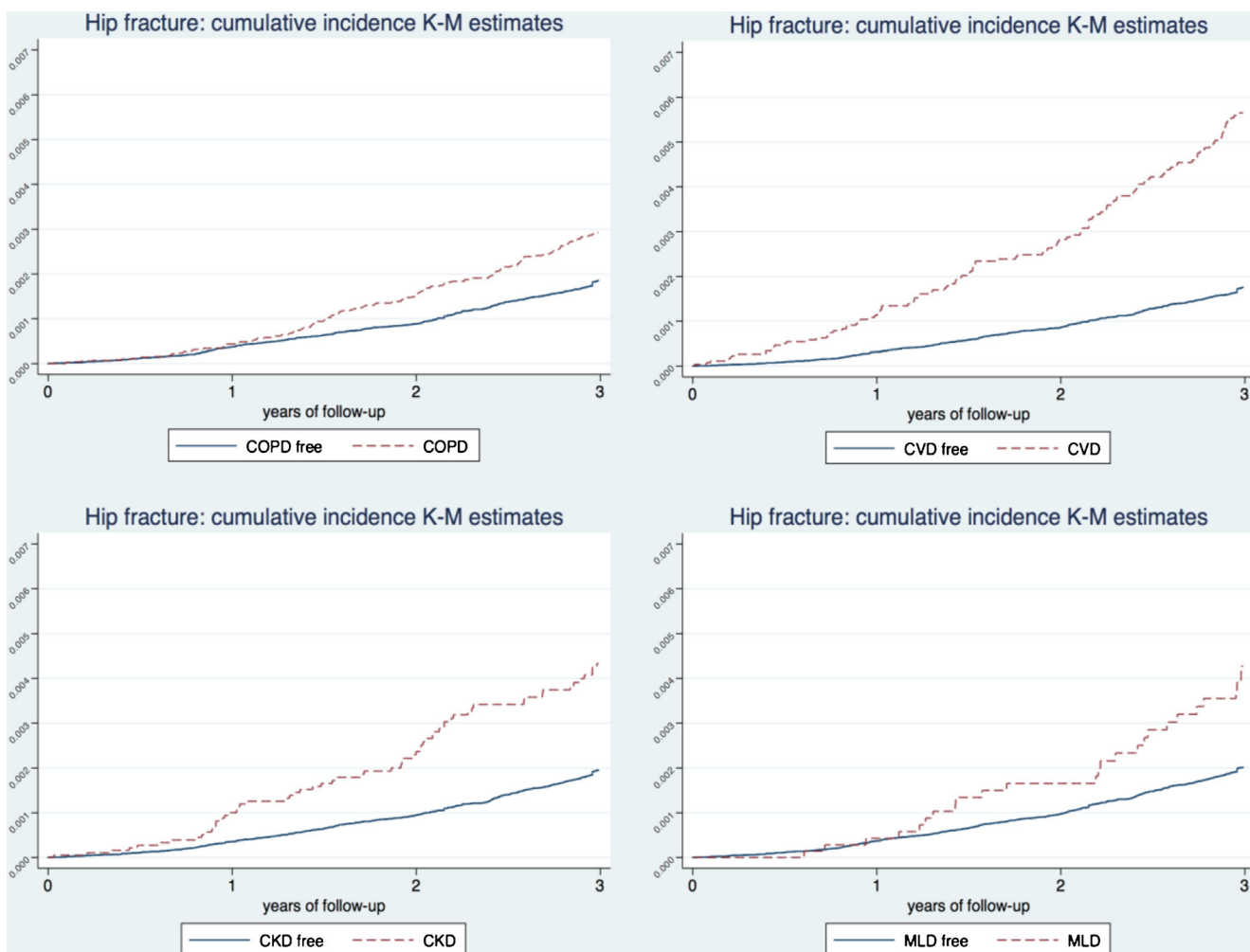


Fig. 2 Cumulative incidence of hip fracture associated to chronic obstructive pulmonary disease (*COPD*), cardiovascular disease (*CVD*), chronic kidney disease (*CKD*) and mild liver disease (*MLD*)

following: chronic kidney disease, adjusted RR of 1.32 (95 % CI, 1.07–1.65); HIV infection, adjusted RR of 5.03 (95 % CI,

1.25–20.21); dementia, adjusted RR of 1.65 (95 % CI, 1.30–2.09); cerebrovascular disease, adjusted RR of 1.51 (95 % CI of

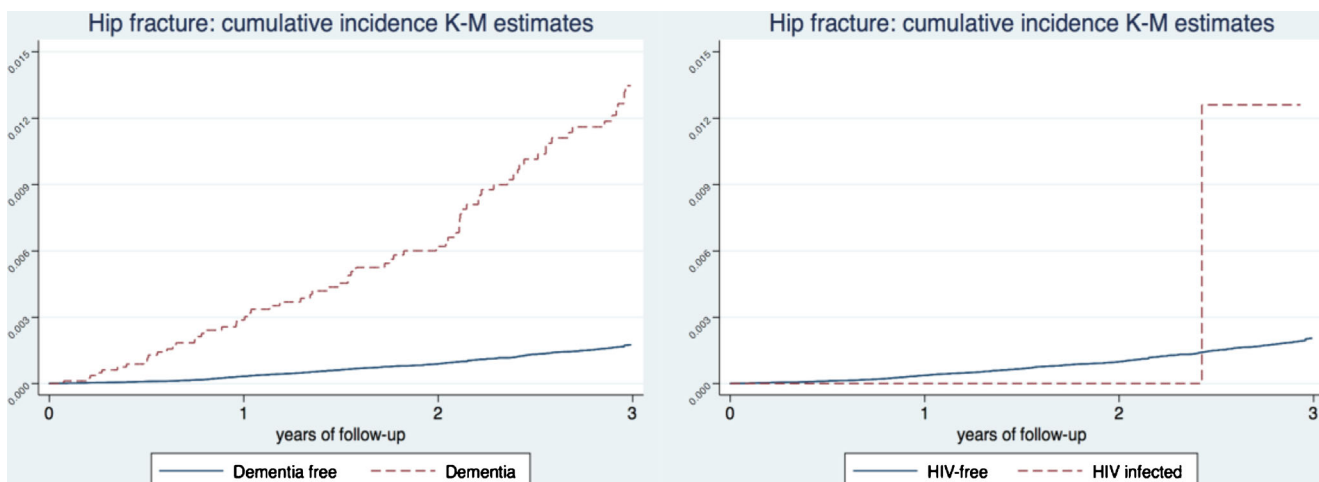


Fig. 3 Cumulative incidence of hip fracture associated to dementia and HIV infection

1.27–1.80); and mild liver disease (MLD), adjusted RR of 1.53 (95 % CI, 1.10–2.13). Detailed results for these analyses are reported in Table 2, and age-adjusted Kaplan-Meier estimates of cumulative risk of hip fracture for participants with and without each these co-morbidities are shown in Figs. 1, 2 and 3.

The CCI was calculated for the study population, and all men were classified depending on the score obtained; Table 3 reflects the number of subjects with each CCI score. In order to determine the excess risk of hip fracture generated by the co-morbidities registered in CCI score, score results above 0 (1, 2, 3, 4 and >4) were compared to subject with no co-morbidities (CCI score of 0). When comparing to patients without co-morbidities, men with a CCI score of 3, 4 and >4 had an increased risk of hip fracture (Table 3).

Discussion

Association between the CCI and hip fracture in men

In this large cohort study, a number of long-term co-morbidities (diabetes, COPD, renal failure, HIV infection, dementia, and cerebrovascular disease) were found to be independent predictors of hip fracture in elderly men with different effect sizes. In addition, we have shown that a score of 3 or above in the widely used CCI index is associated with a 50 % increase in hip fracture risk in this same population, even after adjustment for potential confounders (age, body mass index, smoking, alcohol intake, use or corticoids and other co-morbid conditions).

Other co-morbidity scores, such as the Elixhauser score [18], have been used recently to predict different health outcomes. As the CCI index, the Elixhauser score was aimed to predict mortality in an inpatient population [18], extending its scope to include other outpatient outcomes [19]. Both scores have been validated for the ICD-10 codes and have shown similar performance predicting mortality outcomes [20]. Nevertheless, the CCI showed a greater adaptability to the SIDIAP database proving to be representative of the common diagnosis in primary care.

To our knowledge, this is the first study that uses the CCI score in order to identify potential risk factors of hip fracture in men and to grade this increased risk depending on the score obtained. In 2012, a Swedish study [19] based on 2,841 men found that the use of a co-morbidity score, such as the Elixhauser score [18], added to the WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) algorithm improved the fracture prediction, reaching a prognostic value of hip fracture of up to 80 % in this population. One of the main limitations of FRAX is the lack of representation of co-morbidities, which are able to increase the risk of hip fracture. This was remarked by Byberg et al. [19] and

Table 3 Effect of the Charlson co-morbidities index on hip fracture compared to men without co-morbidities

Charlson index score	N with the condition of interest	N hip fracture among those with the condition of interest	Unadjusted IR (/10,000 PYAR) in those with the condition of interest	Age-adjusted RR [95 % CI]; p value	Adjusted RR* [95 % CI]; p value
0	124,307	1,036	29.70 [27.93–31.55]		
1	34,180	275	29.12 [25.87–32.78]	0.95 [0.83–1.08]; <i>p</i> =0.450	0.95 [0.83–1.09]; <i>p</i> =0.487
2	15,875	182	43.80 [37.88–50.65]	1.12 [0.95–1.31]; <i>p</i> =0.156	1.11 [0.95–1.30]; <i>p</i> =0.194
3	6,756	122	74.29 [62.21–88.72]	1.54 [1.27–1.85]; <i>p</i> <0.001	1.52 [1.25–1.83]; <i>p</i> <0.001
≥4	5,053	103	92.79 [76.49–112.55]	1.56 [1.27–1.91]; <i>p</i> <0.001	1.53 [1.24–1.87]; <i>p</i> <0.001
<i>p</i> For linear trend					<0.001

^a All variables were adjusted for age, body mass index, smoking, alcohol consumption, and use of oral corticosteroids

confirmed in our study, where men with high score of CCI had a higher risk of hip fracture compared with those with a lower score.

Previous studies have associated higher CCI scores to an increased risk of death after hip fracture [5, 11]. In 2010, a study published in Denmark [5] found an increased risk of mortality in men with a hip fracture who had a previous diagnosis of COPD, dementia, renal failure and/or mild liver disease. Our results extend these previous findings, showing that these same conditions are, in fact, risk factors for the hip fracture in men.

Concerning the severe liver disease, we found no association with hip fracture in men. Despite that this association would be expected, since a milder liver disease has proven to increase the risk [5], we accounted for a low number of subjects identified with this diagnosis, which could have underpowered our study and explain these results.

Association between risk factors included in the CCI and hip fracture in men

In accordance with previous studies, some of the risk factors identified were increasing age [9, 21], corticosteroid use, diabetes (DM) [9] and cerebrovascular disease [9, 21, 22]. The association between type 2 DM and hip fracture had given, in the past, uneven results, probably due to the complexity of this illness [23]: More recent publications that aimed to establish this relationship found an increased risk of hip fracture in patients with DM and specifically in those with a bad glycemic control [24]. We found that elderly men with a diagnosis of DM had a 45 % increased risk of hip fracture, and this risk was higher if there were any complications added.

Regarding cerebrovascular disease and dementia, our results support the current literature [22, 25], which points towards an increased fracture risk in affected patients. Mechanisms proposed for the appearance of hip fracture in this population involve a decrease in vitamin D levels [25], increasing falls, and a reduction in bone mineral density in hemiparetic/hemiplegic limbs [26].

In the osteoporotic fractures in men (MrOs) study [27], carried out in the USA, a 12 % increased risk of hip fracture was found in patients with COPD or asthma, although this association did not reach statistical significance probably due to the low number of men with this condition amongst the study participants. Conversely, we accounted for 32,000 patients with COPD, and our results were statistically significant even after adjustment for the use of oral corticosteroids. In our data, men with mild liver disease had a 20 % excess risk of hip fracture. Similar results were found in a cohort study published in 2012, detecting an increased risk of hip fracture in men with hepatitis C virus (HCV) [28] compared to uninfected peers. Furthermore, we also identified HIV infection as a risk factor for hip fracture, and this is consistent with data reported elsewhere [29, 30], although further studies should account for anti-retroviral medication, since it has been found to increase the risk of hip fracture by itself, mostly at the beginning of the medication use [30].

Strengths and limitations

The main strengths of this study are the large sample size available for each of the co-morbidities studied and the high representativeness of the data, which were routinely collected in actual practice conditions.

The main limitation of this study is the lack of individual validation of each hip fracture as well as of each risk factor in addition to a lack of detail on disease severity for each of the co-morbidities. However, hip fracture coding has been shown to be highly valid in the SIDIAP database [2], and the information gathered in the database on co-morbid conditions is comparable to that collected in local health surveys, especially for the elderly populations [15]. Moreover, despite the fact that only GPs that meet quality standards are accepted to contribute to the SIDIAP database, we cannot discard potential misclassification of the co-morbidities.

Other limitations are the short follow-up of the cohort and the lack of information on bone mineral density, which could explain part of the observed associations. However, our aim was not to describe the mechanisms by which each of the co-morbidities studied confer a higher risk of hip fractures but to quantify the excess risk related to each one of them after multivariate adjustment.

There are some potential residual confoundings that should be mentioned and that could have influenced our results such as other co-morbidities that could act as risk factors of hip fracture and that were not included in our study, such as repeated falls or hypogonadism [31].

In conclusion, common co-morbidities including diabetes, COPD, cerebrovascular disease, renal failure, and HIV infection are independent risk factors of hip fracture in elderly men. Similarly, men with a high CCI score are at increased risk of hip fractures compared to men without co-morbidities. These data add to the scarce but existing literature on the predictors of hip fracture in the elderly male population.

Acknowledgments We would like to acknowledge the health professionals (general practitioners and nurses) responsible for the collection of these data, as well as to the patients involved.

Conflicts of interest CR: none; DPA: unrestricted research grants from BIOIBERICA SA and AMGEN; PO: none; PE: none; FF: none; XN: advisory board Amgen, educational speaker for Amgen, Lilly and MSD; CC: none; ADP: Advisor or speaker for Lilly, Amgen, Novartis, Pfizer and Active Life Scientific; JGM: none.

References

1. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life (2012) A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 23:2239–2256

2. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Diez JM, Laguna DM, Nogués X, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D (2012) Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. doi:10.1186/1471-2474-13-79
3. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB (2009) Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 302:1573–1579
4. Cawthon PM (2011) Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res* 469:1900–1905
5. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B (2010) Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing* 39:203–209
6. Premeaer MO, Compston JE, Fina Avilés F, Pagès-Castellà A, Nogués X, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D (2013) The association between fracture site and obesity in men: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. doi:10.1002/jbmr.1878
7. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN (1996) Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 144:255–263
8. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP (2000) Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 15:710–720
9. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, Stuart LM, Prasad C, Shahrouf A, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Montori VM (2012) Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1861–1870
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40:373–383
11. Souza RC, Pinheiro RS, Coeli CM, Camargo KR (2008) The Charlson comorbidity index (CCI) for adjustment of hip fracture mortality in the elderly: analysis of the importance of recording secondary diagnoses. *Cad Saúde Pública* 24:315–322, Rio de Janeiro
12. Soler PA, Paterna Mellinas G, Martínez Sanchez E, Lopez Jimenez E (2010) Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 45:219–228
13. García-Gil Mdel M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, Rodríguez J, Williams T, Van Staa T, Bolibar B (2011) Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 19:135–145
14. Andrews G, Faulkner D, Andrews M (2004) A Glossary of Terms for Community Health Care and Services for Older Persons. WHO. http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf
15. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA (2005) Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 43:1130–1139
16. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, Valderas JM, Bolibar B, Fàbregas-Escurriola M, Brugulat-Guiteras P, Muñoz-Pérez MA (2013) Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health* 13:251
17. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, Vila J, Bolibar B, García-Gil M, Martí R, Fina F, Hermosilla E, Rosell M, Muñoz MA, Prieto-Alhambra D, Quesada M (2012) Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 65:29–37
18. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM (1998) Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 36:8–27
19. Byberg L, Gedeberg R, Cars T, Sundström J, Berglund L, Kilander L, Melhus H, Michaëlsson K (2012) Prediction of fracture risk in men: a cohort study. *J Bone Miner Res* 27:797–807
20. Li B, Evans D, Faris P, Dean S, Quan H (2008) Risk adjustment performance of Charlson and Elixhauser comorbidities in ICD-9 and ICD-10 administrative databases. *BMC Health Serv Res* 8:12
21. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Cummings SR, Orwoll E (2007) Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 22:211–219
22. Pouwels S, Lalmohamed A, Leufkens B, de Boer A, Cooper C, van Staa T, de Vries F (2009) Risk of hip/femur fracture after stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 40:3281–3285
23. Raska I Jr, Broulík P (2005) The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? *Prague Med Rep* 106:137–148
24. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K et al (2013) High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the rotterdam study. *Diabetes Care* 36:1619–1628
25. Zhao Y, Shen L, Ji HF (2012) Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-analysis study. *ScientificWorldJournal* 2012:872173. doi:10.1100/2012/872173
26. Demirbag D, Ozdemir F, Kokino S, Berkarda S (2005) The relationship between bone mineral density and immobilization duration in hemiplegic limbs. *Ann Nucl Med* 19:695–700
27. Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E (2010) Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 21:1341–1349
28. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S, Kostman JR, Tebas P, Leonard MB, Localio AR (2012) Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 56:1688–1698
29. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SG (2008) Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Versus Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3499–3504
30. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, Nogués X, Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A (2013) HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 28:1259–1263
31. Yin MT, Kendall MA, Wu X, Tassiopoulos K, Hochberg M, Huang JS, Glesby MJ, Bolivar H, McComsey GA (2012) Fractures after antiretroviral initiation. *AIDS* 26:2175–2184

9-BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015

- 1- Instituto de información sanitaria. Esmentadas: la atención a la fractura de cadera del SNS [Publicación en internet]. Madrid: M. Sanidad y Política Social. 2010. Disponible en: <http://sps.es/estadEstudios/estadísticas/cmbdhome.htm>.
- 2- Reguant F., Bosch J., Montesinos J., Arnau A., Ruiz C., Esquiús P. Prognostic factors for mortality in elderly patients with hip fracture. *Rev. Esp. Anestesiol Reanim.* 2012;59:289-98.
- 3- Ortiz-Alonso F.J., Vidán-Astiz M., Alonso-Armesto M., Toledano-Iglesias M., Alvarez-Nebreda L., Brañas-Baztan F., Serra-Rexach J.A. The pattern of recovery of ambulation after hip fracture differs with age in elderly patients. *J. Gerontol A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012;67:690-7.
- 4- Tena-Dávila Mata C., Hernández García M.A., Rodríguez Salvanés F., Alcántara Bumbiedro S., Ortega Montero E. Destino de los pacientes con fractura de cadera. *Rehabilitación (Madr).* 2001;35:74-82
- 5- Ballane G., Cauley J.A., Arabi A., El-Hajj Fuleihan G. Geographic Variability in Hip and Vertebral Fractures. *Osteoporosis (fourth edition)*, Elsevier. 2013 [serie en internet]. Capítulo 27: 632-644. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415853-5.00027-3>
- 6- National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
- 7- Osteoporosis: Fragility Fracture Risk. *Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture*. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance .
- 8- Kanis J.A., WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994;4:368-381.

9- Wainwright S.A., Marshall L.M., Ensrud K.E., Cauley J.A., Black D.M., Hillier T.A., Hochberg M.C., Vogt M.T., Orwoll E.S. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:2787-93.

10- Schuit S.C., van der Klift M., Weel A.E., de Laet C.E., Burger H., Seeman E., Hofman A., Uitterlinden A.G., van Leeuwen J.P., Pols H.A. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004;34:195-202.

11- Pasco J.A., Seeman E., Henry M.J., Merriman E.N., Nicholson G.C., Kotowicz M.A. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2006;17:1404-9.

12- Sanders K.M., Nicholson G.C., Watts J.J., Pasco J.A., Henry M.J., Kotowicz M.A., Seeman E. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? *Bone.* 2006;38:694-700.

13- Sornay-Rendu E., Munoz F., Garnero P., Duboeuf F., Delmas P.D. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.* 2005;20:1813-9.

14- Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* 2008;19:385-97.

15- Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Wahl D.A., Cooper C. IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos. Int.* 2012;23:2239-56. Copyright disclosures: with kind permission from Springer Science and Business Media.

16- Sennerby U., Melhus H., Gedeberg R., Byberg L., Garmo H., Ahlbom A., Pedersen N.L., Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009;302:1666-73.

- 17- Sealand R., Razavi C., Adler R.A. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr. Diab. Rep.* 2013;13:411-8.
- 18- Jørgensen N.R., Schwarz P., Holme I., Henriksen B.M., Petersen L.J., Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.* 2007;101:177-85.
- 19- Zhao Y., Shen L., Ji H.F. Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-analysis study. *ScientificWorld Journal.* 2012:872173.
- 20- Scandol J.P., Toson B., Close J.C. Fall-related hip fracture hospitalisations and the prevalence of dementia within older people in New South Wales, Australia: an analysis of linked data. *Injury.* 2013;44:776-83
- 21- Güerri-Fernandez R., Vestergaard P., Carbonell C., Knobel H., Avilés F.F., Castro A.S., Nogués X., Prieto-Alhambra D., Diez-Perez A.. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28:1259-63.
- 22- Cawthon P.M. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2011;469:1900-1905.
- 23- Drake M.T., Murad M.H., Mauck K.F., Lane M.A., Undavalli C., Elraiyah T., Stuart L.M., Prasad C., Shahrour A., Mullan R.J., Hazem A., Erwin P.J., Montori V.M. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2012;97:1861-70.
- 24- Fraser L.A., Adachi J.D. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Treatment Update and Review. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2009;1:71-85.
- 25- De Vries F., Pouwels S., Lammers J.W., Leufkens H.G., Bracke M., Cooper C., van Staa T.P. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J. Intern. Med.* 2007;261:170-7.

- 26- Oderda L.H., Young J.R., Asche C.V., Pepper G.A. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann. Pharmacother.* 2012;46:917-28.
- 27- Finkle W.D., Der J.S., Greenland S., Adams J.L., Ridgeway G., Blaschke T., Wang Z., Dell R.M., VanRiper K.B. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59:1883-90.
- 28- Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C., Tu K., Gomes T., Glazier R.H. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 2012;172:1739-44.
- 29- Forgacs I., Loganayagam A.. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336:2-3.
- 30- Yang Y.X., Metz D.C. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115–1127
- 31- Ensrud K.E., Duong T., Cauley J.A., Heaney R.P., Wolf R.L., Harris E., Cummings S.R. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:345-53.
- 32- Graziani G., Como G., Badalamenti S., Finazzi S., Malesci A., Gallieni M., Brancaccio D., Ponticelli C. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995;10:1376-80.
- 33- Roux C., Briot K., Gossec L., Kolta S., Blenk T., Felsenberg D., Reid D.M., Eastell R., Glüer C.C. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif. Tissue Int.* 2009; 84:13-9.
- 34- Parikh N., Howden C.W. The safety of drugs used in acid-related disorders and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2010;39:529-42.

- 35- Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C. Long-term Proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
- 36- Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif. Tissue Int*. 2006;79:76-83.
- 37- Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J., Prior H.J., Leung S., Leslie W.D. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179:319-26.
- 38- Corley D.A., Kubo A., Zhao W., Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010;139:93-101.
- 39- Pouwels S., Lalmohamed A., Souverein P., Cooper C., Veldt B.J., Leufkens H.G., *et al*. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos. Int*. 2011;22:903-10.
- 40- Yu E.W., Blackwell T., Ensrud K.E., Hillier T.A., Lane N.E., Orwoll E. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif. Tissue Int*. 2008;83:251-9.
- 41- Gray S.L., LaCroix A.Z., Larson J., Robbins J., Cauley J.A., Manson J.E. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med*. 2010;170:765-71.
- 42- Kaye J.A., Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008;28:951-9.
- 43- Targownik L.E., Leslie W.D. The relationship among proton pump inhibitors, bone disease and fracture. *Expert. Opin. Drug Saf*. 2011;10:901-12.
- 44- García-Gil Mdel M., Hermosilla E., Prieto-Alhambra D., Fina F., Rosell M., Ramos R., Rodríguez J., Williams T., Van Staa T., Bolívar B. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform. Prim. Care*. 2011;19:135-45.

45- Quan H., Sundararajan V., Halfon P., Fong A., Burnand B., Luthi J.C., Saunders L.D., Beck C.A., Feasby T.E., Ghali W.A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care.* 2005;43:1130-9.

46- Yang Y.X. Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2012;14:473-9.

47- Sanfèlix-Gimeno G., Sanfèlix-Genovés J., Rodríguez-Bernal C.L., Peiró S., Hurtado I. Prevalence, determinants, and inappropriateness of calcium supplementation among men and women in a Spanish Mediterranean area: cross-sectional data from the ESOSVAL cohort. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28:2286-94.

48- De Gregório L.H., Sampaio Lacativa P.G., Melazzi A.C.C., Tavares Russo L.A. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* vol 50 nº 4, Agosto 2006.

49- Davidge Pitts C.J., Kearns A.E. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin. Proc.* 2011;86:338-43.

50- Bakken M.S., Engeland A., Engesæter L.B., Ranhoff A.H., Hunskaar S., Ruths S. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Ageing.* 2013;42:514-20.

51- Howard L., Kirkwood G., Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 2007;190:129-34.

52- Kishimoto T., De Hert M., Carlson H.E., Manu P., Correll C.U. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2012;25:415-29.

53- Stubbs B. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 2009;16:838-42.

54- Lewis C.E., Ewing S.K., Taylor B.C., Shikany J.M., Fink H.A., Ensrud K.E., Barrett-Connor E., Cummings S.R., Orwoll E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22:211-9.

55- Pouwels S., Lalmohamed A., Leufkens B., de Boer A., Cooper C., van Staa T., de Vries F. Risk of hip/femur fracture after stroke: a population-based case-control study. *Stroke*, 2009;40:3281–3285.

56- Raska I. Jr., Broulík P. The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? *Prague Med. Rep.* 2005;106:137-48.

57- Oei L., Zillikens M.C., Dehghan A., Buitendijk G.H., Castaño-Betancourt M.C., Estrada K., Stolk L., Oei E.H., van Meurs J.B., Janssen J.A., Hofman A., van Leeuwen J.P., Witteman J.C., Pols H.A., Uitterlinden A.G., Klaver C.C., Franco O.H., Rivadeneira F. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013;36:1619-28.

58- Demirbag D., Ozdemir F., Kokino S., Berkarda S. The relationship between bone mineral density and immobilization duration in hemiplegic limbs. *Ann. Nucl. Med.* 2005;19:695-700.

59- Dam T.T., Harrison S., Fink H.A., Ramsdell J., Barrett-Connor E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos. Int.* 2010;21:1341-9.

60- Lo Re V. 3rd, Volk J., Newcomb C.W., Yang Y.X., Freeman C.P., Hennessy S., Kostman J.R., Tebas P., Leonard M.B., Localio A.R. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2012;56:1688-98.

61- Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida. Musculoskeletal disorders in HIV-infected patients. National AIDS Plan (PNS) and the AIDS Study Group (GESIDA). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2011;29:515-23.

62- Womack J.A., Goulet J.L., Gibert C., Brandt C., Chang C.C., Gulanski B., Fraenkel L., Mattocks K., Rimland D., Rodriguez-Barradas M.C., Tate J., Yin M.T., Justice A.C. Veterans Aging Cohort Study Project Team. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One.* 2011;6:e17217.

63- Ensrud K.E., Barbour K., Canales M.T., Danielson M.E., Boudreau R.M., Bauer D.C., Lacroix A.Z., Ishani A., Jackson R.D., Robbins J.A., Cauley J.A. Renal function and nonvertebral fracture risk in multiethnic women: the Women's Health Initiative (WHI). *Osteoporos. Int.* 2012;23:887-99.

64- Dooley A.C., Weiss N.S., Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;51:38-44.

65- Kannegaard P.N., van der Mark S., Eiken P., Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing.* 2010;39:203-209.

66- Byberg L., Gedeberg R., Cars T., Sundström J., Berglund L., Kilander L., Melhus H., Michaëlsson K. Prediction of fracture risk in men: a cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2012;27:797-807.

67- Elixhauser A., Steiner C., Harris D.R., Coffey R.M. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med. Care.* 1998;36:8-27.

68- Li B., Evans D., Faris P., Dean S., Quan H. Risk adjustment performance of Charlson and Elixhauser comorbidities in ICD-9 and ICD-10 administrative databases. *BMC Health Serv. Res.* 2008;14;8:12.

69- Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* 2008;19:385-97.

70- Tebé C., Espallargues M., Estrada M.D., Kotzeva A., del Río L.M., Di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/01.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

LAS COMORBILIDADES Y EL CONSUMO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES COMO FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
EN LA FRACTURA DE CADERA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Carlen Reyes Reyes

Dipòsit Legal: T 51-2015