

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias Sanitarias y Médico-Sociales



**NEUMONÍA Y CONSUMO DE FÁRMACOS
SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA**

TESIS DOCTORAL

ANA CHACÓN GARCÍA

Febrero 2010

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias Sanitarias y Médico-Sociales



**NEUMONÍA Y CONSUMO DE FÁRMACOS
SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA**

Estudio caso-control anidado en la cohorte poblacional de la Base de Datos para la
Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)

TESIS DOCTORAL

ANA CHACÓN GARCÍA

DIRECTORES

FRANCISCO BOLÚMAR MONTRULL

PAZ RODRÍGUEZ PÉREZ

JUAN FRANCISCO MENÁRGUEZ PUCHE

MADRID, FEBRERO 2010



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
SANITARIAS Y MÉDICO-SOCIALES
Facultad de Medicina
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfono: 918854532
Fax: 918854874

D. Francisco Bolúmar Montrull, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Alcalá, **D^a. Paz Rodríguez Pérez**, Jefa del Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad del Hospital Gregorio Marañón y **D. Juan Francisco Menárguez Puche**, Médico Especialista en Medicina de Familia, como Directores de la Tesis realizada por la doctoranda D^a Ana Chacón García

CERTIFICAN

Que el presente Trabajo de Investigación titulado “**Neumonía y consumo de fármacos supresores de la acidez gástrica**”, presentado por **D^a Ana Chacón García**”, reúne los méritos suficientes para que su autora pueda optar al grado de Doctor, y pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente que ha de juzgarlo.

Y para que así conste se firma el presente certificado en Alcalá de Henares a veintidós de febrero de 2010

Directores de la Tesis

Fdo.-Francisco Bolúmar Montrull

Fdo.- Paz Rodríguez Pérez

Fdo.- Juan Francisco Menárguez Puche

D. Alberto Gomis Blanco como Director del Departamento de Ciencias
Sanitarias y Médico-Sociales de la Universidad de Alcalá.

CERTIFICA

Que el presente Trabajo de Investigación titulado **“Neumonía y consumo de fármacos supresores de la acidez gástrica”**, presentado por **D^a. Ana Chacón García**, reúne los méritos suficientes para que su autora pueda optar al grado de Doctor, y pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente que ha de juzgarlo.

Y para que así conste se firma el presente certificado en Alcalá de Henares a veintitrés de febrero de 2010.



El Director del Departamento

Fdo.- Alberto Gomis Blanco

ÍNDICE GENERAL

1	RESUMEN	17
2	ABSTRACT.....	20
3	PREFACIO	23
4	AGRADECIMIENTOS.....	25
5	LISTA DE ABREVIATURAS.....	27
6	GLOSARIO.....	28
7	INTRODUCCIÓN	33
8	JUSTIFICACIÓN	59
9	HIPÓTESIS.....	61
10	OBJETIVOS.....	63
11	METODOLOGÍA	65
12	RESULTADOS	90
13	DISCUSIÓN.....	136
14	CONCLUSIONES	158
15	ANEXOS.....	160
16	BIBLIOGRAFÍA.....	185

ÍNDICE DETALLADO

1	RESUMEN	17
2	ABSTRACT.....	20
3	PREFACIO	23
4	AGRADECIMIENTOS.....	25
5	LISTA DE ABREVIATURAS.....	27
6	GLOSARIO.....	28
7	INTRODUCCIÓN	33
7.1	NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	33
7.2	FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA.....	37
7.3	FARMACOEPIDEMIOLOGÍA y BASES DE DATOS SANITARIAS.	39
7.3.1	BIFAP.....	44
7.4	ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN	51
7.4.1	Ensayos clínicos. Limitaciones.....	51
7.4.2	Qué son los estudios posautorización y sus objetivos.....	52
7.4.3	Base legal de los estudios posautorización.....	53
7.4.4	Aspectos éticos de los estudios posautorización	55
7.4.5	Procedimientos administrativos y requisitos legales de los estudios posautorización	56
8	JUSTIFICACIÓN	59
9	HIPÓTESIS.....	61

10	OBJETIVOS.....	63
10.1	OBJETIVO PRINCIPAL	63
10.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	63
11	METODOLOGÍA	65
11.1	Fuente de información	65
11.2	Diseño del estudio	65
11.3	Población de estudio	67
11.4	Identificación de los casos	70
11.5	Definición de los casos.....	70
11.5.1	Casos potenciales	70
11.5.2	Casos / Casos dudosos / No casos	71
11.5.3	Criterios de exclusión de casos.....	72
11.5.4	Fecha índice de los casos	73
11.5.5	Casos validados con la historia clínica registrada en BIFAP	73
11.6	Selección de los controles.....	73
11.6.1	Fecha índice de los controles	74
11.7	Definición de la exposición	74
11.7.1	Variables de fármacos	75
11.7.2	Clasificación de la exposición	77
11.7.3	Clasificación de la dosis.....	77
11.7.4	Clasificación de la duración.....	78

11.7.5	Clasificación de la indicación.....	78
11.8	Otras variables analizadas	78
11.8.1	Patologías analizadas.....	79
11.8.2	Fármacos analizados (diferentes a los FSAG).....	80
11.8.3	Otras variables	81
11.9	Análisis de cohorte	82
11.10	Análisis de caso-control anidado	82
11.11	Potencia estadística del estudio	82
11.12	Procedimientos administrativos.....	83
11.12.1	Comunicación de sospechas de reacciones adversas	84
11.13	Aspectos éticos y legales	84
11.13.1	Evaluación Beneficio-Riesgo para los sujetos de investigación	85
11.13.2	Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.....	85
11.13.3	Confidencialidad de los datos	86
11.13.4	Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.	88
12	RESULTADOS	90
12.1	Descripción de la cohorte de estudio de BIFAP.....	90
12.2	Descripción de los casos y de los controles.....	91
12.3	Evaluación la asociación entre la NAC y el tratamiento con FSAG	92
12.3.1	Asociación entre IBP y NAC.....	92

12.3.2	Asociación entre AntiH2 y NAC	96
12.4	Evaluación de la asociación ajustada por otros factores de riesgo de la NAC y el tratamiento con FSAG.....	98
12.4.1	Factores de riesgo evaluados.....	98
12.4.2	Asociación entre FSAG y NAC.....	101
12.4.3	Modelo Final: Variables de comorbilidad y tratamiento farmacológico.....	104
12.4.4	Análisis de sensibilidad	107
12.5	Comparación de los resultados obtenidos en el estudio con BIFAP con los obtenidos en el estudio THIN	112
12.5.1	Riesgo de NAC asociados al consumo de IBP	115
12.5.2	Riesgo de NAC asociado al consumo de AntiH2	116
12.6	Cálculo de la tasa de incidencia de NAC en BIFAP.....	117
12.6.1	Comparativa con tasa de incidencia obtenida en THIN	118
12.7	Ingresos por NAC en BIFAP	121
12.7.1	Comparativa con tasa de hospitalización obtenida en THIN.....	121
12.8	Consumo de medicamentos en España	123
12.8.1	Consumo de otros fármacos evaluados en BIFAP	123
12.8.2	Consumo de antibióticos	126
12.8.3	Comparación de consumo de fármacos con THIN y con la ENS	129
12.9	Prevalencia de patologías según BIFAP	131
12.9.1	Comparación con datos de THIN y de la ENS-06	131
13	DISCUSIÓN.....	136

13.1	Importancia del estudio.....	136
13.2	Asociación de Neumonía y tratamiento con FSAG.....	137
13.3	Incidencia de Neumonía en España (BIFAP).....	151
13.4	Prevalencia de patologías y consumo de fármacos con BIFAP.....	154
14	CONCLUSIONES	158
15	ANEXOS.....	160
	Anexo 1. Descripción de IBP y AntiH2.	160
	Anexo 2: Clasificación CIAP 2.	161
	Anexo 3: Encuesta Nacional De Salud	163
	Anexo 4: Códigos CIAP para la selección de casos de NAC.	166
	Anexo 5: Definición de casos /dudosos/ no casos.....	167
	Anexo 6: Definición de las variables referentes a diagnósticos-.....	168
	Anexo 7: Cuaderno de recogida de datos. Variables	181
	Anexo 8. Fármacos evaluados y variables generadas.....	182
	Anexo 9. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica	183
16	BIBLIOGRAFÍA.....	185

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Visualizador de Historias Clínicas de BIFAP.</i>	46
<i>Figura 2. Pirámide de población española del censo de 2001 y pirámide de población de BIFAP.</i>	49
<i>Figura 3. Clasificación y procedimientos administrativos de los diferentes estudios posautorización.</i>	57
<i>Figura 4. Resumen de la estrategia utilizada: Análisis de cohorte/Análisis caso-control anidado.</i>	66
<i>Figura 5. Esquema del filtro de historias realizado en el estudio con BIFAP.</i>	69
<i>Figura 6. Clasificación final de los casos potenciales tras la validación.</i>	71
<i>Figura 7. Validación final de los casos en función de si detectados por CIAP o texto.</i>	73
<i>Figura 8. Descripción de las definiciones de las variables de fármacos.</i>	76
<i>Figura 9. Algoritmo de asignación de la indicación del tratamiento con IBP.</i>	79
<i>Figura 10. Esquema de anonimización y disociación de datos de BIFAP.</i>	87
<i>Figura 11. Pirámide de población de la cohorte de estudio de BIFAP.</i>	90
<i>Figura 12. Filtro de historias aplicado en BIFAP y en THIN. Casos finales validados.</i>	112
<i>Figura 13. Pirámide de población de BIFAP y de THIN.</i>	114
<i>Figura 14. Número de casos de neumonía por mes.</i>	118
<i>Figura 15. Tasa de incidencia de NAC en BIFAP y THIN.</i>	119
<i>Figura 16. Tasa de incidencia de NAC por trimestre en BIFAP y THIN.</i>	119
<i>Figura 17. Tasa de incidencia de NAC en hombres por edad y trimestre.</i>	120
<i>Figura 18. Tasa de incidencia de NAC en mujeres por edad y trimestre.</i>	120
<i>Figura 19. Comparación del porcentaje de ingresos por NAC entre BIFAP y THIN.</i>	122
<i>Figura 20. Distribución del % de consumo de los fármacos analizados en el estudio BIFAP.</i>	126

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Información que contiene BIFAP.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 2. Colaboradores activos de BIFAP (agosto de 2009). Distribución por CC.AA.</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 3. Población de las CC.AA registrada en BIFAP por grupos de edad (2009)</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 4. Cobertura Poblacional de BIFAP (Base de datos de 2009).....</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 5. Características de los estudios de casos y controles anidados</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 6. Listado de patologías analizadas en el estudio con BIFAP.</i>	<i>80</i>
<i>Tabla 7. Características generales de los casos y controles del estudio de neumonía con BIFAP.</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 8. Riesgo de los diferentes grupos de consumidores de IBP frente a los no usuarios.</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 9. Riesgo de los consumidores actuales frente a los no usuarios en función de la duración del tratamiento con IBP.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 10. Riesgo de los consumidores actuales frente a los no usuarios en función de la dosis del tratamiento con IBP.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 11. Riesgo de los consumidores actuales frente a no usuarios por principio activo de IBP.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 12. Riesgos según la indicación de tratamiento con IBP.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 13. Riesgo de los diferentes grupos de consumidores de AntiH2 frente a los no usuarios.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 14. Riesgo de los consumidores actuales de AntiH2 frente a los no usuarios en función de la duración del tratamiento.</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 15. Riesgo de los consumidores actuales de AntiH2 frente a los no usuarios en función de la dosis del tratamiento.</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 16. Variables de comorbilidad analizadas en el estudio con BIFAP.</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 17. Variables de fármacos analizadas en el estudio con BIFAP.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 18. Distribución por el número de visitas de los casos y de los controles.....</i>	<i>101</i>

<i>Tabla 19. Riesgos ajustados de los consumidores frente a los no usuarios de IBP.....</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 20. Riesgos ajustados de los consumidores frente a los no usuarios de AntiH2.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 21. Variables de comorbilidad. Comparación de OR cruda y ajustada.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 22. VARIABLES DE FÁRMACOS. Comparación de OR cruda y ajustada.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 23. Análisis de sensibilidad (I y II).....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 24. Análisis de sensibilidad (III y IV).....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 25. Análisis de sensibilidad (V y VI).....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 26. Análisis de sensibilidad (VII).....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 27. Características generales de la población con la que se realizó el estudio THIN.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 28. Comparación de los resultados obtenidos en BIFAP con los de THIN. Exposición: IBP.....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 29. Comparación de los resultados obtenidos en BIFAP con los de THIN. Exposición: AntiH2.....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 30. Tasa de incidencia de neumonía por sexo y grupo de edad en BIFAP.....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 31. Tasa de incidencia de neumonía por trimestre del año.....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 32. Casos de NAC que requieren hospitalización en BIFAP.....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 33. Casos de NAC que requieren hospitalización en THIN.....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 34. Distribución del consumo de los diferentes tipos de fármacos analizados en el estudio BIFAP (1).....</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 35. Distribución del consumo de los diferentes tipos de fármacos analizados en el estudio BIFAP (2).....</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 36. Distribución del consumo de Antibióticos en BIFAP.....</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 37. Antibióticos más consumidos en los controles.....</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 38. Antibióticos más consumidos en los casos.....</i>	<i>128</i>
<i>Tabla 39. Porcentaje de consumidores de fármacos en los últimos 15 días, por grupos de edad en BIFAP/THIN/ENS-06 (I).....</i>	<i>129</i>

<i>Tabla 40. Porcentaje de consumidores de fármacos en los últimos 15 días, por grupos de edad en BIFAP/THIN/ENS-06 (II).....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 41. Prevalencia de patologías BIFAP/THIN por grupos de edad.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 42. Prevalencia de patologías por edades en BIFAP, THIN y con la información de la ENS-06.....</i>	<i>133</i>
<i>Tabla 43. Características de estudios europeos que han evaluado la asociación de FSAG y neumonía.....</i>	<i>138</i>
<i>Tabla 44. Criterios de causalidad y características de la asociación entre FSAG y NAC.....</i>	<i>141</i>

1 RESUMEN

NEUMONÍA Y CONSUMO DE FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA (FSAG)

ESTUDIO CASO-CONTROL ANIDADO EN LA COHORTE POBLACIONAL DE LA BASE DE DATOS PARA LA INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA EN ATENCIÓN PRIMARIA (BIFAP)

Objetivos:

El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre el desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la exposición previa a FSAG (Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los Antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina (AntiH2)).

Los objetivos secundarios fueron:

1. Estimar la tasa de incidencia (TI) de NAC en España y compararla con la del Reino Unido;
2. Conocer la tasa de hospitalización de los pacientes con NAC en España y compararla con la del Reino Unido;
3. Analizar el patrón de utilización de los FSAG y de otros medicamentos en España, y comparar con el del Reino Unido y con la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENS-06);
4. Analizar la prevalencia de diferentes patologías en España con BIFAP y compararlas con las del Reino Unido y con las obtenidas con la ENS-06.

Metodología:

Fuente de información:

Base de datos de atención primaria BIFAP.

Otras fuentes utilizadas en la comparación de los resultados fueron la base de datos de atención primaria THIN (*The Health Improvement Network*) y la ENS-06.

Diseño:

Estudio posautorización observacional retrospectivo (EPA-OD).

Diseño de casos y controles anidado en la cohorte poblacional que se recoge prospectivamente en la base de datos de atención primaria BIFAP.

Periodo de estudio:

Desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2007.

Población de estudio:

Sujetos de edad comprendida entre 20 y 79 años, sin antecedentes de neumonía y con al menos dos años de registros en la base de datos. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de tumor maligno o SIDA.

Los pacientes fueron seguidos hasta que tuvieron un episodio de neumonía, hasta que fallecieron, hasta que cumplieron la edad límite de 80 años o hasta que finalizaron el periodo de estudio.

Definición de caso y validación:

Primero se realizó una búsqueda automatizada exhaustiva en BIFAP para detectar pacientes con diagnósticos sugerentes de neumonía (por los códigos CIAP o por texto libre).

Posteriormente se revisaron las historias informatizadas por dos evaluadores y se clasificaron en casos, casos dudosos o no neumonías. Se excluyeron los casos prevalentes, las neumonías nosocomiales y las neumonías aspirativas o químicas. La fecha del diagnóstico de la neumonía se consideró como fecha índice.

Selección de los controles:

Los controles se eligieron aleatoriamente de la misma cohorte de la que se obtuvieron los casos, y además se realizó un emparejamiento con los casos por edad, sexo y fecha índice. Esta fecha en los controles fue una fecha aleatoria asignada dentro del periodo de estudio.

Definición de la exposición:

Se consideró expuesto (consumidor actual) a todo paciente en cuyo registro informático figurase el haber recibido una prescripción de interés en un periodo de 30 días anterior a la fecha índice. Los pacientes con prescripciones entre los días 31 y 90, y entre 91 y 365 días se consideraron como consumidores recientes y pasados respectivamente, y se clasificaron como una categoría separada en el análisis. Se consideró que un paciente no estaba expuesto si no figuraba en su historia la prescripción del medicamento de interés o esta se había realizado hacía más de un año. La información sobre antecedentes clínicos, hábitos de vida y otras variables se extrajo de BIFAP.

Análisis:

Se calculó la incidencia de NAC por edad, sexo y estación del año.

En el análisis de caso-control se efectuó una regresión logística para estimar el riesgo asociado al uso de FSAG (IBP y AntiH2) ajustando por posibles variables confusoras.

Resultados:

La TI global de NAC fue de 2,69 casos por 1000 personas-año siendo, 3,16 la TI en hombres y 2,29 la TI en mujeres. La incidencia fue superior a la obtenida en el estudio realizado con la base de datos THIN (1,2/1000 personas-año).

Se detectó una asociación entre el consumo actual de IBP y la NAC (OR: 1,22; IC95%: 1,12-1,33), pero no entre los AntiH2 y la NAC (OR: 1,06; IC95%: 0,86-1,32). Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio realizado con THIN.

Sin embargo en el presente estudio no se observó una relación clara entre la duración del tratamiento y la NAC. Aunque no se detectó una relación dosis respuesta, el riesgo fue superior en los subgrupos de consumidores actuales que recibían una dosis media y alta de IBP. Al evaluar la indicación por la que se prescribió el tratamiento con IBP en el grupo de consumidores actuales, se observó un incremento del riesgo cuando la indicación fue el reflujo o cuando se indicaban como protectores gástricos. Estos últimos resultados difieren de los obtenidos en el estudio de THIN.

Finalmente, se analizó el patrón de consumo de diferentes fármacos y la prevalencia de múltiples patologías utilizando la información que aportaban el grupo de controles del estudio (20 000 pacientes). Los resultados se compararon con la información de los controles del estudio realizado con la base de datos THIN y con la información de la ENS-06.

Conclusiones:

Los consumidores actuales de IBP presentan más riesgo de desarrollar NAC, no evidenciándose este riesgo en el grupo de los consumidores de AntiH2. Aunque los resultados coinciden con los de otros estudios publicados, aún no se puede afirmar que esta relación sea causal.

El presente trabajo confirma una vez más la validez de BIFAP como una fuente de información eficiente para la realización de estudios epidemiológicos y como una herramienta esencial para responder a las nuevas demandas impuestas por la farmacovigilancia.

Palabras clave: Neumonía Adquirida en la Comunidad; Fármacos Supresores de la Acidez Gástrica; Inhibidores de la Bomba de Protones; Bases de datos sanitarias; Farmacoepidemiología.

Palabras clave (MeSH): Inhibidores de la bomba de protones; Neumonía, Infecciones adquiridas en la Comunidad; Farmacoepidemiología; Atención primaria.

2 ABSTRACT

PNEUMONIA AND USE OF ACID SUPPRESIVE DRUGS.

CASE CONTROL ANALYSIS NESTED IN A POPULATION COHORT REGISTERED IN BIFAP.

Objectives:

The main objective of this study was to assess the association between Community Acquired Pneumonia (CAP) and the exposure to gastric acid suppressive drugs (GASD) (Proton Pump Inhibitors (PPI) and H₂-receptor antagonists (H₂RAs)).

Secondary objectives were:

1. To estimate the incidence rate (IR) of CAP in Spain and to compare it with the IR from United Kingdom;
2. To know the CAP patients' hospitalization rate in Spain and to compare it with the rate from United Kingdom;
3. To analyze the use pattern of GASD and other drugs in Spain, and to compare with the pattern from United Kingdom and with the Spanish National Health Survey 2006 (ENS-06);
4. To analyze the prevalence of different pathologies in Spain with BIFAP and to compare with those of the United Kingdom and with those obtained within the ENS-06.

Methods:

Source of information:

Primary healthcare database BIFAP.

Other sources used for results comparison were the primary healthcare database THIN (The Health Improvement Network) and the ENS-06.

Design:

Observational retrospective after authorisation study.

Nested case-control study in the cohort that is collected prospectively in the database of primary healthcare BIFAP.

Study Period:

From 1 January 2003 until 31 December 2007.

Study Population:

Subjects between 20 and 79 years old with no past history of pneumonia and with at least two years registration in the database. Patients with cancer or AIDS were excluded. All these patients were followed until occurrence of a pneumonia episode, death, age of 80, or the end of the study, whichever came first.

Case definition and validation:

Firstly, a computerized search was performed to detect suggestive cases of pneumonia. (by International Classification of Primary Care (ICPC) codes or free text).

This was followed by a manual review of all identified cases, accomplished by two evaluators that classified the cases in one of these three categories: cases, doubtful or no cases. Prevalent cases, hospital-acquired pneumonias, and chemical or aspiration pneumonias, were excluded

The date of pneumonia diagnosis was considered as the index date.

Controls selection:

Controls were randomly sampled from the person-time experience of the study cohort. Furthermore, controls were matched to cases based on sex, age, and index date. Index date was a randomly date within the study period.

Exposure definition:

Any patient receiving a prescription within the 30 days time-window was considered exposed (current user). Recent use described a prescription that ended between 31 and 90 days before the index date. Past use was defined as a prescription ending between 91 days and one year before the index date. Finally, non-use was defined as no prescription in the year before the index date. Information of other variables was extracted from BIFAP database.

Analysis:

IR of pneumonia was computed by age, sex and season. To better estimate the risk associated with drug exposure, we performed a nested case-control analysis using logistic regression and adjusting to other potential confounders.

Results:

IR of CAP was 2.69 per 1000 persons-year (IR women=2.29; IR men=3.16) with BIFAP database. 32 % of the CAP cases were hospitalized. The incidence in Spain was higher than in United Kingdom using THIN database.

CAP was associated with current use of PPIs (OR: 1.22; 95% confidence interval [CI]:1.126-1.33) but not H2RAs (OR: 1.06; IC95%: 0.86-1.32). These results coincide with that obtained in the study performed with THIN.

Nevertheless, no clear duration response was observed with PPIs treatment and CAP. Although dose response was not observed with PPIs, people using high or medium dose had an increased risk of pneumonia. Among patients taking acid-suppressive drugs during less than one year, current use of PPIs was associated with community-acquired pneumonia only for patients treated for gastroesophageal reflux disease (GERD) (OR: 1.4; 95%CI: 1,11-1,77) or for prevention of upper gastrointestinal injury (OR: 1,28; 95%CI: 1,11-1,47). The latter results differ from those obtained in the study of THIN.

Finally we analyzed the consumption pattern of different drugs and the prevalence of diverse diseases using the information obtained from this study controls. The results were compared with the information of the controls of the study performed with THIN database and with the information of the ENS-06.

Conclusions:

Current users of PPIs associate an increased risk of CAP, but this association has not been detected in the group of consumers of H2RAs. Although the results are in agreement with other published studies, we can not affirm yet that this relation is causal.

The present study confirms, once again, the validity of BIFAP as an efficient source of information to perform epidemiological studies and to respond to the new demands imposed by pharmacovigilance.

Keywords: Community-Acquired Pneumonia; Gastric Acid-Suppressive Drugs; Proton Pump Inhibitors; Computerised Medical Records; Pharmacoepidemiology.

Keywords (from MeSH): Proton pump inhibitors; Pneumonia; Community-acquired infections; Pharmacoepidemiology; Primary health care.

3 PREFACIO

El presente estudio es el resultado de una investigación que comenzamos hace más de tres años y que buscaba una respuesta al siguiente interrogante: ¿existe un riesgo mayor de neumonía en los pacientes tratados con fármacos supresores de la acidez gástrica respecto a los no tratados?

Debo admitir que cuando me ofrecieron realizar este estudio la hipótesis me dejó perpleja. Como tantos otros médicos de atención primaria, también yo he pasado demasiadas horas prescribiendo fármacos, y los antiácidos fueron en mi consulta medicación obligada para muchos de mis pacientes. Nunca relacioné un solo caso de neumonía con esta medicación. Por ello, en un principio, no lograba vislumbrar la supuesta asociación que podría existir entre ambos.

Sin embargo, diversos estudios realizados en otros países habían detectado ya un mayor riesgo de neumonía entre los usuarios de estos fármacos. Es cierto que el riesgo obtenido no era elevado, pero el consumo de los fármacos supresores de la acidez gástrica está tan extendido que una posible asociación se convertiría en un problema de salud pública.

¿Cómo podría resolverse este ñenigmañ en una consulta de atención primaria? Imposible. Desde mi mesa tendría que esperar demasiados años para detectar una neumonía que estuviese relacionada con la exposición a algunos de estos fármacos, sin olvidar que el azar ejerce un papel relevante cuando se trata de casos aislados. Para encontrar la respuesta debía salir de la clínica y subir a la dimensión de la salud poblacional. Ya no podía pensar en pacientes aislados: mi unidad de estudio serían ahora los grupos de individuos.

Pero buscar esta respuesta, incluso desde la epidemiología, era una tarea no exenta de dificultades. ¿De dónde podría extraer toda esta información? ¿Qué base de datos recoge los fármacos que se recetan y las enfermedades de los distintos pacientes? Sin duda, la única esperanza para investigar esta hipótesis en España era el Proyecto BIFAP.

Gracias al trabajo y a la perseverancia de muchos profesionales, BIFAP es ya una realidad. Desde una perspectiva personal, me considero verdaderamente afortunada porque esta investigación constituye uno de los primeros estudios realizados con esta poderosa fuente de información.

Y así fue como comenzó el desarrollo de este proyecto que expondremos a lo largo de las próximas páginas. No es el primero que se realiza sobre este tema, ni será el último. Pero no por ello deja de ser apasionante.

La relevancia de esta investigación, más allá de la respuesta encontrada, radica en que constituye una piedra más en la construcción de la muralla del conocimiento sobre la seguridad de los fármacos. Los medicamentos, por inocuos que parezcan, no están exentos de riesgos. Nosotros, como médicos, debemos curar lo que esté en nuestras manos, y controlaremos la enfermedad en la medida de lo posible. Ahora bien, no podemos olvidar que nuestras acciones en ningún caso deben causar daño a nuestros pacientes. El viejo aforismo hipocrático *primum non nocere* está hoy más vigente que nunca.

Ana Chacón García

4 AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias a la confianza que han puesto en mí las personas que han dirigido mi tesis doctoral: el Dr. Francisco Bolúmar Montrull, la Dra. Paz Rodríguez Pérez y el Dr. Juan Francisco Menárguez Puche.

Agradezco particularmente la colaboración de la Fundación CEIFE (Centro Español de Investigación en Farmacoepidemiología), y en especial a su director Luís Alberto García Rodríguez y a Ana Ruigómez Sánchez.

Agradezco también al equipo de personas que trabajan en BIFAP su colaboración y su ayuda para el desarrollo de esta investigación.

Me gustaría expresar mi más sincera gratitud a todos los compañeros y amigos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que con sus correcciones y sugerencias han contribuido a dar forma a esta tesis.

Gracias a Inés, a Consuelo, a Miguel, a Arturo, a Susana, a José María, a Mireia y a Carmen por su revisión y sus aportaciones finales.

Por último, el agradecimiento a mi familia, a cada uno de ellos, por su apoyo, su paciencia y su tiempo.

A Juan Antonio, a Laura y a Diego.

A mis padres.

A mis hermanos.

5 LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetyl salicílico.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Anatomopg	Anatomopatológica.
AntiH2	Antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina.
AntiHTA	Antihipertensivos.
AP	Atención Primaria.
ARA2	Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina 2.
ATB	Antibiótico.
BIFAP	Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria.
CC.AA	Comunidades Autónomas.
CE	Corticoesteroides.
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica.
CEIFE	Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica.
CI	Confidence Interval.
CIAP	Clasificación Internacional de Atención Primaria.
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, edición décima.
CPD	Centro de procesamiento de datos de BIFAP.
EC	Ensayo clínico.
ENS- 06	Encuesta Nacional de Salud 2006-2007.
EPA	Estudio Posautorización.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
FI	Fecha índice.
S_INI	Fecha de inicio del seguimiento del paciente.
FSAG	Fármacos Supresores de la Acidez Gástrica.
GASD	Gastric Acid Suppressive Drugs.
GPRD	General Practice Research Database (Base de datos de AP del Reino Unido).
H2RA	H2-Receptor Antagonist.
HTA	Hipertensión arterial.
IBP	Inhibidores de la Bomba de Protones.
IC	Intervalo de Confianza.
ICPC	International Classification of Primary Care.
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.
IR	Incidence Rate.
Mg	Miligramos.
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad.
OR	Odds Ratio o razón de ventaja.
PPI	Proton Pump Inhibitor.
RR	Riesgo relativo.
RD	Real Decreto.
S_FIN	Fecha de final de seguimiento del paciente.
SNS	Sistema Nacional de Salud.
THIN	The Health Improvement Network (Base de datos de AP del Reino Unido).
TI	Tasa de Incidencia.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
VPP	Valor Predictivo Positivo.

6 GLOSARIO

CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria. En 1999 fue publicada la segunda edición en versión española (CIAP-2). La CIAP-2 permite clasificar los episodios de atención concepto más amplio que el hospitalario de episodio de enfermedad e incluye: razón de consulta expresada por el paciente, problemas de salud detectados por el profesional y las intervenciones o procesos de atención. Se basa en códigos alfanuméricos de tres dígitos ampliables si se considera necesario. El primer dígito es una letra que representa el aparato o sistema orgánico y se constituyen así los 17 capítulos en los que podemos dividir esta clasificación. El segundo y tercer dígito lo forman números denominados componentes que se relacionan de un modo más o menos específico con: síntomas o signos; procedimientos administrativos; diagnósticos preventivos o terapéuticos; resultados de pruebas complementarias; derivaciones, seguimiento y otras razones de consulta; o enfermedades y problemas de salud. Para evitar dudas, en el anexo 2 se ha incluido el equivalente de la Clasificación Internacional de Enfermedades edición décima (CIE-10).

Cohorte de estudio: pacientes válidos para el seguimiento una vez aplicados los criterios de exclusión del estudio y asumidos los criterios de calidad de la información.

Cohorte inicial: cohorte de pacientes que cumplen los criterios generales de inclusión del estudio. Estos criterios son de fecha, edad y calidad del registro con su médico de atención primaria.

Consumidor actual: cuando se estima que un paciente está consumiendo un determinado medicamento en la fecha analizada o en un periodo no superior a los 30 días anteriores a dicha fecha (en el caso de los antibióticos la ventana temporal se reduce a 7 días).

Consumo pasado: cuando se estima que un paciente ha estado consumiendo un determinado fármaco entre 91 y 365 días antes de la fecha analizada (en el caso de los antibióticos la ventana temporal es de 31-365 días).

Consumo reciente: cuando se estima que un paciente ha estado consumiendo un determinado fármaco entre 31 y 90 días antes de la fecha analizada (en el caso de los antibióticos la ventana temporal es de 8-30 días).

Criterios de calidad del registro de la información: criterios de calidad que se establecen para identificar los posibles defectos de información que puedan existir en las historias clínicas. A partir de algoritmos informáticos se identifica a los pacientes ancianos sin eventos y se determina si existen periodos prolongados sin información durante el seguimiento. Asimismo, se establece un tiempo mínimo con eventos previo al inicio del seguimiento del paciente y un tiempo mínimo entre la primera receta y la fecha de inicio del seguimiento.

Datos de carácter personal: cualquier información numérica, alfabética, gráfica, fotográfica, acústica o de cualquier otro tipo concerniente a personas físicas identificadas o identificables (Real Decreto 1720/2006, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal).

Dispepsia no investigada: dolor o molestia localizada en la parte central o superior del abdomen, que según algunos autores debe durar al menos un 25% de los días durante las últimas cuatro semanas. Se considera no investigada si no se ha realizado un estudio endoscópico.

EPA-AS: estudios posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre).

EPA-LA: estudios posautorización de tipo observacional que sean una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituyan una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o formen parte de un plan de gestión de riesgos (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre).

EPA-OD: estudios posautorización de tipo observacional no clasificados como EPA-AS, EPA-LA o EPA-SP (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre).

EPA-SP: estudios posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo con medicamentos, no clasificados como EPA-AS o EPA-LA (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre).

Estudio observacional: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo

sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina; la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos (Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios).

Estudio posautorización (EPA): cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano).

Estudio posautorización de seguridad: estudio farmacoepidemiológico o ensayo clínico efectuado de conformidad con las disposiciones de la autorización de comercialización y realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano).

Farmacoepidemiología: ciencia que estudia los medicamentos como factor determinante de la salud en las poblaciones, aplicando el método y el razonamiento epidemiológico. Su principal objetivo es la evaluación del impacto que los medicamentos ejercen sobre el nivel general de morbilidad y mortalidad; abarca el estudio tanto de los efectos beneficiosos como de los efectos adversos de los medicamentos.

Farmacovigilancia: conjunto de actividades de salud pública dedicadas a la detección de posibles efectos adversos de los medicamentos, la evaluación de su imputabilidad, el conocimiento del impacto del riesgo en la población y, finalmente, la toma de decisiones, lo mejor fundamentadas que sea posible, con el fin de evitar o minimizar el daño que puedan causar aquellos en las personas.

Fecha índice: En los casos esta se corresponde con la fecha de la primera neumonía. En los controles es una fecha asignada al azar dentro del periodo de estudio.

Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC): infección del parénquima pulmonar originada en el ámbito extrahospitalario y que cursa habitualmente con fiebre, clínica respiratoria variable e infiltrado radiológico en el pulmón. Este proceso afecta por tanto a las personas que viven en la comunidad y que no han sido hospitalizadas en los últimos siete días (otros autores extienden el intervalo sin hospitalización hasta 14 días). También se considera NAC cuando la neumonía se produce en un paciente en las primeras 48 horas desde su ingreso en un centro hospitalario, porque se asume que el origen de la infección es previo al ingreso.

Neumonía nosocomial: neumonía adquirida en el hospital. Se considera que la neumonía es de origen hospitalario cuando se produce a partir de las 48 horas del ingreso del paciente o en los primeros 7 días tras recibir el alta.

No consumo: cuando no figura en la historia del paciente la prescripción del medicamento de interés o de presentar alguna prescripción se asume que el consumo del fármaco finalizó antes de los 12 meses previos a la fecha analizada.

No-EPA: estudios observacionales que no sean posautorización (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre).

Pacientes aceptables: aquellos pacientes que cumplen criterios generales de calidad definidos por BIFAP, es decir, aquellos que tienen al menos una visita, un evento y una receta, que son marcados como válidos para la investigación.

Procedimiento de disociación: todo tratamiento de datos personales que permita la obtención de datos disociados (Real Decreto 1720/2006, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal).

Total de pacientes: número total de pacientes que se encuentra en la base de datos BIFAP.

Introducción

7 INTRODUCCIÓN

7.1 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una infección común y potencialmente grave, y constituye una de las principales causas de morbilidad en la población¹⁻³. Asimismo, su atención consume importantes recursos sanitarios tanto en el medio extrahospitalario como en el hospitalario, puesto que los casos graves requieren generalmente el ingreso de los pacientes^{4,5}.

La NAC se define como una infección del parénquima pulmonar originada en el ámbito extrahospitalario y que cursa habitualmente con fiebre, clínica respiratoria variable e infiltrado radiológico en el pulmón. Este proceso afecta por tanto a las personas que viven en la comunidad y que no han sido hospitalizadas en los últimos siete días (otros autores extienden el intervalo sin hospitalización hasta 14 días). También se considera NAC cuando la infección se produce en un paciente durante las primeras 48 horas desde su ingreso en un centro hospitalario^{6,7}, porque se asume que el origen de la infección es previo al ingreso.

La incidencia de la NAC es difícil de conocer. Nos encontramos ante una enfermedad que no es de declaración obligatoria y que, en la mayoría de los casos, constituye un proceso benigno que puede ser tratado ambulatoriamente. Por otra parte, todavía hay pocos estudios poblacionales que evalúen la incidencia de la esta infección. No obstante, en función del área geográfica analizada, se estima que su incidencia anual puede oscilar en torno a 1,6 y 12 casos por 1000 habitantes, con mayor relevancia en los grupos de edad comprendidos en ambos extremos de la vida y siendo también más frecuente en varones^{2, 7-10}. Los estudios sitúan la incidencia de la NAC en el Reino Unido entre 1 y 3 casos⁵, en España entre 1,6 y 9 casos¹¹, y en Finlandia en 11,6 casos⁸ por 1000 habitantes. Se estima que en Estados Unidos se producen aproximadamente 4 millones de episodios de NAC al año y la incidencia en personas mayores sería de 18,3 casos por 1000 habitantes. Aunque la presencia de comorbilidad supone un mayor riesgo de padecer NAC, la mayor parte de los casos (81%) se producen en gente sana⁸.

La tasa de mortalidad de la NAC ha permanecido invariable a lo largo de los últimos años, situándose entre el 10 y el 25% en pacientes que requirieron hospitalización. Estos valores

aumentan considerablemente en los casos que precisaron ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos^{9,12,13}. En Estados Unidos supone la sexta causa de mortalidad y el primer motivo de fallecimiento por enfermedad infecciosa¹. Asimismo, la mortalidad es superior en edades avanzadas, cuando existe patología de base, y diversas investigaciones concluyen que también sería mayor en el sexo masculino⁸.

Pese a los avances acontecidos en los últimos años en cuanto a la disponibilidad de modernos métodos diagnósticos y de nuevos agentes antimicrobianos, la NAC continúa teniendo una importancia extraordinaria en lo relativo a la morbilidad que produce y, de manera más notable, en pacientes portadores de otras patologías, así como en niños y pacientes de edad avanzada^{1,13,14}. Igualmente, estos grupos también asocian mayores tasas de hospitalización. En Estados Unidos se producen un millón de hospitalizaciones por neumonía al año; en España, la neumonía junto con la gripe constituye la octava causa de hospitalización en varones¹⁵. En los últimos años, en Estados Unidos, Dinamarca, Países Bajos y el Reino Unido se ha observado un incremento de las hospitalizaciones por NAC, especialmente en personas mayores. Sin embargo, no podemos explicar esta tendencia atendiendo únicamente al envejecimiento de la población, los factores de la morbilidad o los cambios en la codificación¹⁶. Es necesario realizar nuevas investigaciones para esclarecer la causa de este incremento de hospitalizaciones así como para profundizar en el conocimiento de la NAC, sus factores epidemiológicos y el desarrollo de resistencias, con el objetivo último de desarrollar intervenciones más eficaces.

La NAC ocupa un capítulo relevante en lo que se refiere al coste que supone para el sistema sanitario⁵. Las infecciones de vías respiratorias bajas son una causa frecuente de consulta médica y uno de los motivos fundamentales para la prescripción empírica de antibióticos. No todas las guías recomiendan efectuar una placa de tórax en los casos en los que se sospecha neumonía. Así en Europa suele iniciarse el tratamiento empírico sin la realización de una radiografía cuando existe la sospecha de un primer episodio de neumonía⁶. De este modo diferentes estudios estiman que el porcentaje de infecciones respiratorias bajas diagnosticadas erróneamente como neumonías rondaría el 18%⁵. En ocasiones, la evolución no satisfactoria del cuadro clínico es lo que conduce a la realización de una placa de tórax y al diagnóstico definitivo de neumonía. El manejo hospitalario de la neumonía es 20 veces más caro que el ambulatorio y el coste se incrementa también de forma sustancial con el tiempo de ingreso. En Estados Unidos los costes anuales asociados a la hospitalización de casos de neumonía ascienden hasta 9 billones de dólares. Además, existen importantes variaciones en cuanto a las tasas de hospitalización y a la

duración del ingreso entre los pacientes con NAC. Estas variaciones no son explicadas por la severidad del cuadro ni por el perfil de riesgo de los pacientes, lo que pone de manifiesto la necesidad de desarrollar guías y protocolos, y difundir su aplicación¹⁷⁻¹⁹. La NAC se diferencia de la neumonía nosocomial y de la producida en personas inmunocomprometidas por el espectro de patógenos que la causan, por las formas de adquirir la enfermedad y por la diferente evolución clínica¹¹.

La causa más frecuente de la NAC es el *Streptococcus pneumoniae*, siendo también el germen más veces aislado en pacientes hospitalizados y en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos^{1,11}. El tipo de microorganismo varía también en función la edad, la estación del año y el área geográfica. Así el *Staphylococcus aureus*, la *Legionella spp*, y otros gram negativos son menos frecuentes en el ámbito extrahospitalario pero la probabilidad de hallarlos se incrementa con la severidad del cuadro clínico. Por otra parte, el *Mycoplasma* es un germen relativamente frecuente que produce cuadros más leves y se presenta en ondas epidémicas cada cuatro años^{3,12}.

Según la etiología de la NAC podemos clasificarla en dos grandes grupos: neumonía típica, producida fundamentalmente por el *Streptococcus pneumoniae*, que responde al tratamiento con beta lactámicos; y neumonía atípica, producida por gérmenes atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* y *Legionella pneumophila*, y que son sensibles a macrólidos, tetraciclinas o fluorquinolonas.

La NAC cursa con tos (90%), disnea (66%), expectoración (66%), dolor pleurítico (50%) y, a veces, asocia otra sintomatología no respiratoria²⁰. Este cuadro coincide con el de otras infecciones de vías respiratorias bajas, por lo que para poder establecer una definición rigurosa de neumonía se requiere la presencia de infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax^{5, 11, 20}. La neumonía atípica (aquella producida por gérmenes atípicos) supone entre un 20-40% de los casos de NAC. Aunque en ocasiones la clínica de esta última es más inespecífica, no es fácil diferenciarla de la neumonía típica basándonos exclusivamente en la historia del paciente, en los resultados de la exploración física o en los hallazgos radiológicos²⁰. Por este motivo, últimamente se aconseja el abandono del concepto de "neumonía atípica" y se hace referencia únicamente a neumonía producida por gérmenes atípicos. El diagnóstico etiológico de la NAC requiere un estudio microbiológico de muestras, ya sea de esputo, de sangre o de secreciones obtenidas por métodos invasivos como la broncoscopia, la aspiración transbronquial o la punción

aspiración pulmonar percutánea¹. Por ello, en raras ocasiones se establece la etiología de la neumonía, ya que la mayor parte de estos procedimientos no son realizados por los médicos de familia.

Entre los factores de riesgo de la NAC en adultos se han identificado los siguientes: la edad avanzada, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar grave (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma bronquial), la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, las neoplasias, la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía isquémica, la enfermedad hepática crónica, el alcoholismo, las enfermedades neurológicas, las inmunodeficiencias, el tratamiento inmunosupresor, las enfermedades del tejido conectivo, y el encamamiento permanente^{1, 21, 22}. El VIH es un factor de riesgo de neumonía neumocócica con bacteriemia sobre todo en menores de 40 años¹. Existen otros factores que se han relacionado con la NAC pero de forma más inconsistente como son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el estado socioeconómico, o el consumo de diferentes fármacos como los supresores de la acidez gástrica (FSAG).

7.2 FÁRMACOS SUPRESORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

Los FSAG incluyen dos grandes grupos terapéuticos: los antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina (AntiH2) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Por lo general, el grupo de los FSAG, aunque sobre todo los IBP, son ampliamente utilizados en la actualidad, tanto por su demostrada eficacia en los trastornos pépticos como por su perfil de seguridad¹⁶. En el año 2006 el principio activo comercializado como monofármaco y el subgrupo terapéutico más consumido según el número de envases vendidos fueron respectivamente el omeprazol y los IBP. Del año 2005 al 2006 el número de unidades vendidas de omeprazol ascendió un 30,14% y el importe por prescripción de este principio activo con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) experimentó un incremento del 17,28%^{23,24}. Como observamos, la prescripción de estos fármacos no sólo es relevante por el volumen de ventas que implica y por el coste para el SNS, sino también por el incremento que se observa año tras año en su consumo.

Las indicaciones de estos fármacos son múltiples. Dichas indicaciones, su mecanismo de acción y los efectos adversos que producen se detallan en el anexo 1. Es igualmente necesario señalar que, en la actualidad, diversas Guías Clínicas²⁵ recomiendan también el tratamiento empírico con IBP en la dispepsia no investigada. Si se estima que la prevalencia de síntomas de dispepsia en la población española alcanza el 28%, podemos imaginar la magnitud que ello supone en el consumo de estos fármacos.

Sin embargo, la administración de FSAG no está exenta de riesgos, algunos conocidos como los que se han detallado en el anexo 1, y otros pendientes de esclarecer. Hay evidencia de que estos medicamentos alteran la flora gastrointestinal al inhibir la secreción ácida del estómago y, de este modo, neutralizan la "barrera ácida" que previene la colonización del tracto gastrointestinal por diversos patógenos^{21,26,27}. Este hecho, además de incrementar el riesgo de provocar infecciones entéricas²⁸⁻³⁰, también podría aumentar la incidencia de infecciones en otras localizaciones^{22,31}.

Por otra parte, algunos estudios realizados en individuos con ventilación mecánica sugieren que el uso de FSAG aumenta, aún más, el riesgo de neumonía asociada al procedimiento de ventilación^{21,27,32}. Durante este procedimiento la flora normal orofaríngea es reemplazada por flora gram negativa. Así, las secreciones colonizadas pueden acceder al tracto respiratorio

inferior causando neumonía. Y es más, hay evidencia de que en los pacientes con bajo o moderado riesgo de sangrado el uso de sucralfato, fármaco protector del sangrado gástrico y que no altera el pH del estómago, frente a los FSAG minimiza el riesgo de este tipo de neumonía. También en un meta-análisis publicado en 1991³³, se concluyó que el uso de sucralfato se asociaba con una menor incidencia de neumonía al compararlo con los AntiH2.

En un estudio del año 2004 de Laheij y otros³⁴ se evidencia que la terapia supresora de la acidez gástrica está relacionada con un incremento del riesgo de NAC. Para los consumidores habituales de IBP la odds ratio (OR) fue de 1,73 (IC del 95%:1,33-2,25) y para los de AntiH2 fue de 1,59 (IC del 95%:1,14-2,23). Se encontró la existencia de una relación dosis-respuesta entre el consumo de estos fármacos y el riesgo de neumonía, aumentando el riesgo con el grado de supresión ácida.

En el año 2007 fue publicado un estudio caso-control realizado en Dinamarca³⁵ en el que también se observaba un mayor riesgo de NAC con el consumo habitual de IBP, con una OR de 1,5 (IC del 95%: 1,3-1,7). El incremento de riesgo fue superior en usuarios nuevos de estos fármacos y no pudo demostrarse la relación dosis-respuesta que había sido descrita en el estudio anterior. Tampoco se detectó un aumento en el riesgo en los pacientes usuarios de AntiH2.

Recientemente ha sido publicado en el año 2009 otro estudio caso-control anidado³⁶ en la cohorte de la base de datos de atención primaria THIN del Reino Unido con 7297 casos, en el que se detecta un ligero aumento de riesgo de NAC en los pacientes tratados con IBP, especialmente en el subgrupo cuya indicación fue un trastorno del tracto digestivo y no tanto en el subgrupo tratado por gastroprotección. Los autores plantean la posibilidad de que este incremento del riesgo esté más asociado a la patología que justificaba la indicación y no tanto al grupo farmacológico en sí.

Como ponen de manifiesto los estudios descritos anteriormente, aún se necesitan más investigaciones con el objetivo de definir si existe realmente una relación causal real entre el consumo de FSAG y la NAC.

Aunque el riesgo de neumonía asociado al consumo de FSAG es bajo, el hecho de que su uso esté tan extendido en la población podría generar un problema de salud pública. Para evaluar el riesgo de estos fármacos en la población ha sido preciso diseñar el presente estudio posautorización de seguridad.

7.3 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA y BASES DE DATOS SANITARIAS.

La farmacoepidemiología estudia el uso y los efectos de los medicamentos sobre la salud de la población aplicando el razonamiento y el método epidemiológico³⁷. Un objetivo concreto de los estudios farmacoepidemiológicos es la evaluación de la verosimilitud de las notificaciones espontáneas de potenciales efectos adversos de los medicamentos. Entre los diferentes estudios que pueden realizarse en este ámbito es sobre todo en los observacionales, aquellos en los que no se practica ninguna intervención, donde podemos conocer los efectos de los medicamentos cuando se prescriben de forma habitual a la población. Para evaluar los efectos del uso de fármacos a largo plazo así como la influencia de la dosis, la duración del uso, o el análisis individualizado por principios activos, es fundamental la precisión y la exhaustividad de la información registrada en las historias clínicas. Los estudios farmacoepidemiológicos requieren además grandes tamaños muestrales y periodos de observación prolongados ya que en ocasiones se orientan a la detección de riesgos individuales pequeños, pero que pueden tener un impacto relevante en la población general.

Las fuentes de información de los estudios farmacoepidemiológicos se clasifican en primarias o secundarias, en función de cómo se efectúe la recogida de datos. Los estudios tradicionales de trabajo de campo (*fuentes de información primarias*) obtienen los datos sobre la exposición a los fármacos a través de los pacientes (entrevistas personales o cuestionarios) o bien mediante la revisión de las historias clínicas archivadas en las consultas o en los hospitales. Las investigaciones en este contexto presentan múltiples limitaciones que condicionan su realización. Por lo general, la información disponible no permite efectuar los análisis requeridos puesto que las historias clínicas contienen frecuentemente datos incompletos sobre el consumo de medicamentos. Tampoco podemos olvidar que la información proporcionada por los pacientes es susceptible del sesgo de memoria^{38,39}. Por otra parte, los estudios farmacoepidemiológicos exigen grandes tamaños muestrales y seguimientos prolongados en el tiempo, lo que supone un coste tan elevado que este tipo de trabajos de campo se realizan de forma limitada en la investigación farmacoepidemiológica.

Precisamente por esto, las investigaciones realizadas a partir de fuentes de información secundarias, como las bases de datos sanitarias informatizadas, han supuesto una verdadera revolución en el campo de la farmacoepidemiología. Por una parte, en estas bases de datos se

registra información individualizada sobre el uso de diferentes recursos sanitarios de la población; por otra, el uso de estas potentes herramientas reduce considerablemente el tiempo y el coste de los estudios, facilitando además la realización de seguimientos a largo plazo, prácticamente imposibles de llevar a cabo con los métodos tradicionales. Los estudios realizados con estas bases de datos permiten generar respuestas en un tiempo que se ajusta al proceso de toma de decisiones en farmacovigilancia.

Inicialmente, las bases de datos sanitarias informatizadas fueron creadas para recoger información de forma sistemática e individualizada sobre el uso de recursos como prescripciones de medicamentos, consultas a especialistas, ingresos hospitalarios, diagnósticos de alta, intervenciones quirúrgicas, etc. De hecho, los responsables de su gestión fueron mutuas o compañías de seguros médicos, o servicios nacionales o regionales de salud. De este modo, el empleo de su información para estudios de investigación epidemiológica fue inicialmente colateral y secundario.

No obstante, aunque en su origen no se contempló su utilidad para la investigación, estas fuentes de información han demostrado un gran potencial para realizar estudios epidemiológicos pues contienen toda la información necesaria para identificar cohortes de expuestos y no expuestos a distintos factores, además de posibilitar la selección de series de casos y controles. Asimismo, gracias a estas bases de datos, es factible la realización de estudios con grandes poblaciones durante prolongados periodos de tiempo, y la aplicación de metodologías y análisis alternativos como son los estudios de casos y controles anidados en una cohorte. De la misma manera, las bases de datos sanitarias informatizadas, con sus limitaciones en su estructura e información contenida, son el fundamento para la ejecución de investigaciones complejas como las realizadas sobre la historia natural de las enfermedades y las evaluaciones de la efectividad, la seguridad y la eficiencia de los fármacos⁴⁰⁻⁴². De este modo, el desarrollo de las bases de datos automatizadas en distintos países supone una oportunidad única para contrastar una misma hipótesis con varias fuentes de información y comparar la prevalencia de enfermedades, y el uso y los efectos de medicamentos en distintas áreas geográficas.

Existen dos modelos básicos de bases de datos sanitarias informatizadas: las bases de datos enlazadas por medio de un identificador (*record linkage databases*), y las bases de datos integradas basadas en la entrada de datos por parte de personal sanitario, generalmente médicos de familia con acceso al historial completo de sus pacientes (*physician office-based*).

Las primeras bases de datos en desarrollarse fueron las bases de datos enlazadas. En bases de datos independientes, estos sistemas recogen, por ejemplo, información sobre las recetas de los fármacos dispensados en las farmacias (incluyendo la fecha, el fármaco, la dosis, la cantidad y la persona a la que se ha dispensado el medicamento), los diagnósticos del ingreso y del alta generados en los hospitales, los diagnósticos realizados en el medio extra-hospitalario o, incluso, la información demográfica (edad, sexo, residencia, fechas de alta y de baja en el sistema sanitario,í etc.) Todas estas bases de datos tienen, además, un código de identificación de la persona a la que se refieren los datos. Este código es personal y único, y permite identificar y unir las diferentes fuentes de datos y generar un perfil cronológico, o una historia clínica informatizada, de cada persona dentro del sistema sanitario. En muchas ocasiones, estas bases de datos se pueden enlazar además con los registros de cáncer, estadísticas vitales, sistemas especiales de cobertura para ancianos o registros de pacientes con enfermedades concretas (diabetes, epilepsia, tuberculosis, etc.) Las primeras bases de datos de este tipo utilizadas con una finalidad epidemiológica fueron las norteamericanas y las canadienses. Así hay que destacar la de *Group Health Cooperative of Puget Sound*, creada por una mutua sanitaria que cubre a gran parte de la población del estado de Washington; las de *Medicaid* y *Medicare*, creadas por los sistemas federales y estatales de asistencia sanitaria a los ancianos y a las personas con problemas económicos en los Estados Unidos; y las del gobierno provincial de Saskatchewan en Canadá.

Mucho más reciente es la aparición del segundo tipo de bases de datos, las integradas, en las cuales se halla registrada toda la información sanitaria generada o utilizada por el médico de familia para sus pacientes. Este tipo de bases de datos son desarrolladas esencialmente en países o regiones donde la población tiene una cobertura mayoritaria por un sistema de salud, público generalmente, en el que existe un profesional sanitario, el médico general, que es el principal responsable de los pacientes a su cargo, el prescriptor principal de los medicamentos extra-hospitalarios, y el punto de entrada para el resto de servicios sanitarios (especialistas, clínicas, hospitales, etc.) Europa, al disponer de múltiples sistemas sanitarios con una cobertura más o menos universal, podría contar con un gran número de bases de datos sanitarias. Sin embargo, esto no es posible debido a que la informatización de los sistemas sanitarios no siempre ha sido la adecuada para la posterior utilización de la información en la investigación biomédica. Tampoco podemos olvidar que las barreras administrativas y las estrictas leyes de protección de

datos de los distintos países limitan con frecuencia el acceso de los investigadores a estas fuentes de información.

El país europeo pionero en este tipo de bases de datos fue el Reino Unido gracias a la promoción que su sistema nacional de salud realizó para la informatización de las consultas de los médicos generales. Aproximadamente el 98% de su población está registrada con un médico general, responsable en primera instancia del cuidado de la salud de sus pacientes⁴³. De esta manera, se hizo posible en junio de 1987 la creación de la base de datos sanitaria informatizada británica *General Practice Research Database* (GPRD), con la finalidad de generar datos útiles en la investigación biomédica. Desde el año 1999, GPRD es gestionada por la Agencia del Medicamento del Reino Unido (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA).

GPRD agrega la información que aportan los médicos generales de unos 342 centros de salud y cuenta actualmente con datos de aproximadamente 3 millones de ciudadanos^{20,40,41}. Desde su inicio GPRD acumula datos de alta calidad de casi 9 millones de pacientes que contribuyen a un total de 35 millones de personas-año de seguimiento.

El rasgo más distintivo de GPRD es su carácter integral pues contiene datos de prescripción de fármacos, de enfermedades y de problemas clínicos, así como resultados de pruebas complementarias. GPRD no requiere añadir información desde otras bases de datos para realizar los estudios de farmacoepidemiología. Los médicos son instruidos para registrar adecuadamente la información y generan todas las recetas por ordenador asegurando así su registro automático en la base de datos.

Todos los estudios de investigación realizados con GPRD deben ser aprobados por el comité ético-científico de GPRD: *Independent Scientific Advisory Comiteö*. GPRD ha sido utilizada como fuente de datos por un gran número de investigadores independientes que han producido cientos de artículos publicados en revistas científicas.

Derivada de la anterior, y compartiendo sus características y contenido, está la base de datos THIN, *The Health Improvement Network*, también en el Reino Unido. Los médicos británicos pueden colaborar aportando los datos de sus pacientes a una o a ambas bases de datos. La recogida prospectiva de datos en la base THIN comenzó en el año 2002, pero como ya desde 1987 muchos médicos usaban registros electrónicos de la historia clínica, estos datos también fueron incluidos en THIN. Esta base de datos contiene información de más de 6 millones de

pacientes que son representativos del total de la población del Reino Unido. En este momento THIN cuenta con la colaboración de más de 1500 médicos generales de 380 consultorios⁴⁴ y dispone de una cohorte de 2,8 millones de pacientes de los que recoge información de forma prospectiva. El resto de los pacientes que incluye la base de datos o han fallecido o cambiaron a un médico que no aportaba datos a THIN. Esta potente base de datos cuenta ahora con 55 millones de personas-año de seguimiento, lo que equivale aproximadamente a 10 años de seguimiento por persona⁴⁵.

A los médicos que colaboran en THIN también se les prepara para introducir adecuadamente los datos del paciente en el sistema informático de registro de las historias clínicas. Al igual que en GPRD, en la base THIN también se registran diagnósticos médicos, datos demográficos, interconsultas, resultados de pruebas de laboratorio, prescripciones, datos sobre estilos de vida, determinaciones de exploraciones realizadas en la consulta y el texto libre que escribe el médico en cada historia clínica. Los diagnósticos clínicos se registran mediante los códigos READ y las prescripciones con los códigos de *UK Prescription Pricing Authority*^{40,46}. La clasificación READ se comenzó a utilizar en el Reino Unido en 1990 como un sistema de codificación electrónica médica. Los códigos utilizados en esta clasificación incluyen tanto los diagnósticos clínicos, como el resultado de exploraciones, los procedimientos y pruebas realizadas al paciente, los síntomas, los aspectos sociales y las medicaciones. La información que contienen GPRD y THIN puede ser validada y ampliada solicitando a los médicos generales fotocopias de la historia clínica, de los informes de los especialistas y de las altas hospitalarias. La información es siempre confidencial porque estas bases de datos no incluyen datos de identificación personal.

Los estudios realizados con la base GPRD y THIN han demostrado que los diagnósticos establecidos con la información recogida en la historia informatizada son confirmados en un 80-90% de los casos por los propios médicos, utilizando estos no solo su conocimiento personal del paciente sino también cualquier otra información de la que pudieran disponer en su consulta como informes, documentos, pruebas, etc.²⁹ Asimismo, las tasas de incidencia de enfermedades calculadas a partir de los diagnósticos recogidos en las bases de datos de atención primaria del Reino Unido son similares a las tasas obtenidas a partir de la encuesta de salud³¹.

7.3.1 BIFAP

El desarrollo de una base de datos integral requiere no solo la informatización de la historia clínica del paciente sino también que la mayor parte de la población sea atendida por un mismo sistema de salud, de modo que los datos recogidos sean representativos de la población general. Asimismo, la historia debe ser generada por un médico o de cabecera que actúe como referente principal en la resolución de los problemas de salud del paciente.

La organización del sistema sanitario público en España es similar a la del Reino Unido. La atención primaria es, por lo general, la puerta de entrada a los servicios sanitarios, y en este nivel asistencial se consultan la mayor parte de las necesidades de salud. El médico de familia y el pediatra de atención primaria ocupan una posición privilegiada en el sistema, puesto que son los que conocen globalmente la historia del paciente y registran de una forma continuada sus diagnósticos, intervenciones, tratamientos y problemas sociosanitarios. Además, más del 80% de las recetas que se extienden en el SNS son firmadas por los médicos generales. Por ello, podemos considerar que la información que maneja el médico de atención primaria es la más adecuada para la investigación farmacoepidemiológica, pues abarca los síntomas y los diagnósticos, los datos exploratorios, los datos demográficos, los resultados de las pruebas y de las intervenciones, así como la mayoría de las prescripciones realizadas al paciente.

Hoy en día, podemos afirmar que la informatización de las consultas y de la historia clínica en atención primaria en España es ya una realidad. En el año 2000, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE), comenzó el desarrollo de la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria). El objetivo inicial fue crear, inspirándose en la base de datos británica GPRD, una fuente de información eficiente para la investigación farmacoepidemiológica en España y para la detección y el análisis de señales de alerta en farmacovigilancia.

En la actualidad, la base de datos de BIFAP es una herramienta epidemiológica de gran potencial en España. BIFAP cuenta con un equipo constituido por farmacoepidemiólogos, médicos de atención primaria, estadísticos e informáticos. El Centro de Procesamiento de Datos (CPD) de BIFAP está ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS. Se están estableciendo convenios estables de colaboración con las comunidades

autónomas (CC.AA) y se están desarrollando algunos módulos de exportación de datos para hacerlos compatibles con los diferentes programas que se utilizan en atención primaria a lo largo de todo el territorio nacional. Existe una guía de registro para médicos colaboradores usuarios de las aplicaciones informáticas utilizadas en atención primaria (como es el programa OMI-AP), con recomendaciones para mejorar la calidad de la información de la historia del paciente y aumentar así su validez y consistencia. Debemos señalar que BIFAP también cuenta con la supervisión de un Comité Científico formado por médicos de familia, pediatras, especialistas en bioética, especialistas en informatización en atención primaria y epidemiólogos, en el que se encuentran representadas las principales sociedades científicas de atención primaria. Su función es fundamental: además de supervisar y asesorar en el desarrollo de la base de datos, vela por el cumplimiento de la legislación vigente incluida la referida a la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y sus Reglamentos).

Los datos que se registran en BIFAP incluyen aspectos sociodemográficos, diagnósticos médicos, diagnósticos derivados de consultas y hospitalizaciones, resultados de pruebas complementarias, tratamientos prescritos y recetas emitidas (tabla 1):

Tabla 1. Información que contiene BIFAP.

1. Datos administrativos (fechas de alta/baja) y demográficos (sexo y fecha de nacimiento).
2. Acontecimientos de morbilidad.
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades/síntomas por los que el paciente consulta. • Fecha de comienzo o de primer diagnóstico de enfermedades crónicas y recurrentes. • Resultados significativos de pruebas complementarias. • Indicaciones de los medicamentos prescritos, y motivos de cambios de dosis o suspensión de un medicamento. • Acontecimientos o enfermedades que dan lugar a un ingreso, a una derivación a urgencias, o a una consulta a especialista, y datos esenciales derivados de estos (nuevos diagnósticos, intervenciones, resultados de pruebas especializadas, etc.)
3. Prescripciones y recetas.
4. Embarazos y su desenlace.
5. Fallecimientos y sus causas
6. Otros datos de interés clínico o epidemiológico (vacunaciones, talla, peso, hábitos tóxicos)

En la figura 1 se muestra una imagen del Visualizador de Historias Clínicas de BIFAP con los diferentes apartados que engloba.

Figura 1. Visualizador de Historias Clínicas de BIFAP.

CABECERA DE PACIENTE						
#1	Paciente 5.&hjq%	Id. nd	Indice: 01/01/2005--> Edad: 11	Periodo homogéneo de 03/1998 a 05/08/2005		
Nac:12/1993	Alta:23/03/2004	Baja:	Ult.Visita:20/06/2005	Muerte:	Sexo Mujer	Tipo TIS Estado Activo
Resumen de totales y días						
HISTORIA CLÍNICA						
DI		XXX.1	HOJA DE EVOLUCION			
DI		YYY.1	ACTIVITATS PREVENTIVES			
DI	29/04/2004	D10.1	VOMIT			
CM	29/04/2004		ACUDE POR VOMITOS Y DOLOR EN FII+PPD IZQUIERDA POSITIVA LABSTIX DE URINA NEGATIVO DOY MOTILIUM			
CM	30/04/2004		CONTINUA AMB DOLOR INTENS A AMBDES FOSSES ILIACS, AMB LLEUGERA IRRITACIO PERITONEAL. RESTA OK REMETO A URG			
IN	30/04/2004	URGENCIAS	AGRAIRIA VALORACIO D'AQUESTA NENA DE 10 ANYS AMB DOLOR ABDOMINAL DE 24 HORES D'EVOLUCIO AMB FEBRETA I VOMITS. A L'EXPLORACIO EPRISTALTIMIE AUGMENTAT AMB DEFENSA A AMBDES FOSSES ILIAQUES. "ES DIFICIL D'INTERROGAR PERO AGRAIRIA RX I ANALISI PER DESCARTAR APENDICITIS.			
CM	04/05/2004		RESPUSTA: HA ESTADO INGRESADA EN OBSERVACION DURANTE 36 H, POR EL DOLOR ABDOMINAL, PARA DESCARTAR PROCESO APENDICULAR. HEMOGORMA, RECuento Y FORMULA, IONES Y EAB NORMAL. POR LO QUE LA DAN DE ALTA COMO DOLOR ABDOMINAL COLICO			
CM	11/10/2004		D10.1 VOMIT del 29/04/2004 ACUDE TRAS EL ALTA HOSPITALARIA, NO REFIERE TRANSTORNOS INTETINALES NI DE URINA. E: DENTRO DE LA NORMALIDAD.			
CM	17/12/2004		YYY.1 ACTIVITATS PREVENTIVES del CERTIFICADO MEDICO			
DI	17/12/2004	L18.13	MIALGIA NC			
DI	26/12/2004	R74.9	REFREDAT COMU			
CM	29/12/2004		REFIERE ODINOFAGIA, VOMITOS Y FIEBRE DE 3D. E: AUSCULTACION NORMAL. FAUCES Y ORL NORMAL. RESTO BIEN. NO MENINGISMO.			
RX	01/01/2005		-----			
DI	01/01/2005	R81.8	PNEUMONIA BACTERIANA (DEMOSTR./PROBABLE)			
CM	10/01/2005	R74.9	REFREDAT COMU del 26/12/2004			
CM	10/01/2005		REFIERE QUE PERSISTE LA TOS, SIN FIEBRE. E: AUSCULTACION CON LIGERA HIPOFONESIS EN BASE IZP PLANO POSTERIOR CON ALGUN SUBCREPITANTE.			
RA	10/01/2005	OTROS	R81.8 PNEUMONIA BACTERIANA (DEMOSTR./PROBABLE) del 01/01/2005 TERBASMEN ESPECTORANTE 6CC/8 7D TOS PERSISTENTE DE 1 SEM DE EVOL. E. SE APRECIA UNA HIPOFOENESI EN BASE IZQ PLANO POSTERIOR CON SUBCREPITANTES EN LA ZONA. RESPUSTA: IMAGEN DE CONDENSACION EN SEGMENTO BASAL POSTERIOR DEL LII Tórax PA-L. Izquierdo			
RX	10/01/2005	996041_J01FA	4cc/8	Aguda	Dur. 10	
RP	10/01/2005	996041_J01FA	4cc/8	Env. 1	Dur. 10 (10)	
CM	17/01/2005		L18.13 MIALGIA NC del 17/12/2004 REFIERE MOLESTIAS EN LAS PIERNAS DE 2 SEM DE EVOL. E: DOLOR A LA PALPACION DE LA MASA MUSCULAR DE AMBOS MUSLOS. DOLOR A LA FLEXOEXTENSION DE LAS CADERAS CON DOLOR A LA MOVILIZACION DE LAS CRESTAS ILIACS. PPL IZQ DOLOROSA. PENDIENTE LABSTIX			
CM	17/01/2005		R81.8 PNEUMONIA BACTERIANA (DEMOSTR./PROBABLE) del 01/01/2005 MEJORIA DE LA TOS. AUSCULTACION DENTRO DE LA NORMALIDAD. COMPLETAR 10 D DE TRAT			
RA	17/01/2005	Torax	DOLOR A LA MOVILIZACION DE LAS ARTICULACIONES SACROILIACAS Y A LOS MOVIMIENTOS DE FLEXOEXTENSION DE AMBAS CADERAS Pelvis			
DI	18/01/2005	U07.7	SIMPTOMA, QUEIXA. SIGNE URINA NC			
CM	18/01/2005		LABSTIX CON NITRITOS+ LEUCOS +++, HEMTIES DUDOSOS. PERSISTE EL DOLOR EN REGION LUMBAR. REMITO AL HGV PARA DESCARTAR PIELONEFRITIS			

En la historia clínica de BIFAP pueden diferenciarse los siguientes apartados: CN: condiciones y problemas; NT: antecedentes; DI: diagnóstico; AN: analíticas; DG: datos generales del paciente; CM: comentario; IN: interconsulta; RA: radiología; RV: reacción adversa; VC: vacunación; RX: prescripción; RP: receta impresa.

La información contenida en BIFAP es totalmente anónima y carece de datos que puedan identificar a los pacientes, al médico o al centro, garantizándose plenamente la confidencialidad. Esto se logra a través de un programa instalado en el equipo informático del médico colaborador, que transfiere la información al CPD de BIFAP y que permite la encriptación de las referencias al paciente y al médico mediante una doble disociación y anonimización (ver apartado de aspectos éticos en metodología, 11.13).

A día de hoy, en BIFAP participan de forma voluntaria 1148 médicos de familia y pediatras, de 9 CC.AA (ver tabla 2). La colaboración con BIFAP no supone para el médico dedicación adicional alguna respecto a su trabajo habitual en la consulta. Esta colaboración se concreta en la generación y el envío de un fichero con información de los pacientes del cupo dos veces al año. El envío no le supone al profesional más de 10 minutos.

Tabla 2. Colaboradores activos de BIFAP (agosto de 2009). Distribución por CC.AA.

Comunidad Autónoma	Total Colaboradores	Médicos de AP	Pediatras de AP
ARAGÓN	38	32	6
NAVARRA	69	51	18
MURCIA	59	51	8
ASTURIAS	94	82	12
CANTABRIA	92	79	13
MADRID	672 (58,5%)	566	106
LA RIOJA	42	34	8
CATALUÑA	70	57	13
CASTILLA Y LEÓN	12	11	1
Total	1148 (100%)	963 (83,8%)	165 (16,2%)

De forma global, BIFAP incluye información de más de 3,5 millones de pacientes⁴⁷ con una cobertura poblacional del 6,9%. De ellos, 3 180 161 se consideran hoy pacientes válidos para estudios, lo que supone un total de 11 526 376,49 personas-año de seguimiento.

En las siguientes tablas se representan la población registrada en BIFAP por grupos de edad y por CC.AA (tabla 3), y la cobertura poblacional de BIFAP (tabla 4) con los datos de 2009.

Tabla 3. Población de las CC.AA registrada en BIFAP por grupos de edad (2009)

	0-14	×15-44	×45-64	×65	Total
ARAGÓN	8036	26 421	12 359	8 427	55 243
ASTURIAS	16 594	55 476	30 860	20 940	123 870
CANTABRIA	19 104	50 242	27 915	19 053	116 314
CASTILLA Y LEON	1074	1972	891	716	4653
CATALUÑA	14 389	43 454	18 195	11 307	87 345
LA RIOJA	10 027	29 315	12 613	7774	59 729
MADRID	174 703	498 435	209 025	107 954	990 117
MURCIA	6919	17 301	5812	3032	33 064
NAVARRA	18 644	35 763	13 552	6739	74 698
Total BIFAP	269 490	758 379	331 222	185 942	1 545 033

Tabla 4. Cobertura Poblacional de BIFAP (Base de datos de 2009)

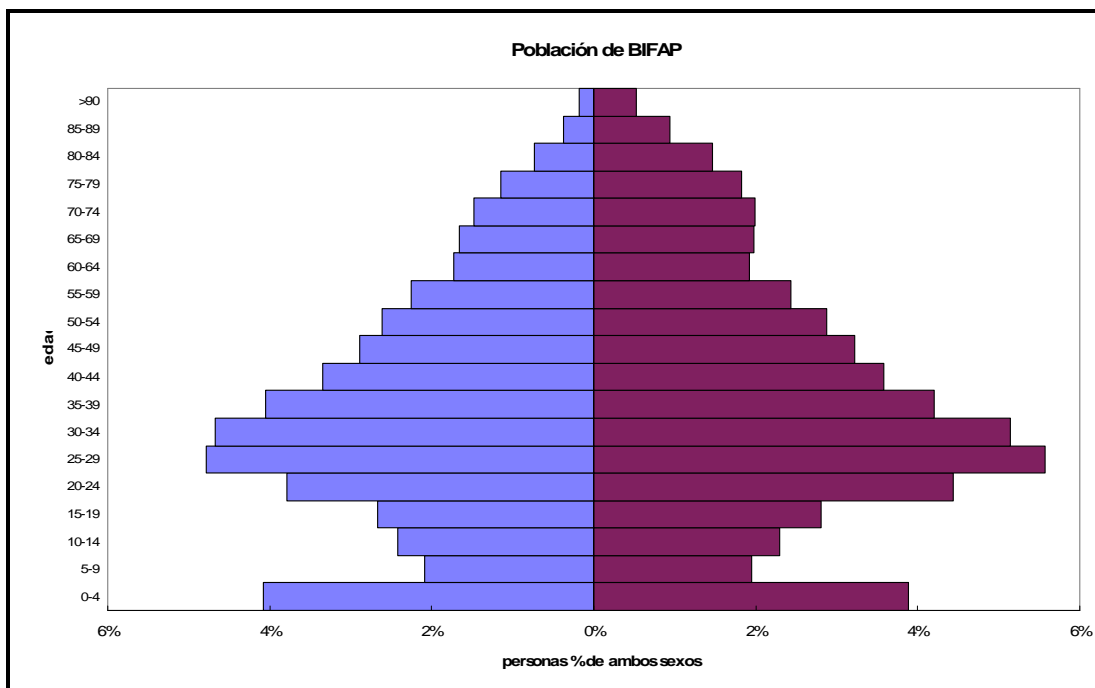
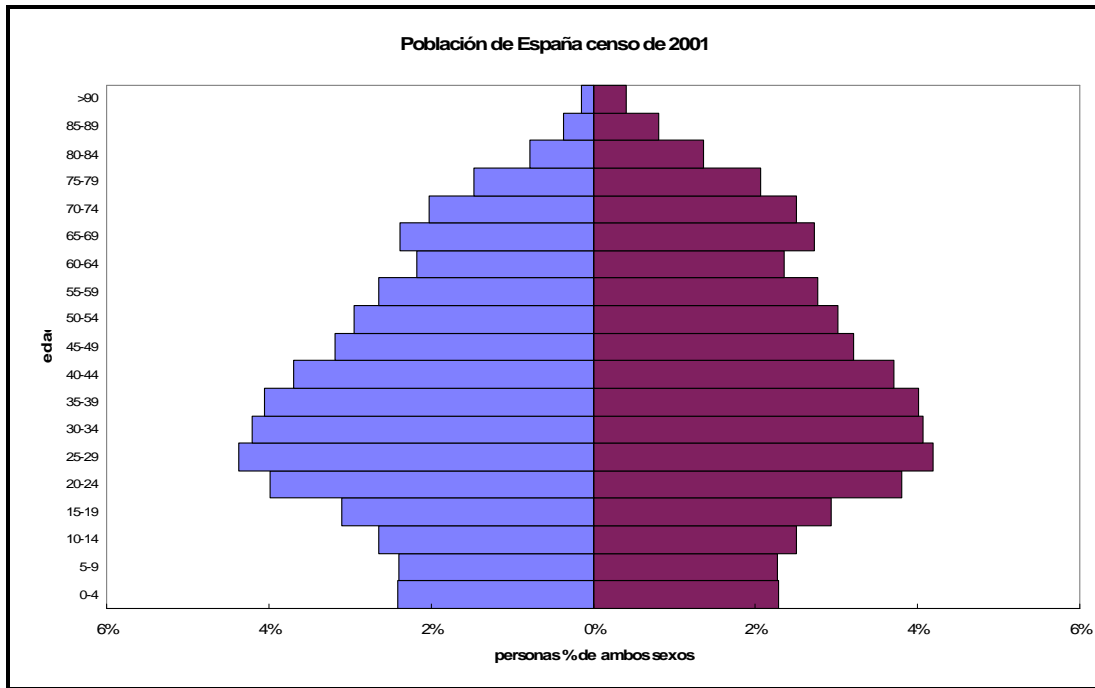
	Medicina General			Pediatria		
	Población BIFAP	Población INE	Cobertura	Población BIFAP	Población INE	Cobertura
ARAGON	47 207	1 140 632	4,14%	8036	156 023	5,15%
ASTURIAS	107 276	975 696	10,99%	16 594	99 166	16,73%
CANTABRIA	97 210	507 447	19,16%	19 104	65 377	29,22%
CASTILLA Y LEON	3579	2 259 042	0,16%	1074	269 375	0,40%
CATALUÑA	72 956	6 228 874	1,17%	14 389	981 634	1,47%
LA RIOJA	49 702	269 914	18,41%	10 027	39 054	25,67%
MADRID	815 414	5 253 719	15,52%	174 703	827 970	21,10%
MURCIA	26 145	1 169 759	2,24%	6919	222 358	3,11%
NAVARRA	56 054	523 265	10,71%	18 644	82 611	22,57%
Total BIFAP	1 275 543	18 328 348	6,96%	269 490	2 743 568	9,82%

La población registrada en BIFAP es una muestra de la población general y refleja sus características teniendo en cuenta una serie de particularidades.

En la figura 2 se representa la pirámide de población de España creada con datos del último censo (2001) y la pirámide de la población que integra BIFAP incluyendo los pacientes en el grupo de edad al que pertenecen a fecha de inicio de la historia informatizada. La metodología de la elaboración de la pirámide de BIFAP determina las principales diferencias que se observan cuando se establece la comparación con la del censo de 2001. En primer lugar habría que destacar que la fecha de inicio depende tanto de la informatización de la historia clínica como del momento en el que paciente acude por primera vez a la consulta de atención primaria. En este caso, no se representa una población estática en una fecha concreta, como sería, por ejemplo, la del censo, sino que se nos ofrece la imagen de una cohorte de seguimiento. Por este motivo, existe un porcentaje importante en la población de 0-4 años y en los grupos de edades de 20 a 45 años de edad. BIFAP contiene un porcentaje elevado de pacientes en los primeros años ya que los pediatras de atención primaria registran a casi toda la población infantil que les corresponde mediante los programas atención al niño sano. Por otra parte, el predominio en BIFAP de los grupos de edad comprendidos entre los 20 y los 45 años y, en especial, de las mujeres, estaría asociado al incremento de demanda asistencial y administrativa relacionado por un lado con las mujeres en edad reproductiva, y por otro, con la centralización predominante en el médico de familia del sistema de bajas laborales. Al igual que observamos en la pirámide de la población

española de 2001, el porcentaje de mujeres es superior al de hombres en los diferentes periodos analizados.

Figura 2. Pirámide de población española del censo de 2001 y pirámide de población de BIFAP.



Por último, es relevante subrayar que en BIFAP quedan registrados los pacientes que acuden al médico de atención primaria, y esto depende no solo de las necesidades de salud sino también de los programas de salud pública implementados en atención primaria, de la posición que ocupe el profesional sanitario en la gestión de bajas y permisos y, en último término, de la estructura y la dinámica del sistema sanitario. Hoy por hoy, en España, son excepcionales las personas que no entran en contacto en algún momento de su vida con el sistema sanitario público, sobre todo con el médico de familia. Este grupo sería el no representado en BIFAP y actualmente se trata de un colectivo minoritario.

Para BIFAP, hasta la fecha, se han efectuado diversos estudios de validación de la información recogida con resultados satisfactorios. El procedimiento de validación inicial consiste en comparar los diagnósticos registrados en la historia clínica BIFAP con los informes clínicos anonimizados que pueda aportar el médico de primaria. Se considera que la concordancia es adecuada cuando supera el 90%. Otro tipo de validación consiste en extraer muestras de pacientes seleccionados según códigos de enfermedad o de medicación, comprobando la concordancia entre los diagnósticos y los medicamentos evaluados, y los registros sanitarios existentes. Una última forma de validar los diagnósticos obtenidos en BIFAP se realiza mediante la revisión de la historia clínica del paciente, incluyendo el texto libre que añade el médico, y verificando los criterios utilizados para la asignación de un determinado CIAP o diagnóstico.

En definitiva, el objetivo último de recoger toda esta información en BIFAP es garantizar investigaciones epidemiológicas de calidad, especialmente, aquellas orientadas a conocer mejor la seguridad y la efectividad de los medicamentos en nuestro medio. También es interesante destacar que la información de BIFAP puede ser comparada con la procedente de otros países u otras fuentes de datos sanitarios.

Por todo lo expuesto, podemos confirmar que BIFAP es en este momento la mejor fuente de información existente para diseñar un estudio posautorización en España que permita esclarecer la hipótesis de asociación entre los FSAG y la NAC. Los resultados del presente estudio podrán compararse con los obtenidos en otros países europeos.

7.4 ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN

7.4.1 Ensayos clínicos. Limitaciones.

La autorización de comercialización de un nuevo fármaco, en una indicación o indicaciones determinadas, es el resultado de un proceso de evaluación por parte de las Agencias Regulatoras de cada país o comunidad.

Entre los diferentes métodos disponibles en la evaluación de la eficacia de un fármaco o medicamento se considera al ensayo clínico (EC) controlado como el patrón de oro. Nuestra legislación^{48,49} ha definido al EC como toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad. Las Agencias Regulatoras, desde mediados de los años 60 exigen la realización de una serie de EC, exploratorios en las primeras fases de desarrollo clínico (fases I y II), y confirmatorios (en fase III) antes de autorizar la comercialización de un medicamento⁵⁰ y que éste sea aplicado a un número muy elevado de pacientes⁵¹.

Así, los EC controlados son la mejor herramienta para demostrar que un nuevo tratamiento es eficaz; sin embargo, a la hora de verificar que este tratamiento es seguro, presentan limitaciones derivadas de su propia metodología. Por una parte, durante los EC se administra el nuevo tratamiento a un grupo reducido de pacientes, siendo raro que ese número sea mayor de 5000. Por otra, en los EC se fijan estrictos criterios de inclusión y de exclusión, y sistemáticamente se descartan determinados grupos de población como son los niños, ancianos, embarazadas, polimedicados y pacientes con varias patologías asociadas. Además, el fármaco en estudio se administra durante un período de tiempo no muy largo (normalmente no más de un año).

Por todas estas razones, es evidente que las condiciones en las que se realiza el EC pueden ser poco representativas de la práctica médica habitual. De la misma forma, lo que se conoce del perfil de seguridad del nuevo medicamento puede no ser suficiente, ya que es probable que

hayan pasado desapercibidas las reacciones adversas con una incidencia superior a 1:5000 pacientes, y que la cantidad y características de estas sean diferentes en los colectivos no analizados como son los niños, las embarazadas, los ancianos, los polimedicados y los pacientes con enfermedades asociadas (teniendo en cuenta que los tres últimos serán los que probablemente más fármacos consuman tras su comercialización). También se tiene poca información sobre el tipo y la incidencia de las reacciones adversas que van a aparecer cuando el nuevo medicamento se use de forma crónica durante meses o años. Por lo tanto, es necesario disponer de unos sistemas de vigilancia que permitan detectar lo antes posible las sospechas de reacciones adversas que se produzcan tras la comercialización de un fármaco y que permitan conocer su incidencia real y el riesgo de que aparezcan al recibir este nuevo medicamento. Y en este contexto surgen los estudios posautorización⁵².

7.4.2 Qué son los estudios posautorización y sus objetivos

Un estudio posautorización (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre) es cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio puede adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional. Se considera que es un estudio posautorización de seguridad (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre) cuando este es realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados.

A partir de la definición anterior, podemos concluir que el objetivo de los estudios posautorización es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos o sobre las características relacionadas con su utilización, en las condiciones autorizadas en su ficha técnica o en condiciones normales de uso. Su finalidad estriba en completar la información obtenida durante las fases previas a la comercialización y contribuir a una mejor utilización de los medicamentos. Los estudios posautorización se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que no aportan los EC controlados realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos. Dicho conocimiento es fundamental para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los medicamentos.

Más concretamente, los estudios posautorización pueden realizarse con alguno de los siguientes fines:

- Determinar la efectividad de los fármacos, es decir, sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad, presencia de enfermedades concomitantes, grupos especiales (ancianos, niños, etc.), factores genéticos o factores relacionados con el estilo de vida.
- Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento, sobre todo aquellos que no son conocidos antes de la autorización, e identificar los posibles factores de riesgo o modificadores de efecto (características demográficas, medicación concomitante, factores genéticos, etc.) Con frecuencia, esto solo puede estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.
- Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, duración del tratamiento, utilización apropiada). Evaluar la eficiencia de los medicamentos, es decir, la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.
- Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con los tratamientos recibidos, etc.)

7.4.3 Base legal de los estudios posautorización

El primer paso en el control de los estudios posautorización y de sus fines últimos se estableció a partir del Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regulaba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Circular 15/2002 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En este Real Decreto se prohibía expresamente la utilización de los estudios posautorización como prácticas promocionales encubiertas, y se establecía que las administraciones sanitarias, en el ámbito de sus competencias, debían regular las condiciones en

las que se realizarían dichos estudios, con objeto de favorecer los que tuvieran un verdadero interés científico e impedir aquellos con fines promocionales. Este mandato se desarrolló mediante normativas específicas por cada una de las CC.AA con competencias en la ejecución de la legislación sobre productos farmacéuticos, que tomaron como referencia el anexo VI de la citada Circular 15/2002. A la AEMPS le asignaba dicho Real Decreto la responsabilidad de mantener un registro común para todo el Estado en el que se incluyeran todas las propuestas de estudio que se solicitaran. Dicho registro (base de datos GESTO) está operativo desde el año 2003 y es accesible para todas las CC.AA.

La citada regulación consiguió mejorar el control y la calidad de estos estudios. Superada esta etapa se actualizó la normativa de referencia con el objetivo de diferenciar con claridad los distintos tipos de estudios posautorización e introducir mecanismos que permitieran reducir la carga burocrática de aquellos que fueran de interés para la salud pública, como los requeridos por las autoridades sanitarias por motivos de seguridad o los financiados con fondos públicos.

Las bases legales para esta diferenciación fueron introducidas por el nuevo Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regulaba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Un elemento clave que introdujo este Reglamento fue el mandato de crear un Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, formado por representantes de todas las CC.AA y de la AEMPS, como foro de debate en el que se acordasen las directrices de los procedimientos comunes que tendrían que aplicar las CC.AA en su ámbito de competencia. Dicho Comité fue constituido el 24 de septiembre de 2008.

Recientemente ha sido publicada en el Boletín Oficial del Estado (BOE) la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se establecen las directrices que deberán ser aplicadas a todos los estudios posautorización de tipo observacional que se realicen con medicamentos de uso humano. Dichas directrices son el fruto de las deliberaciones del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, y reflejan así la participación de todas las CC.AA y de la AEMPS en el proceso de toma de decisiones y el común acuerdo sobre su redacción. Asimismo, en la citada Orden se establecen cuatro procedimientos diferentes en función del tipo de estudio posautorización observacional de que se trate.

7.4.4 Aspectos éticos de los estudios posautorización

Para que cualquier estudio o proyecto de investigación realizado en o con seres humanos (se incluyen también los estudios en los que se utilizan datos de carácter personal) sea considerado como éticamente justificable, debe estar bien diseñado y respetar los principios éticos básicos enunciados en el Informe Belmont⁵³. Estos principios también están implícitos en otros documentos importantes, como en el Convenio del Consejo de Europa, para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio de Oviedo-1997)⁵⁴ y otros reconocidos universalmente como la Declaración de Helsinki cuya última revisión (y la única vigente) fue aprobada en la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Seúl en octubre de 2008⁵⁵.

La evaluación, tanto metodológica como ética, de todos los proyectos de investigación en o con seres humanos, incluidos los posautorización de medicamentos, debe ser realizada por un grupo multidisciplinar de personas que garanticen la corrección metodológica y la bondad ética de los mismos. En nuestro entorno son los Comités de Ética en Investigación Clínica los responsables de esta valoración. El análisis ético incluye la comprobación de que se respetan los principios éticos básicos: principio de autonomía (respeto por las personas), cuya aplicación práctica es la obtención del consentimiento informado y la garantía de confidencialidad de la información a la que se tiene acceso durante la realización del estudio; el principio de beneficencia, cuya aplicación práctica conlleva maximizar los beneficios y minimizar los riesgos para el paciente o participante en el estudio; el principio de no-maleficencia, evitando causar cualquier tipo de daño mental o físico; y el principio de justicia distributiva o equidad en la selección de la muestra, favoreciendo a los más desfavorecidos en caso de no poder ser equitativos.

En los estudios observacionales posautorización, precisamente por ser de tipo observacional y no experimental, el principio que adquiere mayor relevancia es el de respeto por las personas, y en el caso de los estudios retrospectivos, lo referido a la confidencialidad de la información que se revisa: cuánta información, quién accede a ella, de qué forma (¿la información está: identificable, codificada, disociada o anonimizada?) Los Comités de Ética de la Investigación, deben comprobar que el estudio es acorde con las citadas recomendaciones internacionalmente aceptadas, y que se han tomado las medidas necesarias para que si por ejemplo, se rompiese la confidencialidad, los responsables mantendrían el debido ñsecreto profesionalö.

7.4.5 Procedimientos administrativos y requisitos legales de los estudios posautorización

Todos los estudios posautorización de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (o Comité de Ética de la Investigación, en su caso) acreditado, con la excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de información ya existente que no contengan datos de carácter personal.

El promotor, los monitores y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos, y velar por que se cumpla en todo momento lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, que la desarrolla.

Los estudios posautorización de tipo observacional, al no ser aplicable la legislación sobre EC con medicamentos, ni al menos de forma explícita ser considerados procedimientos invasivos en la Ley 14/2007, de investigación Biomédica, están exentos de la obligatoriedad de suscripción de un seguro.

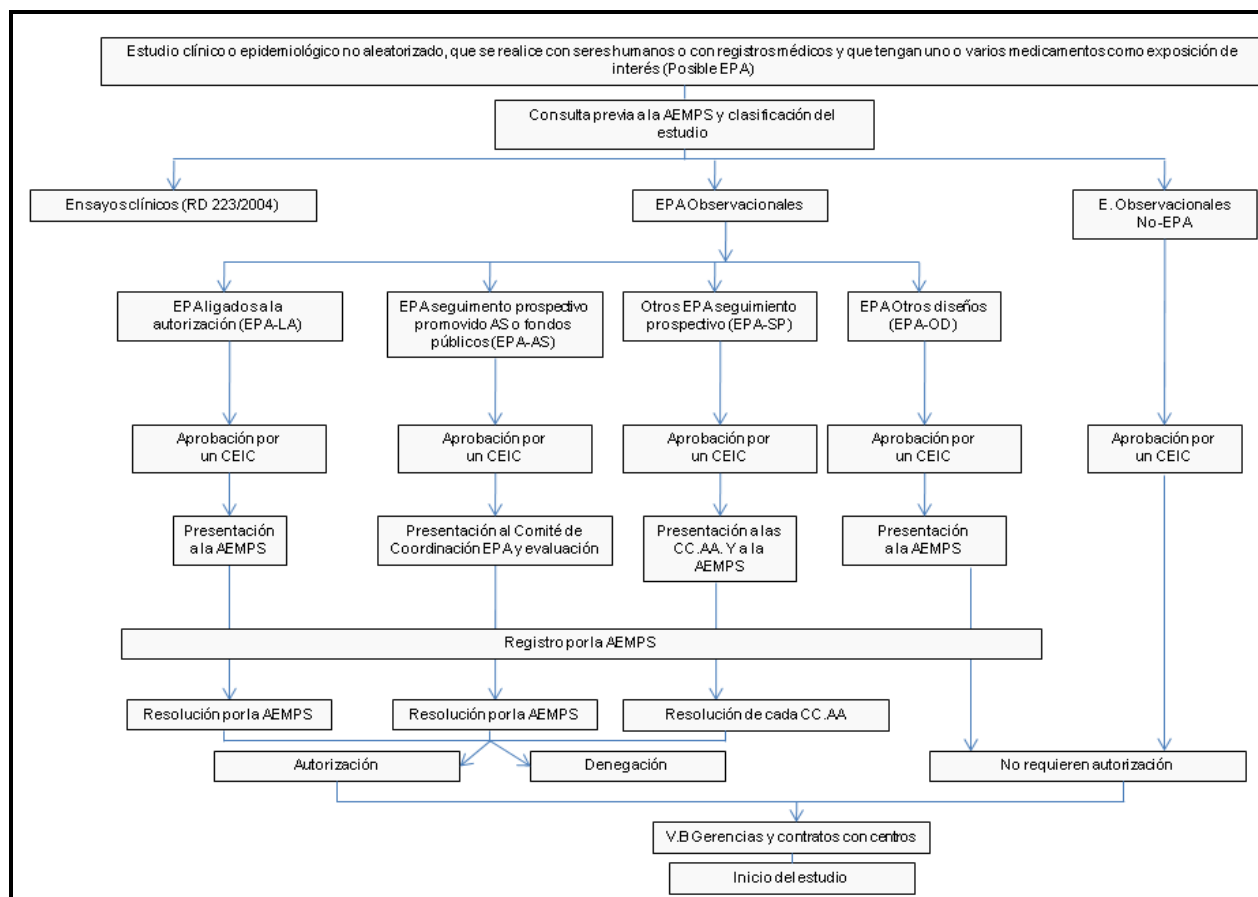
En el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en su artículo 19.3 establece que ñla Agencia mantendrá un registro de las propuestas de estudio posautorización de tipo observacional, al que tendrán acceso los órganos competentes de las CC.AA, e informará a cada promotor sobre los procedimientos a seguir en cada caso. A tal efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el protocolo del estudioö. De acuerdo con esto, la AEMPS realizará una clasificación previa de todos los estudios clínicos o epidemiológicos, que se realicen con seres humanos o con registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés en el plazo máximo de 30 días naturales desde su recepción.

La AEMPS clasificará los estudios en cinco grupos y en cada uno de ellos el procedimiento administrativo será diferente (ver gráfico de la figura 3):

1. Estudios posautorización de tipo observacional que sean una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituyan una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o formen parte del plan de gestión de riesgos. Este tipo de estudios se abreviarán como **EPA-LA**.

2. Estudios posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos. Este tipo de estudios se abreviarán como **EPA-AS**.
3. Estudios posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo con medicamentos, no incluidos en los epígrafes anteriores. Este tipo de estudios se abreviarán como **EPA-SP**.
4. Estudios posautorización de tipo observacional no incluidos en los anteriores. Este tipo de estudios se abreviarán como **EPA-OD**.
5. Estudios observacionales que no sean posautorización. Estos estudios se abreviarán como **No-EPA**. Se trata de aquellos estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no son medicamentos.

Figura 3. Clasificación y procedimientos administrativos de los diferentes estudios posautorización.



Justificación

8 JUSTIFICACIÓN

En estudios europeos realizados con bases de datos poblacionales se ha detectado una posible asociación entre la administración de FSAG y la NAC. Aunque el riesgo descrito es muy bajo, el consumo de estos fármacos está hoy en día ampliamente generalizado. Si bien la neumonía es una infección para la que existen tratamientos eficaces, es igualmente una enfermedad que asocia un riesgo de morbimortalidad en absoluto desdeñable para determinados grupos de edad y en otros colectivos con patologías asociadas. Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio posautorización en España que permita evaluar la posible relación entre los FSAG y la NAC. La investigación que se expone a continuación es la primera que se ha realizado sobre esta hipótesis en nuestro país y utiliza la base de datos informatizada BIFAP. Asimismo, los resultados de la misma se han contrastado con los que se obtuvieron en un estudio similar publicado en 2009 con la base de datos de atención primaria THIN en el Reino Unido. Nuestro estudio también ha servido para validar la base de datos de BIFAP como fuente de información fundamental para la realización de estudios farmacoepidemiológicos y como herramienta esencial que responde de forma eficiente a las exigencias de la farmacovigilancia.

Hipótesis

9 HIPÓTESIS

- Existe un riesgo mayor de NAC en los pacientes tratados con FSAG respecto a los no tratados.
- La magnitud del riesgo de NAC es diferente entre los tratados con AntiH2 frente a los tratados con IBP.
- La dosis o la duración del tratamiento con FSAG modifica el riesgo de neumonía.

Objetivos

10 OBJETIVOS

10.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la asociación de la NAC y el tratamiento con FSAG (AntiH2 e IBP):
 - ✓ Establecer la asociación de cada grupo farmacológico por separado (AntiH2 e IBP).
 - ✓ Conocer el efecto de la duración del tratamiento y de la dosis.
 - ✓ Identificar posibles factores modificadores de efecto (sexo, edad, comorbilidad, etc.)

10.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar la incidencia de la NAC en la población asistida en atención primaria a partir de la base datos de BIFAP (España). Comparar la estimación con la obtenida en la base de datos THIN (Reino Unido)³⁶.
- Conocer la tasa de hospitalización en pacientes con NAC en la población española y compararla con la tasa de hospitalización obtenida con la base de datos THIN³⁶.
- Analizar el patrón de utilización de IBP, AntiH2 y otros medicamentos en España, comparándolo con los datos disponibles de la encuesta nacional de salud de 2006 y con los resultados obtenidos en el estudio realizado con la base de datos THIN³⁶ para la población británica.
- Comparar las prevalencias de diferentes patologías crónicas estimadas a partir de la base de datos BIFAP con los datos disponibles de la encuesta nacional de salud de 2006 y con las prevalencias obtenidas en el estudio realizado con la Base de datos THIN para la población británica³⁶.

Metodología

11 METODOLOGÍA

11.1 Fuente de información

Base de datos de atención primaria BIFAP.

Los resultados obtenidos se compararán con los de las otras fuentes de información como:

- Base de datos THIN del Reino Unido.
- La Encuesta Nacional de Salud de 2006 (se adjunta un anexo 3 en el que se detalla la metodología de la encuesta).

11.2 Diseño del estudio

Estudio posautorización observacional retrospectivo clasificado por la AEMPS como EPA-OD. El diseño es el de un estudio analítico de caso-control anidado en una cohorte ⁵⁶ utilizando la información que se recoge prospectivamente de BIFAP. Las características generales de estos estudios se exponen en la tabla 5.

La estrategia general utilizada para realizar este estudio ha sido la siguiente (figura 4):

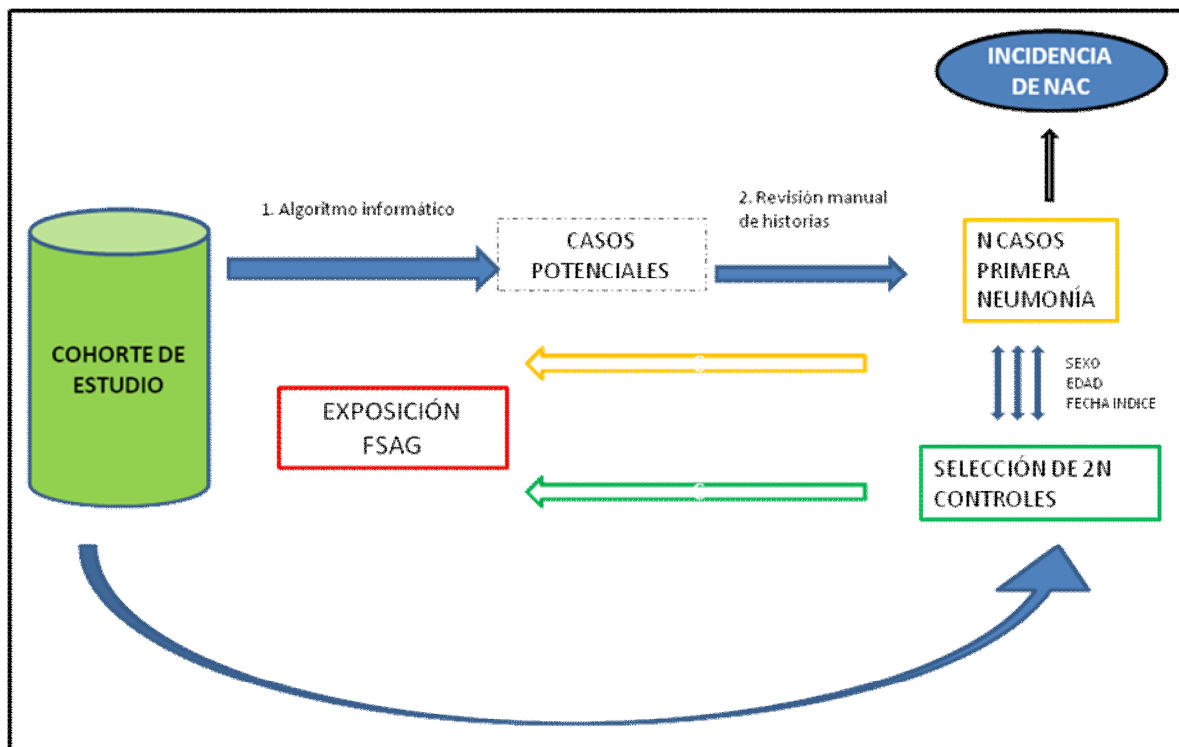
- Definición de la cohorte o población de estudio: individuos de 20 a 79 años de edad que cumplen los criterios de selección (ver apartado 11.3) y que están registrados en la base de datos BIFAP desde el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2007.
- Seguimiento de la cohorte (selección por algoritmo informático y posterior revisión y confirmación de casos) con el fin de detectar los casos incidentes de neumonía.
- Selección de los controles, dos controles por cada caso, mediante emparejamiento por frecuencia con la fecha de diagnóstico (mes y año), el sexo y edad (se describe en el apartado 11.6).
- Análisis de la existencia de exposición en ambos grupos.

Tabla 5. Características de los estudios de casos y controles anidados

- ✓ La **cohorte** de la que se obtienen los **casos** es una población bien definida.
- ✓ **Cohorte dinámica:** los sujetos de estudio permanecen en la cohorte durante tiempos variables y la exposición puede variar en el tiempo.
- ✓ Esquema de **muestreo de grupo de riesgo**: los controles se eligen de entre los miembros de la cohorte a riesgo.
- ✓ Al proceder los casos y los controles de la misma cohorte, debe cumplirse el principio de que la **probabilidad de haber sido expuesto** entre los controles sea idéntica a la probabilidad de exposición entre los casos.
- ✓ **Aumentan la eficiencia.** Permite utilizar mucha información de los casos y controles seleccionados y no precisa extraer todos estos datos de la cohorte inicial de estudio.

Modificado de: Rothman K, Greenland S. *Case-Control Studies. Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.*

Figura 4. Resumen de la estrategia utilizada: Análisis de cohorte/Análisis caso-control anidado.



11.3 Población de estudio

Definición de conceptos clave:

Total de pacientes: número total de pacientes que se encuentra en la base de datos BIFAP. BIFAP contiene información de los pacientes de 1436 cupos de médicos de atención primaria y pediatras, lo que supone un total de pacientes de 3 500 049 historias clínicas.

Criterios generales de calidad: criterios que debe cumplir el registro de un paciente para que este sea considerado válido para estudios de investigación. Los pacientes deben presentar al menos una visita, un evento y una receta en su historia clínica informatizada.

Pacientes aceptables: aquellos pacientes que cumplen criterios generales de calidad definidos por BIFAP, es decir, aquellos que tienen al menos una visita, un evento y una receta y por tanto son marcados como válidos para la investigación. Los pacientes aceptables para realizar estudios de investigación en BIFAP según criterios de calidad son 2 390 376.

Criterios de calidad del registro de la información: en los estudios realizados con BIFAP se incluye únicamente a los pacientes que presentan información adecuada en relación al periodo analizado. Así se establecen unos criterios de calidad para identificar los posibles defectos de información que puedan existir en las historias clínicas. Para ello, se ejecutan algoritmos informáticos con el fin de identificar a los pacientes ancianos sin eventos y para determinar si existen periodos prolongados sin información durante el seguimiento del paciente. Asimismo, se establece un tiempo mínimo con eventos previo al inicio del seguimiento del paciente y un tiempo mínimo entre la primera receta y la fecha de fin de seguimiento del paciente (S_INI).

Cohorte inicial: cohorte de pacientes que cumplen los criterios generales de inclusión del estudio (criterios de fecha y de edad) y los criterios de calidad del registro de la información. En nuestro caso, este grupo estaba formado por los pacientes aceptables que estaban registrados en la base de datos durante el periodo de estudio (1 de enero de 2003 y 31 de diciembre de 2007), y que tenían edades entre 20 y 79 años, y que además llevaban como mínimo dos años registrados con el médico con al menos un registro en los últimos tres años.

Criterios de exclusión de la cohorte: se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tenían un diagnóstico previo de neumonía y aquellos que presentaban algún CIAP de tumor o de SIDA.

Cohorte de estudio: pacientes válidos para el seguimiento una vez aplicados los criterios de exclusión del estudio y asumidos, de nuevo, los criterios de calidad de la información especificados. En esta investigación la cohorte de estudio fue de 1 411 261 pacientes.

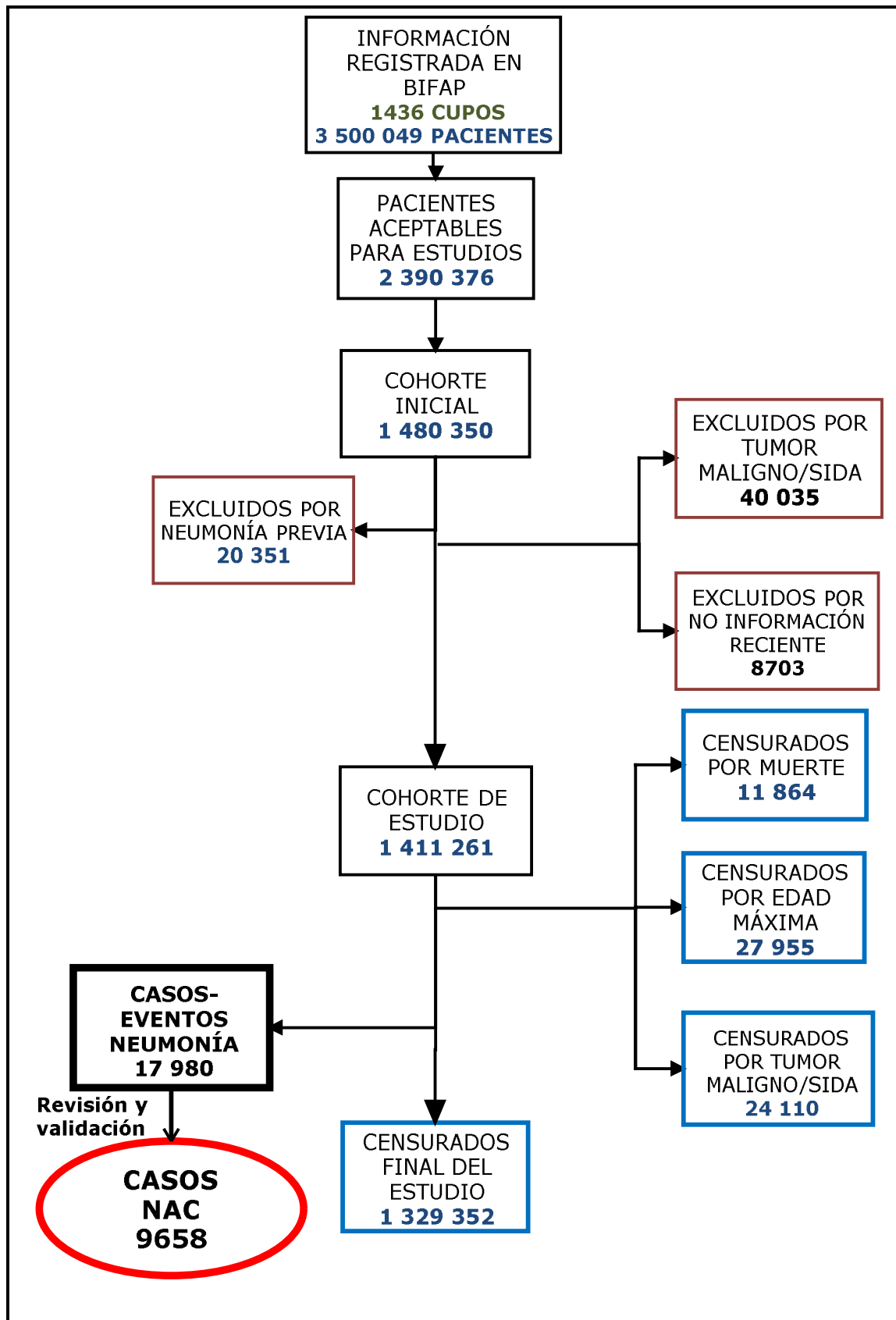
Fecha de inicio de seguimiento del paciente (S_INI): fecha en la que el paciente cumple los criterios de inclusión delimitados en el estudio. Es la fecha más posterior de las siguientes: fecha de inicio de la historia del paciente, fecha de inicio del periodo de estudio definida (1 de enero de 2003), fecha en que el paciente cumple la edad mínima de inclusión en el estudio (20 años) o la fecha en la que el paciente cumple los criterios de tiempo de registro con el médico (llevar como mínimo dos años registrados con el médico y tener al menos un registro en los últimos tres años).

Fecha de fin de seguimiento del paciente (S_FIN): es la fecha más anterior de las siguientes: fecha de fin de la historia del paciente, fecha de final del periodo de estudio especificada en este caso como el 31 de diciembre de 2007, fecha en que el paciente cumple alguno de los criterios de parada definidos o fecha en la que se cumplen los criterios de caso.

Tiempo de seguimiento del paciente: días transcurridos entre S_INI y S_FIN.

Todos los pacientes seleccionados fueron seguidos desde la fecha de inicio del seguimiento del paciente (S_INI) hasta que ocurrió alguno de los siguientes eventos: diagnóstico de neumonía, 80 cumpleaños, criterio de exclusión, muerte o final del estudio (31/12/2007).

Figura 5. Esquema del filtro de historias realizado en el estudio con BIFAP.



11.4 Identificación de los casos

Se seleccionaron todos los pacientes de la cohorte de estudio en el momento en que se objetivaba un primer registro de neumonía. Se consideró que los pacientes que podían haber sufrido una neumonía eran aquellos que presentaban un código CIAP compatible en su historia clínica o aquellos en los que figuraba la palabra ñneumoníaö en algún comentario.

La identificación se hizo basándose en los siguientes criterios:

- Identificación por CIAP:
 - ✓ Pacientes con CIAP R81 (este es el código de ñneumoníaö e incluye los diagnósticos definidos en el anexo 4).
 - ✓ Pacientes con CIAP R99 (este es el código de ñotras enfermedades respiratoriasö e incluye los diagnósticos definidos en el anexo 4).

- Identificación por texto libre:
 - ✓ Pacientes con la palabra ñneumoníaö en el descriptor del diagnóstico.
 - ✓ Pacientes con la palabra ñneumoníaö en los comentarios.
 - ✓ Pacientes con la palabra ñneumoníaö en las interconsultas.

11.5 Definición de los casos

11.5.1 Casos potenciales

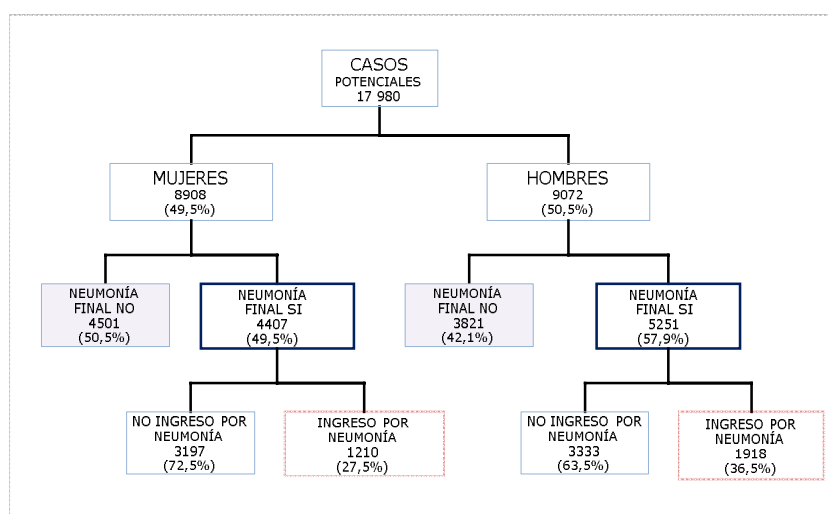
Se consideraron *casos potenciales* todos aquellos que, cumpliendo los criterios para pertenecer a la cohorte de estudio, fueron filtrados por presentar un diagnóstico de neumonía en un código CIAP o porque se identificó la palabra ñneumoníaö en el texto libre de la historia en algún momento de periodo de estudio.

11.5.2 Casos / Casos dudosos / No casos

Una vez seleccionados los casos potenciales de neumonía dos evaluadores revisaron toda la información recogida en la historia clínica informatizada de los mismos, que incluía también la información en el texto libre. Esta validación se realizó de forma enmascarada (para los dos evaluadores) al consumo de FSAG. De este modo se clasificaron inicialmente en casos, casos dudosos o no casos, según se describe detalladamente en el anexo 5. De forma resumida la clasificación se basó en los siguientes criterios:

- **Casos:** si existía confirmación radiológica de la neumonía, o el diagnóstico había sido realizado por otro profesional o durante un ingreso hospitalario. En este subgrupo se registró también si el paciente había sido ingresado a consecuencia del episodio de neumonía.
- **Casos dudosos:** cuando el diagnóstico realizado por el médico no era confirmado con pruebas de imagen o no existía suficiente información en la historia para considerarlo como caso. Posteriormente, los casos dudosos fueron tratados como no casos para efectuar el análisis.
- **No casos:** se clasificaron como no casos si cumplían algún criterio de exclusión, de los descritos en el siguiente apartado, o si existían errores en el registro de datos en la historia o en la selección de casos potenciales a partir de BIFAP.

Figura 6. Clasificación final de los casos potenciales tras la validación.



En la figura 6 se presenta la distribución de los casos potenciales que finalmente se consideraron como NAC en hombres y mujeres, y se especifica el porcentaje de ingresos identificados tras la revisión de historias.

11.5.3 Criterios de exclusión de casos

Se descartaron aquellos casos potenciales en los que, mediante la validación con la historia clínica del paciente, se objetivó que cumplían alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Neumonía nosocomial, ya que el objetivo de este estudio era la NAC. Para identificar las neumonías nosocomiales se revisaron de forma más exhaustiva las historias informatizadas en las que:
 - ✓ Se registraba un ingreso en las 2 semanas anteriores a la fecha índice en que el diagnóstico había sido de infección respiratoria. En estas situaciones se valoró si el episodio era compatible con el diagnóstico de neumonía y se procedió a adelantar la fecha de diagnóstico si se estimaba oportuno.
 - ✓ Se describía un episodio de hospitalización por un motivo no respiratorio y posteriormente figuraba el diagnóstico de neumonía en la historia. Estas historias se revisaron de forma exhaustiva con el objetivo de averiguar si se trataba de una NAC o de una neumonía nosocomial.
- Neumonías por aspiración o neumonías producidas por agentes químicos.
- Pacientes que mueren el mismo día del diagnóstico de neumonía sin más información previa.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer o SIDA. Aunque estos grupos fueron excluidos inicialmente de la cohorte de estudio, podía detectarse algún caso no eliminado porque la información referente a estas patologías estuviese en el texto libre y por tanto, en estas situaciones, la exclusión se realizó posteriormente durante el proceso de revisión de historias.
- Casos prevalentes. Se consideraron en esta categoría aquellos que en la validación de la historia clínica del paciente se objetivó que la neumonía se produjo en un momento anterior a la fecha de inicio del estudio.

11.5.4 Fecha índice de los casos

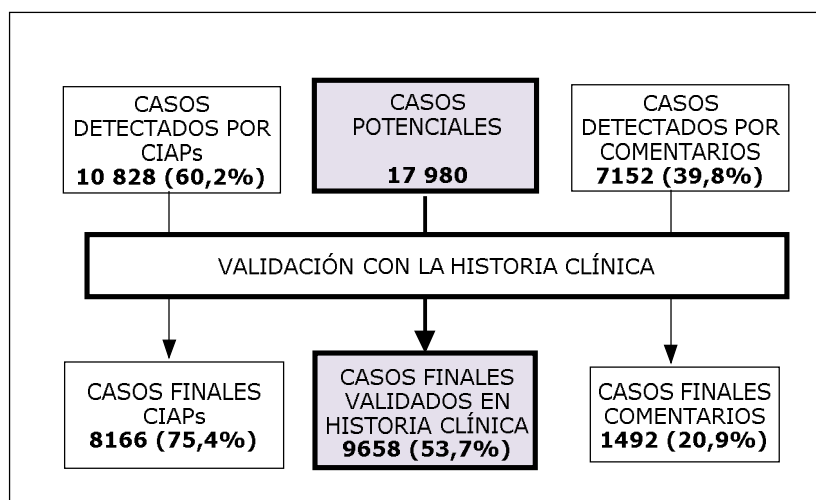
La fecha índice fue definida como fecha de la primera neumonía obtenida por defecto en el filtro. Sin embargo, en los casos que en la revisión de las historias se observó que la fecha de neumonía asignada no era la correcta, se procedió a su modificación y fue esta fecha corregida la que se consideró como fecha índice final.

11.5.5 Casos validados con la historia clínica registrada en BIFAP

En la Figura 7 se muestran los casos potenciales detectados inicialmente por el filtro y los casos finales validados con la historia clínica del paciente.

El valor predictivo positivo (VPP) de los casos potenciales seleccionados por códigos CIAP fue del 75,4%. No obstante el VPP de los casos detectados exclusivamente a partir de comentarios de la historia clínica fue de un 20,9%.

Figura 7. Validación final de los casos en función de si detectados por CIAP o texto.



11.6 Selección de los controles

Se seleccionó de forma aleatoria una muestra de controles de la misma población de la que se obtuvieron los casos (es decir de la cohorte de inicio) emparejados con estos por **edad** (con un intervalo de +/- 5 años), **sexo** y **fecha calendario** (mes y año; con un intervalo de +/- 2 meses).

Se emparejó por **edad** con una variación de 5 años de modo que pudiera asumirse que las parejas tenían una edad lo suficientemente homogénea como para que esta no determinase en sí misma diferencias en el estado de salud.

Se emparejó también por **fecha índice** con una variación de 2 meses de modo que no existiesen diferencias en cuanto a la estacionalidad (está descrita la influencia de la estación del año sobre la incidencia de neumonía⁷).

Se obtuvieron 2 controles por cada caso. La decisión de obtener 2 controles por cada caso fue determinada por los criterios de potencia estadística del estudio y por la eficiencia del análisis.

Por último, es importante subrayar que las características del emparejamiento realizado por sexo, edad y fecha índice especificados para BIFAP son idénticas al procedimiento efectuado en el estudio realizado con la base de datos THIN, lo que nos permite la comparabilidad de los resultados.

11.6.1 Fecha índice de los controles

Para poder emparejar los controles con los casos por fecha de calendario debíamos asignarles una fecha índice. De este modo, se asignó a todos los pacientes de la cohorte de estudio, que no eran casos de neumonía, una fecha aleatoria comprendida en el periodo de estudio. Se aplicaron a los controles los mismos criterios de exclusión que a los casos.

Si la fecha asignada estaba incluida en el periodo de seguimiento de ese paciente, dicho paciente se consideraba un control elegible. De entre todos los controles elegibles, se seleccionaron de forma aleatoria el doble número de controles que de casos emparejados por las variables mencionadas. La fecha índice fue la fecha aleatoria asignada.

11.7 Definición de la exposición

Se evaluó la exposición a IBP y a AntiH2. Para ello se realizó una búsqueda informatizada desde la fecha índice òhacia atrásò con el objetivo de detectar si en algùn momento de la historia de los pacientes aparecía la prescripción de interés (FSAG). Además se identificó la fecha en la que la prescripción más próxima a la fecha índice se había producido.

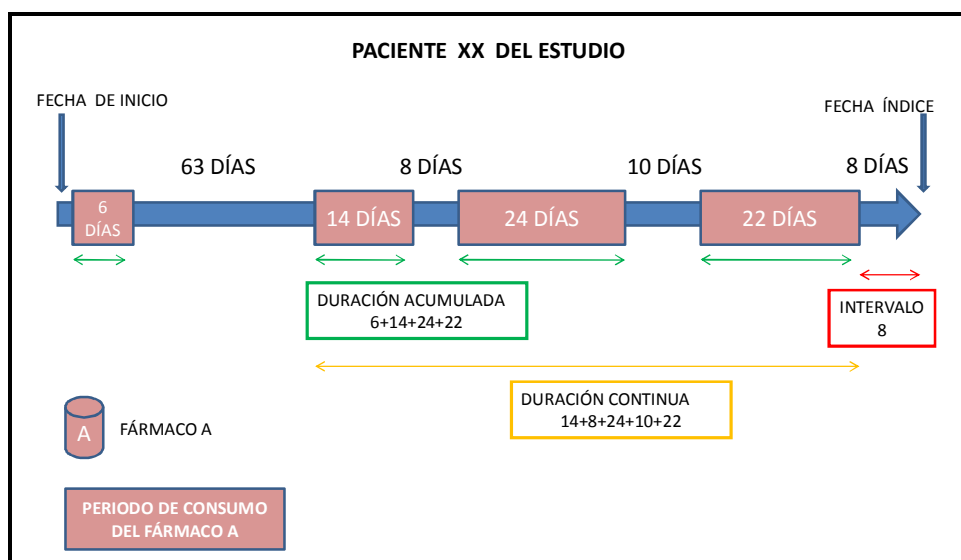
11.7.1 Variables de fármacos

De los fármacos analizados BIFAP puede aportar diferentes variables que hacen referencia a la medicación identificada en la historia. Estas variables se describen a continuación:

- Código CIAP del que depende la prescripción y descripción del mismo.
- Literal del CIAP del que depende la prescripción. Información del CIAP que es modificable por el profesional.
- Principio activo: identifica el principio activo que corresponde a la prescripción. Es interesante solicitar esta variable cuando la búsqueda se efectúa por grupos farmacológicos.
- Código nacional de fármaco (CNF) de la prescripción identificada.
- Dosis diaria: cantidad de fármaco (mg) que se toma al día. Esta variable se calcula multiplicando la posología (número de pastillas/día) por los mg por pastilla, en la receta más cercana a la fecha índice.
- Duración de la receta: Esta variable se calcula con la mejor información de la receta impresa de entre las siguientes: duración calculada (con número de pastillas de la caja y la posología); duración escrita en la receta por el facultativo; duración por defecto predefinido para la medicación.
- Intervalo: días transcurridos entre la última toma de la medicación de interés y el evento que estamos analizando. La fecha de la última toma se calcula a partir de la fecha de la receta impresa más cercana a la fecha índice y la duración de esa receta. Es un número entero y positivo. Esta variable es cero cuando el paciente lo está tomando en el momento seleccionado. Cuando es mayor que cero, la variable refleja el número de días transcurridos desde el momento en el que se estima que finalizó el tratamiento con el fármaco de interés.
- Duración continua: número de días en los que se calcula y se asume que el paciente está consumiendo un fármaco de forma continua sin interrupciones. Se entiende que una persona lo toma de forma continuada si los días transcurridos entre la última toma de una receta y la siguiente receta es menor que un intervalo predefinido (intervalo entre recetas). La creación de un intervalo entre recetas evita considerar que se ha interrumpido el tratamiento cuando el

paciente no acude sistemáticamente a su médico de familia en el momento que se le acaba el fármaco prescrito. Esto no es infrecuente en España y suele deberse a múltiples motivos: es posible que el paciente disponga de más medicación extra en su domicilio, o puede haber adquirido el tratamiento de la farmacia antes de acudir a su médico, o durante periodos como las vacaciones se desplaza a una segunda vivienda donde el tratamiento es recetado por otro profesional. En el caso de tratamientos crónicos, el intervalo entre recetas fijado es de 60 días. En tratamientos agudos, como los realizados con antibióticos, este tiempo se reduce a 14 días. Mientras no se supere el intervalo entre recetas, la duración cuenta el periodo de tiempo en días transcurridos desde la primera receta hasta la última receta realizada por el médico. No obstante, cuando el programa detecta un intervalo entre recetas superior al predefinido considera que se ha interrumpido el tratamiento. Así, esta variable será siempre un número entero y positivo, y se interpretará como el número de días que el paciente está en tratamiento continuado con un fármaco siendo la diferencia entre la fecha de la primera receta del tratamiento si no existe interrupción, hasta la última toma de la última receta, o la diferencia desde la primera receta del tratamiento desde el último intervalo con interrupción y la fecha de la última toma de la última receta.

Figura 8. Descripción de las definiciones de las variables de fármacos.



- Contaje: número de prescripciones de un determinado fármaco en un periodo definido.
- Duración acumulada: suma total de los días reales que el paciente ha estado tomando la medicación a lo largo de su vida, ya sea de forma continuada o no. Esta variable se calcula

sumando todos los periodos en los que se asume que el paciente ha estado consumiendo el fármaco aunque se hayan producido interrupciones.

11.7.2 Clasificación de la exposición

Se consideró que un paciente estaba **expuesto** (consumidor **actual**) a los medicamentos de interés (IBP, AntiH2) cuando se estimaba que estaba consumiendo el medicamento en la fecha índice o cuando la finalización del mismo se había producido en un periodo no superior a 30 días antes de la fecha índice. A los pacientes de este grupo se les clasificó como *consumidores actuales*.

Se consideró que el paciente **no estaba expuesto** si no había constancia en su historial de la prescripción del medicamento de interés o de presentar alguna prescripción se asumía que había finalizado el consumo del fármaco antes de los 12 meses previos a la fecha índice.

Los pacientes con consumos estimados entre 31 y 90 días, y entre 91 y 365 días previos a la fecha índice, se consideraron como **exposiciones recientes** (*consumidores recientes*) y **pasadas** (*consumidores pasados*) respectivamente, y se clasificaron como una categoría separada en el análisis.

En el caso de los IBP, los pacientes expuestos a más de un medicamento de interés también se analizaron en categorías diferentes.

11.7.3 Clasificación de la dosis

Se evaluó el efecto de la dosis en el subgrupo de consumidores actuales. Para la evaluación de la dosis de los IBP se utilizaron los equivalentes a las dosis de omeprazol (dosis baja: 20 mg/día; dosis moderada: hasta 40 mg/día y dosis alta: >40 mg/día). Se consideró dosis media a 40 mg/día de esomeprazol, 30 mg/día de lansoprazol, 40 mg/día de pantoprazol, y 20 mg/día de rabeprazol. Las dosis inferiores a las mencionadas se clasificaron como bajas dosis y las dosis superiores, como dosis altas.

Para la evaluación de la dosis de los AntiH2 se utilizaron los equivalentes de ranitidina (dosis moderada-baja: 300 mg ; dosis alta: >300 mg).

11.7.4 Clasificación de la duración

Se evaluó el efecto de la duración del tratamiento para los consumidores actuales de los fármacos considerados exposición (IBP y AntiH2). Para ello, se analizó la duración continua de cada fármaco ya definida anteriormente. Se definieron tres categorías: menos de 31 días, entre 31 días y 1 año, y más de 1 año.

11.7.5 Clasificación de la indicación

En el subgrupo de consumidores actuales y que presentaban, además, una duración continua del tratamiento inferior a 1 año, se trató de identificar cuál fue la indicación por la que el médico pautó el tratamiento farmacológico con IBP. Se clasificó este subgrupo de pacientes siguiendo el algoritmo que se representa en la figura 9.

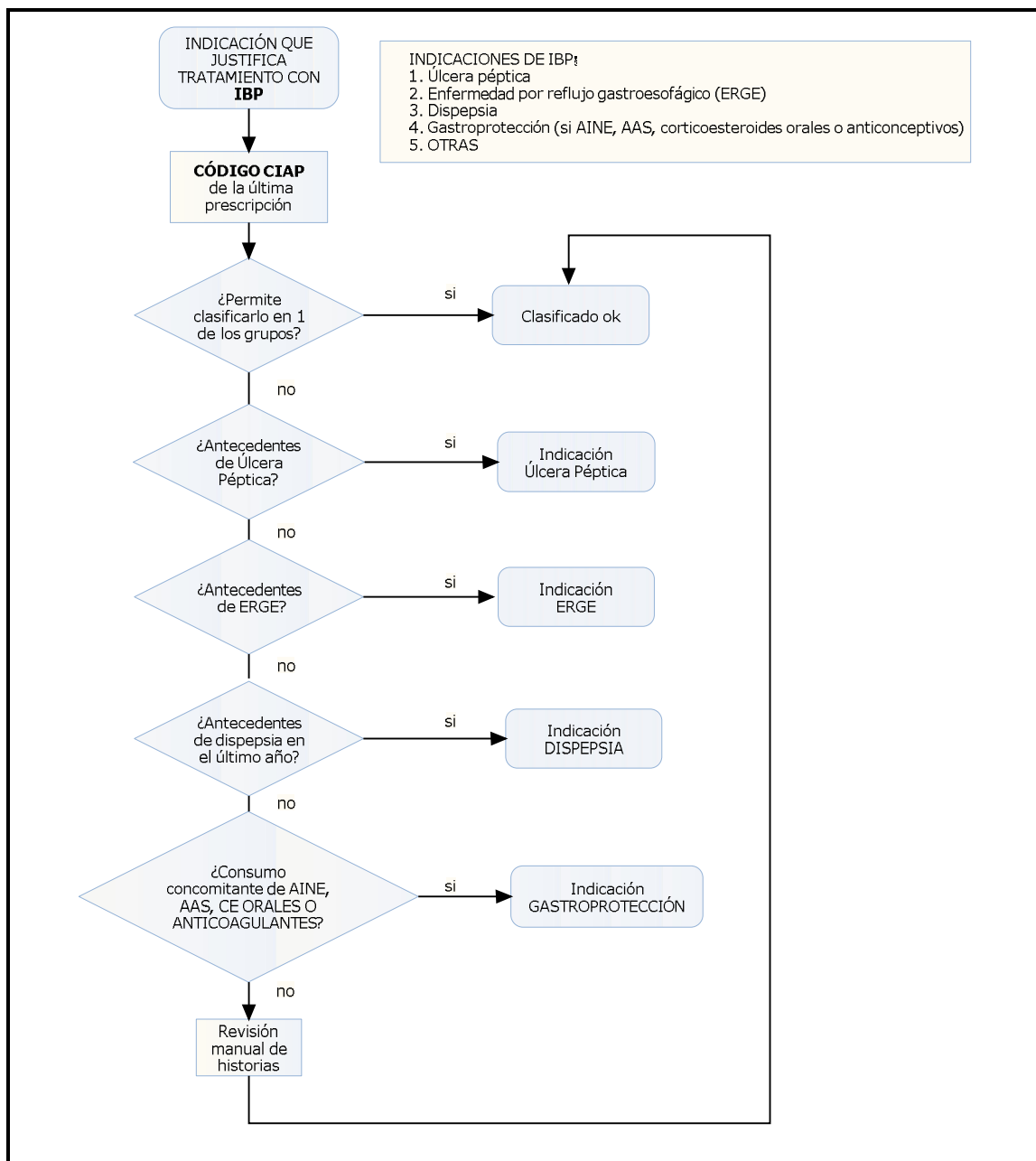
Se establecieron las siguientes indicaciones: 1. ERGE; 2. Dispepsia; 3. Úlcera u otra lesión esofagogástrica; 4. Gastroprotección (si la persona recibía tratamiento concomitante con AINE, corticoesteroides, AAS o anticoagulantes); 5. Otras: cuando después de una revisión detallada de la historia clínica no se podía asignar ninguna de las indicaciones mencionadas.

11.8 Otras variables analizadas

Cuando se evalúa la relación entre una exposición y una respuesta hay variables que pueden enmascararla. En este estudio se valora la hipótesis de que los FSAG aumentan el riesgo de neumonía. Sin embargo, existen variables de confusión que pueden distorsionar esta posible relación. Las variables de confusión son variables externas a la relación que se evalúa, cronológicamente anteriores a la respuesta y relacionadas tanto con la exposición como con la respuesta. Estas variables producen sesgos en la estimación de la magnitud del efecto que se deben eliminar a través de ajustes estadísticos realizados con análisis estratificado o con análisis multivariante.

Para evaluar este hecho, se extrajo información sobre la historia previa, a partir de los registros de la base de datos, en lo referente a variables de comorbilidad y de tratamiento farmacológico.

Figura 9. Algoritmo de asignación de la indicación del tratamiento con IBP.



11.8.1 Patologías analizadas

Se identificó si la cohorte de estudio presentaba diferentes patologías o grupos de patologías a partir de los códigos CIAP, en el periodo previo a la fecha índice. La definición de cada una de

las variables y los códigos utilizados para su identificación se detallan en el anexo 6 y la información recogida de cada patología se expone en el anexo 7. En resumen, en la tabla 6 se describen las variables de las que se obtuvo información.

Tabla 6. Listado de patologías analizadas en el estudio con BIFAP.

Patologías articulares	Artritis reumatoide Artrosis y otras artritis Artrosis/artritis/dolor Otras enfermedades reumáticas
Patologías respiratorias:	Asma EPOC
Patología cardiovascular:	Angina de pecho Cardiopatía isquémica Enfermedad cerebrovascular Enfermedad vascular periférica Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardiaca
Factores de riesgo cardiovascular:	Diabetes global (Diabetes tipo 1 y tipo 2) Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2 Dislipemia Hipercolesterolemia Hipertensión arterial
Patología digestiva	Diagnóstico endoscópico de úlcera péptica Dolor o afectación del estómago sin úlcera Lesión confirmada anatomopatológicamente por reflujo y otras lesiones esofágicas Reflujo gastroesofágico Estómago con niveles Esófago con niveles Enfermedad inflamatoria intestinal
Hábitos tóxicos	Alcoholismo /Tabaco

11.8.2 Fármacos analizados (diferentes a los FSAG)

Otros fármacos han sido relacionados con el desarrollo de neumonía en diversas investigaciones^{57, 58} o se asocian al consumo de FSAG. Se evaluó la exposición a otros fármacos utilizando las mismas ventanas de exposición, analizando asimismo el patrón de tratamiento. Se clasificó a los pacientes en las categorías de consumo actual, reciente, pasado o no consumo según los siguientes criterios:

- Consumo actual: cuando en el periodo de 30 días anterior a la fecha índice había constancia en el registro informático de una prescripción del medicamento de interés.
- Consumo reciente: cuando en el registro informático aparecía una prescripción del medicamento de interés en el periodo comprendido entre 31 y 90 días anteriores a la fecha índice.
- Consumo pasado: cuando en el registro informático existía una prescripción del medicamento de interés en el periodo comprendido entre 91 y 365 días anteriores a la fecha índice.
- No expuesto al fármaco: Si en los 12 meses previos a la fecha índice no había evidencia de una prescripción del medicamento.

En el caso de que la persona estuviese en tratamiento con antibióticos, se modificó la ventana de exposición a los mismos considerando uso actual cuando había una prescripción en los 7 días previos a la fecha índice, en vez de los 30 días establecidos para el resto de fármacos.

Los fármacos analizados se detallan a continuación:

- | | |
|---|---|
| • Insulina | • Antidiabéticos orales |
| • Agonistas b2 adrenérgicos inhalados | • AAS dosis antiagregante |
| • AAS dosis alta | • AAS combinadas |
| • Paracetamol | • Metamizol |
| • Corticoesteroides sistémicos | • Corticoesteroides inhalados |
| • Antiinflamatorios no esteroideos sin incluir el ácido acetil salicílico (AAS) | • Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) |
| • Anticoagulantes | • Antihipertensivos |
| • IECAS | • ARA2 |
| • Estatinas | • Otros hipolipemiantes |
| • Antibióticos 1 mes posterior al episodio | • Antibióticos total antes del episodio |

Las variables obtenidas para cada uno de los fármacos se detallan en el anexo 8.

11.8.3 Otras variables

También se obtuvo información sobre otros aspectos relevantes como el número de consultas por persona al año a su médico de atención primaria.

11.9 Análisis de cohorte

Se calcularon las tasas de incidencia del primer evento⁵⁹ de NAC por edad, sexo y estación del año. Cuando un paciente presentaba varios episodios de neumonía solo se contabilizó el primero. Por este motivo, antes del inicio del estudio fueron excluidos todos los casos con un episodio de neumonía previo a la fecha de inicio del estudio.

Se compararon y se evaluaron las diferencias en las tasas obtenidas en España y en el Reino Unido con la base THIN.

11.10 Análisis de caso-control anidado

Se realizó un análisis de caso-control anidado, para evaluar mejor el papel del uso de FSAG en la ocurrencia de la NAC ajustando por otros factores.

Todos los casos de NAC finalmente revisados y clasificados como definitivos se incluyeron en el estudio. Su fecha de diagnóstico fue la fecha índice fijada. Se compararon con los controles seleccionados como se explicó anteriormente en el apartado 11.6.

Se calcularon las razones de ventaja (OR) de NAC asociadas a la exposición a cada uno de los fármacos de interés en comparación con la no exposición. Debido a las características de este tipo de estudios la OR obtenida es un estimador no sesgado del riesgo relativo (RR). Se construyó un modelo de *regresión logística no condicionada* en el que se incluyó como variable independiente la exposición a los medicamentos de interés, y además se introdujeron las diferentes variables de confusión. Se calcularon los intervalos de confianza para las diferentes medidas de asociación y de riesgo.

11.11 Potencia estadística del estudio

Una vez aplicados los criterios de selección en la población registrada en la base de datos, se estimó que la cohorte de estudio incluiría aproximadamente un millón y medio de pacientes.

Estudios previos han reportado una incidencia de NAC que varía entre 1,6 y 12 casos por 1000 personas año, dependiendo de la edad y el país. En el estudio reciente realizado en Holanda por

Laheij y otros³⁴, se obtiene una incidencia de neumonía de 5,7 casos por 1000 personas-año. Basándonos en estas estimaciones se asumió que se alcanzaría en esta investigación la cifra aproximada de 10 000 pacientes con neumonía.

Tabla 5. Cálculo de la potencia estadística del estudio de neumonía y FSAG.

IBP					
Potencia	Casos NAC	Controles por caso	OR	Exposición en controles de IBP	Alfa
59%	10 000	2	1,10	10%	5%
90%	10 000	2	1,15	10%	5%
99%	10 000	2	1,20	10%	5%
100%	10 000	2	1,25	10%	5%
100%	10 000	2	1,30	10%	5%
AntiH2					
Potencia	Casos NAC	Controles por caso	OR	Exposición en controles de AntiH2	Alfa
13%	10 000	2	1,10	1,25%	5%
23%	10 000	2	1,15	1,25%	5%
36%	10 000	2	1,20	1,25%	5%
50%	10 000	2	1,25	1,25%	5%
64%	10 000	2	1,30	1,25%	5%
85%	10 000	2	1,40	1,25%	5%
96%	10 000	2	1,50	1,25%	5%

Presenta la potencia para detectar estimaciones de riesgo mínimas basadas en el test. de significación de dos colas (Alpha= 0.05, con 10 000 casos; 20000 controles). Se asumen prevalencias de exposición en los controles de un 1,25% para los AntiH2 y un 10% para los IBP.

En una situación en la que obtuviésemos 10 000 casos de neumonía, y seleccionásemos 2 controles por cada caso, si la prevalencia de exposición según datos de BIFAP es del 10% para los IBP y del 1,25% para los AntiH2, este estudio tendría una potencia estadística mayor del 90% para detectar un riesgo superior a 1,15 en el caso de los IBP o una potencia superior al 85% para detectar una OR mayor de 1,4 para los AntiH2, según muestra la tabla 5.

11.12 Procedimientos administrativos

La AEMPS emitió una resolución en la que clasificaba el presente estudio posautorización como EPA-OD. En este grupo se encuentran los estudios posautorización que no han sido categorizados como EPA-LA y que se corresponden con diseños diferentes al de seguimiento

prospectivo, por ejemplo, estudios de casos y controles, estudios transversales o estudios de cohorte retrospectivos.

Una vez clasificado el estudio como EPA-OD por la AEMPS, el protocolo del estudio fue remitido de nuevo a la AEMPS junto con la aprobación del mismo por el CEIC del Área 1 de la Comunidad de Madrid (Anexo 9). La AEMPS procedió así a registrar oportunamente el estudio.

Los estudios EPA-OD no requieren autorización por parte de la AEMPS ni de los órganos competentes de las CC.AA donde se realizan.

Por ser un estudio observacional como se indica en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, el presente estudio está exento de suscripción de un seguro.

11.12.1 Comunicación de sospechas de reacciones adversas

En este grupo de estudios en los que no es posible o apropiado hacer una evaluación individual de la relación de causalidad entre los acontecimientos clínicos y los medicamentos de interés, la notificación individual de sospechas de reacciones adversas no es necesaria a menos que se indique algo diferente por la AEMPS en el momento del registro del estudio.

11.13 Aspectos éticos y legales

Teniendo en cuenta que el diseño del estudio es observacional, retrospectivo y sobretodo que se ha trabajado en todo momento con datos anonimizados, se considera que no colisiona con ninguno de los principios éticos básicos enunciados en el informe Belmont para la realización de investigación en o con personas. Sin embargo, y teniendo en cuenta las recomendaciones (directrices) del Ministerio de Sanidad y Política Social (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre), y valorando que el objetivo del estudio son datos de salud, de especial protección en la legislación vigente, se consideró apropiado remitir el protocolo para su evaluación por un CEIC, teniendo en cuenta que entre sus funciones está la de valorar si el procedimiento de disociación /anonimización de la información es el adecuado, si no disminuye o reduce la validez de las conclusiones, y si se han tomado las medidas necesarias para proteger a los sujetos en caso de que se pueda conocer algún tipo de información sensible.

El protocolo del estudio cuenta con el dictámen favorable del CEIC del Área 1- Hospital General Universitario Gregorio Marañón, acreditado por la autoridad competente de la Comunidad de Madrid.

La información recogida para el estudio ha sido tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/ 1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal⁶⁰ y la Ley 41/ 2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica⁶¹.

11.13.1 Evaluación Beneficio-Riesgo para los sujetos de investigación

La presente investigación es un estudio posautorización de tipo observacional retrospectivo.

Los datos de BIFAP están completamente anonimizados y, por tanto, la privacidad está completamente asegurada (dado que no se manejan datos de carácter personal de los pacientes). Al ser un estudio observacional y retrospectivo no se aplica a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica.

Con la realización de este estudio se pretende aportar información adicional sobre los efectos adversos de los FSAG en las condiciones normales de uso en la población. Finalmente este estudio puede contribuir a fomentar un uso más racional y una mejor utilización de los IBP y de los AntiH2.

11.13.2 Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado

En este estudio no es posible contactar con los pacientes ya que no es factible su identificación dada la disociación completa de los datos manejados. No procede por tanto ningún tipo de información y consentimiento de los pacientes. En cualquier caso, si excepcionalmente se pudiera sospechar por la rareza de los datos encontrados alguna posibilidad de acercamiento en cuanto a la posible identidad de algún paciente concreto, el equipo investigador está obligado por el secreto profesional a guardar y garantizar la confidencialidad más absoluta.

Al no manejarse datos de carácter personal no se requiere consentimiento informado.

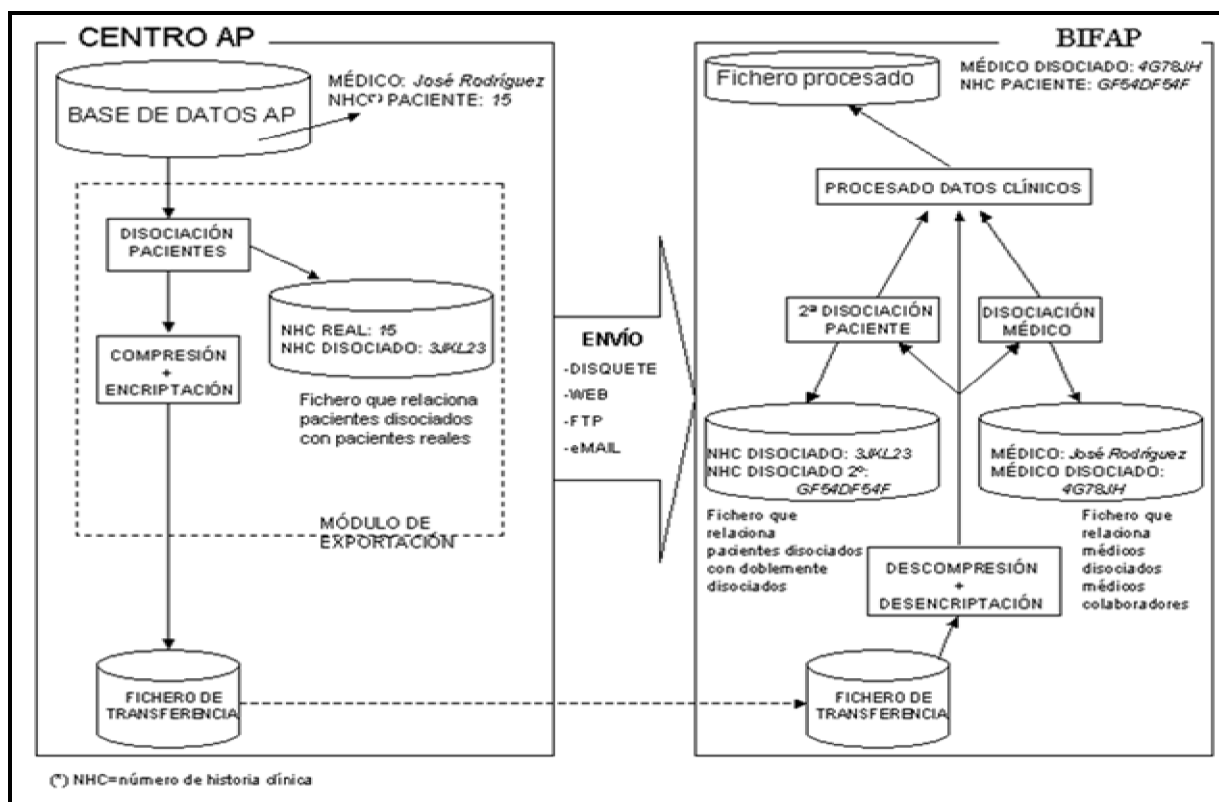
11.13.3 Confidencialidad de los datos

El tratamiento de la información que se realiza en BIFAP garantiza la confidencialidad de todos los datos de carácter personal del paciente. Los datos personales del paciente sufren un proceso de doble disociación y anonimización. Asimismo se anonimiza la información sensible del texto libre en la historia clínica. Todo esto hace que no sea posible la identificación de los pacientes y sus médicos en la base de datos BIFAP.

A continuación se describe de forma más detallada el proceso de anonimización de los datos que consta en el documento *Procedimientos para garantizar la confidencialidad de la información BIFAP* accesible en (<http://www.bifap.org/docs/confidencialidad.pdf>) (figura 10):

- El médico colaborador voluntario de BIFAP genera a partir de su trabajo clínico el fichero de datos de atención primaria (datos clínicos, diagnósticos, terapéutica).
- Se genera con estos datos un fichero de transferencia con los datos de relevancia para el Proyecto BIFAP. Como norma preceptiva no se extraen datos personales que permitan identificar a los pacientes (campos no exportados: identidad del paciente; número de historia, número de la Seguridad Social; domicilio).
- La información relativa a los pacientes es anonimizada desde el mismo momento de la extracción. Para distinguir a cada paciente de los demás se efectúa un procedimiento de disociación que rompe la relación entre el código que usa el médico para identificar a su paciente (el número de historia clínica) y el código del paciente exportado (número aleatorio que se va a utilizar como identificador anonimizado de paciente y que será el único código que se reciba en el CPD). La relación entre ambos códigos se almacena en un fichero al que solo el médico podrá acceder mediante su código de usuario y su contraseña secreta. De este modo, queda disociada la información del paciente de sus datos clínicos. El personal del CPD nunca conocerá la identificación de los pacientes.
- Recibido el fichero de transferencia en el CPD se efectuarán nuevos procedimientos de disociación encaminados a reforzar la protección de datos.
- Se genera un nuevo identificador anonimizado del paciente de forma aleatoria a partir del primer identificador anonimizado del paciente (ambos identificadores quedan relacionados en una tabla), para elevar el estándar de anonimización de los pacientes.

Figura 10. Esquema de anonimización y disociación de datos de BIFAP.



- Se disocia también el código del médico recibido en el fichero de transferencia generándose una tabla que relaciona el código del médico con un nuevo identificador anonimizado generado aleatoriamente. De esta forma, se va a garantizar la ausencia de datos identificativos de los médicos colaboradores de BIFAP.
- Las dos tablas mencionadas quedan almacenadas en el CPD y nunca formarán parte del fichero final.
- El investigador no podrá identificar ni a los pacientes ni a los médicos.

Estas medidas hacen que la Agencia de protección de datos considere que BIFAP cumple los requisitos establecidos en la Ley 14/2007 , de 3 de julio, de investigación biomédica, con respecto a la protección de datos personales y la garantía de confidencialidad.

11.13.4 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo a partir de una base de datos anonimizada no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica.

La decisión de prescribir un medicamento determinado está claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio, por lo que la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo sino que estará determinada por la práctica clínica habitual de la medicina.

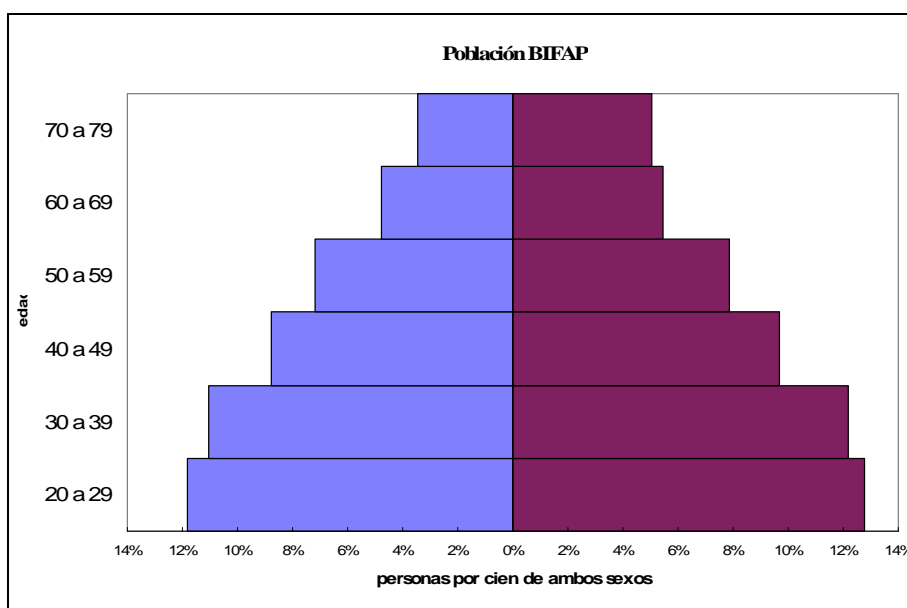
Resultados

12 RESULTADOS

12.1 Descripción de la cohorte de estudio de BIFAP

La pirámide de población de la cohorte de estudio de BIFAP de esta investigación (figura 11) representa a los pacientes válidos para el seguimiento, una vez aplicados los criterios de exclusión del estudio, y asumidos los criterios de calidad de la información. Por tanto, aquellas personas que hubiesen presentado un episodio de neumonía previo al inicio del estudio o aquellas en las que figurase un diagnóstico de tumor maligno o SIDA no están representadas en la pirámide.

Figura 11. Pirámide de población de la cohorte de estudio de BIFAP.



De la cohorte de estudio se obtuvieron los casos y los controles. Se observa en la representación de la figura 11 que esta cohorte es una población joven, con predominio de los pacientes que tienen edades inferiores a los 50 años. Esto puede estar justificado principalmente porque representa a la cohorte de estudio una vez aplicados los criterios de exclusión de la cohorte descritos en el apartado 11.3.

12.2 Descripción de los casos y de los controles

En la tabla 7 se presentan las características generales de los casos y de los controles. Como puede observarse, los controles son similares a los casos en la distribución por grupos de edad, por sexo y en el trimestre en el que se ubica la fecha índice, lo que indica la eficacia del emparejamiento. También se pone de manifiesto en esta tabla cómo los casos son más hiperfrecuentadores que los controles. Un 35,6% de los casos acude a su médico de familia en más de 10 ocasiones al año siendo este porcentaje inferior en el grupo de los controles (25,2%). El 32,4% de las neumonías requieren ingreso hospitalario.

Tabla 7. Características generales de los casos y controles del estudio de neumonía con BIFAP.

	Casos de neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)	
	n	(%)	n	(%)
Grupos de edad				
20-49	4146	42,9	8564	42,8
50-59	1548	16	2871	14,4
60-69	1688	17,5	3215	16,1
70-79	2276	23,6	5350	26,8
Sexo				
Hombres	5251	54,4	10 971	54,9
Mujeres	4407	45,6	9029	45,1
Estación del año				
Enero-Marzo	3318	34,4	5092	25,5
Abril-Junio	2459	25,5	5122	25,6
Julio-Septiembre	1627	16,8	5036	25,2
Octubre-Diciembre	2254	23,3	4750	23,8
Nº visitas en el último año				
0-2	2260	23,4	6791	34
3-5	1940	20,1	4273	21,4
6-9	2019	20,9	3892	19,5
> 10	3439	35,6	5044	25,2
Ingresos hospitalarios				
No	6530	67,6		
Si	3128	32,4		

12.3 Evaluación la asociación entre la NAC y el tratamiento con FSAG

12.3.1 Asociación entre IBP y NAC

Evaluación del consumo (actual/reciente/pasado/no consumo)

Cuando se analizó la relación entre el consumo de IBP y la neumonía (tabla 8), sin tener en cuenta otros factores, se observó que existía una asociación estadísticamente significativa en los diferentes grupos de consumo (consumo actual, reciente y pasado) frente a los no usuarios de los IBP, siendo esta mayor en el grupo que consumió IBP en los últimos 30 días. Por tanto, el grupo que inicialmente asoció un mayor riesgo de neumonía fue el de consumo actual, es decir, aquellos pacientes que tomaron el fármaco en los 30 días previos al desarrollo del evento.

En el subgrupo de consumidores actuales también se estudió la posible influencia de otros factores como el consumo de un único o múltiples IBP, la duración del tratamiento, la dosis administrada o la indicación.

Al analizar los consumidores actuales valorando si en ese último mes, antes de la fecha índice, consumieron un único tipo de IBP o varios, se observó que esta asociación se mantenía en el caso de que se utilizara un único fármaco y no cuando el consumo de IBP había englobado diversos principios activos.

Tabla 8. Riesgo de los diferentes grupos de consumidores de IBP frente a los no usuarios.

Clasificación de la exposición de IBP						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
No usuarios	7104	73,56	15 957	79,78	1	-
Consumo actual (0-30días)	1497	15,5	2075	10,38	1,62	(1,51-1,75)
<i>Con fármaco único</i>	<i>1483</i>	<i>15,36</i>	<i>2049</i>	<i>10,25</i>	<i>1,63</i>	<i>(1,51-1,75)</i>
<i>Con múltiples IBP</i>	<i>14</i>	<i>0,14</i>	<i>26</i>	<i>0,13</i>	<i>1,21</i>	<i>(0,63-2,32)</i>
Consumo reciente (31-90 días)	344	3,56	581	2,9	1.33	(1,16-1,52)
Consumo pasado (91-365 días)	713	7,38	1387	6,93	1,15	(1,05-1,27)

Evaluación de la duración del tratamiento

El grupo de consumidores actuales se dividió en tres subgrupos en función del tiempo que llevaban de tratamiento con IBP: menos de 31 días, entre 31 días y 1 año, y más de 1 año. Al evaluar cada subgrupo respecto a los no consumidores de IBP, se observó que el riesgo era claramente superior en aquellos que iniciaron el tratamiento de forma más reciente, en los últimos 31 días, frente a los que estuvieron con tratamiento periodos más prolongados. En la tabla 9 se pone de manifiesto que, en el análisis crudo, el riesgo es estadísticamente significativo en los tres subgrupos creados de duración del tratamiento.

Tabla 9. Riesgo de los consumidores actuales frente a los no usuarios en función de la duración del tratamiento con IBP.

Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
< 31 días	359	3,72	418	2,09	1,93	(1,6762,23)
31 ó 365 días	554	5,74	834	4,17	1,49	(1,3461,67)
> 1 año	584	6,05	823	4,12	1,59	(1,4361,78)

Evaluación de la dosis

Se clasificó el grupo de consumidores actuales en función de la dosis de IBP (ver en el apartado 11.7 la clasificación de la dosis).

Como se observa en la tabla 10, el riesgo de neumonía fue significativo con dosis medias y altas de IBP cuando se comparaban con el grupo de los no consumidores.

Tabla 10. Riesgo de los consumidores actuales frente a los no usuarios en función de la dosis del tratamiento con IBP.

Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
Baja dosis	81	0,84	170	0,85	1,07	(0,8261,40)
Media dosis	967	10,01	1299	6,49	1,67	(1,5361,83)
Alta dosis	449	4,65	606	3,03	1,66	(1,4761,89)

Evaluación por principios activos

El principio activo más consumido, con mucha diferencia, fue el omeprazol. En el grupo de controles, el omeprazol supuso el 79,6% de los IBP consumidos en los 30 días previos a la fecha índice. En un porcentaje claramente inferior se situó el consumo de otros fármacos como el pantoprazol (11,7%) y el lansoprazol (4,3%).

Cuando se analizó el riesgo por principios activos se observó (tabla 11) cómo el riesgo ya detectado para el grupo de IBP también fue significativo para el omeprazol, no objetivándose para otros principios activos menos consumidos como el lansoprazol y el pantoprazol.

Tabla 11. Riesgo de los consumidores actuales frente a no usuarios por principio activo de IBP.

Riesgo por principios activos de los consumidores actuales respecto a los no usuarios						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
IBP grupo	1497	15,5	2075	10,38	1,62	(1,51-1,75)
Omeprazol	1265	13,10	1652	8,26	1,71	(1,58-1,85)
Pantoprazol	124	1,28	242	1,21	1,06	(0,85-1,32)
Lansoprazol	146	0,73	90	0,93	1,28	(0,98-1,67)

Evaluación por la indicación del tratamiento

En el subgrupo de consumidores actuales de IBP con una duración del tratamiento inferior a 1 año se trató de identificar cuál fue la indicación clínica por la que el médico pautó este grupo de fármacos.

Tabla 12. Riesgos según la indicación de tratamiento con IBP.

Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento inferior a 1 año						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
ERGE	140	1,45	177	0,89	1,78	(1,42-2,22)
Dispepsia	206	2,13	337	1,69	1,37	(1,15-1,64)
Úlcera péptica	89	0,92	126	0,63	1,59	(1,21-2,08)
Gastroprotección	443	4,59	551	2,76	1,81	(1,59-2,05)
Otras	35	0,36	61	0,3	1,29	(0,85-1,95)

En el análisis inicial se calculó el riesgo de NAC de cada indicación frente a los no consumidores del fármaco (tabla 12). Se observó que todas las indicaciones asociaban una OR de neumonía significativa, salvo el heterogéneo grupo en el que la indicación fue clasificada como *óOtrasó*. La indicación que asociaba un mayor OR fue la de Gastroprotección (OR: 1,81; IC95%: 1,59-2,05) seguida de la ERGE (OR: 1,78; IC95%:1,42-2,22).

12.3.2 Asociación entre AntiH2 y NAC

Evaluación del consumo (actual/reciente/pasado/no consumo)

Se analizó la relación entre los AntiH2 y la NAC en función del momento en el que se produjo el consumo (tabla 13). Cuando se evaluó esta asociación sin tener en cuenta otros factores de riesgo se detectó un leve incremento del riesgo en el grupo de consumidores actuales (aquellos que habían tomado algún fármaco de esta familia en los 30 días previos a la fecha índice) y en los consumidores pasados (aquellos que habían consumido estos fármacos pero más de 90 días antes de la fecha).

En el subgrupo de consumidores actuales se analizó la posible influencia de otros factores como la duración del tratamiento o la dosis administrada.

Evaluación de la duración del tratamiento

Cuando se evaluó el riesgo en función del tiempo que llevaba con tratamiento el subgrupo de consumidores actuales de AntiH2 (tabla 14), se detectó un incremento del riesgo en los que habían iniciado el tratamiento próximamente a la fecha índice. También se detectó un mínimo incremento del riesgo en los que llevaban más de 1 año de consumo continuado.

Evaluación de la dosis

También se estudió la posible relación de la dosis de tratamiento en el riesgo de neumonía en el grupo de consumidores actuales (tabla 15). En este análisis los resultados no fueron significativos.

Tabla 13. Riesgo de los diferentes grupos de consumidores de AntiH2 frente a los no usuarios.

Clasificación de la exposición de AntiH2						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
Consumo actual (0-30días)	154	1,59	250	1,25	1,29	(1,05-1,58)
Consumo reciente (31-90 días)	45	0,47	74	0,37	1,27	(0,88-1,84)
Consumo pasado (91-365 días)	166	1,72	261	1,31	1,33	(1,09-1,62)

Tabla 14. Riesgo de los consumidores actuales de AntiH2 frente a los no usuarios en función de la duración del tratamiento.

Duración del tratamiento en personas con consumo actual de AntiH2						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
< 31 días	34	0,35	36	0,18	1,97	(1,2363,16)
31 ó 365 días	33	0,34	83	0,41	0,83	(0,5561,24)
> 1 año	87	0,9	131	0,66	1,39	(1,0661,82)

Tabla 15. Riesgo de los consumidores actuales de AntiH2 frente a los no usuarios en función de la dosis del tratamiento.

Dosis diaria en personas con consumo actual de AntiH2						
	Casos neumonía (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR cruda	
	n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%
Baja dosis	58	0,6	98	0,49	1,24	(0,8961,71)
Media dosis	55	0,57	86	0,43	1,34	(0,9561,88)
Alta dosis	41	0,42	66	0,33	1,3	(0,8861,92)

12.4 Evaluación de la asociación ajustada por otros factores de riesgo de la NAC y el tratamiento con FSAG.

12.4.1 Factores de riesgo evaluados

Teniendo en cuenta que la NAC es más frecuente en ambos extremos de la vida y en personas con comorbilidad asociada, y que no es excepcional que los pacientes con múltiples patologías incluyan en su régimen de tratamiento un FSAG, se evaluó la posible asociación de diferentes enfermedades con el desarrollo de la NAC. En la tabla 16 se expone la OR cruda de cada entidad con la NAC (análisis univariante). En esta evaluación preliminar, todas las patologías analizadas presentan un incremento significativo de la OR de NAC a excepción de la dislipemia, y de la hipercolesterolemia en particular, la dispepsia aislada y el grupo reducido de enfermedades reumáticas raras.

Por otra parte, se analizó el consumo de diferentes fármacos y su asociación con la NAC. Las personas con enfermedades habitualmente consumen más fármacos que las sanas. De hecho, no solo la presencia de comorbilidad aumenta el riesgo de la NAC, sino que también el consumo de determinados tratamientos gastroerosivos implica la prescripción concomitante con FSAG. De este modo, se evaluó el riesgo asociado del consumo actual de diferentes tratamientos con la NAC. En el grupo de consumo actual, incluimos aquellas personas que, bien estaban en tratamiento en la fecha índice con un determinado fármaco o habían finalizado el mismo hacía 30 días, salvo para los antibióticos en los que se reducía la ventana temporal a 7 días. En la tabla 17 se presenta la OR cruda de cada fármaco o familia de fármacos con la NAC. Los diferentes grupos analizados presentan un incremento significativo de la OR de NAC, salvo los IECAS, las estatinas y los hipolipemiantes. Destaca asimismo el riesgo de neumonía tan elevado que asocian el consumo reciente de antibióticos (OR: 5,61; IC95%: 4,91-6,42) y el de corticoesteroides tanto orales (OR: 3,96; IC95%: 3,31-4,74) como inhalados (OR: 4,21; IC95%: 3,80-4,67).

Tabla 16. Variables de comorbilidad analizadas en el estudio con BIFAP.

	Casos NAC (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR CRUDA	
	n	(%)	n	(%)	OR	(IC 95%)
Enfermedades respiratorias						
EPOC	1057	10,94	733	3,67	3,23	(2,93-3,57)
ASMA	797	8,25	927	4,63	1,85	(1,68-2,04)
Enfermedades Cardiovasculares						
Angina de pecho	352	3,64	534	2,67	1,38	(1,20-1,58)
Cardiopatía isquémica	691	7,15	1069	5,34	1,36	(1,23-1,51)
Infarto de miocardio	278	2,88	430	2,15	1,35	(1,15-1,58)
Enfermedad vascular periférica	292	3,02	362	1,81	1,69	(1,44-1,98)
Enfermedad Cerebrovascular	336	3,48	513	2,56	1,37	(1,19-1,58)
Insuficiencia cardiaca	253	2,62	191	0,95	2,79	(2,30-3,39)
Enfermedades Gastrointestinales						
REFLUJO gastroesofágico	204	2,11	327	1,64	1,30	(1,08-1,55)
Patología esofágica sin lesión anatomopg.	589	6,1	1069	5,34	1,15	(1,04-1,27)
Lesión esofágica anatomopg.	8	0,08	34	0,17	0,49	(0,23-1,06)
Dispepsia	1358	14,06	2728	13,64	1,05	(0,98-1,13)
HDA	99	1,03	118	0,59	1,75	(1,32-2,30)
MELENAS	38	0,39	53	0,27	1,49	(0,95-2,30)
Úlcera péptica y otras lesiones en Anatomopg.	419	4,34	666	3,33	1,33	(1,17-1,50)
Otras patologías						
Dislipemia	1986	20,56	4147	20,73	0,99	(0,93-1,05)
Hipercolesterolemia	917	9,49	1788	8,94	1,07	(0,98-1,16)
Hipertensión arterial	2671	27,66	5260	26,3	1,07	(1,01-1,13)
Diabetes y CIAP relacionados	1215	12,58	2053	10,27	1,26	(1,17-1,36)
DM tipo1	100	1,04	82	0,41	2,54	(1,88-3,45)
DM tipo2	665	6,89	1155	5,78	1,21	(1,09-1,33)
DM definición exacta	1213	12,56	2053	10,27	1,26	(1,16-1,36)
Artritis Reumatoide	122	1,26	174	0,87	1,46	(1,15-1,85)
Artrosis y Dolores articulares	4168	43,16	8136	40,68	1,11	(1,05-1,16)
CIAP de Artrosis	1479	15,31	2799	13,99	1,11	(1,04-1,19)
Otras enfermedades reumáticas	24	0,25	63	0,32	0,79	(0,47-1,28)
Enfermedad inflamatoria intestinal	51	0,53	66	0,33	1,60	(1,09-2,35)

Tabla 17. Variables de fármacos analizadas en el estudio con BIFAP.

Consumo actual de los fármacos y el riesgo de NAC						
	Casos NAC (n = 9658)		Controles (n = 20 000)		OR CRUDA	
	n	(%)	n	(%)	OR	(IC 95%)
Antibióticos	725	7,51	326	1,63	5,61	(4,91-6,42)
Aspirina a baja dosis	672	6,96	1183	5,92	1,20	(1,08-1,32)
Aspirina total	700	7,25	1211	6,05	1,22	(1,11-1,34)
Paracetamol	1565	16,20	1600	8	2,35	(2,18-2,53)
Metamizol	322	3,33	347	1,74	1,99	(1,71-2,32)
AINE	1166	12,07	1698	8,49	1,53	(1,41-1,66)
ISRS	511	5,29	788	3,94	1,37	(1,22-1,53)
Esteroides orales	340	3,52	188	0,94	3,96	(3,31-4,74)
Esteroides inhalados	985	10,20	551	2,76	4,11	(3,69-4,58)
B2-inhalados	1071	11,09	597	2,99	4,21	(3,80-4,67)
Antihipertensivos	2488	25,76	4666	23,33	1,16	(1,09-1,22)
IECAS	901	9,33	1874	9,37	1,00	(0,92-1,09)
ARA-2	604	6,25	1103	5,51	1,14	(1,03-1,27)
b-bloqueantes	536	5,55	925	4,62	1,22	(1,09-1,36)
Antidiabéticos orales	602	6,23	975	4,88	1,30	(1,17-1,44)
Insulina	172	1,78	236	1,18	1,52	(1,25-1,86)
Estatinas	993	10,28	2029	10,15	1,02	(0,94-1,10)
Otros hipolipemiantes	104	1,08	228	1,14	0,94	(0,75-1,19)
Anticoagulantes	357	3,70	349	1,75	2,18	(1,87-2,53)

12.4.2 Asociación entre FSAG y NAC

Se siguió la siguiente estrategia para ajustar un modelo de regresión logística no condicionada que permitiese estimar el efecto ñeumoníaö en función de la exposición a IBP y en presencia de otras variables confusoras. La identificación de las variables confusoras que se introdujeron en el modelo inicial se hizo a partir de una sólida revisión bibliográfica valorando qué variables habían intervenido en otros estudios que investigaban esta misma asociación. No pudo evaluarse el hábito tabáquico como factor de confusión ya que los médicos en atención primaria en España no registran estos datos de forma sistemática en un campo único de la historia informatizada por lo que la complejidad de la identificación determina que, de momento en BIFAP, aún no se disponga de un algoritmo adecuado que permita identificar a los pacientes en una de las tres categorías posibles: fumadores, exfumadores o no fumadores.

Se estableció inicialmente un modelo completo en el que estaban contenidas todas las variables de control iniciales. Debido a que se dispone de variables que identifican patologías y otras que se refieren a tratamientos para las mismas, y que de este modo identifican una misma situación de comorbilidad, se decidió introducir en el modelo únicamente los tratamientos, ya que así se eliminaba la posible colinealidad y además se simplificaba la complejidad de posibles interacciones subyacentes. Se consideró el número de visitas en el último año a su médico de atención primaria como una de las principales variables de ajuste. En la tabla 18 se observa cómo se distribuye la variable número de visitas en los casos y en los controles. Como se evidencia en la tabla un 35,6% de los casos habían acudido a su médico de primaria en el último año más de 10 veces, frente a un 25,22% de los controles.

Tabla 18. Distribución por el número de visitas de los casos y de los controles.

Número de visitas/último año	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
0-2	2260 (23,40%)	6791 (33,95%)	9051 (30,52%)
3-5	1940 (20,09%)	4273 (21,37%)	6213 (20,95%)
6-9	2019 (20,90%)	3892 (19,46%)	5911 (19,93%)
>10	3439 (35,61%)	5044 (25,22%)	8483 (28,60%)
Total	9658 (100%)	20 000 (100%)	29 658 (100%)

Las variables de control analizadas en el modelo inicial fueron las siguientes: tratamiento con antibióticos, aspirina a baja dosis, paracetamol, AINE, esteroides orales, b2-agonistas, insulina, estatinas, anticoagulantes, ISRS, IECA y número de visitas en el último año al médico.

Se eliminaron aquellas variables que no producían un cambio clínicamente o prácticamente importante en la OR (se consideró como límite un 10%) cuando se estimaba el modelo sin dicha variable. Se analizó la posible interacción de la edad y de la EPOC pero no resultaron significativas. Al final se seleccionó el modelo que estimaba con mayor exactitud (menor error estándar o intervalo de confianza más estrecho) la OR que valoraba el efecto de la exposición a IBP sobre la aparición de neumonía.

El modelo final incluyó las siguientes variables: número de visitas en el último año, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

12.4.2.1 Modelo final: Asociación de IBP y NAC

Al analizar la OR de neumonía en el modelo final se observó que los consumidores actuales continuaban presentando una OR significativa frente a los no consumidores de IBP (tabla 19). No obstante, la OR de los consumidores recientes y pasados, al ajustar el modelo, dejó de ser significativa.

El grupo de consumidores actuales con duración del tratamiento menor a 31 días o mayor a un año también continuaron presentando un riesgo significativo frente a los no consumidores, así como los consumidores actuales con dosis medias y altas de esta medicación.

Al analizar por indicación del tratamiento las dos entidades que presentaron un incremento significativo del riesgo frente a los no consumidores fueron la ERGE y la pauta por gastroprotección.

Tabla 19. Riesgos ajustados por el modelo final de los consumidores frente a los no usuarios de IBP.

	OR cruda	IC 95%	OR ajustada*	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,62	(1,51-1,75)	1,22	(1,12-1,33)
<i>Con único IBP</i>	1,63	(1,51-1,75)	1,23	(1,13-1,33)
<i>Con múltiples IBP</i>	1,21	(0,63-2,32)	0,76	(0,39-1,5)
Consumo reciente (31-90días)	1,33	(1,16-1,52)	1,02	(0,89-1,18)
Consumo pasado (91-365 días)	1,15	(1,05-1,27)	0,93	(0,85-1,03)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,93	(1,67-2,23)	1,35	(1,16-1,58)
31-365 días	1,49	(1,34-1,67)	1,12	(0,99-1,26)
> 1 año	1,59	(1,43-1,78)	1,26	(1,11-1,42)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	1,07	(0,82-1,40)	0,87	(0,66-1,14)
Media dosis	1,67	(1,53-1,83)	1,27	(1,16-1,4)
Alta dosis	1,66	(1,47-1,89)	1,2	(1,05-1,38)
Principios Activos				
Omeprazol	1,71	(1,58-1,85)	1,29	(1,19-1,41)
Pantoprazol	1,06	(0,85-1,32)	0,85	(0,68-1,07)
Lansoprazol	1,28	(0,98-1,67)	1	(0,76-1,33)
Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento inferior a 1 año				
ERGE	1,78	(1,42-2,22)	1,4	(1,11-1,77)
Dispepsia	1,37	(1,15-1,64)	0,98	(0,81-1,18)
Úlcera péptica	1,59	(1,21-2,08)	1,27	(0,96-1,69)
Gastroprotección	1,81	(1,59-2,05)	1,28	(1,11-1,47)
Otras	1,29	(0,85-1,95)	0,98	(0,64-1,52)

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

12.4.2.2 Modelo Final: asociación AntiH2 y NAC

Se evaluó la asociación de AntiH2 y neumonía ajustando por factores de riesgo. Para ello se construyó un modelo de regresión logística no condicionada en el que se introdujeron las mismas variables de control que habían sido seleccionadas en el modelo explicativo final utilizado para el análisis de la asociación entre los IBP y la NAC. De este modo, las OR ajustadas se obtuvieron introduciendo en el modelo las siguientes variables: el número de visitas al centro en el último año, el tratamiento con antibióticos y el tratamiento con corticoides orales. Al ajustar

por estas variables las OR finales no resultaron significativas en ninguno de los subgrupos, como se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Riesgos ajustados de los consumidores frente a los no usuarios de AntiH2.

	OR cruda	IC 95%	OR ajustada*	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,29	(1,05-1,58)	1,06	(0,86-1,32)
Consumo reciente (31-90días)	1,27	(0,88-1,84)	1,07	(0,73-1,57)
Consumo pasado (91-365 días)	1,33	(1,09-1,62)	1	(0,81-1,22)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de AntiH2				
< 31 días	1,97	(1,23-3,16)	1,58	(0,97-2,56)
31-365 días	0,83	(0,55-1,24)	0,67	(0,44-1,02)
> 1 año	1,39	(1,06-1,82)	1,18	(0,88-1,57)
Dosis diaria en personas con consumo actual de AntiH2				
Baja dosis	1,24	(0,89-1,71)	1,08	(0,77-1,51)
Media dosis	1,34	(0,95-1,88)	0,99	(0,69-1,41)
Alta dosis	1,3	(0,88-1,92)	1,16	(0,77-1,74)

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

12.4.3 Modelo Final: Variables de comorbilidad y tratamiento farmacológico.

En las tablas 21 y 22 se exponen las variables de comorbilidad y de tratamiento farmacológico con las OR ajustadas tras el análisis multivariante con las variables del modelo final.

Como podemos observar, tras ajustar por el número de visitas en el último año al médico de primaria, por el tratamiento actual con corticoesteroides orales y por el tratamiento actual con antibióticos, las variables de enfermedades respiratorias, las de enfermedades cardiovasculares y, en particular, la diabetes continuaron presentando unas OR estadísticamente significativas en su asociación con la NAC. Se han resaltado de un modo diferente (en color azul) las variables que tras el ajuste presentaron una OR inferior a 1, de forma estadísticamente significativa, como son la dispepsia, la dislipemia y la patología esofágica con evidencia de lesión anatomopatológica.

Tabla 21. Variables de comorbilidad. Comparación de OR cruda y ajustada.

	OR CRUDA		OR AJUSTADA	
	OR cruda	IC 95%	OR ajustada	IC 95%
Enfermedades respiratorias				
EPOC	3,23	(2,93-3,57)	2,92	(2,62-3,25)
ASMA	1,85	(1,68-2,04)	1,42	(1,28-1,57)
Enfermedades Cardiovasculares				
Angina de pecho	1,38	(1,20-1,58)	1,23	(1,06-1,42)
Cardiopatía isquémica	1,36	(1,23-1,51)	1,23	(1,11-1,37)
Infarto de miocardio	1,35	(1,15-1,58)	1,21	(1,03-1,43)
Enfermedad vascular periférica	1,69	(1,44-1,98)	1,62	(1,37-1,9)
Enfermedad Cerebrovascular	1,37	(1,19-1,58)	1,36	(1,17-1,58)
Insuficiencia cardiaca	2,79	(2,30-3,39)	2,54	(2,08-3,1)
Enfermedades Gastrointestinales				
Reflujo gastroesofágico	1,30	(1,08-1,55)	1,17	(0,97-1,4)
Patología esofágica sin lesión anatomopg.	1,15	(1,04-1,27)	1,02	(0,92-1,13)
Lesión esofágica anatomopg.	0,49	(0,23-1,06)	0,44	(0,2-0,98)
Dispepsia	1,05	(0,98-1,13)	0,89	(0,83-0,96)
HDA	1,75	(1,32-2,30)	1,6	(1,22-2,11)
MELENAS	1,49	(0,95-2,30)	1,28	(0,83-1,98)
Úlcera péptica y otras lesiones en anatomopg. del estómago	1,33	(1,17-1,50)	1,26	(1,11-1,44)
Otras patologías				
Dislipemia	0,99	(0,93-1,05)	0,9	(0,84-0,96)
Hipercolesterolemia	1,07	(0,98-1,16)	1	(0,91-1,09)
Hipertensión arterial	1,07	(1,01-1,13)	0,97	(0,91-1,03)
Diabetes y CIAPs relacionados	1,26	(1,17-1,36)	1,14	(1,05-1,24)
DM tipo1	2,54	(1,88-3,45)	2,09	(1,55-2,83)
DM tipo2	1,21	(1,09-1,33)	1,09	(0,98-1,21)
DM definición exacta	1,26	(1,16-1,36)	1,14	(1,05-1,24)
Artritis Reumatoide	1,46	(1,15-1,85)	1,02	(0,79-1,3)
Artrosis y Dolores articulares	1,11	(1,05-1,16)	0,95	(0,9-1)
CIAP de Artrosis	1,11	(1,04-1,19)	1,01	(0,94-1,09)
Otras enfermedades reumáticas	0,79	(0,47-1,28)	0,69	(0,42-1,12)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1,60	(1,09-2,35)	1,25	(0,86-1,84)

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

Tabla 22. VARIABLES DE FÁRMACOS. Comparación de OR cruda y ajustada.

Consumo actual de los fármacos y el riesgo de NAC				
	OR CRUDA		OR AJUSTADA	
	OR cruda	IC 95%	OR ajustada	IC 95%
Antibióticos	5,61	(4,91-6,42)	4,44	(3,87-5,1)
Aspirina a baja dosis	1,20	(1,08-1,32)	1,13	(1,02-1,26)
Aspirina total	1,22	(1,11-1,34)	1,15	(1,03-1,27)
Paracetamol	2,35	(2,18-2,53)	1,74	(1,6-1,9)
Metamizol	1,99	(1,71-2,32)	1,45	(1,23-1,7)
AINES	1,53	(1,41-1,66)	1,05	(0,96-1,14)
ISRS	1,37	(1,22-1,53)	1,11	(0,98-1,25)
Esteroides orales	3,96	(3,31-4,74)	2,77	(2,29-3,34)
Esteroides inhalados	4,11	(3,69-4,58)	3,02	(2,68-3,39)
B2-inhalados	4,21	(3,80-4,67)	3,12	(2,79-3,5)
AntiHTA	1,16	(1,09-1,22)	1	(0,93-1,07)
IECAS	1,00	(0,92-1,09)	0,88	(0,81-0,97)
ARA-2	1,14	(1,03-1,27)	1	(0,9-1,11)
b-bloqueantes	1,22	(1,09-1,36)	1,07	(0,96-1,21)
Antidiabéticos orales	1,30	(1,17-1,44)	1,13	(1,01-1,26)
Insulina	1,52	(1,25-1,86)	1,24	(1,01-1,53)
Estatinas	1,02	(0,94-1,10)	0,89	(0,82-0,97)
Hipolipemiantes otros	0,94	(0,75-1,19)	0,82	(0,64-1,04)
Anticoagulantes	2,18	(1,87-2,53)	1,98	(1,69-2,32)

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

Al comparar las OR crudas, obtenidas inicialmente para cada grupo de fármacos con la NAC, con las OR tras ajustar el modelo multivariante, destaca en especial el riesgo tan elevado que aún asociaban el tratamiento actual con antibióticos, el tratamiento con b2-inhalados y el tratamiento con esteroides (orales e inhalados).

12.4.4 Análisis de sensibilidad

Se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad:

- **Análisis I:** la OR que asocia el consumo de antibióticos con la NAC es extraordinariamente elevada (OR: 4,44; IC95%:3,87-5,1). Posiblemente esto es debido a que el paciente, que presenta una infección respiratoria que posteriormente se complica con una neumonía, puede recibir antibióticos en el pródromo del proceso y, por ello, existe esta fuerte asociación temporal. Por tanto, se procedió a realizar de nuevo el análisis excluyendo al subgrupo de personas que estaban en tratamiento con antibióticos los 15 días anteriores a la fecha índice (ver ORa1 en la tabla 23). Después de efectuar este análisis se observó que los resultados finales no se modificaban, y las categorías de consumo de IBP que inicialmente asociaban un riesgo significativo de NAC mantenían esta asociación.
- **Análisis II:** podría suceder que la asociación detectada entre el consumo actual de IBP y la NAC fuese debida a que el desarrollo de la neumonía implicase el inicio de un tratamiento con IBP. Esto sucedería en el caso de que el paciente en el periodo de incubación del proceso infeccioso presentase síntomas digestivos, o también, si el médico decidiese asociar al tratamiento de la infección respiratoria un IBP. Por ello, se efectuó un nuevo análisis excluyendo a aquellos pacientes que habían iniciado el tratamiento con IBP en los 15 días previos a la neumonía (ver ORa2 en la tabla 23). No obstante, al excluir este subgrupo de pacientes, el riesgo de neumonía continuó siendo estadísticamente significativo en las mismas categorías de consumo.
- **Análisis III:** diversas investigaciones han asociado la ERGE con enfermedades respiratorias como el asma y la tos⁶². Al evaluar la OR de la NAC en el grupo de consumidores actuales de IBP según la indicación de tratamiento, se detectó un incremento de riesgo de NAC cuando la indicación era el reflujo. Para descartar el hecho de que la ERGE fuera lo que realmente estuviese asociado con la neumonía, y no tanto el tratamiento farmacológico, se procedió a realizar un nuevo análisis excluyendo a aquellas personas que en una fecha anterior a la fecha índice hubiesen presentado algún diagnóstico de reflujo (ver ORa3 en la tabla 24). Al excluir los pacientes con reflujo se obtuvieron los mismos resultados que en el análisis global, manteniéndose el riesgo significativo en las mismas categorías de consumo.

- **Análisis IV:** al igual que en otros estudios europeos se evaluó la asociación entre los IBP y la NAC, únicamente en el subgrupo de pacientes más graves que requirieron un ingreso hospitalario (ver ORa4 en tabla 24). Aunque los resultados fueron similares a los observados en el análisis global, la OR dejó de ser significativa en el grupo de consumidores actuales con la indicación por ERGE.

Tabla 23. Análisis de sensibilidad (I y II).

	Excluidos pacientes con ATB, 15 días antes de la F.I.*		Excluidos pacientes con INICIO de IBP, 15 días antes de la F.I.*	
	ORa1	IC 95%	ORa2	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,24	(1,14-1,35)	1,19	(1,09-1,3)
Con único IBP	1,25	(1,15-1,36)	1,2	(1,1-1,3)
Con múltiples IBP	0,66	(0,31-1,4)	0,72	(0,36-1,44)
Consumo reciente (31-90días)	1,04	(0,89-1,2)	1,02	(0,87-1,2)
Consumo pasado (91-365 días)	0,94	(0,85-1,04)	0,95	(0,85-1,07)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,4	(1,19-1,66)	1,25	(1,01-1,54)
31-365 días	1,13	(1-1,28)	1,11	(0,99-1,26)
> 1 año	1,27	(1,12-1,44)	1,25	(1,11-1,41)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	0,92	(0,69-1,22)	0,87	(0,66-1,16)
Media dosis	1,29	(1,16-1,42)	1,24	(1,12-1,38)
Alta dosis	1,24	(1,07-1,42)	1,16	(1,01-1,35)
Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento inferior a 1 año				
ERGE	1,4	(1,1-1,78)	1,4	(1,09-1,7)
Dispepsia	1	(0,82-1,22)	0,94	(0,76-1,15)
Úlcera péptica	1,33	(0,99-1,8)	1,27	(0,94-1,72)
Gastroprotección.	1,3	(1,12-1,50)	1,2	(1,02-1,4)
Otras	0,97	(0,61-1,55)	0,8	(0,49-1,3)

FI: Fecha índice; ATB: antibióticos; ERGE: Enfermedad por Reflujo gastroesofágico. ORa1: OR ajustada en el modelo final eliminando aquellos que estaban tomando ATB los 15 días anteriores a la FI. ORa2: OR ajustada en el modelo final eliminando aquellos que habían iniciado el tratamiento con IBP 7 días antes de la FI.

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

- **Análisis V:** se analizó el riesgo eliminando las principales variables que habían demostrado en otras investigaciones tener una fuerte asociación con el desarrollo de neumonía. Así se efectuó un subanálisis excluyendo a los pacientes que presentaban antes de la fecha índice un diagnóstico de EPOC, de asma o de insuficiencia cardiaca. (ver ORa5 en tabla 25). Sin embargo, al excluir a los pacientes con mayor riesgo de neumonía, no se observaron diferencias en los resultados de este subanálisis respecto al análisis global.

Tabla 24. Análisis de sensibilidad (III y IV).

	Excluidos los pacientes con ERGE en su historia antes de la F.I*		Incluidos solo los casos de NAC ingresados*	
	ORa3	IC 95%	ORa4	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1		1	
Consumo actual (0-30días)	1,22	(1,12-1,32)	1,30	(1,16-1,45)
Con único IBP	1,22	(1,12-1,33)	1,31	(1,17-1,46)
Con múltiples IBP	0,80	(0,39-1,63)	0,91	(0,4-2,07)
Consumo reciente (31-90días)	1,03	(0,89-1,19)	1,02	(0,83-1,25)
Consumo pasado (91-365 días)	0,93	(0,84-1,03)	0,84	(0,72-0,98)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,37	(1,17-1,6)	1,25	(1-1,56)
31-365 días	1,1	(0,97-1,24)	1,16	(0,99-1,36)
> 1 año	1,25	(1,11-1,42)	1,47	(1,26-1,71)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	0,90	(0,68-1,20)	1,04	(0,72-1,48)
Media dosis	1,26	(1,14-1,39)	1,34	(1,18-1,53)
Alta dosis	1,2	(1,04-1,39)	1,27	(1,07-1,53)
Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento inferior a 1 año				
ERGE	1,34	(1,02-1,77)	1,25	(0,89-1,75)
Dispepsia	1	(0,83-1,21)	1	(0,77-1,29)
Úlcera péptica	1,24	(0,93-1,66)	1,14	(0,76-1,69)
Gastroprotección.	1,29	(1,12-1,48)	1,31	(1,09-1,58)
Otras	0,99	(0,64-1,52)	1,08	(0,61-1,94)

FI: Fecha índice; ORa3: OR ajustada en el modelo final eliminando aquellos que presentaban un diagnóstico de reflujo antes de la FI. ORa4: OR ajustada en el modelo final incluyendo solo aquellos casos de NAC ingresados.

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

- **Análisis VI:** como en este estudio no fue posible clasificar a los pacientes en fumadores, exfumadores o no fumadores, se realizó un subanálisis excluyendo a los pacientes con un

diagnóstico de EPOC previo a la fecha índice, de modo que pudiésemos evaluar la asociación excluyendo una de las variables de comorbilidad más relacionada con el consumo de tabaco (ver ORa6 tabla 25). No obstante, tampoco en este subanálisis se observaron diferencias en las categorías de consumo que asociaban un riesgo significativo en el análisis global.

Tabla 25. Análisis de sensibilidad (V y VI).

	Excluidos pacientes con: EPOC, Asma, ICC*		Excluidos pacientes con EPOC*	
	ORa5	IC 95%	ORa6	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,19	(1,08-1,31)	1,17	(1,07-1,28)
Con único IBP	1,2	(1,09-1,32)		
Con múltiples IBP	0,65	(0,28-1,52)		
Consumo reciente (31-90días)	0,97	(0,82-1,14)	0,98	(0,84-1,15)
Consumo pasado (91-365 días)	0,94	(0,84-1,05)	0,93	(0,84-1,03)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,39	(1,17-1,64)	1,33	(1,13-1,57)
31-365 días	1,2	(0,95-1,26)	1,1	(0,98-1,26)
> 1 año	1,17	(1,01-1,35)	1,15	(1-1,31)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	0,81	(0,58-1,13)	0,88	(0,65-1,19)
Media dosis	1,25	(1,12-1,4)	1,23	(1,11-1,37)
Alta dosis	1,16	(0,99-1,36)	1,13	(0,97-1,31)
Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento inferior a 1 año				
ERGE	1,35	(1,04-1,76)	1,36	(1,06-1,74)
Dispepsia	0,94	(0,76-1,17)	0,91	(0,74-1,12)
Úlcera péptica	1,35	(0,98-1,85)	1,29	(0,95-1,75)
Gastroprotección.	1,3	(1,11-1,53)	1,3	(1,12-1,51)
Otras	1,14	(0,72-1,8)	1,1	(0,7-1,72)

FI: Fecha índice; ORa5: OR ajustada en el modelo final eliminando aquellos que presentaban un diagnóstico de EPOC, ICC, Asma antes de la FI. ORa6: OR ajustada en el modelo final excluyendo solo aquellos que tenían un diagnóstico previo de EPOC..

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

- **Análisis VII:** finalmente, debido a que en otras investigaciones se había observado un incremento de riesgo de NAC en las personas más jóvenes que consumían IBP³⁵, se repitió el análisis creando dos subgrupos: pacientes con edad inferior a 50 años y aquellos con edad igual o superior a 50 años. En ambos grupos se observó que existía una asociación significativa de los consumidores actuales y la neumonía (tabla 26), siendo la OR mayor en

el subgrupo de pacientes de edad inferior a los 50 años. En el grupo de pacientes más jóvenes la indicación por reflujo tampoco presentó una OR significativa.

Tabla 26. Análisis de sensibilidad (VII).

	Pacientes edad < 50 años		Pacientes edad × 50 años	
	ORa7	IC 95%	ORa8	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,42	(1,16-1,74)	1,19	(1,09-1,31)
Con único IBP	1,43	(1,16-1,75)	1,20	(1,17-1,46)
Con múltiples IBP	-	-	0,78	(0,39-1,54)
Consumo reciente (31-90días)	0,89	(0,67-1,18)	1,07	(0,91-1,27)
Consumo pasado (91-365 días)	0,86	(0,72-1,02)	0,97	(0,86-1,1)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,44	(1,08-1,92)	1,33	(1,11-1,59)
31-365 días	1,36	(0,97-1,92)	1,08	(0,95-1,23)
> 1 año	1,47	(0,93-2,34)	1,24	(1,1-1,41)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	0,82	(0,33-2,04)	0,87	(0,65-1,17)
Media dosis	1,46	(1,13-1,87)	1,25	(1,12-1,39)
Alta dosis	1,47	(1,03-2,11)	1,17	(1,01-1,35)
Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento inferior a 1 año				
ERGE	1,57	(0,95-2,62)	1,36	(1,05-1,77)
Dispepsia	0,98	(0,65-1,47)	0,97	(0,79-1,2)
Úlcera péptica	1,05	(0,49-2,24)	1,31	(0,96-1,79)
Gastroprotección.	1,81	(1,27-2,57)	1,2	(1,03-1,4)
Otras	1,97	(0,68-5,67)	0,85	(0,52-1,39)

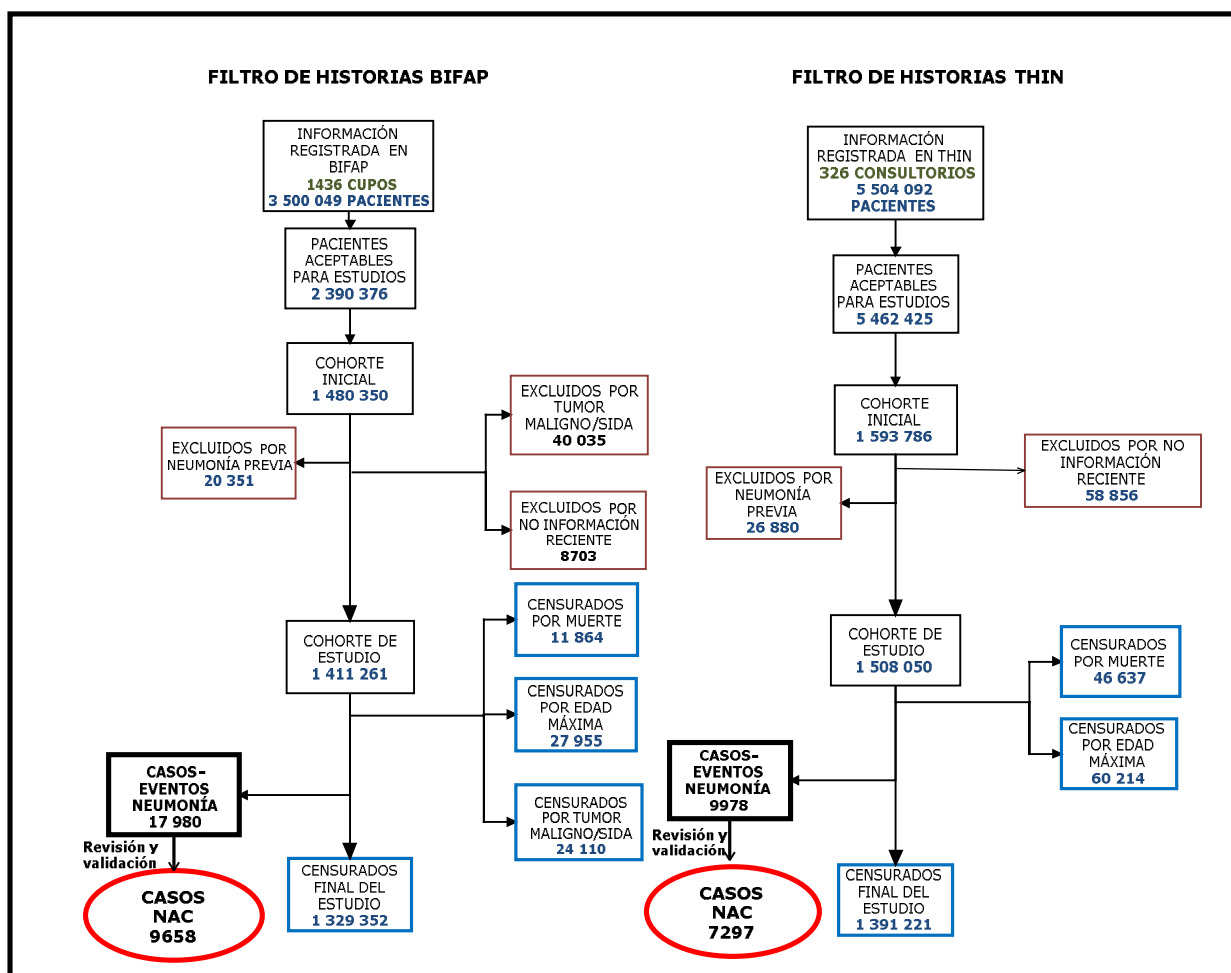
FI: Fecha índice; ORa7: OR ajustada en el modelo final incluyendo solo a < de 50 años. ORa6: OR ajustada en el modelo final en mayores de 50 años.

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

12.5 Comparación de los resultados obtenidos en el estudio con BIFAP con los obtenidos en el estudio THIN

En este apartado se comparan los resultados de BIFAP con los obtenidos en el estudio de NAC y FSAG realizado con THIN³⁶. En primer lugar, se expone el gráfico de la figura 12 que permite la comparación entre el filtro de historias realizado en BIFAP y el de THIN hasta la obtención de los casos que fueron considerados como neumonías de la comunidad después de la revisión y de la validación.

Figura 12. Filtro de historias aplicado en BIFAP y en THIN. Casos finales validados.



Las características generales de la población de THIN se exponen en la siguiente tabla (tabla 27).

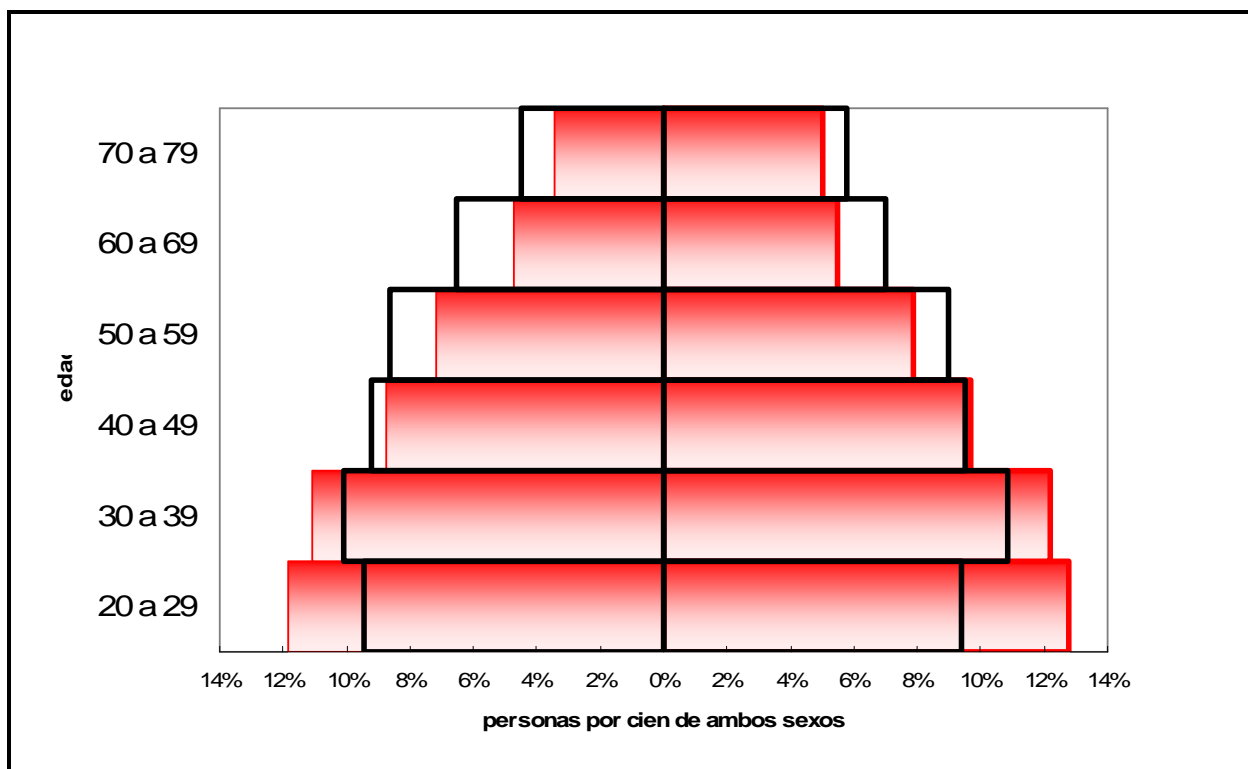
Tabla 27. Características generales de la población con la que se realizó el estudio THIN.

	Casos de neumonía (n =7297)		Controles (n =9993)	
	n	(%)	n	(%)
Grupos de edad				
20-49	1984	(27,2)	2731	(27,3)
50-59	1271	(17,4)	1743	(17,4)
60-69	1706	(23,4)	2341	(23,4)
70-79	2336	(32,0)	3178	(31,8)
Sexo				
Hombres	3787	(51,9)	5188	(51,9)
Mujeres	3510	(48,1)	4805	(48,1)
Estación del año				
Enero-Marzo	2192	(30,0)	2993	(30,0)
Abril-Junio	1653	(22,7)	2257	(22,6)
Julio-Septiembre	1387	(19,0)	1901	(19,0)
Octubre-Diciembre	2065	(28,3)	2842	(28,4)
Nº visitas en el último año				
0-2	731	(10,0)	2007	(20,1)
3-5	1197	(16,4)	2465	(24,7)
6-9	1735	(23,8)	2664	(26,7)
× 10	3634	(49,8)	2857	(28,6)

Tabla modificada de: Rodríguez LA, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology*. 2009 Nov;20(6):800-6³⁶

En la figura 13 se compara la distribución de la población del estudio de NAC y la del estudio de THIN. Se han representado ambas pirámides de población superpuestas para mostrar de forma más clara las diferencias detectadas. Es evidente que la pirámide creada con la cohorte del estudio de BIFAP es más joven que la definida a partir de la cohorte del estudio THIN. Conviene mencionar que, como se explicó en el apartado 11.3, de la población del estudio de BIFAP fueron excluidos aquellos individuos que presentaron un diagnóstico de tumor maligno antes de la fecha índice o un diagnóstico de SIDA. Sin embargo, en la cohorte de estudio de THIN este colectivo no fue excluido. Por lo tanto, la eliminación de las personas de mayor edad que a lo largo de su vida hayan presentado un diagnóstico de cáncer podría justificar en parte que la población final seleccionada en BIFAP fuera considerablemente más joven.

Figura 13. Pirámide de población de BIFAP y de THIN.



La pirámide de BIFAP se representa en color rojo y la de THIN está superpuesta en color negro.

En las tablas que se exponen en este apartado se comparan los resultados obtenidos en el presente estudio con los que se publicaron en el estudio realizado con THIN³⁶. Como se observa en la tabla 28, el riesgo en el grupo de consumidores actuales de IBP es significativo respecto a los no consumidores en ambos estudios, aunque al evaluar la duración, la dosis y la indicación del tratamiento, los resultados no coinciden exactamente. En la tabla 29 queda reflejado que en ninguno de los dos estudios se observa un incremento significativo de la OR de NAC con el consumo de AntiH2.

12.5.1 Riesgo de NAC asociados al consumo de IBP

Tabla 28. Comparación de los resultados obtenidos en BIFAP con los de THIN. Exposición: IBP.

	BIFAP (9658 casos /20 000 controles)		THIN (7297 casos /9993 controles)	
	OR ajustada*	IC 95%	OR ajustada ^o	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,22	(1,12-1,33)	1,16	(1,03-1,31)
Con fármaco único	1,23	(1,13-1,33)	1,17	(1,03-1,32)
Con múltiples IBP	0,76	(0,39-1,5)	0,89	(0,39-2,06)
Consumo reciente (31-90 días)	1,02	(0,89-1,18)	1,37	(1,02-1,84)
Consumo pasado (91-365 días)	0,93	(0,85-1,03)	1,17	(1,03-1,32)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,35	(1,16-1,58)	1,21	(0,90-1,63)
31-365 días	1,12	(0,99-1,26)	1,40	(1,14-1,71)
> 1 año	1,26	(1,11-1,42)	1,05	(0,90-1,22)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	0,87	(0,66-1,14)	1,09	(0,92-1,30)
Media dosis	1,27	(1,16-1,4)	1,22	(1,04-1,43)
Alta dosis	1,2	(1,05-1,38)	1,31	(0,84-2,05)
Indicación del tratamiento en personas con consumo actual de IBP y duración del tratamiento < 1 año				
ERGE	1,4	(1,11-1,77)	1,17	(0,84-1,63)
Dispepsia	0,98	(0,81-1,18)	1,58	(1,10-2,28)
Úlcera péptica	1,27	(0,96-1,69)	2,06	(1,24-3,44)
Gastroprotección	1,28	(1,11-1,47)	1,25	(0,93-1,67)
Otras	0,98	(0,64-1,52)	1,05	(0,65-1,70)

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

^o OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico, interconsultas, hospitalizaciones, índice de Charlson, antecedentes de úlcera péptica, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

12.5.2 Riesgo de NAC asociado al consumo de AntiH2

Tabla 29. Comparación de los resultados obtenidos en BIFAP con los de THIN. Exposición: AntiH2.

	BIFAP (9658 casos /20 000 controles)		THIN (7297 casos /9993 controles)	
	OR ajustada*	IC 95%	OR ajustada ^o	IC 95%
Clasificación de la exposición				
No usuarios	1	-	1	-
Consumo actual (0-30días)	1,06	(0,86-1,32)	0,98	(0,80-1,20)
Consumo reciente (31-90 días)	1,07	(0,73-1,57)	1,32	(0,89-2,61)
Consumo pasado (91-365 días)	1	(0,81-1,22)	0,81	(0,63-1,05)
Duración del tratamiento en personas con consumo actual de IBP				
< 31 días	1,58	(0,97-2,56)	1,53	(0,89-2,61)
31-365 días	0,67	(0,44-1,02)	1,06	(0,74-1,50)
> 1 año	1,18	(0,88-1,57)	0,84	(0,64-1,10)
Dosis diaria en personas con consumo actual de IBP				
Baja dosis	1,08	(0,77-1,51)	0,92	(0,63-1,36)
Media dosis	0,99	(0,69-1,41)	0,97	(0,76-1,23)
Alta dosis	1,16	(0,77-1,74)	1,97	(0,62-6,23)

*OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico de atención primaria, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

^o OR ajustada por edad, sexo, año de calendario, número de visitas en el último año al médico, interconsultas, hospitalizaciones, índice de Charlson, antecedentes de úlcera péptica, consumo de corticoides orales y consumo de ATB.

12.6 Cálculo de la tasa de incidencia de NAC en BIFAP

Los pacientes de BIFAP que cumplían los criterios especificados para pertenecer a la cohorte fueron 1 411 261. Esta cohorte suponía 3 592 201,9 personas año de seguimiento. De estos, 17980 casos potenciales de neumonía se obtuvieron a partir del algoritmo informático (figura 5). Después de la revisión manual del texto libre registrado por el médico y las pruebas complementarias de la historia clínica, 9658 casos (53,47%) fueron confirmados como neumonías probables según nuestra definición de caso.

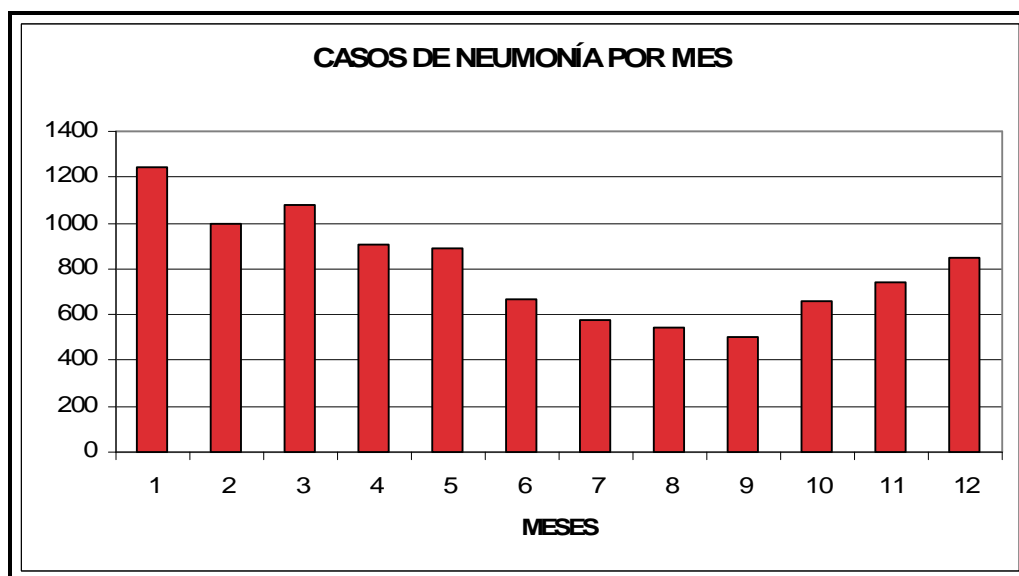
La tasa de incidencia (TI) global de NAC fue de 2,69 casos/ 1000 personas-año, siendo 3,16 la TI en hombres y 2,29 la TI en mujeres. Se observó que la incidencia de neumonía aumentaba cuando se incrementaba la edad de los pacientes (tabla 30).

Tabla 30. Tasa de incidencia de neumonía por sexo y grupo de edad en BIFAP.

TASA DE INCIDENCIA DE NEUMONÍA (BIFAP)		
Grupos de edad	TI HOMBRES	TI MUJERES
20 a 29	1,48	1,32
30 a 39	2,36	2,07
40 a 49	2,52	1,88
50 a 59	2,99	2,28
60 a 69	5,09	3,38
70 a 79	8,27	3,90
Total	3,16	2,29

La figura 14 muestra cómo se distribuyen los casos de neumonía según el mes en el que se producen (los meses se presentan numerados del 1 al 12, comenzando por enero hasta el mes de diciembre).

Figura 14. Número de casos de neumonía por mes.



En la tabla 31 se presentan las TI calculadas en los diferentes trimestres del año, de forma global y por sexo. La incidencia fue superior en los meses fríos del invierno (TI=0,92) respecto a los meses más cálidos de verano (TI=0,45).

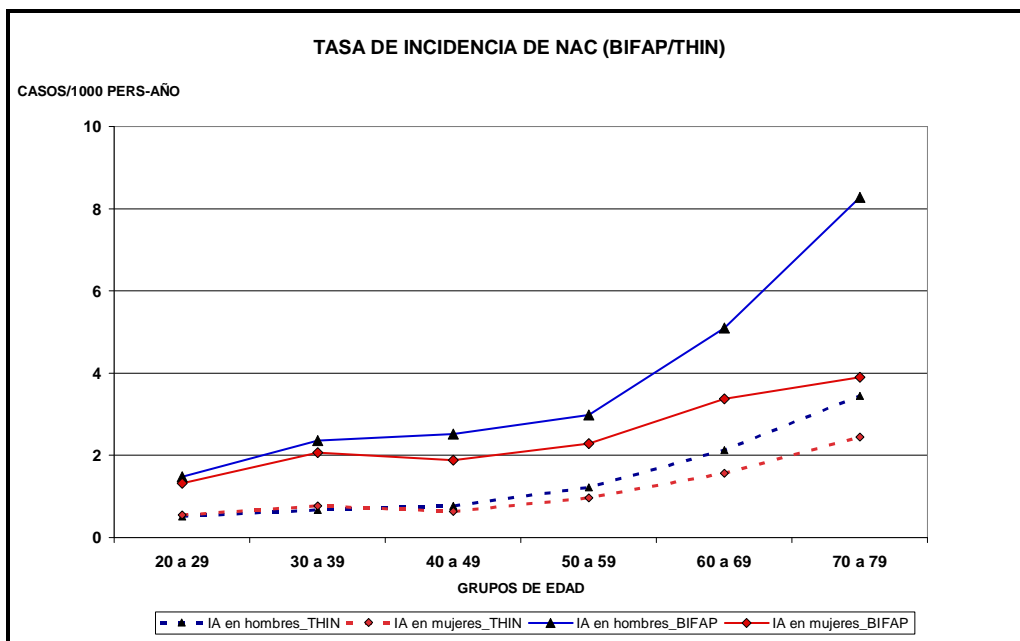
Tabla 31. Tasa de incidencia de neumonía por trimestre del año.

TASA DE INCIDENCIA DE NEUMONÍA (BIFAP)			
Trimestre del año	TI HOMBRES	TI MUJERES	TI GLOBAL
Enero-Marzo	1,06	0,80	0,92
Abril-Junio	0,77	0,61	0,68
Julio-Septiembre	0,58	0,34	0,45
Octubre-Diciembre	0,74	0,53	0,63

12.6.1 Comparativa con tasa de incidencia obtenida en THIN

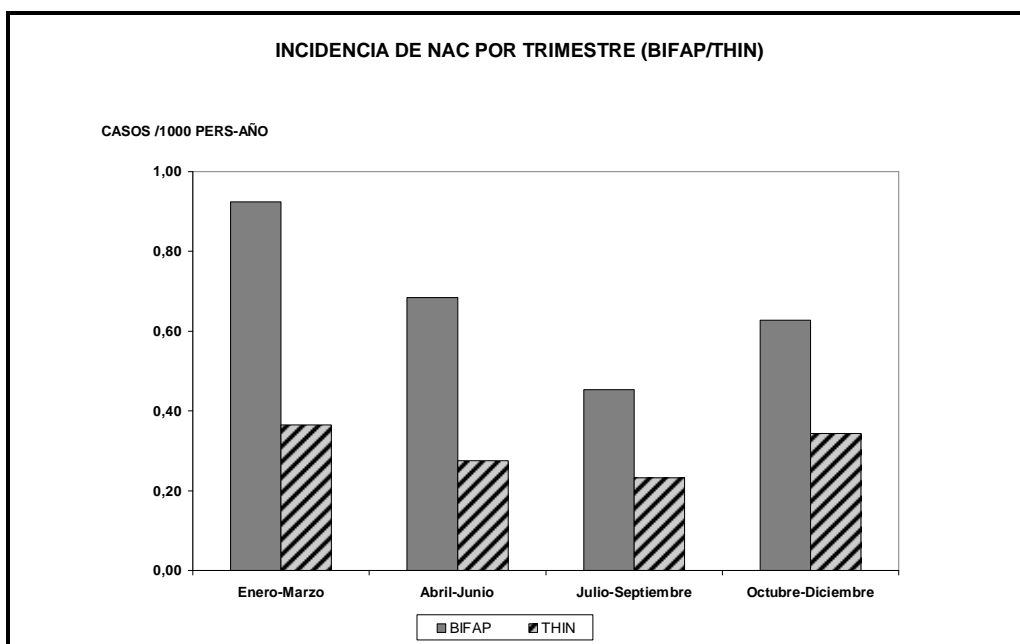
La TI global obtenida en el Reino Unido utilizando la base de datos THIN fue de 1,21 casos/1000 personas año (TI en hombres: 1,33; TI en mujeres: 1,10). En la siguiente gráfica (figura 15) se representa la TI de neumonía obtenida por grupo de edad y sexo, con la base de datos THIN y con la base de datos de BIFAP. Se constató que la incidencia era superior en hombres respecto a las mujeres y que, además, se incrementaba a medida que aumentaba la edad. La incidencia de neumonía era superior en España respecto al Reino Unido.

Figura 15. Tasa de incidencia de NAC en BIFAP y THIN.



Como se puso de manifiesto con BIFAP, la incidencia de NAC también fue superior en THIN durante los meses fríos de invierno (TI=0,36) respecto a los meses más cálidos de verano (TI=0,23) (figura 16).

Figura 16. Tasa de incidencia de NAC por trimestre en BIFAP y THIN.



En las siguientes gráficas se representa la TI de NAC en hombres por grupos de edad (figura 17) y en mujeres (figura 18). Cada color representa un trimestre. Esta representación permite la

comparación entre los resultados obtenidos con THIN y con BIFAP. Se observa como la TI se incrementaba en los diferentes trimestres del año a medida que aumentaba la edad. La TI era superior en los meses fríos.

Figura 17. Tasa de incidencia de NAC en hombres por edad y trimestre.

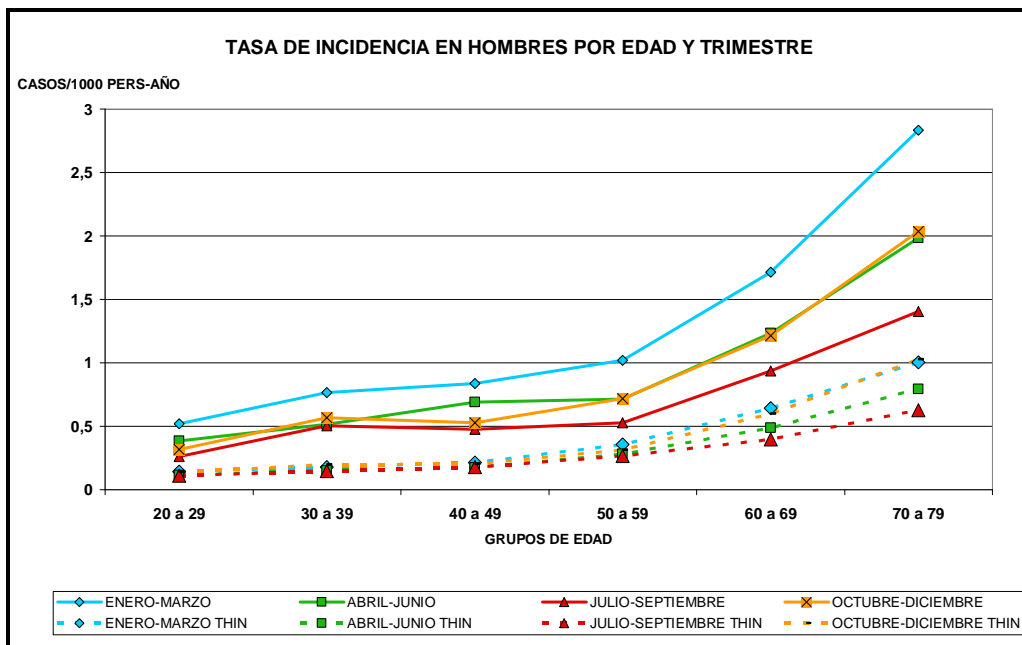
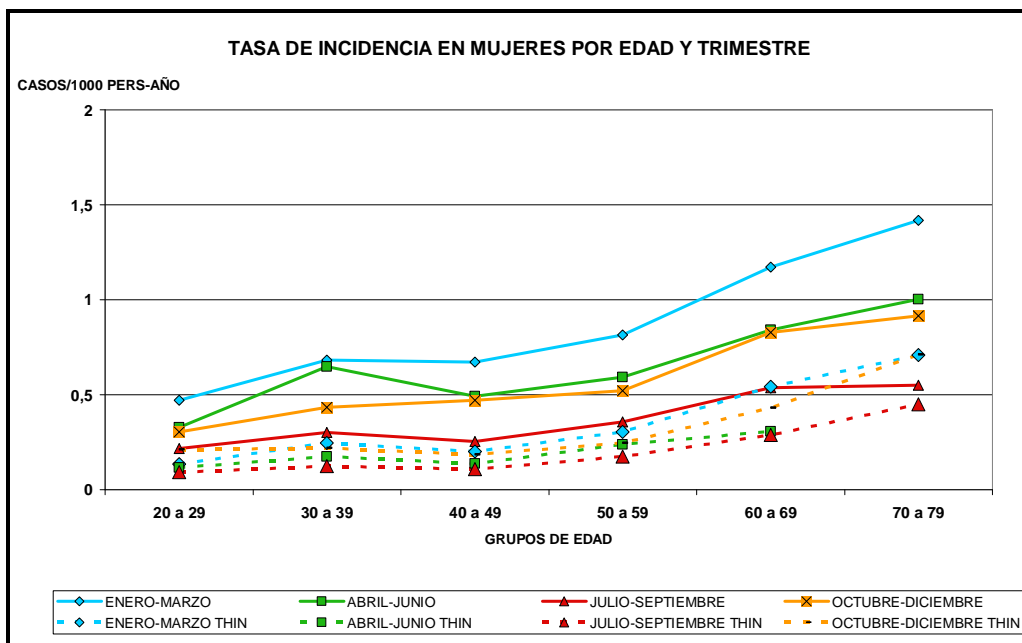


Figura 18. Tasa de incidencia de NAC en mujeres por edad y trimestre.



12.7 Ingresos por NAC en BIFAP

El porcentaje de NAC ingresadas fue de un 32% en BIFAP (37% en hombres; 27% en mujeres) observándose una tendencia ascendente cuando se incrementaba la edad (tabla 32).

Tabla 32. Casos de NAC que requieren hospitalización en BIFAP.

BIFAP	CASOS DE NAC		NÚMERO DE INGRESOS		% HOSPITALIZACIÓN	
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
20 a 29	508	475	90	82	18%	17%
30 a 39	880	890	172	128	20%	14%
40 a 49	824	708	210	147	25%	21%
50 a 59	836	735	311	178	37%	24%
60 a 69	989	772	447	261	45%	34%
70 a 79	1214	827	688	414	57%	50%
Total	5251	4407	1918	1210	37%	27%

12.7.1 Comparativa con tasa de hospitalización obtenida en THIN

El porcentaje de NAC ingresadas fue de un 17% en THIN (18% en hombres; 16% en mujeres) observándose también un incremento con la edad (tabla 33).

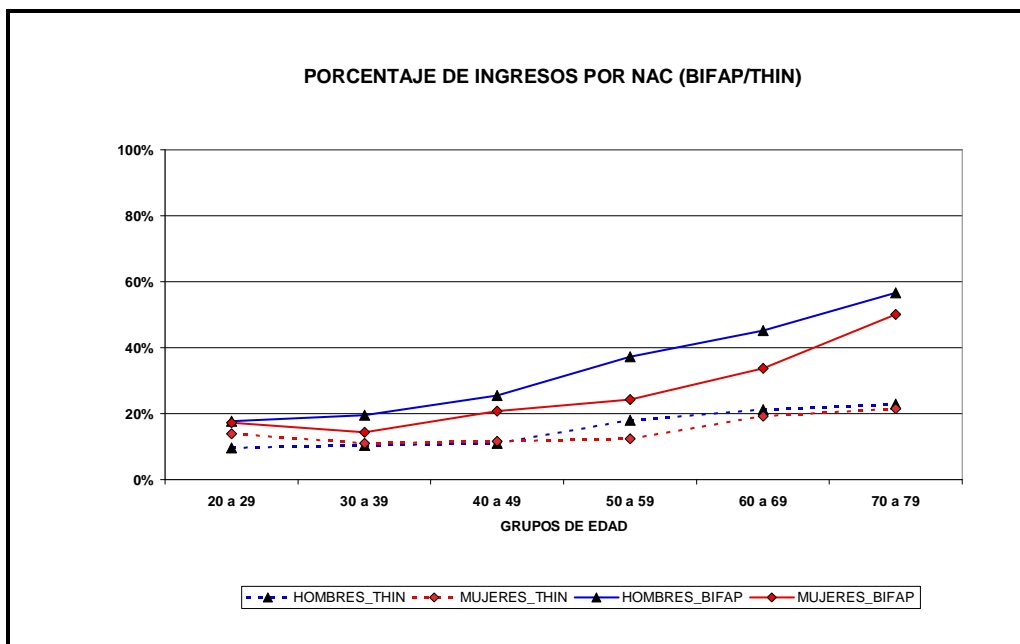
Tabla 33. Casos de NAC que requieren hospitalización en THIN.

THIN	CASOS DE NAC		NÚMERO DE INGRESOS		% HOSPITALIZACIÓN	
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
20 a 29	188	202	18	28	10%	14%
30 a 39	359	480	37	53	10%	11%
40 a 49	448	415	49	48	11%	12%
50 a 59	701	615	126	76	18%	12%
60 a 69	968	788	206	152	21%	19%
70 a 79	1123	1010	258	217	23%	21%
Total	3787	3510	694	574	18%	16%

En la siguiente gráfica se representa el porcentaje de hospitalizaciones por NAC en BIFAP y en THIN. Según nuestros datos se observó que los pacientes con NAC ingresaban más en España.

El porcentaje de hospitalizaciones también era superior en varones y se incrementaba con la edad, de forma más marcada en España.

Figura 19. Comparación del porcentaje de ingresos por NAC entre BIFAP y THIN.



12.8 Consumo de medicamentos en España

12.8.1 Consumo de otros fármacos evaluados en BIFAP

Se analizó el patrón de consumo de los diferentes fármacos evaluados en el estudio. De este modo, se clasificaron el total de los controles (los controles son representativos de la cohorte de estudio) en función de si habían consumido alguno de los fármacos descritos y el momento en el que se producía el consumo respecto a la fecha índice.

En el grupo de los no consumidores se incluyeron aquellas personas que nunca habían recibido una prescripción del medicamento de interés, o cuando esta se había realizado hacía más de un año y, por tanto, su consumo teórico había finalizado 365 días antes de la fecha índice asignada.

El grupo de los consumidores del último mes o consumidores *actuales* agruparía a los individuos que por el momento en el que recibieron la prescripción, la pauta y la dosis recomendada, se asumía que estaban consumiendo el medicamento o su consumo había finalizado en los 30 días previos a la fecha índice.

De igual modo se definieron los otros dos grupos de consumidores (entre 31 y 90 días; y entre 91 y 365 días) en función de la fecha en la que se asumía que habían finalizado el consumo de los diferentes fármacos.

Con esta variable fue posible establecer el patrón de consumo de los diferentes medicamentos estudiados. Para los fármacos que se pautan para enfermedades crónicas y se prescriben durante periodos prolongados de tiempo (consumo crónico), la categoría predominante de las definidas anteriormente fue la del consumo en el último mes o consumidores actuales.

Sin embargo, para los fármacos en los que su consumo es agudo y, por tanto, intermitente, se evidencia un predominio del consumo en el intervalo más amplio, el de 90 a 365 días. En las tablas 34 y 35 se expone el porcentaje de controles que pertenecen a cada categoría de consumo y se resalta el grupo con un porcentaje superior de entre todos los consumidores.

Tabla 34. Distribución del consumo de los diferentes tipos de fármacos analizados en el estudio BIFAP (1).

Fármacos supresores de la acidez gástrica	IBP (%)	AntiH2 (%)
No consumidores	79,78	97,08
Consumidores en el último mes	10,38	1,25
Consumo entre 31-90 días previos	2,9	0,37
Consumo entre 90-365 días previos	6,93	1,31
Fármacos tratamiento de dislipemia	Estatinas (%)	Otros Hipolipemiantes (%)
No consumidores	87,65	98,39
Consumidores en el último mes	10,15	1,14
Consumo entre 31-90 días previos	0,92	0,14
Consumo entre 90-365 días previos	1,29	0,34
Fármacos tratamiento de la diabetes mellitus	Insulina (%)	Antidiabéticos orales (%)
No consumidores	98,06	93,86
Consumidores en el último mes	1,18	4,88
Consumo entre 31-90 días previos	0,6	0,67
Consumo entre 90-365 días previos	0,16	0,6
Tratamiento con Ácido Acetil Salicílico (AAS)	AAS dosis baja (%)	AAS total (%)
No consumidores	92,72	92,27
Consumidores en el último mes	5,92	6,05
Consumo entre 31-90 días previos	0,56	0,6
Consumo entre 90-365 días previos	0,8	1,06
Tratamiento con Corticoesteroides (orales e inhalados).	CE sistémicos (%)	CE inhalados (%)
No consumidores	96,67	94,81
Consumidores en el último mes	0,94	2,76
Consumo entre 31-90 días previos	0,64	0,83
Consumo entre 90-365 días previos	1,76	1,61
Tratamiento con B2 Agonistas y con ISRS.	b2-Agonistas inhalados (%)	ISRS (%)
No consumidores	93,52	93,5
Consumidores en el último mes	2,99	3,94
Consumo entre 31-90 días previos	0,97	0,8
Consumo entre 90-365 días previos	2,52	1,75

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. CE: corticoesteroides.

Tabla 35. Distribución del consumo de los diferentes tipos de fármacos analizados en el estudio BIFAP (2).

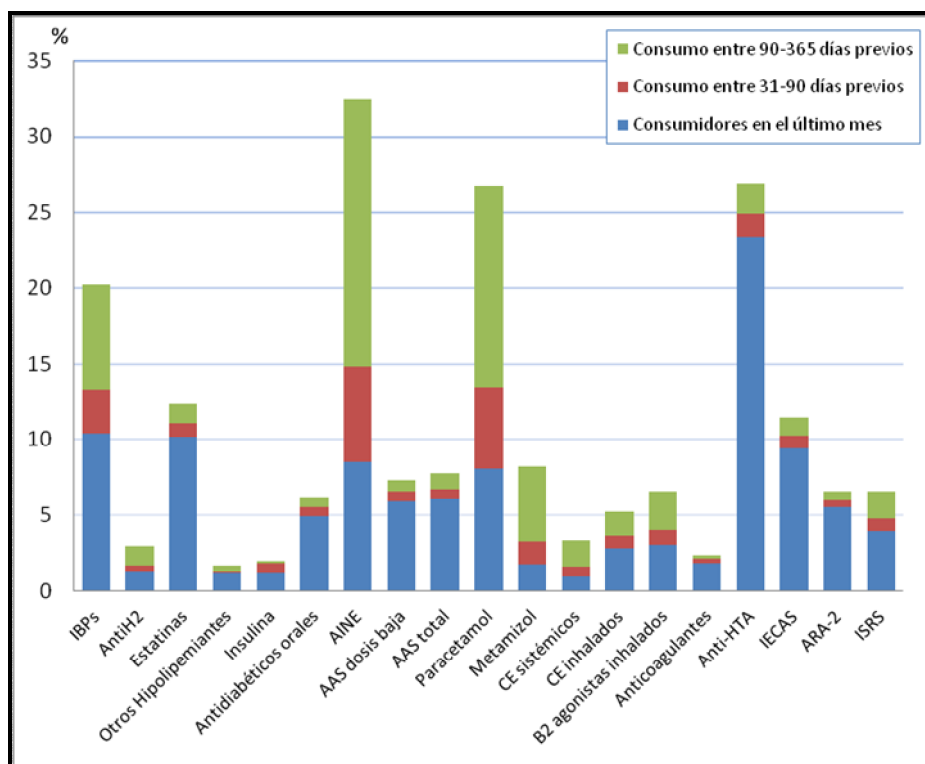
Tratamiento con AINE y analgésicos.	Paracetamol (%)	Metamizol (%)	AINE (%)
No consumidores	73,28	91,84	67,56
Consumidores en el último mes	8	1,74	8,49
Consumo entre 31-90 días previos	5,45	1,47	6,34
Consumo entre 90-365 días previos	13,28	4,95	17,61
Tratamiento con Fármacos Antihipertensivos	AntiHTA (%)	IECAS (%)	ARA-2 (%)
No consumidores	73,11	88,54	93,47
Consumidores en el último mes	23,33	9,37	5,51
Consumo entre 31-90 días previos	1,59	0,83	0,46
Consumo entre 90-365 días previos	1,98	1,26	0,56

En la gráfica de la figura 20 se observan cuáles son los fármacos más consumidos en el último año y se representa también cuál es el grupo de consumidores fundamentales.

Es evidente que los fármacos más consumidos de forma intermitente, de entre los representados en la tabla, son los AINE (este grupo incluye todos los principios activos) y, en segundo lugar, el paracetamol.

De los fármacos de consumo crónico los más consumidos en el último año son los antihipertensivos en general (grupo que engloba un gran número de principios activos) y, en segundo lugar, los IBP. Es importante destacar el importante consumo de estatinas en la población estudiada en el último año que alcanza el 12,35% así como el consumo de IECA que llega al 11,46 %.

Figura 20. Distribución del % de consumo de los fármacos analizados en el estudio BIFAP.



12.8.2 Consumo de antibióticos

El grupo de los antibióticos merece una mención especial por ser el tratamiento base de la neumonía. El consumo de antibióticos en el grupo de controles se distribuye como se describe en la tabla 36. Hay que destacar que se ha ajustado la ventana temporal del consumo debido a que este conjunto de fármacos se suelen prescribir en periodos más cortos de tiempo. Como se describe en la tabla, el grupo que presenta un mayor porcentaje de consumo es el que abarca el periodo de 31 días a 1 año, ya que los antibióticos se suelen pautar de forma intermitente para infecciones agudas.

Tabla 36. Distribución del consumo de Antibióticos en BIFAP.

Tratamiento con Antibióticos	Antibióticos (%)
No consumidores	74,61
Consumidores en los últimos 7 días	1,63
Consumo entre 8-30 días previos	2,43
Consumo entre 31-365 días previos	21,33

Se identificaron los antibióticos más consumidos por principios activos en los casos y, en los controles, en los 10 días posteriores a la fecha índice.

En el grupo de los controles se detectaron 284 pacientes que recibían una prescripción de antibiótico en los 10 días posteriores a la fecha índice. Los principios activos pautados en los controles por orden de frecuencia se representan en la tabla 37.

El grupo de los controles, con sus peculiaridades ya definidas, es representativo de la población general y la fecha índice asignada es una fecha al azar. De este modo, el consumo de antibióticos en este grupo representa los principios activos más consumidos por la población para cualquier proceso infeccioso.

Tabla 37. Antibióticos más consumidos en los controles.

	Principios activos	n	%
Controles	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO	68	23,94
	AMOXICILINA	55	19,36
	AZITROMICINA	25	8,80
	CIPROFLOXACINO	21	7,39
	FOSFOMICINA	17	5,99
	CLARITROMICINA	13	4,58
	MOXIFLOXACINO	13	4,58
	NORFLOXACINO	10	3,52
	Otros	62	21,83
	Total	284	100,00

De entre todos los casos analizados, 5449 recibieron una prescripción de antibiótico en los 10 días posteriores a la fecha índice. El grupo de los casos de neumonía permite identificar cuáles son los principios activos que han sido pautados para las NAC (tabla 38).

En el grupo de los casos el tratamiento indicado con mayor frecuencia para la NAC fue la amoxicilina-ácido clavulánico (29,12%), seguida de las quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino), que en conjunto representaban el 34,76 %.

En los controles, la amoxicilina asociada a ácido clavulánico y la amoxicilina sin combinación, fueron los tratamientos más pautados y constituyeron el 43,3% del total de prescripciones de antibióticos. Las quinolonas representaron el 12% y los macrólidos el 13,38 %.

Tabla 38. Antibióticos más consumidos en los casos.

	Principios activos	n	%
Casos	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO,	1587	29,12
	LEVOFLOXACINO	1268	23,28
	CLARITROMICINA	721	13,23
	MOXIFLOXACINO	626	11,49
	AMOXICILINA	400	7,34
	CEFUROXIMA-AXETILO	216	3,96
	AZITROMICINA	194	3,56
	ERITROMICINA	83	1,52
	Otros	354	6,50
	Total	5449	100,00

De forma global para ambos grupos, el principio activo de antibióticos más consumido fue la amoxicilina-ácido clavulánico.

12.8.3 Comparación de consumo de fármacos con THIN y con la ENS

A continuación se presentan una serie de tablas que comparan el consumo de diversos fármacos por grupos de edad. La comparación se ha realizado entre BIFAP y THIN cuando se disponía de la información sobre estos fármacos en ambos estudios, y cuando ha sido posible se han comparado también con los resultados de la ENS-06.

En los casos de BIFAP y THIN los datos analizados corresponden al grupo de controles (20 000 controles en el estudio realizado con BIFAP y 9993 en el estudio realizado con THIN), que serían representativos en cierta medida de la población general. Los datos se han calculado con la información registrada sobre las prescripciones detectadas antes de la fecha índice. Se evaluó el consumo de fármacos en los últimos 15 días y se calculó el porcentaje de pacientes que estaban consumiendo el fármaco en la fecha índice o habrían finalizado su consumo como máximo 15 días antes.

Los grupos de edad de menores de 25 años y mayores de 65 años constituyen intervalos diferentes en la ENS (desde 16 años hasta sin límite) respecto a los establecidos en THIN y en BIFAP, cuyos límites son 20 y 80 años. Por este motivo, en las siguientes tablas (tabla 39) no podrá establecerse una comparación adecuada con la encuesta en los grupos mencionados.

Tabla 39. Porcentaje de consumidores de fármacos en los últimos 15 días, por grupos de edad en BIFAP/THIN/ENS-06 (I).

Consumo de Antibióticos	BIFAP	THIN	ENS-06
Menor de 25	2,57	5,31	9,50
25-44	1,84	2,53	6,65
45-64	2,24	3,85	5,81
Mayor de 65	3,12	5,27	5,50
TOTAL	2,43	4,25	
Consumo de Estatinas	BIFAP	THIN	ENS-06
Menor de 25	-	-	0,65
25-44	0,82	0,52	2,49
45-64	8,78	8,69	16,70
Mayor 65	19,29	19,19	23,93
TOTAL	9,54	11,60	

Tabla 40. Porcentaje de consumidores de fármacos en los últimos 15 días, por grupos de edad en BIFAP/THIN/ENS-06 (II).

Consumo de fármacos antihipertensivos	BIFAP	ENS-06
Menor de 25	0,13	0,53
25-44	1,47	4,07
45-64	19,36	27,81
Mayor 65	46,38	53,75
TOTAL	22,27	
Consumo de AINE	BIFAP	THIN
Menor de 25	3,34	2,42
25-44	3,03	2,84
45-64	6,49	7,81
Mayor 65	10,13	9,63
TOTAL	6,52	7,55
Consumo de Paracetamol	BIFAP	THIN
Menor de 25	0,64	1,45
25-44	1,65	2,22
45-64	4,33	6,08
Mayor 65	11,83	15,55
TOTAL	5,95	9,45

12.9 Prevalencia de patologías según BIFAP

12.9.1 Comparación con datos de THIN y de la ENS-06

Tablas comparativas de prevalencias de comorbilidad entre BIFAP y THIN

La siguiente tabla (tabla 41) ha sido creada a partir de los datos de los 20 000 controles obtenidos para el estudio de neumonía de BIFAP y de los controles del estudio de neumonía THIN. En ella se representa el porcentaje de pacientes que padecen una patología respecto al total de los controles, por grupos de edad.

Tabla 41. Prevalencia de patologías BIFAP/THIN por grupos de edad.

Artritis reumatoide	BIFAP	THIN
20-24	0,26	0,48
25-34	0,37	0,14
35-44	0,80	0,50
45-54	0,87	2,08
55-64	1,00	1,99
65-75	1,04	2,41
75-80	1,27	2,59
TOTAL	0,87	1,87
Cardiopatía isquémica	BIFAP	THIN
20-24	0,13	0,48
25-34	0,23	0,14
35-44	0,63	0,58
45-54	2,57	3,74
55-64	5,08	8,99
65-75	10,84	18,26
75-80	12,88	23,52
TOTAL	5,35	11,44
Enfermedad cerebrovascular	BIFAP	THIN
20-24		
25-34	0,07	0,27
35-44	0,11	0,67
45-54	0,98	2,23

55-64	1,90	3,48
65-75	4,79	8,13
75-80	8,03	14,23
TOTAL	2,57	5,76
Insuficiencia cardiaca congestiva	BIFAP	THIN
20-24	0,13	
25-34		
35-44	0,09	
45-54	0,08	0,07
55-64	0,61	0,94
65-75	1,53	3,32
75-80	3,73	6,29
TOTAL	0,96	2,18
ERGE	BIFAP	THIN
20-24	1,54	4,83
25-34	2,62	7,62
35-44	3,89	8,66
45-54	5,41	8,69
55-64	7,14	10,92
65-75	7,69	13,89
75-80	6,72	13,17
TOTAL	5,52	11,17
Dispepsia	BIFAP	THIN
20-24	10,27	9,66
25-34	12,01	14,42
35-44	11,79	16,65
45-54	12,61	15,66
55-64	15,73	18,12
65-75	17,67	21,14
75-80	17,29	19,17
TOTAL	14,49	18,16

Tablas comparativas de prevalencias de comorbilidad entre BIFAP/Encuesta Nacional de salud del 2006 de España/THIN

La tabla 42 representa la prevalencia de diferentes patologías según la información que aportan los controles de los estudios realizados con BIFAP y THIN, y además aporta la información resultante de la ENS-06 (ver en anexo 3 la metodología de la encuesta).

Tabla 42. Prevalencia de patologías por edades en BIFAP, THIN y con la información de la ENS-06.

Artrosis y otras patologías articulares	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	21,44	0,48	1,01
25-34	26,37	1,90	3,59
35-44	31,45	5,33	8,95
45-54	38,47	13,51	21,09
55-64	47,30	24,58	40,60
65-75	51,03	34,45	52,49
75-80	52,05	39,51	57,18
TOTAL	40,68	23,81	21,66
Asma	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	7,32	18,36	5,17
25-34	6,34	11,29	4,68
35-44	4,38	10,24	3,05
45-54	3,33	10,99	3,41
55-64	4,41	9,83	4,20
65-75	4,63	13,56	6,11
75-80	3,85	11,82	7,82
TOTAL	4,64	11,69	4,6
EPOC	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	0,39		1,92
25-34	0,17		1,65
35-44	0,20	0,42	1,94
45-54	1,33	0,93	2,75
55-64	3,22	2,68	5,65
65-75	7,59	6,20	8,07
75-80	9,52	7,82	11,81
TOTAL	3,67	3,75	4,01
Infarto Agudo de Miocardio	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24			0,02
25-34			0,01

35-44	0,29	0,17	0,17
45-54	0,87	1,44	0,83
55-64	2,35	2,83	1,53
65-75	4,14	6,64	2,42
75-80	5,41	8,76	4,13
TOTAL	2,15	4,10	0,99
Hipercolesterolemia	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	0,64		1,64
25-34	0,94	0,27	3,74
35-44	3,01	2,08	9,34
45-54	7,57	7,26	16,99
55-64	12,52	13,80	27,95
65-75	15,14	17,83	30,95
75-80	15,42	14,76	22,25
TOTAL	8,97	11,47	14,2
Hipertensión Arterial	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	0,64	2,42	1,89
25-34	1,24	3,27	4,00
35-44	4,29	7,99	7,58
45-54	15,75	19,83	17,44
55-64	33,56	32,22	33,85
65-75	50,47	42,44	46,93
75-80	53,36	50,68	49,54
TOTAL	26,30	30,78	18,89
Diabetes mellitus	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	0,39	0,97	0,34
25-34	1,07	0,41	0,97
35-44	2,60	1,67	1,22
45-54	6,13	3,45	4,58
55-64	11,20	6,70	11,04
65-75	18,89	10,57	17,02
75-80	22,44	10,46	18,43
TOTAL	10,27	6,76	6,03
Úlcera péptica	BIFAP	THIN	ENS-06
20-24	0,26	0,48	0,56
25-34	0,60	0,14	1,78
35-44	1,52	1,08	2,83
45-54	2,95	2,08	4,61
55-64	4,02	3,57	6,03
65-75	5,51	4,67	5,75
75-80	5,68	5,29	6,06
TOTAL	3,33	3,34	3,61

Discusión

13 DISCUSIÓN

13.1 Importancia del estudio

La investigación que se ha descrito se inició con el objetivo de conocer si los FSAG estaban asociados al desarrollo de la NAC. Los resultados de diversos estudios europeos habían generado una razonable incertidumbre en este tema pero en España no se había realizado ningún trabajo para verificar o refutar esta hipótesis.

La base de datos de BIFAP hizo posible el diseño de este estudio con una cohorte retrospectiva de casi 30 000 pacientes seguidos desde el año 2003 hasta el 2007. Gracias a esta fuente de información se pudo implementar un estudio epidemiológico de gran envergadura, similar a los realizados en otros países europeos. La población contenida en BIFAP es representativa de la población general, al menos de la que acude al médico de familia, y la información que recoge esta base de datos incluye toda la información necesaria para el análisis expuesto. BIFAP abarca no solo las patologías que presentan los pacientes, sino también sus motivos de consulta, los resultados de las exploraciones, las pruebas complementarias, las interconsultas y todas las prescripciones realizadas.

Este estudio también ha aportado datos fiables sobre la incidencia de la NAC en España por sexo, edad y estación del año. Asimismo, el análisis de las diferentes variables de ajuste extraídas de BIFAP nos ha permitido conocer aspectos esenciales del consumo de fármacos en España y de la prevalencia de patologías, muchas de las cuales solo son registradas en atención primaria.

Por último, los resultados del estudio han podido compararse, en los diferentes puntos tratados, con los obtenidos en un estudio similar realizado con la base de datos THIN en el Reino Unido. Esto ha enriquecido nuestros resultados, aunque también ha permitido detectar algunos puntos débiles de nuestro trabajo.

El presente estudio confirma, una vez más, la validez de BIFAP como fuente de información eficiente para la realización de estudios epidemiológicos y como herramienta esencial para responder a las nuevas demandas impuestas por la farmacovigilancia.

13.2 Asociación de Neumonía y tratamiento con FSAG

El presente trabajo ha sido diseñado con el objetivo principal de evaluar una cuestión actual en farmacovigilancia, que aunque ya ha sido planteada y analizada por otros investigadores, carece aún de una respuesta definitiva. ¿Los pacientes que están en tratamiento con FSAG pueden asociar un mayor riesgo de NAC? Para responder a esta pregunta se ha desarrollado un estudio observacional posautorización de grandes dimensiones, utilizando la base de datos de atención primaria de España, BIFAP. La ventaja principal de los estudios observacionales es que evalúan los efectos del uso de medicamentos y de otros factores tal como ocurren de forma natural en la población general. Esto nos permite estudiar los efectos de los medicamentos en poblaciones diferentes a las que participaron en los ensayos clínicos durante las fases de desarrollo de un fármaco.

Los resultados de esta investigación han revelado que aquellas personas que consumen un IBP en los 30 días previos a la fecha índice tienen un 22% más de riesgo de neumonía que aquellos que no consumen un IBP o lo consumieron por última vez hace más de 1 año. Principalmente el riesgo de NAC fue superior en el subgrupo de consumidores actuales que habían iniciado el tratamiento 30 días antes de la fecha índice, aunque también en aquellos que lo iniciaron hacía más de 1 año. Lo cierto es que no se detectó una relación dosis-respuesta clara pero el riesgo fue significativamente superior en los subgrupos de consumidores actuales que recibían una dosis media y alta de IBP. Al evaluar la indicación por la que se prescribió el tratamiento con el IBP en el grupo de consumidores actuales, se observó un incremento del riesgo estadísticamente significativo cuando este tratamiento era pautado por reflujo gastroesofágico o también para su uso como protector gástrico. En este estudio no se ha podido demostrar un incremento del riesgo de NAC en los consumidores de IBP que finalizaron el tratamiento más de 30 días antes de la fecha índice. Tampoco se ha observado una asociación significativa entre el consumo de AntiH2 y la NAC.

Los resultados de esta investigación coinciden en parte con los datos publicados en otros cuatro estudios europeos que han indagado sobre esta cuestión. Estos estudios de carácter observacional se han desarrollado con diferentes bases de datos sanitarias y se han basado en grandes cohortes de pacientes.

Tabla 43. Características de estudios europeos que han evaluado la asociación de FSAG y neumonía.

	Estudio de Laheij (2004) ³⁴	Estudio de Gulmez (2007) ³⁵	Estudio de Sarkar ⁶³	Estudio de García Rodríguez ³⁶	Estudio de BIFAP
Dónde	Holanda	Dinamarca	Reino Unido	Reino Unido	España
Fuente de información	B.D integral de AP(IPCI)	B.D lincadas	B.D integral de AP (GPRD)	B.D integral de AP (THIN)	B.D de AP BIFAP
Periodo	1995-2002	2000-2004	1987-2002	2000-2005	2003-2007
VARIABLES resultado	Primer episodio de NAC en AP.	Primer diagnóstico de NAC al alta de hospital	Primer episodio de NAC diagnosticada en AP. No revisión de historias ni validación.	Primer episodio de NAC diagnosticada en AP. (Validación de los casos con cuestionario)	NAC diagnosticada en AP (Validación de los casos con revisión del texto libre)
Variable exposición	Current* : Si lo consumía en FI. Past : Si consumió el fármaco antes de la FI 3 subcategorías: Recent : 30 d antes; Past : 30-180 días; Distant Past : >180 días <i>categoria de referencia</i>)	Current : consumo en los 90 días previos a la FI. Past : consumió más de 90 días antes de FI. Past recent : 90-180 Past old : >180	Current : consumo de en los 30 días antes de la FI	Current : consumo en los 30 días antes de la FI. Otras categorías: Recent : 30-90 días antes de FI. Past : 90-365 días antes de la FI. No users : >365 días	Current : consumo en los 30 días antes de la FI. Otras categorías: Recent : 30-90 días antes de FI. Past : 90-365 días antes de la FI. No users : >365 días
Análisis	Caso-control anidado en la cohorte de usuarios de FSAG	Caso-control en población danesa	Caso-control anidado en la cohorte de GPRD	Caso-control anidado en la cohorte de THIN	Caso-control anidado en la cohorte de BIFAP
Casos-Controles	Casos:475 Controles: 4690 (emparejados con casos por edad, sexo, FI)	Casos: 7642 Controles: 34 176 (emparejados con casos por sexo y edad)	Casos: 80 066 Controles: 799 881 (muestreo por densidad de incidencia emparejados por zona, fecha y tiempo de seguimiento)	Casos:7297 Controles:10 000 (emparejados con casos por edad, sexo, FI)	Casos: 9658 Controles:20 000 (emparejados con casos por edad, sexo, FI)
Resultados IBP	OR current : 1,73 (IC95%:1,33-2,25)	OR current : 1,5 (IC95%:1,3-1,7). OR past : 1,2 (IC95%:0,9-1,6)	OR current : 1,02 (IC95%:0,97-1,08) En NAC+ H : 1,01 (IC95%:0,91-1,12)	OR current : 1,16 (IC95%:1,03-1,31). OR recent :1,37 (IC95%:1,02-1,84) OR past : 1,17 (IC95%:1,03-1,32)	OR current : 1,22 (IC95%:1,12-1,33). OR recent :1,02 (IC95%:0,89-1,18) OR past :0,93 (IC95%:0,85-1,03)
IBP relación con duración del tratamiento	Relación inversa con la duración del tratamiento. No efecto acumulativo por la duración del tratamiento.	Relación inversa con la duración del tratamiento. No efecto acumulativo por la duración del tratamiento.	Relación inversa con la duración del tratamiento.	No relación inversa con la duración. No efecto acumulativo por la duración del tratamiento.	No relación inversa con la duración. No efecto acumulativo por la duración del tratamiento..
IBP dosis respuesta	Si Dosis Respuesta	No Dosis Respuesta	Dosis más altas mayor riesgo	Dosis media riesgo significativo	Dosis media y alta riesgo significativo
Valorar la indicación	La indicación no está relacionada con el desarrollo de neumonía	No analizado	No analizado	Aumento de riesgo cuando indicación fue Úlcera y Dispepsia	Aumento de riesgo cuando la indicación fue ERGE/ Gastroprotección
Resultado AntiH2	OR current : 1,59 (IC95%:1,14-2,23)	No asociación OR current: 1,10 (IC95%:0,8-1,3)	No analizado	No asociación. OR current: 0,98 (IC95%:0,80-1,20)	No asociación. OR current: 1,06 (IC95%:0,86-1,32)
Conclusión	Los consumidores activos de IBP asocian un mayor riesgo de NAC	El consumo de IBP, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, asocia un incremento del riesgo de NAC.	Los tratamientos iniciados 30 días antes de la FI asocian un incremento del riesgo.	El riesgo de NAC asociado con el tratamiento con IBP estaría relacionado con la indicación.	Se detecta un ligero incremento del riesgo. Aún sin esclarecer el papel de la indicación y del comienzo reciente del tratamiento.

^B. Patient Registry of the County of Funen, Denmark; the Danish Civil Registry, Copenhagen, Denmark; the Odense University Pharmacoepidemiological Database, Odense, Denmark; and the Department of Clinical Microbiology at Odense University Hospital.

*Current: consumidor actual. Las definiciones de este grupo son diferentes en las bases de datos evaluadas. B.D: base de datos. AP: atención primaria.

En líneas generales, los estudios descritos en la tabla 43 revelaron un incremento del riesgo de NAC en los consumidores actuales de IBP, especialmente en el subgrupo que inició el tratamiento de forma próxima a la fecha índice. Además en estas investigaciones no se detectó un incremento del riesgo de NAC en los consumidores de AntiH2, salvo en el estudio realizado por Laheij y otros³⁴.

Sin embargo, los criterios de selección utilizados, la definición de caso establecida y las categorías de exposición, así como el análisis implementado en cada uno de ellos, condicionan muchas de las diferencias obtenidas en sus resultados y limitan su comparabilidad. Por tanto, al plantearse esta investigación como una más en la línea de esclarecer estas informaciones publicadas, se decidió establecer un diseño y unos criterios para la definición de la neumonía y para las categorías de exposición similares al último estudio publicado en el año 2009 de García-Rodríguez y colaboradores³⁶ de modo que pudiesen contrastarse los resultados.

Así el estudio realizado en el Reino Unido con THIN y el de España son similares tanto en el diseño como en los criterios generales de selección, en las definiciones de caso, en las categorías de exposición y en la mayor parte de los análisis realizados. Podemos confirmar que los resultados del presente estudio coinciden con los del estudio realizado THIN: en ambos se detecta un incremento del riesgo de neumonía en los consumidores de IBP cuando tomaban el fármaco en los 30 días previos a la fecha índice (un incremento significativo del riesgo del 22% en BIFAP y un 16% en THIN respecto a los no usuarios). Ninguno de estos estudios encuentra una asociación significativa entre el consumo de los AntiH2 y la NAC. No obstante, no todos los resultados evaluados coinciden.

En el estudio de García Rodríguez³⁶ se observa un incremento del riesgo significativo en otras categorías de consumo (usuarios recientes y pasados), algo que no ha podido verificarse en esta investigación. En la evaluación del riesgo respecto a la duración del tratamiento, la dosis y la indicación, los resultados entre ambas investigaciones tampoco concuerdan.

Al interpretar sus resultados, García-Rodríguez y colaboradores consideran que la indicación que justificaba el inicio del tratamiento con un IBP era la que posiblemente se relacionaba con la NAC y por tanto podría no tratarse de un efecto directo del fármaco. Así, a la luz de sus resultados, consideraron que eran la dispepsia y, sobre todo, la úlcera péptica, las patologías que cuando se trataron con un IBP asociaban mayor riesgo de neumonía. De hecho, en un análisis

realizado en el mismo estudio que evaluaba el riesgo de NAC asociado a otros factores de comorbilidad, se confirmó que la dispepsia asociaba un riesgo de neumonía significativo (OR: 1,12; IC95%: 1,03-1,22) así como la úlcera péptica (OR: 1,49; IC95%:1,26-1,75) y la úlcera complicada (OR: 1,82; IC95%: 1,49-2,23). Otra posible interpretación de los resultados podría ser que los pacientes con enfermedades más graves asocian también un mayor cumplimiento del tratamiento, como sería el caso de los pacientes con úlcera péptica.

Todas estas explicaciones que inicialmente podrían justificar este pequeño incremento del riesgo de NAC son ahora cuestionables con los resultados de este último estudio. En la presente investigación, no solo no se observa un incremento del riesgo de NAC en las categorías de úlcera y dispepsia, sino que nuevas categorías, que en el estudio THIN no presentaban una asociación con la NAC, cobran ahora una especial relevancia. Así las indicaciones de IBP como son el reflujo y la gastroprotección presentan ahora un riesgo significativo de NAC. Por una parte, no es esperable que la dosis usada en estas indicaciones justifique el incremento de riesgo asociado. Cuando estos fármacos se prescriben para tratar el reflujo o cuando se usan asociados a tratamientos como los AINE, las dosis habituales no son superiores a las dosis utilizadas para otras indicaciones como la úlcera péptica. Por otra parte, no se ha demostrado que el grupo de pacientes con reflujo sea un colectivo que asocie mayor riesgo de neumonía de forma independiente al consumo de fármacos IBP. Así cuando se analizó el riesgo de neumonía de las diferentes variables de comorbilidad en el estudio de BIFAP, se observó que la úlcera (OR: 1,26; IC95%:1,11-1,44) y la hemorragia digestiva alta (OR: 1,6; IC95%:1,22-2,11) presentaban un incremento del riesgo de forma significativa pero no así el reflujo (OR: 1,17; IC95%:0,97-1,4). De este modo parece, que la indicación no sería la última explicación que justificaría la relación entre los FSAG y la NAC.

Aunque en los diferentes estudios observacionales realizados se detecte un incremento del riesgo de NAC asociado al consumo de IBP aún estamos lejos de poder demostrar una asociación causal. En las ciencias biomédicas, los criterios de causalidad más comúnmente aceptados son los que postuló el epidemiólogo británico Austin Bradford Hill en su célebre artículo "El medio y la enfermedad: ¿asociación o causalidad?", publicado en 1965⁶⁴. En la tabla 44 se detallan estos criterios y se contrastan con los resultados obtenidos.

La razón biológica que explicaría la asociación entre los IBP y la neumonía se basa en que la inhibición del ácido gástrico producido por estos fármacos incrementaría el pH por encima de 4,

lo que favorecería el sobrecrecimiento de colonias bacterianas intragástricas²⁷. Asimismo, es conocido que los pacientes con aclorhidria presentan mayor riesgo de infecciones gastrointestinales como la disentería amebiana o la candidiasis esofágica^{15,31,65-67}. Por otra parte, diversos estudios han demostrado la asociación del tratamiento con los IBP y la presencia de infecciones por Salmonella o Clostridium^{29,68,69}. Además los IBP se han relacionado con infecciones respiratorias en pacientes con ventilación mecánica^{26,32,33}. En este sentido, una hipótesis que justificaría esta asociación sería que las bacterias no eliminadas por la barrera gástrica pudiesen ser microaspiradas a las vías respiratorias, originando infecciones y neumonía. En caso de que así sucediese, lo esperable sería que el efecto también fuese mayor en los pacientes con reflujo en tratamiento con estos fármacos⁷⁰.

Tabla 44. Criterios de causalidad y características de la asociación entre FSAG y NAC.

De validez interna (propios del estudio)	Características de la asociación entre IBP y Neumonía
<i>Fuerza de asociación:</i> A mayor intensidad de la relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación.	Poca fuerza de asociación. Consumidores actuales: BIFAP: OR:1,22
<i>Secuencia temporal:</i> Aunque en ocasiones es difícil establecerlo, la causa debe preceder al efecto. Es el único criterio considerado por algunos autores como condición <i>sine qua non</i> .	1º IBP 2º NAC. Tras excluir aquellos que iniciaron tratamiento con IBP 15 días antes de la fecha de diagnóstico de NAC la asociación permanecía OR: 1,19 (1,09-1,3)
<i>Efecto dosis-respuesta:</i> Cuanto mayor es el tiempo y/o dosis de exposición al factor causal, mayor es el riesgo de enfermedad.	Ningún estudio ha demostrado que a mayor tiempo de tratamiento mayor sea el riesgo. Tampoco se ha demostrado relación dosis respuesta (salvo estudio de Laheij ³⁴). Dosis medias y altas si asocian riesgo significativo de NAC. Los IBP inhibirían de forma más potente el ácido y por tanto asociarían un riesgo no objetivado con los AntiH2
De coherencia científica	
<i>Consistencia:</i> Los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles por cualquier investigador en cualquier lugar.	Aunque los resultados principales de los diferentes estudios son aproximados se detectan efectos contradictorios. Los estudios descritos detectan un incremento de riesgo en consumidores actuales salvo el estudio de Sarkar ⁶³ que describe una asociación solo en el subgrupo que inició el tratamiento 30 días antes de la FI.
<i>Plausibilidad biológica:</i> La relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento, es decir, creemos más en una relación causal si conocemos su mecanismo patogénico.	Los fármacos inhibidores de la secreción ácida favorecerían la colonización bacteriana de la parte superior del tubo digestivo y por microaspiraciones pasaría a la vía respiratoria provocando neumonía. A nivel de laboratorio los FSAG parecen que interferirían con el sistema inmune (linfocitos T, Células NK y PMN) lo que favorecería las infecciones.
<i>Especificidad de asociación y analogía:</i> Cierta especificidad (una causa conduce a un único efecto) aumenta la verosimilitud de la relación causal. Con analogía, nos referimos a que asociaciones causales similares pueden producir enfermedades similares.	No existe especificidad de la asociación. Los FSAG producen múltiples efectos de diversa índole y se han descrito también múltiples factores relacionados con el desarrollo de la NAC.
<i>Evidencia experimental:</i> No siempre es posible realizar el estudio necesario, pero es la prueba más sólida de causalidad. En el caso de que no se pueda acceder a un ensayo clínico, hay quienes lo interpretan este punto en el sentido de que si un factor produce un efecto, este debería cesar cuando desaparece el factor.	Es poco probable que se diseñe un ensayo clínico aleatorizado que pretenda evaluar como objetivo principal la asociación de IBP con la NAC. Este requeriría una muestra de miles de pacientes seguidos durante mucho tiempo, ya que el riesgo descrito es muy bajo.

Un resultado del presente estudio que apoyaría la hipótesis mencionada sería que, mientras que el reflujo no asocia en sí mismo un mayor riesgo de NAC, los pacientes que consumen en los 30 días previos a la fecha índice un IBP que fue indicado por ERGE presentan un riesgo significativo de neumonía. También se ha planteado como causa un posible efecto inmunológico ya que estudios de laboratorio han demostrado que los FSAG pueden alterar el funcionamiento de los polimorfonucleares, de los linfocitos T citotóxicos y de las células *Natural Killer*⁷¹⁻⁷⁴. Este hecho provocaría una alteración del sistema inmune que favorecería el riesgo de infecciones como podría ser la NAC. De todos modos, aún es un enigma la repercusión clínica de estos hallazgos.

Si los IBP realmente causaran o favorecieran el desarrollo de la neumonía se esperaría encontrar un mayor riesgo de este proceso cuanto más tiempo llevase el paciente con el tratamiento, y cuanta más dosis recibiese de estos fármacos. En la presente investigación se observa de forma constante, y tras realizar los diferentes análisis de sensibilidad, que los pacientes que presentan un mayor riesgo de NAC son solo aquellos que reciben dosis medias o altas de tratamiento. Ahora bien, no ha sido probada una clara relación dosis-respuesta.

Por otro lado, al igual que constatan los otros estudios publicados^{34,35,63} (salvo el realizado por García Rodríguez³⁶), en este trabajo se observa que los consumidores actuales que asocian un riesgo mayor de neumonía son los que iniciaron el tratamiento los 30 días previos a la fecha índice. En los estudios de Gulmez³⁵, Laheij³⁴ y Sarkar⁶³ se describe una relación inversa entre la duración del tratamiento y el riesgo. Este hecho a priori iría en contra de la relación causal ya que lo esperable sería lo contrario, que a mayor tiempo de tratamiento mayor fuese el riesgo. En el estudio de Sarkar, el grupo de usuarios que asociaba mayor riesgo era el que había iniciado el tratamiento los 2 días antes de la neumonía y esto rechazaría la hipótesis biológica o inmunosupresora puesto que los fármacos evaluados necesitan un tiempo mínimo de una semana para ser efectivos.

En este sentido, tanto el estudio realizado con THIN como el de BIFAP no detectan una relación inversa clara en lo que respecta a la duración del tratamiento. En la presente investigación, tras realizar un análisis de sensibilidad excluyendo a los que iniciaron el tratamiento con IBP los 15 días antes de la fecha índice, obtuvimos prácticamente los mismos resultados (OR: 1,19; IC95%: 1,09-1,3). De la misma manera, en nuestro estudio se ha detectado un incremento de riesgo en los pacientes que llevaban más de 1 año con prescripciones de IBP. Podemos concluir por tanto

que la asociación de los IBP con la NAC, cuando se analiza la duración del tratamiento, es aún difícil de explicar. No obstante, con estos hallazgos no es posible rechazar directamente la relación causal ni la etiología biológica, como plantearon Sarkar y colaboradores.

Otro aspecto que debemos considerar es si el leve incremento del riesgo detectado en los estudios pudiese ser explicado por algún factor de confusión no evaluado. Como veíamos, la evaluación de los factores de confusión es esencial en esta investigación. En primer lugar se observó que, mientras en el análisis crudo existía un incremento del riesgo asociado tanto al consumo de IBP como al de AntiH2, tras ajustar por las diferentes variables confusoras el riesgo disminuía y solo permanecía significativo para el subgrupo de consumidores actuales de IBP. Precisamente, un factor que podría explicar la relación temporal entre los IBP y la neumonía sería la comorbilidad. Las personas con un peor estado de salud son candidatas probables a ser tratadas con los IBP y, además, tienen un mayor riesgo de padecer una neumonía⁷⁵. Los principales factores de riesgo de la NAC descritos son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y la insuficiencia cardíaca. Cuando se efectuó un análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes con estas patologías el riesgo detectado en los consumidores actuales se modificó solo ligeramente (OR: 1,19; IC95%:1,08-1,31). Esto indicaría que posiblemente existan otras variables que podrían explicar el incremento del riesgo detectado.

En segundo lugar, el reflujo podría jugar un papel relevante en esta asociación⁷⁶. Justamente la neumonía podría estar relacionada o agudizada por la presencia de reflujo. Una de las principales indicaciones de los IBP es la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Asimismo, el reflujo podría incrementar el riesgo de neumonía en los pacientes tratados con IBP, ya que estos presentarían un mayor riesgo de aspirar secreciones gástricas colonizadas por bacterias. No obstante, aunque el reflujo se ha relacionado con determinados síntomas respiratorios como la tos e incluso en ocasiones con el asma, no existe evidencia hasta el momento respecto a la asociación del reflujo con la neumonía^{77,78}. Por otra parte, cuando se efectuó el análisis excluyendo a los pacientes que presentan antecedentes de reflujo la asociación no se modifica (OR: 1,22; IC95%:1,12-1,32). Además, la asociación está presente cuando el IBP se pauta con una indicación diferente a la del reflujo, como se observa en el subgrupo con la indicación de profilaxis gástrica (OR: 1,28; IC95%:1,11-1,47).

En el estudio realizado por Gulmez y otros, los pacientes más jóvenes sin antecedentes de ingreso hospitalario son los que presentaron una asociación más importante. En esta

investigación se ha evaluado el riesgo en menores y en mayores de 50 años. Ambos grupos presentan una asociación significativa entre los usuarios actuales de IBP con la NAC, siendo el riesgo también superior en el grupo de los más jóvenes ($OR_{<50}:1,42$; $OR_{\times 50}:1,19$). Este efecto de la edad es un hallazgo que, de momento, no es fácil de explicar y, por otra parte, tampoco se ha descrito de forma consistente en todos los estudios. Si bien es cierto que a priori iría en contra de lo esperado, ya que los mayores suelen asociar más patologías y más tratamientos y, además, presentan un mayor riesgo de neumonía. Quizás detrás de esta observación persista algún factor que confunda o modifique la asociación evaluada y que nosotros no hayamos podido detectar hasta el momento.

No podemos obviar la posibilidad de que exista un sesgo protopático⁷⁹. Esto sucede cuando la prescripción del fármaco está relacionada con el proceso, es decir, con la neumonía. Este sesgo explicaría la intensa asociación detectada en los consumidores actuales que inician el tratamiento los días antes de la fecha índice. El fármaco, en este caso el IBP, sería pautado para tratar los síntomas iniciales de la enfermedad, como podrían ser, por ejemplo, la tos, el dolor abdominal o los vómitos. De todos modos, esto sería algo excepcional puesto que ni la dispepsia ni los vómitos son frecuentes al inicio del cuadro clínico³. Además, los IBP se prescriben para la tos en situaciones de una tos crónica o subaguda que en principio no esté asociada a otra clínica respiratoria. En todo caso, el sesgo protopático no explicaría la asociación detectada en los consumidores recientes y pasados (como se detectó en el estudio de THIN) ni en los consumidores que iniciaron el tratamiento un año antes de la fecha índice.

Otra posibilidad es que el tratamiento con IBP se inicie de forma concomitante con la prescripción de algún AINE, pautado en el contexto del cuadro de malestar general asociado al inicio de la neumonía. De hecho, en nuestro estudio, cuando evaluamos el riesgo de los consumidores actuales según la indicación que justifica el tratamiento con IBP, se observa que el riesgo es significativamente superior cuando la indicación del uso de estos fármacos se produce por gastroprotección. No obstante, este efecto es difícil de evaluar en su verdadera magnitud porque, como sabemos, muchos de los AINE consumidos no quedan registrados en BIFAP puesto que se dispensan sin receta médica. Podemos concluir así, que al igual que sucede con el sesgo protopático, la pauta de un IBP asociado a un tratamiento analgésico durante el proceso de la neumonía no explicaría la asociación detectada en el grupo de los que iniciaron el tratamiento mucho tiempo antes de que se produjera la neumonía.

Un sesgo similar podría presentarse si los antibióticos pautados para la neumonía provocaran molestias gástricas. De este modo, el médico podría asociar un IBP al tratamiento para contrarrestarlas. Se realizó otro análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes que iniciaron un tratamiento con IBP 15 días antes de la fecha índice pero no se detectó ningún cambio en la significación de los riesgos de las diferentes categorías (en este subanálisis, de hecho, aparecía como significativa la categoría de duración que englobaba el periodo de 31 días a 90 días de tratamiento).

La presente investigación muestra diversas limitaciones propias de los estudios observacionales. Los resultados de este tipo de diseño se deben interpretar con precaución porque aunque se realice un emparejamiento de los casos y de los controles por las variables principales como la edad, el sexo o la fecha de diagnóstico y, además, se ajuste por diversas variables confusoras, no se consiguen eliminar con seguridad las diferencias entre ambos grupos.

Como describimos anteriormente, la elección de un fármaco concreto por parte de los médicos puede depender de las características del paciente; sin embargo, dichas características podrían estar asociadas a su vez con la enfermedad objeto de nuestro estudio. Esta prescripción selectiva o preferencial que generaría un sesgo de confusión por indicación (*confounding by indication*) ha sido evaluada en el estudio con THIN y en el desarrollado con BIFAP. Sin embargo, como veíamos, los resultados han sido contradictorios y deberíamos esperar a la información que aporten futuras investigaciones para esclarecer este punto.

Un aspecto que incrementa la complejidad de los análisis en este tipo de estudios es la definición de las variables de consumo de fármacos. Para los diferentes medicamentos se consideró la categoría de consumo actual frente a los no consumidores, aunque existen otras posibilidades que podrían ser también adecuadas. Como muestra la tabla 43, tampoco la definición de consumo actual *ocurrente* es la misma en las diversas investigaciones por lo que hay que ser prudente al establecer comparaciones.

En lo que respecta al consumo de tabaco, a pesar de tratarse de un factor fundamental no hemos podido ajustar el modelo por esta variable, al igual que sucedió en el estudio realizado por Gulmez³⁵. Sin embargo, una variable estrechamente relacionada con el tabaquismo es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Cuando se ajustó el modelo por esta variable la OR final no se modificaba. De hecho, cuando se realizó un análisis excluyendo a los pacientes

EPOC, las categorías de exposición que se asociaban a la NAC en el modelo final persistieron siendo estadísticamente significativas. De este modo asumimos que es improbable que exista un efecto residual debido a la no inclusión del tabaco en el modelo final.

Al analizar el estudio de Sarkar⁶³, podemos observar que el número de hospitalizaciones en el año previo a la neumonía es una de las principales variables de ajuste. Este factor no ha sido evaluado en el presente trabajo porque en BIFAP no se dispone de una codificación específica para registrar los ingresos previos salvo que se revise la información del texto libre. Aunque asumimos esta limitación, los múltiples factores de morbilidad que se han analizado podrían traducirse en última instancia en una cuantificación de los ingresos.

También es importante señalar que nuestro estudio no incluye la variable consumo de opiáceos. Esos fármacos producen depresión respiratoria y fueron calificados como un factor relevante en el estudio de Sarkar⁶³. En nuestra investigación, se decidió aumentar la especificidad de los diagnósticos de neumonía excluyendo a los pacientes con cáncer debido a la complejidad que supone la interpretación de las imágenes radiográficas en este colectivo. Al eliminar a los principales usuarios de esta medicación, el consumo opiáceos se consideró residual en la población seleccionada, por lo que no se evaluó su efecto.

Otra posible limitación de este estudio es que no se ha excluido de la cohorte el subgrupo de pacientes con tratamiento erradicador del *H. pylori*, cuyo tratamiento asocia un IBP con varios antibióticos. Este hecho podría enmascarar la relación entre los IBP y la neumonía puesto que, al asociar un antibiótico al fármaco inhibidor de la acidez gástrica, el riesgo de neumonía debería ser menor. En todo caso, lo esperable al incluir este grupo de pacientes es que el riesgo detectado de neumonía fuese inferior al que existiría si se eliminaran del análisis.

No podemos olvidar otras limitaciones esenciales de los estudios observacionales que también presentan los estudios realizados con bases de datos informatizadas. Nos referimos a los errores de clasificación de la exposición y de la enfermedad.

En primer lugar debemos subrayar que la prescripción de un IBP no es igual a su consumo. La prescripción es una aproximación imperfecta de un hecho que es imposible determinar con un estudio observacional. No obstante, este error de clasificación no tiene porqué ser diferencial entre los casos y los controles. Sin embargo, podemos inferir que las personas que llevan más tiempo acudiendo a su médico para recoger las prescripciones presentan una mayor probabilidad

de consumo que aquellas que reciben un tratamiento de forma reciente o esporádica. Así, sería esperable que este error de clasificación se produjera especialmente en aquel subgrupo que lleva menos tiempo con el tratamiento. Si estuviésemos ante una relación causal, los pacientes con una mayor duración del tratamiento, en los que asumiríamos una mayor adherencia, tendrían también una OR superior que se incrementaría con el tiempo de tratamiento. Sin embargo, nuestros resultados, como describimos antes, no manifiestan esta tendencia.

En segundo lugar, la exposición se basa en las prescripciones informatizadas registradas por el médico y, por tanto, los medicamentos obtenidos con receta de papel no aparecen en la historia de un modo sistemático. Esta situación sería habitual en pacientes que pertenecen al régimen de MUFACE, y que poseen su recetario propio, pero el porcentaje de estos que acuden a la atención primaria de la Seguridad Social es muy bajo. Este error de clasificación será con toda probabilidad no diferencial respecto al estatus de enfermedad. No parece razonable pensar que el infraregistro sea proporcionalmente mayor entre los casos que entre los controles.

Por último, respecto a la exposición, también podría suceder que consideremos no expuestos a personas que están consumiendo el fármaco, bien porque lo consigan sin receta médica (algo no habitual en este grupo de fármacos) o porque lo tomen por su cuenta cuando ha sido pautado a un familiar. De hecho, los IBP son considerados socialmente fármacos preventivos y seguros. Sin embargo, no es esperable que este error sea diferencial entre los que padecen neumonía y los que no.

Por otra parte, en el presente estudio nuestra definición de caso es muy específica: exige una referencia en la historia clínica de que se ha realizado una prueba de imagen y de que esta es compatible con neumonía. No es extraño que algunas neumonías diagnosticadas correctamente sean clasificadas como no casos si no existe información suficiente en la historia. De la misma manera, aquellas situaciones en que el médico considere que un paciente probablemente presenta una neumonía y comience el tratamiento de la misma sin una confirmación radiológica, serán siempre analizadas como no casos. Asimismo, aquellos casos leves de neumonía que pudieran haber sido etiquetados como infecciones respiratorias inespecíficas sin que se les realizara una prueba de imagen, tampoco serán identificados.

También puede ocurrir, sobre todo en los casos más graves, que el paciente vaya directamente al hospital sin pasar por la consulta de atención primaria, y por tanto esta información no quedaría

registrada. Sin embargo, en muchas ocasiones, después de recibir el alta, el paciente acude con el informe hospitalario a su médico para continuar con el tratamiento pautado y obtener las recetas necesarias, o simplemente para que el médico registre el episodio de neumonía en la historia clínica. De este modo, muchos pacientes que acuden inicialmente a urgencias o que son hospitalizados pueden ser detectados como casos en nuestro estudio.

Por otra parte, es preciso señalar que podrían existir errores en los diagnósticos clínicos y radiológicos realizados. Aunque consideramos que los errores son mínimos, es difícil cuantificarlos en su justa medida. Los revisores de las historias examinan el texto que escribe el médico pero no pueden acceder a las pruebas de imagen. Por este motivo, se decidió realizar un subanálisis incluyendo exclusivamente a los pacientes que fueron hospitalizados por la NAC, ya que en estos la especificidad del diagnóstico sería aún mayor. En este subgrupo se observó un incremento ligero del riesgo en los consumidores actuales respecto a los no usuarios (OR: 1,30; IC95%: 1,16-1,45) y el resto de categorías, salvo la indicación por reflujo, continuaron siendo estadísticamente significativas. En definitiva, no es esperable que estos posibles errores de clasificación de la enfermedad sean diferentes entre los que consumen los FSAG y los que no.

Los estudios de casos y controles son especialmente susceptibles al sesgo de selección. En el presente estudio se asume que este sesgo no existe o es mínimo por varias razones. En primer lugar, los casos y los controles han sido obtenidos de la población de BIFAP. La cohorte de estudio fue definida antes de que ocurriera el evento y se identificaron prospectivamente los primeros casos de NAC conforme fueron sucediendo. Los controles fueron seleccionados también a partir de la cohorte de estudio y habrían sido casos si hubieran sufrido una neumonía. En segundo lugar, no es probable que existiese una detección diferencial de los casos por parte del médico y que, por tanto, se diagnosticasen más neumonías cuando el paciente fuese usuario de IBP que cuando no lo fuese. Si la hipotética relación entre los IBP y la neumonía aún no es conocida por muchos profesionales sanitarios, cuánto menos en los médicos del periodo estudiado, de 2003 a 2007. Por todo ello, es poco probable que el conocimiento del tratamiento por parte del médico determine una diferencia en su actitud para establecer el diagnóstico de neumonía. Por último, la revisión y la clasificación de las historias por los investigadores se efectuó de forma ciega al consumo de los FSAG, por lo que no pudo inducirse la asignación de estos en función de la exposición.

El único diseño que podría controlar de una forma más completa los factores de confusión y resolver finalmente esta cuestión sería el ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo es poco probable que se diseñe un ensayo clínico aleatorizado que pretenda evaluar como objetivo principal la asociación de IBP con la NAC. Por un lado, un riesgo tan bajo precisaría estudios con grandes tamaños muestrales y seguimientos durante periodos prolongados, con un coste seguramente inasumible. Por otro, los aspectos éticos limitarían su desarrollo en determinados colectivos ya que no es justificable privar de un tratamiento bastante seguro y necesario como un IBP a una persona que claramente se puede beneficiar del mismo por padecer, por ejemplo, una úlcera.

Se han efectuado diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos con el objetivo de esclarecer este posible efecto adverso de los IBP. Un metaanálisis realizado sobre el esomeprazol que incluía 31 ensayos clínicos aleatorizados y 28 000 pacientes no encontró asociación entre el tratamiento con esomeprazol y el desarrollo de neumonía u otras infecciones respiratorias⁸⁰. Otra revisión sistemática y un metaanálisis realizado con 70 ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaba la eficacia de los IBP tampoco demostró una relación causal entre los IBP y la neumonía⁸¹. Incluso una revisión realizada sobre 7 ensayos controlados con placebo en los que se recogía como variable resultado la infección respiratoria tampoco detectó un incremento del riesgo asociado a los IBP⁸². Así que, hasta el momento, son los estudios observacionales con cohortes retrospectivas los que aportan dudas en esta posible relación.

Finalmente, debemos subrayar que tanto los FSAG como el descubrimiento del *Helicobacter pylori* han sido considerados como los avances más relevantes producidos en el campo de la gastroenterología durante el último siglo. El desarrollo de los FSAG ha generado una auténtica revolución en el diagnóstico y tratamiento de las patologías digestivas. Su eficacia y su perfil de seguridad⁸³ los han convertido en los fármacos más prescritos a nivel mundial^{22,84} y muchos individuos han mejorado su calidad de vida gracias al consumo estos. No obstante, como ocurre con todos los fármacos, su consumo no está exento de riesgos. Se ha descrito que su uso puede enmascarar tumores digestivos así como incrementar el riesgo de infecciones entéricas o favorecer la malaabsorción de determinados nutrientes. Una revisión sistemática sobre estrategias de tratamiento de la ERGE, realizada por *U.S. Agency for Healthcare Research and Quality*, sugirió la realización de más estudios de investigación para determinar cuál era el papel de la inhibición del ácido gástrico en el desarrollo de la NAC⁸⁵.

Aunque nuestros resultados contribuyen a esclarecer algo más la asociación descrita entre los IBP y la NAC, aún es pronto para afirmar que los IBP causen neumonía. Y si esto fuese así, el riesgo asociado al consumo de estos fármacos sería muy bajo. Sin embargo, ninguna medicación está exenta de riesgos. Cuando un médico prescribe un fármaco, por inofensivo que parezca, debe valorar la situación personal y clínica del paciente, revisar la seguridad del tratamiento y cuestionarse siempre el consumo crónico del mismo, incluso cuando se trate de fármacos que parezcan inocuos.

13.3 Incidencia de Neumonía en España (BIFAP)

Presentamos aquí el primer estudio que aporta datos de la tasa de incidencia de NAC con una base de datos poblacional de atención primaria española como es BIFAP.

Según estos resultados, la TI de NAC en personas de 20 a 79 años es de 2,7 casos por 1000 personas-año. Esto concuerda con las incidencias de NAC estimadas en otros estudios españoles realizados en mayores de 14 años que obtienen cifras de 1,6 y 2,6 episodios por 1000 habitantes y año^{2,86}. Los datos presentados confirman lo que ya se ha observado en otras investigaciones: la TI de neumonía es superior en varones, la incidencia de neumonía se incrementa a medida que avanza la edad y, además, es mayor en los meses fríos del invierno y del otoño, disminuyendo en la primavera y el verano.

La presente investigación refleja que son ingresados en un porcentaje superior los pacientes con neumonías en España que en el Reino Unido. Otras publicaciones confirman este hecho que podría estar asociado con diferencias intrínsecas en la estructura del sistema sanitario y con otros factores como la heterogeneidad en los criterios de ingreso, la posibilidad de atención en los servicios de urgencias hospitalarias o la disponibilidad de camas, entre otros⁸⁷. Asimismo, se constata en este estudio que el porcentaje de hospitalización se incrementa en los grupos de edad más avanzada, hecho que es esperable, ya que las personas mayores suelen asociar mayor comorbilidad y alteraciones en el sistema inmune¹⁶.

Una de las limitaciones que presenta este estudio es una posible infraestimación de la TI de neumonía. En este sentido, los cálculos que se han realizado sólo han incluido en el numerador los clasificados como casos (excluyendo los dudosos). Por este motivo, no se contabilizan como NAC aquellos casos en los que no se disponga de la información de las pruebas complementarias en la base de datos, o cuando el médico diagnostique una presunta neumonía e inicie un tratamiento empírico sin confirmación radiológica, circunstancias no excepcionales en los registros de estas bases de datos y en la práctica clínica de la atención primaria.

Tampoco se han incluido las neumonías en pacientes inmunodeprimidos, por las características específicas de este tipo de neumonías, ni las NAC en pacientes con cáncer, por la dificultad que supone el diagnóstico diferencial de las lesiones en la prueba de imagen. Esta restrictiva definición implica que no se computan como NAC aquellas neumonías acaecidas en un colectivo

relevante de riesgo y cuya inclusión incrementaría de forma considerable las tasas observadas en esta investigación.

Por otro lado, resulta inquietante la observación de que la incidencia calculada en este estudio realizado en España sea superior a la obtenida en un estudio similar realizado con la base de datos de atención primaria del Reino Unido THIN³⁶, donde la TI de NAC fue de 1,2 casos por 1000 personas-año. La base de datos THIN incluye información de una población de cerca de 4 millones de pacientes⁴⁵, que son considerados como representativos de la población inglesa⁴⁴. El estudio que fue realizado con THIN utilizó los mismos criterios de selección que el desarrollado con BIFAP. Sin embargo, los resultados que se presentan no coinciden con el gradiente norte-sur descrito para la neumonía en Europa, donde lo esperable es que los países mediterráneos presenten incidencias inferiores a las de los países del norte⁸⁸.

¿Se debe considerar entonces que la incidencia de neumonía es más del doble en España que en Reino Unido, en lo que se refiere a la población seleccionada? Posiblemente no sea correcto asumir este resultado sin analizar otras causas. Quizás parte de estas diferencias se deban a discrepancias en la práctica clínica entre los médicos de ambos países. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomienda la realización de una radiografía de tórax de dos proyecciones a todos los pacientes con sospecha de NAC y considera que esta práctica debe ser universal⁸⁹. No obstante en el Reino Unido, la *British Thoracic Society*, ya desde el año 2001⁹⁰ no cree necesario el despistaje sistemático de neumonía ni, por tanto, la realización de pruebas complementarias, en todas las infecciones respiratorias de vías bajas adquiridas en la comunidad. Así, en el Reino Unido, ante un cuadro compatible con NAC, la solicitud de una placa radiológica se justificaría únicamente si la evolución del paciente no fuera favorable, si el caso fuese considerado de alto riesgo o si la prueba de imagen fuera imprescindible para realizar un diagnóstico diferencial. De este modo en el Reino Unido muchas neumonías son clasificadas como infecciones respiratorias bajas, puesto que no se realizan radiografías de tórax de forma rutinaria. Es importante señalar que cuando se estiman incidencias de patologías a partir de registros codificados por los profesionales sanitarios y se comparan con las obtenidas en otros países, las diferencias en los resultados no sólo dependerán de la epidemiología de la entidad nosológica, sino también y especialmente, de la actitud de los médicos ante esa enfermedad y de su forma de codificarla en la historia.

Otro aspecto a tener en cuenta es que no todos los pacientes son diagnosticados inicialmente en atención primaria. Con frecuencia, muchos pacientes acuden directamente al hospital sin pasar por la consulta del médico de familia, y por tanto esta información no quedaría en principio registrada. Sin embargo, es habitual que después el paciente se dirija a su médico con el informe de urgencias o del ingreso para continuar con el tratamiento pautado y obtener las recetas necesarias, o para su seguimiento en la fase de recuperación. Cuando esto no sucede, en muchas ocasiones, el paciente al final termina informando al médico de atención primaria sobre el episodio de neumonía que padeció con motivo de una consulta posterior en el centro de salud. De esta manera, muchos casos que inicialmente acuden a urgencias o que son hospitalizados pueden ser clasificados como NAC siempre que el médico primaria deje constancia del episodio en la historia.

Por último, es importante señalar que uno de los puntos fuertes de BIFAP es que, al igual que otras bases de datos como GPRD y THIN, es una base de datos de atención primaria. La organización de nuestro sistema sanitario público establece la atención primaria como la principal puerta de entrada al resto de servicios de salud. En BIFAP encontramos toda la información integrada y podemos conocer cuándo, cómo y por qué consultan los pacientes a lo largo de su historia clínica. Aunque el objetivo que impulsó el desarrollo de esta base de datos fue la realización de estudios farmacoepidemiológicos, su potencial es enorme. Con métodos adecuados y tras superar pruebas de validación muy complejas, BIFAP nos permite calcular incidencias y prevalencias de enfermedades a partir de miles de pacientes, así como investigar sobre los factores de riesgo y factores pronósticos asociados.

El presente estudio confirma una vez más la validez de BIFAP como fuente de información eficiente para la realización de estudios epidemiológicos y, además, constituye el primer estudio poblacional que permite conocer de forma precisa la incidencia de la NAC en España.

13.4 Prevalencia de patologías y consumo de fármacos con BIFAP.

Aunque el objetivo principal de esta investigación no fuese conocer y comparar las prevalencias de diversas patologías en España o los patrones de consumo de fármacos con los datos de BIFAP, se ha aprovechado la información del grupo de los controles para exponer estas cifras así como para contrastarlas con las obtenidas en el estudio realizado con THIN y con los resultados de la ENS-06.

En primer lugar, estas comparaciones presentan una serie de limitaciones y deben ser interpretadas con cautela. Como se evidenció en el apartado 12.5 en el que se describieron las pirámides de población de THIN y BIFAP la estructura de ambas poblaciones es ligeramente diferente. La cohorte de estudio de BIFAP es ciertamente más joven. El principal motivo que determina este hecho es que en el presente estudio de BIFAP fueron excluidos los pacientes que presentaban, en algún momento de su historia clínica, un diagnóstico de cáncer. Cuanto mayor es la edad de una persona mayor es la probabilidad de que padezca un proceso tumoral y, por tanto, esta exclusión afectó esencialmente a las personas de edades más avanzadas. Otro aspecto que debemos subrayar es que esta exclusión se hizo sin valorar la gravedad de la enfermedad oncológica y de forma independiente al momento del diagnóstico, por lo que fueron excluidos también aquellos pacientes que estaban curados. Así, esta selección de la cohorte de estudio, con la exclusión de pacientes con tumores, supone que nuestra población de referencia no es sólo más joven sino que posiblemente también más sana. También fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de SIDA, pero estos representaron solo un reducido porcentaje de la cohorte de inicio. Así los datos expuestos deben ser interpretados con reservas aunque las limitaciones mencionadas no reducen el valor de la información que nos aportan.

Respecto al consumo de fármacos, los datos de BIFAP reflejan el patrón de consumo real de las diferentes familias de medicamentos. Cuando comparamos la información de BIFAP con la del estudio de THIN se observa que los patrones de consumo son muy similares en España y en el Reino Unido, aunque se constata un porcentaje ligeramente inferior de consumo en los diferentes grupos de edad con los datos de BIFAP. Ya comentamos que la población de referencia de este estudio es más joven y, en general, más sana por lo que los resultados hallados se ubican dentro de lo esperado.

No obstante, al comparar los datos con la información correspondiente de la ENS-06 se observa que los consumos que se registran en las bases de datos de atención primaria difieren bastante de los consumos que aporta la encuesta. Debemos señalar que los datos de la encuesta se recogen del total de la población, acuda al médico de familia o no. Sin embargo, como describimos anteriormente, debido a la estructura de nuestro sistema sanitario, la población que se recoge en BIFAP es bastante representativa de la población general. Por otro lado, los médicos colaboradores de BIFAP seguramente son un colectivo especialmente motivado con la buena práctica clínica y el uso racional de medicamentos. Así, lo que ellos prescriben, no tendría por qué ser una muestra representativa de los medicamentos pautados por el resto de médicos generales. Por último, pero no por ello menos relevante, lo que los pacientes afirman que consumen no es sinónimo de lo que los facultativos indican. De este modo aunque las tendencias entre BIFAP y THIN son similares, hay que destacar que las prescripciones que se recogen en las bases de datos de primaria son una aproximación a lo que finalmente consume la población. La información de los registros será más parecida a la realidad si la dispensación del medicamento exige una receta y si el precio del fármaco es elevado.

Respecto a la comparación de la prevalencia de patologías entre BIFAP, THIN y la ENS-06, las principales diferencias halladas se deben a discrepancias en las definiciones (ver en el anexo 3 las características de la ENS-06). Así por ejemplo, como se puede constatar en el anexo 6, la definición de artrosis utilizada en nuestro estudio es muy amplia e incluye dolores articulares especialmente en la rodilla, en el hombro y en la columna. Por ello, en los datos de BIFAP, se observa un porcentaje tan elevado de personas jóvenes que estarían afectadas (generalmente en este colectivo los dolores están más relacionados con lesiones traumáticas) en la variable mencionada. De la misma manera, las definiciones de la ENS son mucho más ambiguas y el paciente refiere lo que él mismo considera que padece, lo cual no siempre traduce lo que el médico realmente le diagnostica.

En resumen, los datos se han expuesto para resaltar el valor de BIFAP como una potente herramienta de investigación farmacoepidemiológica. Con BIFAP es posible identificar cuáles son los principales problemas de salud, los motivos de consulta más frecuentes, los fármacos más consumidos así como esclarecer los efectos adversos de los medicamentos en las condiciones reales de consumo en la población. Todo ello constituye una información esencial para la planificación de los servicios sanitarios, para mejorar la práctica clínica y, en último

término, para lograr el objetivo de toda investigación en ciencias de la salud: mejorar la salud de la población.

Conclusiones

14 CONCLUSIONES

- ✚ Las personas que están en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, concretamente con omeprazol, asocian un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad respecto a los no tratados con estos fármacos.
- ✚ En el caso de las personas tratadas con antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina, no se ha detectado un incremento significativo del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad.
- ✚ Del grupo de pacientes tratados con los inhibidores de la bomba de protones, los que presentan mayor riesgo son aquellos que consumen estos fármacos los 30 días previos a la neumonía.
- ✚ El riesgo de neumonía únicamente se presenta en los consumidores de dosis medias y altas de inhibidores de la bomba de protones.
- ✚ No ha sido posible en esta investigación determinar cómo afectan al riesgo de neumonía la duración del tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones o la indicación por la que se prescribe este tratamiento.
- ✚ La tasa de incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en personas de 20 a 79 años es de al menos 2,7 casos por 1000 personas-año.
- ✚ El 32% de las neumonías adquiridas en la comunidad son hospitalizadas en España.
- ✚ El presente trabajo confirma una vez más la validez de BIFAP como una fuente de información eficiente para la realización de estudios epidemiológicos y como una herramienta esencial para responder a las nuevas demandas impuestas por la farmacovigilancia.


Anexos

15 ANEXOS

Anexo 1. Descripción de IBP y AntiH2.

IBP	AntiH2
Mecanismo de acción	
Inhiben la secreción de ácido gástrico por bloqueo del sistema enzimático, adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio (la òbomba de protonesö), de las células parietales gástricas.	Bloquean los receptores H2 de la histamina del estómago y reducen así la secreción ácida.
Indicaciones	
<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera gástrica y duodenal • Erradicación de <i>H. pylori</i> • ERGE con síntomas graves • Síntomas intermitentes de reflujo • Esofagitis erosiva, ulcerosa o constrictiva • Úlceras por AINE • Síndrome de Zollinger-Ellison a dosis altas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera gástrica y duodenal • ERGE • Dispepsia no diagnosticada en jóvenes • Úlceras por AINE • Profilaxis de erosiones gastroduodenales en cuidados intensivos. • Profilaxis de aspiración ácida durante el parto • Síndrome de Zollinger-Ellison a dosis altas (2ª opción)
Efectos adversos	
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos gastrointestinales (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, estreñimiento), cefalea y mareos. • Menos frecuentes: la sequedad de boca, el insomnio, la somnolencia, el malestar general, la visión borrosa, la erupción y el prurito. • Otros efectos adversos raros o muy raros: abarcan disgeusia, disfunción hepática, edema periférico, reacciones de hipersensibilidad (como urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia), fotosensibilidad, fiebre, sudoración, depresión, nefritis intersticial, trastornos hemáticos (como leucocitopenia, leucocitosis, pancitopenia, trombocitopenia), artralgias, mialgias y reacciones cutáneas (como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción ampollosa). • Los inhibidores la bomba protónica favorecen la aparición de infecciones gastrointestinales pues disminuyen la acidez gástrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos gastrointestinales como diarrea, alteración de las pruebas de función hepática (raramente, lesión hepática), cefalea, mareos, erupción y fatiga. • Muy poco frecuentes: pancreatitis aguda, bradicardia, bloqueo AV, confusión, depresión y alucinaciones, especialmente de los pacientes ancianos o gravemente enfermos, reacciones de hipersensibilidad (fiebre, artralgias, mialgias, anafilaxia), trastornos sanguíneos (agranulocitosis, leucocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia), y reacciones cutáneas (eritema polimorfo con necrólisis epidérmica tóxica). • Ocasionalmente, se han comunicado casos de ginecomastia e impotencia.
Fármacos comercializados en España	
Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol Sódico	Lansoprazol, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Ranitidina, Ranitidina Bismuto Citrato, Roxatidina

Anexo 2: Clasificación CIAP 2.

CIAP-2 - Spanish Clasificación Internacional de la Atención Primaria Comité Internacional de Clasificación de la  WONCA		
Códigos del Proceso -30 Exploración médica completa -31 Exploración médica parcial -32 Pruebas de sensibilización -33 Pruebas micro. e inmuno. -34 Análisis de sangre -35 Análisis de orina -36 Análisis de heces -37 Citología exfoliativa/histológica -38 Otros análisis de laboratorio NE -39 Prueba de la función física -40 Endoscopia diagnóstica -41 Radiología/imagen diagnóstica -42 Trazados eléctricos -43 Otros procedimientos diag. -44 Inmunizaciones /med preventivos -45 Observación/EPS/consejo/dieta -46 Interconsulta/prof asen primaria -47 Interconsulta con especialista -48 Aclaración/discusión RDC -49 Otros procedimientos preventivos -50 Med/prescripción/renovación/inj -51 Incisión/drenaje/lavado (excl categorización -53) -52 Exacción/remoción/biopsia -53 Catectización/insubstancia -54 Reducción/fijación/sut/escayola -55 Inyección/infiltración local -56 Vendaje/presión/compresión -57 Medicina física/rehabilitación -58 Consejo terap/escucha terap -59 Otros procedimientos terap NE -60 Res pruebas y procedimientos -61 Res exlor/anal/otro prof -62 Procedimiento administrativo -63 Consulta seguimiento -64 Consulta/probl iniciado por prof -65 Consulta/probl iniciado tercero -66 Derivación otro prof (excl médico) -67 Derivación a médico/especialista -68 Otras derivaciones NE -69 Otras razones de consulta NE Probl Gen, Inesp A A01 Dolor generalizado/múltiple A02 Escalofríos A03 Fiebre A04 Astenia/cansancio/debilidad A05 Sensación de enfermedad A06 Desmayo/síncope A07 Coma A08 Inflamación A09 Problemas de sudoración A10 Sangrado/hemorragia NE A11 Dolor torácico NE A12 Miedo al tratamiento A16 Lactante irritable/nervioso A18 Preocupación sobre la apariencia A20 Solicitud/dise eutanasia A21 Factor de riesgo para cáncer NE A23 Factor de riesgo NE A25 Miedo a la muerte/a la agonía A26 Miedo al cáncer NE A27 Miedo a otra enfermedad NE A28 Incapacidad/minusvalía NE A29 Otros sig/sin generales A70 Tuberculosis A71 Sarampión A72 Varicela A73 Paludismo/malaria A74 Rubéola A75 Mononucleosis infecciosa A76 Otras enfermedades virales con exantema A77 Otras enfermedades virales NE A78 Otras enfermedades infecc NE A79 Cáncer/neoplasia maligna NE A80 Traumatismo/lesión NE A81 Traumatismos/lesiones múltiples A82 Efectos secun tardíos trauma A84 Intoxic/enven/ sobre med A85 Efecto adverso med dosis correcta A86 Efectos tóxicos sustancias no med A87 Complicación tratamiento médico A88 Efectos adversos factores físicos A89 Efectos adversos prótesis A90 Anomalías congén múltiples NE A91 Res anormales pruebas NE A92 Alergia/reacciones alérgicas NE A93 Recién nacidos prem/innaduros A94 Otra morbilidad perinatal A95 Mortalidad perinatal A96 Fallecimiento/muerte A97 Sin enfermedad A98 Medicina preventiva/promoción salud A99 Otras enfermedades generales NE Sangre, Inmunit B B02 Adenopatía/dolor ganglio linfático B04 Sig/sin de sangre/hemat		B25 Miedo al SIDA B26 Miedo cáncer sangre/hemat/linf B27 Miedo enf sangre/hemat/linf B28 Incap/min sangre/hemat/linf B29 Otros sig/sin sangre/hemat/linf B70 Linfademitis aguda B71 Linfademitis crónicas/inespecífica B72 Enfermedad de Hodgkin/linfomas B73 Leucemia B74 Otras neo malignas hemat B75 Neo benign hemat/inespecíficas B76 Rotura traumática de bazo B77 Otros trauma hemat/linf/bazo B78 Anemias hemolíticas hereditarias B79 Otr anom congén sangre/hemat B80 Anemia ferropénica B81 Anemia perniciosas/déficit folatos B82 Otras anemias/inespecíficas B83 Púrpura/altera coagulación B84 Leucocitos anormales B87 Esplenomegalia B90 Infección por VIH, SIDA B99 Otr enf hemat/linf/inmunológicas CÓDIGOS DEL PROCESO SIGNOS Y SÍNTOMAS INFECCIONES NEOPLASIAS LESIONES ANOMALÍAS CONGÉNITAS OTROS DIAGNOSTICOS Aparato Digestivo D D01 Dolor abdominal gen/retorjones D02 Dolor de estómago/epigástrico D03 Pirois D04 Dolor rectal/anal D05 Prurito perianal D06 Otros dolores abd localizados D07 Dispepsia/indigestión D08 Flatulencia/aerofta/gases D09 Náusea D10 Vómito D11 Diarrea D12 Estreñimiento D13 Ictericia D14 Hematemesis/vómito de sangre D15 Melena D16 Rectorragia/hemorragia rectal D17 Incontinencia fecal D18 Cambio en las heces/en el ritmo D19 Sig/sin de dientes y encías D20 Sig/sin de boca, lengua y labios D21 Problemas de la deglución D23 Hepatomegalia D24 Masa abdominal NE D25 Distensión abdominal D26 Miedo cáncer aparato digestivo D27 Miedo otr enf aparato digestivo D28 Incap/min aparato digestivo D29 Otros sig/sin aparato digestivo D70 Infección gastrointestinal D71 Parotiditis epidémica/paperas D72 Hepatitis viral D73 Infección intestinal inesp/posible D74 Neoplasias malignas del estómago D75 Neo malignas de colon/recto D76 Neoplasias malignas de páncreas D77 Otr neo malign digestivo NE D78 Neo benignas/inesp digestivo D79 Cuerpo extraño en trazo digestivo D81 Anomalías congén digestivo D82 Enf de los dientes/encías D83 Enf de la boca/lengua/labios D84 Enfermedades del esófago D85 Úlcera duodenal D86 Otras úlceras pépticas D87 Altera funcionales del estómago D88 Apendicitis D89 Hernia inguinal D90 Hernia de hiato D91 Otras hernias abdominales D92 Enf diverticular del intestino D93 Síndrome de colon irritable D94 Enteritis crónicas/colitis ulceroosa D95 Fisura anal/abceso perianal D96 Oñsuros/ácasis/otros parásitos D97 Enfermedades hepáticas NE D98 Colectistitis/colelitiasis D99 Otras enfermedades digestivo Ojo y Anejos F F01 Dolor ocular F02 Ojo rojo F03 Secreción ocular F04 Puntos flotantes/manchas F05 Otros sig/sin visuales F13 Sensaciones anormales ojos F14 Movimientos anormales ojos F15 Aspecto anormal de los ojos F16 Sig/sin de los párpados F17 Sig/sin en relación con gafas F18 Sig/sin relación lentes contacto F27 Miedo a una enfermedad ocular F28 Incap/minusvalía de ojo y anejos F29 Otros sig/sin oculares F70 Conjuntivitis infecciosas F71 Conjuntivitis alérgica F72 Blefaritis/orzuelo/chalazión F73 Otr infecc/inflamaciones ojos F74 Neoplasias de ojos/anejos F75 Contusión/hem ojos/anejos F76 Cuerpo extraño en el ojo F79 Otras lesiones oculares F80 Obst conducto lagrimal lactante F81 Otr anomalías oculares congén F82 Desprendimiento de retina F83 Retinopatía F84 Degeneración de la mácula F85 Úlcera corneal F86 Tracoma F91 Alteraciones de la refracción F92 Catarata F93 Glaucoma F94 Ceguera/redu agudeza visual F95 Exabismo F99 Otr enf/prob de ojos/anejos Apar Auditivo H H01 Dolor de oído/oreja H02 Sig/sin auditivos H03 Zumbido/sínusos/pitidos H04 Secreción por el oído H05 Sangre en/del oído H13 Sensación de taponamiento H15 Preocupación apariencia orejas H27 Miedo a una enfermedad del oído H28 Incap/min del aparato auditivo H29 Otros sig/sin del oído/oreja H70 Otitis externa H71 Otitis media/minoritis aguda H72 Otitis media serosa H73 Salpingitis trompa de Eustaquio H74 Otitis media crónica H75 Neoplasias del aparato auditivo H76 Cuerpo extraño en el oído H77 Perforación del tímpano H78 Lesión superficial del oído/oreja H79 Otr lesiones del aparato auditivo H80 Anomalías congén apar auditivo H81 Cera excesiva conducto auditivo H82 Síndromes vertiginosos H83 Otosclerosis H84 Presbiacusia H85 Trauma acústico H86 Sordera H99 Otr enf del aparato auditivo Apar Circulatorio K K01 Dolor cardíaco/atribuido corazón K02 Opresión/presión cardíaca K03olor cardiovascular NE K04 Palpitaciones/percepción latidos K05 Otr irregularidades ritmo cardíaco K06 Venas incurtadas K07 Tobillos hinchados/edematosos K22 Factor riesgo enf cardiovascular K24 Miedo a un infarto de miocardio K25 Miedo a la hipertensión K27 Miedo otr enf cardiovasculares K28 Incap/minusvalía cardiovascular K29 Otros sig/sin cardiovasculares K70 Enf infecc cardiovasculares K71 Fiebre/enf reumát cardíaca K72 Neoplasias cardiovasculares K73 Anom congén cardiovasculares K74 Isquemia cardíaca con angina K75 Infarto agudo de miocardio K76 Isquemia cardíaca sin angina K77 Insuficiencia cardíaca K78 Fibrilación/aleteo auricular K79 Taquicardia paroxística K80 Arritmia cardíaca NE K81 Soplos cardíacos/arteriales NE K82 Enfermedad pulmonar cardíaca K83 Enfermedad valvular cardíaca K84 Otras enfermedades cardíacas K85 Elevación de la presión arterial K86 Hipertensión no complicada K87 Hipertensión afectación órg diana K88 Hipotensión postural K89 Isquemia cerebral transitoria K90 ACV/icmor/apoplejía K91 Enfermedad cerebrovascular K92 Aterosclerosis/enf arterial perif K93 Embolismo pulmonar K94 Flebitis y tromboflebitis K95 Venas varicosas en otr inferiores K96 Hemorroides K99 Otras enf cardiovasculares Apar Locomotor L L01 Sig/sin del cuello L02 Sig/sin de la espalda L03 Sig/sin lumbares L04 Sig/sin torácicos L05 Sig/sin de brazos y axilas L07 Sig/sin de la mandíbula L08 Sig/sin del hombro L09 Sig/sin del brazo L10 Sig/sin del codo L11 Sig/sin de la muñeca L12 Sig/sin de la mano y sus dedos L13 Sig/sin de la cadera L14 Sig/sin del muslo y de la pierna L15 Sig/sin de la rodilla L16 Sig/sin del tobillo L17 Sig/sin del pie y sus dedos L18 Dolor muscular L19 Otros sig/sin musculares NE L20 Sig/sin articulares NE L26 Miedo cáncer aparato locomotor L27 Miedo otr enf aparato locomotor L28 Incap/min del aparato locomotor L29 Otros sig/sin aparato locomotor L70 Infecciones del aparato locomotor L71 Neo malign del aparato locomotor L72 Fractura de cúbito/radio L73 Fractura de tibia/peroné L74 Fract carpo/tarso/mano/pie L75 Fractura de fémur L76 Otras fracturas L77 Esquinces distensiones del tobillo L78 Esquinces distensiones rodilla L79 Esquinces y distensiones NE L80 Luxación y subluxación L81 Otr lesiones aparato locomotor NE L82 Anomalías congén apar locomotor L83 Síndromes del cuello L84 Sínd lumb/torác sin irrad dolor L85 Defor adq columna vertebral L86 Sínd lumb/torác con irrad dolor L87 Bursitis/tendinitis/sinovitis NE L88 Artritis reumatoide L89 Artrosis de cadera L90 Artrosis de rodilla L91 Otras artrosis L92 Síndromes del hombro L93 Codo de tenista L94 Osteocondritis L95 Osteoporosis L96 Lesión aguda interna de la rodilla L97 Neo benign/inesp apar locomotor L98 Deformidades adq miembros L99 Otr enf del aparato locomotor Sistema Nervioso N N01 Cefalea N03 Dolor en la cara N04 Síndrome de piernas inquietas N05 Hormigueo en manos y pies N06 Otr alteraciones de la sensibilidad N07 Convulsiones/crisis convulsivas N08 Movimientos involuntarios anor N16 Alteraciones del gusto y del olfato N17 Vértigo/vaído N18 Parálisis/debilidad N19 Alteraciones del lenguaje N26 Miedo cáncer sistema nervioso N27 Miedo otr enf neurológicas N28 Incap/minusvalía neurológica N29 Otros sig/sin neurológicos N70 Poliomielit N71 Meningitis/encefalitis N72 Tétanos N73 Otr infecc sistema nervioso N74 Neo malignas del sistema nervioso N75 Neo benignas del sistema nervioso N76 Neo inespecíficas sistema nervioso N79 Comoción cerebral/concusión N80 Otros traumatismos craneales N81 Otras lesiones sistema nervioso N85 Anom congén sistema nervioso N86 Esclerosis múltiple N87 Enf Parkinson/ parkinsonismos N88 Epilepsia N89 Migraña N90 Cefalea en racimos/cluster N91 Parálisis facial de Bell N92 Neuralgia del trigémino N93 Síndrome del túnel carpiano N94 Neuritis/neuropatías periféricas N95 Cefalea tensional N99 Otras enfermedades neurológicas Probl Psicológicos P P01 Sensación ansiedad/tensión P02 Estrés agudo P03 Sens/sent depresivos P04 Sens/sent de irritabilidad/enojo P05 Sentimientos/conducta senil P06 Trastornos del sueño P07 Disminución del deseo sexual P08 Ausencia/pérdida de la sat sexual P09 Preocupación pref sexuales P10 Tartamudeo, disfemia, sics P11 Disminución deseo sexual P12 Ausencia/pérdida sat sexual P13 Preocupación pref. sexual P15 Tartamudeo, disfemia, sics P16 Probl conducta alimentaria niños P17 Emuresis P18 Encopresis P19 Abuso crónico del alcohol P20 Abuso agudo del alcohol P22 Abuso del tabaco P23 Abuso de fármacos P24 Abuso de drogas P25 Abuso agudo del alcohol P27 Abuso del tabaco P28 Abuso de fármacos P29 Abuso de drogas P70 Trastornos de la memoria P71 Sig/sin compor niño P72 Sig/sin compor adolescente

P73	Probl específicos del aprendizaje	S77	Neoplasias malignas de la piel	W73	Neo benign/inep conexión emb	Y84	Otr anom congénit genital, varón
P74	Probl etapas de la vida en adultos	S78	Lipoma	W78	Lesiones complican el embarazo	Y85	Hipertrofia prostática benigna
P75	Miedo a una enfermedad mental	S79	Neo benignas/inespecíficas piel	W76	Anom congénit complican emb	Y86	Hidrocele
P76	Incapacidad/minusvalía mental	S80	Queratosis/quemadura solar	W78	Embarazo	Y99	Otr enf mama genital masculino
P77	Otr sig/sin psicológicos/mentales	S81	Hemangiomas/linfangioma	W79	Embarazo no deseado	Problemas sociales Z	
P78	Demencia	S82	Nevus/lunas	W80	Embarazo ectópico	Z01	Pobresa/dificultades económicas
P79	Otras psicosis orgánicas	S83	Otras anomalías congénitas	W81	Toxemia del embarazo	Z02	Problemas de alimentos y agua
P80	Esquizofrenia	S84	Impétigo	W82	Aborto espontáneo	Z03	Problemas de vivienda/vecindad
P81	Psicosis afectivas	S85	Quiste/fístula pilonidal	W83	Aborto provocado	Z04	Problemas socioculturales
P82	Trast ansiedad/estado ansiedad	S86	Dermatitis seborreica	W84	Embarazo de alto riesgo	Z05	Probl ocupacionales/de trabajo
P83	Trast somatización/de conversión	S87	Dermatitis/eccema atópico	W85	Diabetes gestacional	Z06	Desempleo/paro
P84	Depresión/trastornos depresivos	S88	Dermatitis de contacto/alérgica	W90	Parto normal/recién nacido vivo	Z07	Probl de educación/formación
P85	Suicidio/intento de suicidio	S89	Dermatitis del pañal	W91	Parto normal/r.n. muerto	Z08	Probl con sistema bienestar, S.S.
P99	Neurastenia/surmenaje	S90	Pitiriasis rosada	W92	Parto complicado/r.n. vivo	Z09	Problemas legales
Apar Respiratorio R				S91	Pecaritas	Z10	Problemas con sistema sanitario
R01	Dolor atribuido apar respiratorio	S92	Enf glándulas sudoríparas	S92	Quiste sebáceo	Z11	Problemas con el estar enfermo
R02	Fatiga respiratoria/dimea	S93	Uña encarnada	S94	Uña encarnada	Z12	Probl relación entre cónyuges*
R03	Respiración jadeante/sibilante	S95	Molluscum contagiosum	S95	Molluscum contagiosum	Z13	Probl con la conducta del cónyuge
R04	Otros problemas de la respiración	S96	Acné	S96	Acné	Z14	Probl por enfermedad del cónyuge
R05	Tos	S97	Úlcera crónica de la piel	S97	Úlcera crónica de la piel	Z15	Pérdida/muerte del cónyuge
R06	Epistaxis/hemorragia nasal	S98	Orticaria	S98	Orticaria	Z16	Probl de relación con los hijos
R07	Estornudos/cospección nasal	S99	Otras enfermedades de la piel	S99	Otras enfermedades de la piel	Z18	Probl por enfermedad de los hijos
R08	Otros sig/sin nasales	Apar Endocrino, Metab y Nutrición T				Z19	Pérdida/muerte de un hijo
R09	Sig/sin de los senos paranasales	T01	Sed excesiva	X01	Dolor genital femenino	Z20	Probl relación con padres otr fam
R10	Sig/sin de los senos paranasales	T02	Apetito excesivo	X02	Dolor menstrual	Z21	Probl con conduc padres otr fam
R11	Sig/sin garganta/faringe/amig	T03	Pérdida de apetito	X03	Dolor intermenstrual	Z22	Probl por enf padres otr familiares
R12	Sig/sin de la voz	T04	Probl alimentación lactante/niño	X04	Dolor en el coito, en la mujer	Z23	Pérdida, muerte padres otr fam
R13	Hemoptisis	T05	Probl alimentación en el adulto	X05	Menstruación ausente/escasa	Z24	Probl relación con los antepas
R14	Expectoración/flemas anormales	T06	Pérdida de peso	X06	Menstruación excesiva	Z25	Probl derivados violencia/agres
R15	Miedo cáncer aparato respiratorio	T07	Ganancia de peso	X08	Menstruación irregular/frecuente	Z27	Miedo a un problema social
R16	Miedo otr enf aparato respiratorio	T08	Pérdida de peso	X09	Sig/sin premenstruales	Z28	Incapacidad/minusvalía social
R17	Incap/min aparato respiratorio	T09	Falfo/retraso del crecimiento	X10	Sangrado intermenstrual	Z29	Otros problemas sociales
R18	Otros sig/sin aparato respiratorio	T10	Deshidratación	X11	Sig/sin menopáusicos	Abreviaturas	
R19	Tos ferina	T11	Miedo cáncer aparato endocrino	X12	Sangrado posmenopáustico	Abd	Abdominal/es
R20	Faringitis/amigdalitis estreptococ	T12	Miedo otr enf endocrinas/metab	X13	Secreción/flujo vaginal excesivo	ACV	Accidente cerebrovascular
R21	Forúnculo/absceso de la nariz	T13	Incap/min endocr/metab/nutri	X14	Otros sig/sin vaginales	Adq	Adquirida/o/s
R22	Infecc respiratoria aguda superior	T14	Infecciones endocrinas	X15	Otros sig/sin vulvares	Amig	Amígdala/s
R23	Sinusitis aguda/crónica	T15	Neoplasias malignas de tiroides	X16	Probl sig/sin de la pelvis femenina	Anom	Anomalia/s
R24	Amigdalitis aguda	T16	Otr neo endocrinas/inespecíficas	X17	Dolor mamarario, en la mujer	Agres	Agresión/es
R25	Laringitis/tracutis aguda	T17	Conducto/quiste tiroideo	X18	Otr sig/sin mama, en la mujer	Alterac	Alteración/es
R26	Bronquitis/bronquiolitis aguda	T18	Anom congénit endocr/metabólicas	X19	Masa/bulto mamarario, en la mujer	Aten	Atención
R27	Bronquitis crónica	T19	Bocio	X20	Sig/sin pezones, en la mujer	Bronq	Bronquio/s
R28	Gripe	T20	Obesidad	X21	Otros sig/sin mama, en la mujer	Comp	Conduce Conducta
R29	Neumonía	T21	Sobrepeso	X22	Frecup apariencia mamas, mujer	Comp	Comportamiento
R30	Derrame pleural/pleuritis	T22	Hipertiroidismo/tirotoxicosis	X23	Miedo ETS mujer	Coagén	Congénita/o/s
R31	Otras infecciones respiratorias	T23	Hipotiroidismo/mixedema	X24	Miedo disfunción sexual, mujer	Cuer	Cuerpo
R32	Neumonía	T24	Hipodisemia	X25	Miedo al cáncer genital femenino	Depres	Depresiva/o/s/sión
R33	Neumonía	T25	Diabetes insulino dependiente	X26	Miedo cáncer mama, en la mujer	Diag	Diagnóstico/o/s
R34	Neumonía	T26	Diabetes no insulino dependiente	X27	Miedo otr enf sexual mama, mujer	Emb	Embarazo
R35	Neumonía	T27	Déficit vitamínico/nutricional	X28	Incap/min genital mamas, mujer	Enf	Enfermedad/es
R36	Neumonía	T28	Gota	X29	Otr sig/sin genital mamas, mujer	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
R37	Neumonía	T29	Trastornos metabolismo lipídico	X30	Sífilis, en la mujer	EPS	Educación para la salud/sanitaria
R38	Neumonía	T30	Otr probl endocr/ metab/nutri	X31	Condiciones genital, en la mujer	ETS	Enfermedad/es de transmisión sexual
R39	Neumonía	T31	Otr probl endocr/ metab/nutri	X32	Triomoniasis genital, en la mujer	Explor	Exploración
R40	Neumonía	T32	Otr probl endocr/ metab/nutri	X33	Enfermedad inflamatoria pélvica	Extra	Extraño
R41	Neumonía	T33	Otr probl endocr/ metab/nutri	X34	Enfermedad inflamatoria pélvica	Fam	Familia/r/s/es
R42	Neumonía	T34	Otr probl endocr/ metab/nutri	X35	Enfermedad inflamatoria pélvica	Gen	Gen. General/es
R43	Neumonía	T35	Otr probl endocr/ metab/nutri	X36	Enfermedad inflamatoria pélvica	Hem	Hem. Hemorragia
R44	Neumonía	T36	Otr probl endocr/ metab/nutri	X37	Enfermedad inflamatoria pélvica	Hemat	Hematopoyético
R45	Neumonía	T37	Otr probl endocr/ metab/nutri	X38	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R46	Neumonía	T38	Otr probl endocr/ metab/nutri	X39	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R47	Neumonía	T39	Otr probl endocr/ metab/nutri	X40	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R48	Neumonía	T40	Otr probl endocr/ metab/nutri	X41	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R49	Neumonía	T41	Otr probl endocr/ metab/nutri	X42	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R50	Neumonía	T42	Otr probl endocr/ metab/nutri	X43	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R51	Neumonía	T43	Otr probl endocr/ metab/nutri	X44	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R52	Neumonía	T44	Otr probl endocr/ metab/nutri	X45	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R53	Neumonía	T45	Otr probl endocr/ metab/nutri	X46	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R54	Neumonía	T46	Otr probl endocr/ metab/nutri	X47	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R55	Neumonía	T47	Otr probl endocr/ metab/nutri	X48	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R56	Neumonía	T48	Otr probl endocr/ metab/nutri	X49	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R57	Neumonía	T49	Otr probl endocr/ metab/nutri	X50	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R58	Neumonía	T50	Otr probl endocr/ metab/nutri	X51	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R59	Neumonía	T51	Otr probl endocr/ metab/nutri	X52	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R60	Neumonía	T52	Otr probl endocr/ metab/nutri	X53	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R61	Neumonía	T53	Otr probl endocr/ metab/nutri	X54	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R62	Neumonía	T54	Otr probl endocr/ metab/nutri	X55	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R63	Neumonía	T55	Otr probl endocr/ metab/nutri	X56	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R64	Neumonía	T56	Otr probl endocr/ metab/nutri	X57	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R65	Neumonía	T57	Otr probl endocr/ metab/nutri	X58	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R66	Neumonía	T58	Otr probl endocr/ metab/nutri	X59	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R67	Neumonía	T59	Otr probl endocr/ metab/nutri	X60	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R68	Neumonía	T60	Otr probl endocr/ metab/nutri	X61	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R69	Neumonía	T61	Otr probl endocr/ metab/nutri	X62	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R70	Neumonía	T62	Otr probl endocr/ metab/nutri	X63	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R71	Neumonía	T63	Otr probl endocr/ metab/nutri	X64	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R72	Neumonía	T64	Otr probl endocr/ metab/nutri	X65	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R73	Neumonía	T65	Otr probl endocr/ metab/nutri	X66	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R74	Neumonía	T66	Otr probl endocr/ metab/nutri	X67	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R75	Neumonía	T67	Otr probl endocr/ metab/nutri	X68	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R76	Neumonía	T68	Otr probl endocr/ metab/nutri	X69	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R77	Neumonía	T69	Otr probl endocr/ metab/nutri	X70	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R78	Neumonía	T70	Otr probl endocr/ metab/nutri	X71	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R79	Neumonía	T71	Otr probl endocr/ metab/nutri	X72	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R80	Neumonía	T72	Otr probl endocr/ metab/nutri	X73	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R81	Neumonía	T73	Otr probl endocr/ metab/nutri	X74	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R82	Neumonía	T74	Otr probl endocr/ metab/nutri	X75	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R83	Neumonía	T75	Otr probl endocr/ metab/nutri	X76	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R84	Neumonía	T76	Otr probl endocr/ metab/nutri	X77	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R85	Neumonía	T77	Otr probl endocr/ metab/nutri	X78	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R86	Neumonía	T78	Otr probl endocr/ metab/nutri	X79	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R87	Neumonía	T79	Otr probl endocr/ metab/nutri	X80	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R88	Neumonía	T80	Otr probl endocr/ metab/nutri	X81	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R89	Neumonía	T81	Otr probl endocr/ metab/nutri	X82	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R90	Neumonía	T82	Otr probl endocr/ metab/nutri	X83	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R91	Neumonía	T83	Otr probl endocr/ metab/nutri	X84	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R92	Neumonía	T84	Otr probl endocr/ metab/nutri	X85	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R93	Neumonía	T85	Otr probl endocr/ metab/nutri	X86	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R94	Neumonía	T86	Otr probl endocr/ metab/nutri	X87	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R95	Neumonía	T87	Otr probl endocr/ metab/nutri	X88	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R96	Neumonía	T88	Otr probl endocr/ metab/nutri	X89	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R97	Neumonía	T89	Otr probl endocr/ metab/nutri	X90	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R98	Neumonía	T90	Otr probl endocr/ metab/nutri	X91	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R99	Neumonía	T91	Otr probl endocr/ metab/nutri	X92	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R100	Neumonía	T92	Otr probl endocr/ metab/nutri	X93	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R101	Neumonía	T93	Otr probl endocr/ metab/nutri	X94	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R102	Neumonía	T94	Otr probl endocr/ metab/nutri	X95	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R103	Neumonía	T95	Otr probl endocr/ metab/nutri	X96	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R104	Neumonía	T96	Otr probl endocr/ metab/nutri	X97	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R105	Neumonía	T97	Otr probl endocr/ metab/nutri	X98	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R106	Neumonía	T98	Otr probl endocr/ metab/nutri	X99	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R107	Neumonía	T99	Otr probl endocr/ metab/nutri	X100	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R108	Neumonía	T100	Otr probl endocr/ metab/nutri	X101	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R109	Neumonía	T101	Otr probl endocr/ metab/nutri	X102	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R110	Neumonía	T102	Otr probl endocr/ metab/nutri	X103	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R111	Neumonía	T103	Otr probl endocr/ metab/nutri	X104	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R112	Neumonía	T104	Otr probl endocr/ metab/nutri	X105	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R113	Neumonía	T105	Otr probl endocr/ metab/nutri	X106	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R114	Neumonía	T106	Otr probl endocr/ metab/nutri	X107	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R115	Neumonía	T107	Otr probl endocr/ metab/nutri	X108	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R116	Neumonía	T108	Otr probl endocr/ metab/nutri	X109	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R117	Neumonía	T109	Otr probl endocr/ metab/nutri	X110	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R118	Neumonía	T110	Otr probl endocr/ metab/nutri	X111	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R119	Neumonía	T111	Otr probl endocr/ metab/nutri	X112	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R120	Neumonía	T112	Otr probl endocr/ metab/nutri	X113	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R121	Neumonía	T113	Otr probl endocr/ metab/nutri	X114	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R122	Neumonía	T114	Otr probl endocr/ metab/nutri	X115	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R123	Neumonía	T115	Otr probl endocr/ metab/nutri	X116	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R124	Neumonía	T116	Otr probl endocr/ metab/nutri	X117	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R125	Neumonía	T117	Otr probl endocr/ metab/nutri	X118	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R126	Neumonía	T118	Otr probl endocr/ metab/nutri	X119	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R127	Neumonía	T119	Otr probl endocr/ metab/nutri	X120	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R128	Neumonía	T120	Otr probl endocr/ metab/nutri	X121	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R129	Neumonía	T121	Otr probl endocr/ metab/nutri	X122	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R130	Neumonía	T122	Otr probl endocr/ metab/nutri	X123	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R131	Neumonía	T123	Otr probl endocr/ metab/nutri	X124	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R132	Neumonía	T124	Otr probl endocr/ metab/nutri	X125	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R133	Neumonía	T125	Otr probl endocr/ metab/nutri	X126	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R134	Neumonía	T126	Otr probl endocr/ metab/nutri	X127	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R135	Neumonía	T127	Otr probl endocr/ metab/nutri	X128	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R136	Neumonía	T128	Otr probl endocr/ metab/nutri	X129	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R137	Neumonía	T129	Otr probl endocr/ metab/nutri	X130	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R138	Neumonía	T130	Otr probl endocr/ metab/nutri	X131	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R139	Neumonía	T131	Otr probl endocr/ metab/nutri	X132	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R140	Neumonía	T132	Otr probl endocr/ metab/nutri	X133	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad
R141	Neumonía	T133	Otr probl endocr/ metab/nutri	X134	Enfermedad inflamatoria pélvica	Incap	Incapacidad

Anexo 3: Encuesta Nacional De Salud

La Encuesta Nacional de Salud 2006/2007 (ENS- 06) es una investigación que se realiza cada dos años sobre la salud de la población y sus factores determinantes desde la perspectiva de los ciudadanos. En esta iniciativa colaboran el Ministerio de Sanidad y el Instituto Nacional de Estadística.

A diferencia de otros indicadores objetivos de salud, la ENS aporta la percepción de la salud de la población, a través de las impresiones del individuo. En esta percepción del individuo influyen múltiples factores como son aspectos sociales, ambientales y de estilos de vida que van más allá del sistema sanitario.

El objetivo principal de la ENS-06 fue generar información sobre la salud de la población para orientar la planificación y la evaluación de las actuaciones en materia sanitaria. Entre los diversos aspectos analizados se evaluó la valoración que el propio individuo realizaba de su estado de salud general, física y psíquica y se le interrogó para conocer si padecía determinadas enfermedades crónicas, dolencias o limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria.

La encuesta se realizó en todo el territorio nacional y se recogió información desde junio de 2006 hasta junio de 2007. Para cada Comunidad Autónoma se diseñó una muestra independiente que la representaba, por ser uno de los objetivos de la encuesta facilitar datos con este nivel de desagregación.

La encuesta incluía diferentes cuestionarios. El Cuestionario de Adultos era un documento diseñado con la finalidad de recoger información relativa a personas de 16 y más años sobre las dimensiones y determinantes de la salud que eran objeto de investigación. Este cuestionario debía cumplimentarse en todos los hogares seleccionados, entrevistando solamente a una persona elegida de forma aleatoria de entre todas las personas residentes en el hogar.

El método de recogida de información para este cuestionario fue la entrevista personal, complementada cuando fue necesario, y solo en casos excepcionales, con una entrevista telefónica.

El informante de este cuestionario debía ser la persona objeto de entrevista, y únicamente cuando la persona seleccionada no pudiera facilitar directamente la información por problemas de enfermedad, discapacidad o por estar internada en un centro sanitario y no fuera a regresar al hogar durante el tiempo que durase el trabajo de la sección, se permitió obtener la información del cuestionario de otra persona residente del hogar que estuviera suficientemente informada y capacitada para hacerlo.

A través de la entrevista se recogió información estructurada sobre diferentes enfermedades o problemas de salud, cuáles sufrieron en los últimos doce meses, si estos fueron diagnosticados por un médico y si tomaron medicación por estas enfermedades.

Los tipos de enfermedades y problemas de salud analizados para mayores de 16 años fueron los siguientes:

- Tensión alta
- Infarto de miocardio
- Otras enfermedades del corazón
- Varices en las piernas
- Artrosis, artritis o reumatismo
- Dolor de espalda crónico (cervical)
- Dolor de espalda crónico (lumbar)
- Alergia crónica
- Asma
- Bronquitis crónica
- Diabetes
- Úlcera de estómago o duodeno
- Problemas del periodo menopáusico
- Incontinencia urinaria
- Colesterol alto
- Cataratas
- Problemas crónicos de la piel
- Estreñimiento crónico
- Problemas de próstata
- Embolia
- Migraña o dolor de cabeza frecuente
- Hemorroides
- Tumores malignos
- Osteoporosis
- Anemia
- Problemas de tiroides
- Depresión, ansiedad u otros trastornos mentales
- Otras enfermedades crónicas

Respecto al consumo de medicamentos se investigó si la persona había consumido fármacos en las 2 semanas previas a la entrevista, se interrogó sobre cuáles eran y en qué casos fueron recetados.

Se consideró que un medicamento había sido recetado si el momento en el que se hizo la receta con carácter general estaba dentro del periodo en el que había sido consumido, es decir en las dos semanas anteriores a la entrevista. Sin embargo, dicho momento podría ser anterior a este periodo siempre y cuando el mal o dolencia por el que se consumía el medicamento se

prolongase en el tiempo más de esas dos semanas, o bien se tratase de una dolencia ya diagnosticada para la que el consumo de medicamentos había sido prescrito en el pasado.

Los medicamentos fueron:

- Medicinas para el catarro, gripe, garganta, bronquios.
- Medicinas para el dolor.
- Medicinas para bajar la fiebre.
- Reconstituyentes como vitaminas, minerales, tónicos.
- Laxantes.
- Antibióticos.
- Tranquilizantes, relajantes, pastillas para dormir.
- Medicamentos para la alergia.
- Medicamentos para la diabetes.
- Medicamentos para bajar el colesterol.
- Productos naturistas.
- Medicinas para el estómago y/o las alteraciones digestivas.
- Medicamentos para la diarrea.
- Medicinas para el reuma.
- Píldoras para no quedar embarazada (sólo para mujeres).
- Medicinas para el corazón.
- Medicinas para la tensión arterial.
- Hormonas para la menopausia (sólo para mujeres).
- Medicamentos para adelgazar.
- Antidepresivos, estimulantes.
- Productos homeopáticos.
- Otros medicamentos.

Anexo 4: Códigos CIAP para la selección de casos de NAC.

CÓDIGO CIAP-2	R81 NEUMONÍA (SISTEMA RESPIRATORIO; DIAGNÓSTICOS Y ENFERMEDADES)	R99 OTRAS ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO (SISTEMA RESPIRATORIO; DIAGNÓSTICOS Y ENFERMEDADES)	
Definición	Evidencia de consolidación pulmonar		
Incluye	Neumonía bacteriana/ viral, bronconeumonía, neumonía por gripe, Legionelosis y neumonitis	Neumonía aspirativa, bronquiectasias, septum nasal desviado, complicaciones pulmonares de otras enfermedades, enfermedad mediastino, pólipos nasal, otras enfermedades laríngeas, neumoconiosis, neumotórax, neumonitis alérgica/ química/ por polvo/ humo/ hongos	
Excluye	Tos (R05) Bronquitis/bronquiolitis aguda (R7) Otras enfermedades del aparato respiratorio (R99)		
Mapeo CIE10	<p>A481 - Enfermedad de los legionarios</p> <p>J100 - Gripe con Neumonía, con identificación del virus</p> <p>J110 - Gripe con neumonía, virus no identificado</p> <p>J120 - Neumonía por adenovirus</p> <p>J121 - Neumonía por VRS</p> <p>J122 - Neumonía por virus parainfluenza</p> <p>J128 - Neumonía por otros virus</p> <p>J129 - Neumonía viral, no especificada</p> <p>J13 - Neumonía por <i>S. pneumoniae</i></p> <p>J14 - Neumonía por <i>H. influenzae</i></p> <p>J150 - Neumonía por <i>K. pneumoniae</i></p> <p>J151 - Neumonía por <i>Pseudomonas</i></p> <p>J152 - Neumonía por estafilococos</p> <p>J153 - Neumonía por <i>Strep. grupo b</i></p> <p>J154 - Neumonía por otros estreptococos</p> <p>J155 - Neumonía por <i>E. coli</i></p> <p>J156 - Neumonía por otras bacterias aeróbicas gramnegativas</p> <p>J157 - Neumonía por <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> <p>J158 - Otras neumonías bacterianas</p> <p>J159 - Neumonía bacteriana, no especificada</p> <p>J160 - Neumonía por clamidias</p> <p>J168 - Neumonía por otros</p> <p>J170 - Neumonía en enfermedades bacterianas clasificadas en otra parte</p> <p>J171 - Neumonía en enfermedades virales clasificadas en otra parte</p> <p>J172 - Neumonía en micosis</p> <p>J173 - Neumonía parasitarias</p> <p>J178 - Neumonía en otras enfermedades clasificadas en otra parte</p> <p>J180 - Bronconeumonía, no especific.</p> <p>J181 - Neumonía lobar, no especific.</p> <p>J182 - Neumonía hipostática, no especific.</p> <p>J188 - Otras neumonías, de microorganismo no especificado</p> <p>J189 - Neumonía, no especific.</p>	<p>J330 -J341 - pólipos o quistes de la cavidad nasal</p> <p>J342 - Desviación del tabique nasal</p> <p>J343 - Hipertrofia de los cornetes nasales</p> <p>J380-J392 - Enfermedades de las cuerdas vocales, de la laringe de faringe</p> <p>J393-J399 - Enfermedades de vías respiratorias superiores</p> <p>J47 - Bronquiectasia</p> <p>J60 - Neumoconiosis de los mineros del carbón</p> <p>J630 - Aluminosis (del pulmón)</p> <p>J677-J679 - Neumonitis</p> <p>J680 - Bronquitis y neumonitis debidas a inhalación gases, humos, vapores y sustancias químicas</p> <p>J681 - Edema pulmonar agudo debido a inhalación gases, humos, vapores y sustancias químicas</p> <p>J682 - Infamación respiratoria superior debido a inhalación gases, humos, vapores y sustancias químicas no</p> <p>J684 - Afecciones respiratorias crónicas debidas a inhalación de gases, humos, vapores y sustancias químicas</p> <p>J688 - Otras afecciones respiratorias debidas a inhalación gases, humos, vapores y sustancias químicas</p> <p>J689 - Afección respiratoria no especificada, por inhalación de gases, humos, vapores y sustancias químicas</p> <p>J690 - Neumonitis por aspiración de alimento o vomito</p> <p>J691 - Neumonitis por aspiración de aceites y esencias</p> <p>J698 - Neumonitis por aspiración de otros sólidos y líquidos</p> <p>J700- J701 - Manifestaciones pulmonares agudas/crónicas debidas a radiación</p> <p>J702-J704 - Trastornos pulmonares intersticiales</p> <p>J708 - Afecciones respiratorias debidas a otros agentes externos</p>	<p>J80 - Síndrome de dificultad respiratoria del adulto</p> <p>J81 - Edema pulmonar</p> <p>J82 - Eosinofilia pulmonar, no clasificada en otra parte</p> <p>J840 - Afecciones alveolares y alveoloparietales</p> <p>J841 - Otras enf. pulmón intersticiales</p> <p>J920 - Paquipleuritis con asbestosis</p> <p>J929 - Paquipleuritis sin asbestosis</p> <p>J930 - Neumotórax espontáneo a presión</p> <p>J960 - Insuficiencia respiratoria aguda</p> <p>J961 - Insuficiencia respiratoria crónica</p> <p>J969 - Insuficiencia respiratoria, no especificada</p> <p>J980 - Enfermedades de la traquea y de los bronquios, no clasificadas en otra parte</p> <p>J981 - Colapso pulmonar</p> <p>J982 - Enfisema intersticial</p> <p>J983 - Enfisema compensatorio</p> <p>J984 - Otros trastornos del pulmón</p> <p>J985 - Enfermedades del mediastino, no clasificadas en otra parte</p> <p>J986 - Trastornos del diafragma</p> <p>J988 - Otros trastornos respiratorios especificados</p> <p>J989 - Trastorno respiratorio, no especificado</p> <p>J990 - Enfermedad pulmonar reumatoide</p> <p>J991 - Trastornos respiratorios por otros trast difusos del tejido conjuntivo</p> <p>J998 - Trastornos respiratorios en otras enfermedades clasificadas en otra parte</p> <p>Z902 - Ausencia adquirida (de parte) del pulmón</p>

Anexo 5: Definición de casos /dudosos/ no casos

CASO

El episodio asocia una radiografía de tórax compatible con neumonía.

En la historia no se hace referencia a la prueba de imagen pero si a la localización precisa de la neumonía (por ejemplo: neumonía de lóbulo medio derecho).

Diagnóstico realizado por otro profesional ya sea en urgencias, en el hospital o en otro centro sanitario.

Diagnóstico de neumonía atípica si existe una clínica compatible, una radiografía concordante y/o una serología.

El hecho de no presentar prescripción de antibióticos junto al diagnóstico no excluye la posibilidad de ser caso probable. Se asume que se pueden prescribir sin registrarlo en la historia informatizada.

Hay pacientes que por su situación clínica (deterioro cognitivo y físico) y por las características de la placa (bronconeumonía bilateral, í) podrían ser posibles casos de neumonía aspirativa. Sin embargo salvo que esté registrado en el diagnóstico realizado por el médico, no lo consideramos como tal ya que estas valoraciones tienen un amplio margen de error.

CASO DUDOSO

Dudas en la imagen radiológica.

Clínica compatible con neumonía pero no se solicita radiografía o no se registran los resultados de la placa.

El paciente o familia refieren el diagnóstico de neumonía pero no existen referencias en la historia que confirmen esto a partir de informes o de pruebas de imagen.

Cuando un paciente es diagnosticado de neumonía y asocia una prescripción de antibióticos, si no presenta placas o datos sobre localización exacta de la consolidación, cultivos o informes.

NO CASO

El diagnóstico de sospecha era de neumonía y así quedó registrado, pero el diagnóstico final fue diferente.

Error al registrar o seleccionar el diagnóstico

Error de registro del diagnóstico por el médico: La información que se obtiene por el texto libre no coincide con el diagnóstico seleccionado en OMI-AP.

Neumonías previas al inicio de seguimiento del paciente.

Neumonía en un familiar o conocido.

Criterios de exclusión: neumonía nosocomial, por agentes químicos, aspirativas, cáncer, SIDA, fallecen el mismo día

Anexo 6: Definición de las variables referentes a diagnósticos-

A_ARTRITIS REUMATOIDE

CIAPS:

- L88 ARTRITIS REUMATOIDE/PATOLOGIAS RELACIONADAS
- L88.2 ARTROSIS/ARTRITIS INFLAMATORIA (ARTRITIS REUMATOIDE)
- L88.1 ARTRITIS REUMATOIDE
- L88.0 ARTRITIS REUMATOIDE/PATOLOGIAS RELACIONADAS

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes

A_CIAP DE ARTROSIS/ARTRITIS VARIAS

CIAPS:

- L70.16 ARTRITIS INFECCIOSA
- L84.0 OSTEOARTRITIS DE COLUMNA
- L84.10 LUMBOARTROSIS
- L84.9 CERVICOARTROSIS
- L84.8 OSTEOARTROSIS COLUMNA
- L84.7 OSTEOARTRIT./ARTROS. NC DE COLUMN. VERTEBRAL
- L84.6 ESPONDILOSIS TORACICA SIN MIELOPATIA
- L84.5 ESPONDILOSIS CERVICAL
- L84.4 ESPONDILOSIS
- L84.12 ESPONDILOARTROSI
- L84 OSTEOARTRITIS DE COLUMNA
- L84.11 EPONDILOSI CERVICAL SENSE MIELOPATIA
- L84.1 ARTROSIS/ARTRITIS DEFORMANTE COLUMNA
- L84.2 ARTROSIS/ARTRITIS DEGENERATIVA COLUMNA
- L84.3 EPONDILOSIS CERVICAL CON MIELOPATIA
- L89.1 OSTEOARTROSIS CADERA
- L89.2 COXARTROSI
- L89 OSTEOARTRITIS DE CADERA
- L89.0 OSTEOARTRITIS DE CADERA
- L90.1 OSTEOARTROSIS RODILLA
- L90.0 OSTEOARTRITIS DE RODILLA
- L90 OSTEOARTRITIS DE RODILLA
- L90.2 GONARTROSIS
- L91.4 OSTEOARTROSIS
- L91.18 MONOARTRITIS NC
- L91.17 INFLAMACIÓ, ARTICULACIÓ NC
- L91.16 ARTROSI ESPATLLA
- L91.15 ARTRITIS POST-TRAUMÀTICA
- L91.14 ARTRITIS INESPECÍFICA
- L91.13 RIZARTROSIS
- L91.12 NODULOS DE HEBERDEN
- L91.11 NODULOS DE BOUCHARD
- L91.10 ARTROSIS TRAPECIOMETACARPIANA
- L91.9 OSTEOARTROSIS TOBILLO
- L91.8 OSTEOARTROSIS MUÑECA
- L91.7 OSTEOARTROSIS MANO
- L91.6 OSTEOARTROSIS CODO
- L91.5 OSTEOARTROSIS ARTICULAR
- L91.3 OSTEOARTRIT./ARTROS. NC
- L91.2 ARTROSIS/ARTRITIS DEGENERATIVA
- L91 OSTEOARTRITIS OTRAS
- L91.0 OSTEOARTRITIS OTRAS
- L91.1 ARTROSIS/ARTRITIS DEFORMANTE

L99.68 ARTROSIS COXOFEMORAL
 L99.25 CRISTALES, ARTRITIS POR (EXCEPTO GOTA)
 L99.80 ARTROSI/ARTRITIS SÈPTICA
 L99.10 ARTROSIS CADERA
 L99.11 ARTROSIS RODILLA
 L99.12 ARTROSIS/ARTRITIS AGUDA NC
 L99.24 COXARTROSIS
 L99.17 ARTROSIS/ARTRITIS, NC
 L99.16 ARTROSIS/ARTRITIS TRAUMATICA
 L99.15 ARTROSIS/ARTRITIS POR CRISTAL. (EX. GOTA)
 L99.14 ARTROSIS/ARTRITIS PIOGENA
 L99.13 ARTROSIS/ARTRITIS ALERGICA
 S91.1 ARTROPATIA (ASOCIADA A) PSORIASIS
 S91 PSORIASIS ARTROPATIA
 S91.2 PSORIASIS CON ARTROPATIA
 S91.3 PSORIASIS SIN ARTROPATIA
 S91.0 PSORIASIS ARTROPATIA

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes

A_ARTROSIS/ARTRITIS/DOLOR

CIAPS:

L02.2 DOLOR ESPALDA (NO LUMBAR) NC
 L02.1 COCCIGODINIA (DOLOR COCCIX)
 L02.0 SINTOMA QUEJA ESPALDA
 L02 SINTOMA QUEJA ESPALDA
 L02.8 RAQUIÀLGIA NO LUMBAR
 L02.4 SINTOMA, QUEJA, SIGNO ESPALDA NC
 L02.5 DORSALGIA
 L02.7 DOLOR DORSAL ESQUELÈTIC
 L02.3 DOLOR ESPALDA MUSCULO ESQUELETI. (DIF. LUMBAR) NC
 L03.2 DOLOR LUMBAR NC
 L03.1 DOLOR ESPALDA LUMBAR (SIN IRRADIACION)
 L03.0 DOLOR ESPALDA BAJA
 L03 DOLOR ESPALDA BAJA
 L03.3 LUMBAGO
 L03.9 DOLOR LUMBAR NO IRRADIAT
 L03.8 MOLÈSTIES COLUMNA LUMBAR
 L03.7 LUMBÀLGIA BAIXA
 L03.6 LUMBÀLGIA ALTA
 L03.5 SINTOMA, QUEJA, SIGNO ESPALDA BAJA (SIN IRRADIACION) NC
 L03.4 LUMBALGIA (SIN IRRADIACION)
 L13.4 COXALGIA
 L13.3 SINTOMA, QUEJA, SIGNO CADERA NC
 L13.2 DOLOR CADERA NC
 L13.1 DOLOR CADERA MUSCULO ESQUELETI. NC
 L13.0 SINTOMA QUEJA SIGNO CADERA
 L13 SINTOMA QUEJA SIGNO CADERA
 L13.9 COXÀLGIA MECÀNICA NC
 L15 SINTOMA QUEJA SIGNO RODILLA
 L15.0 SINTOMA QUEJA SIGNO RODILLA
 L15.1 DOLOR RODILLA MUSCULO ESQUELETI. NC
 L15.2 DOLOR RODILLA NC
 L15.3 SINTOMA, QUEJA, SIGNO RODILLA NC
 L15.4 GONALGIA
 L70.16 ARTRITIS INFECCIOSA
 L84.0 OSTEOARTRITIS DE COLUMNA
 L84.1 ARTROSIS/ARTRITIS DEFORMANTE COLUMNA
 L84.2 ARTROSIS/ARTRITIS DEGENERATIVA COLUMNA
 L84.3 EPONDILOSIS CERVICAL CON MIELOPATIA

L84.4 ESPONDILOSIS
 L84.5 ESPONDILOSIS CERVICAL
 L84.6 ESPONDILOSIS TORACICA SIN MIELOPATIA
 L84.7 OSTEOARTRIT./ARTROS. NC DE COLUMN. VERTEBRAL
 L84.8 OSTEOARTROSIS COLUMNA
 L84.9 CERVICOARTROSIS
 L84.10 LUMBOARTROSIS
 L84.11 EPONDILOSI CERVICAL SENSE MIELOPATIA
 L84.12 ESPONDILOARTROSI
 L84 OSTEOARTRITIS DE COLUMNA
 L86.15 SINDROME DISCAL SACROILIACO
 L86.16 SINDROME DISCAL TORACICO
 L86.18 CIATÀLGIA
 L86.19 LUMBOCIATÀLGIA
 L86 LUMBALGIA / CIATICA / LESION DISCO LUMBAR
 L86.0 LUMBALGIA / CIATICA / LESION DISCO LUMBAR
 L86.1 ALTERACION DISCO INTERVERTEBRAL DORSAL/LUMBAR (ADQ.)
 L86.2 CIATICA
 L86.3 DEGENERACION DISCAL DORSAL/LUMBAR
 L86.4 DEGENERACION DISCAL INTERVERTEBRAL (EXC. CERVICAL)
 L86.6 DOLOR ESPALDA CON SINT. DE IRRADI. NC
 L86.8 LUMBALGIA (CON IRRAD./SINT. IRRITAT.)
 L86.9 LUMBOCIATICA
 L86.14 SINDROME DISCAL LUMBAR
 L89.0 OSTEOARTRITIS DE CADERA
 L89.1 OSTEOARTROSIS CADERA
 L89 OSTEOARTRITIS DE CADERA
 L89.2 COXARTROSI
 L90.1 OSTEOARTROSIS RODILLA
 L90.2 GONARTROSIS
 L90.0 OSTEOARTRITIS DE RODILLA
 L90 OSTEOARTRITIS DE RODILLA
 L91.3 OSTEOARTRIT./ARTROS. NC
 L91 OSTEOARTRITIS OTRAS
 L91.5 OSTEOARTROSIS ARTICULAR
 L91.6 OSTEOARTROSIS CODO
 L91.7 OSTEOARTROSIS MANO
 L91.8 OSTEOARTROSIS MUÑECA
 L91.9 OSTEOARTROSIS TOBILLO
 L91.10 ARTROSIS TRAPECIOMETACARPIANA
 L91.11 NODULOS DE BOUCHARD
 L91.12 NODULOS DE HEBERDEN
 L91.13 RIZARTROSIS
 L91.14 ARTRITIS INESPECÍFICA
 L91.15 ARTRITIS POST-TRAUMÀTICA
 L91.16 ARTROSI ESPATLLA
 L91.17 INFLAMACIÓ, ARTICULACIÓ NC
 L91.18 MONOARTRITIS NC
 L91.4 OSTEOARTROSIS
 L91.0 OSTEOARTRITIS OTRAS
 L91.1 ARTROSIS/ARTRITIS DEFORMANTE
 L91.2 ARTROSIS/ARTRITIS DEGENERATIVA
 L97.4 LESION RODILLA (INTERNA) CRONICA NC
 L97.3 LESION MENISCO (RODILLA) CRONICA NC
 L97.0 LESION CRONICA RODILLA INTERNA
 L99.17 ARTROSIS/ARTRITIS, NC
 L99.24 COXARTROSIS
 L99.25 CRISTALES, ARTRITIS POR (EXCEPTO GOTA)
 L99.68 ARTROSIS COXOFEMORAL
 L99.80 ARTROSI/ARTRITIS SÈPTICA

L99.13 ARTROSIS/ARTRITIS ALERGICA
 L99.12 ARTROSIS/ARTRITIS AGUDA NC
 L99.11 ARTROSIS RODILLA
 L99.16 ARTROSIS/ARTRITIS TRAUMATICA
 L99.10 ARTROSIS CADERA
 L99.14 ARTROSIS/ARTRITIS PIOGENA
 L99.15 ARTROSIS/ARTRITIS POR CRISTAL. (EX. GOTA)
 S91.1 ARTROPATIA (ASOCIADA A) PSORIASIS
 S91 PSORIASIS ARTROPATIA
 S91.0 PSORIASIS ARTROPATIA
 S91.3 PSORIASIS SIN ARTROPATIA
 S91.2 PSORIASIS CON ARTROPATIA

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

A_OTRAS ENF REUMATICAS

CIAPS:
 L88.3 BECHTEREW, ENF. DE
 L88.4 ENFERMEDAD BECHTEREW, DE NC
 L88.8 ENFERMEDAD DE STILL
 L88.6 SACROILEITIS
 L88.7 ARTRITIS CRONICA JUVENIL
 L88.5 ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ Condicionantes.

B_ASMA

CIAPS:
 R96 ASMA / BRONQUITIS ASMATICA
 R96.0 ASMA / BRONQUITIS ASMATICA
 R96.1 ASMA
 R96.2 BRONQUITIS ALERGICA NC
 R96.3 BRONQUITIS ASMATICA NC
 R96.4 FIEBRE DEL HENO (RINIT. ALERG.) CON ASMA
 R96.12 ASMA PAROXÍSTIC
 R96.6 RINITIS ALERGICA CON ASMA
 R96.7 ASMA EXTRINSECA
 R96.8 ASMA INTRINSECA
 R96.9 ASMA POR EJERCICIO
 R96.10 CRISIS ASMATICA
 R96.11 ASMA D'ESFORÇ
 R96.5 HENO, FIEBRE DEL (CON ASMA)

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

B_EPOC

CIAPS:
 R79.3 BRONQUITIS CRONICA OBSTRUCTIVA
 R79.1 BRONQUITIS CRONICA
 R79.0 BRONQUITIS CRONICA
 R79 BRONQUITIS CRONICA
 R91.0 BRONQUITIS CRONICA/BRONQUIECTASIAS
 R91 BRONQUITIS CRONICA/BRONQUIECTASIAS
 R91.3 BRONQUITIS CRONICA NC
 R95.7 MPOC X EMFISEMA
 R95.6 MPOC X BRONQ. CRÒNICA
 R95.5 EPOC
 R95.4 ENFISEMA
 R95.3 ENFERMEDAD VIAS AER., OBSTR. CRO. NC
 R95.2 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTR. CRO. (EPOC)

R95.1 ENFERMEDAD EPOC NC
 R95 EPOC / ENFISEMA
 R95.0 EPOC / ENFISEMA

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

C_ANGINA DE PECHO

CIAPS:

K74 ANGINA DE PECHO
 K74.0 ANGINA DE PECHO
 K74.1 ANGINA DE PECHO
 K74.2 ANGINOSO, DOLOR
 K74.4 INESTABLE, ANGINA
 K74.5 CARDIOPATIA ISQUEMICA (ANGINA)
 K74.3 ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA SUBAGUDA NC
 K74.6 ANGOR ESTABLE
 K74.7 ANGOR INESTABLE
 K76.4 ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA (CRONICA) NC
 K76.7 ISQUEMIA MIOCARDICA (CRONICA)

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

C_CARDIOPATIA ISQUEMICA

CIAPS:

K01.5 DOLOR PRECORDIAL NC
 K01 DOLOR ATRIBUIDO AL CORAZON
 K01.6 PRECORDIALGIA NC
 K01.0 DOLOR ATRIBUIDO AL CORAZON
 K01.1 CORAZON DOLOR EN EL
 K01.2 DOLOR CARDIACO NC
 K01.3 DOLOR CORAZON NC
 K01.4 DOLOR TORAX CARDIACO NC
 K74.4 INESTABLE, ANGINA
 K74.5 CARDIOPATIA ISQUEMICA (ANGINA)
 K74.6 ANGOR ESTABLE
 K74.7 ANGOR INESTABLE
 K74 ANGINA DE PECHO
 K74.0 ANGINA DE PECHO
 K74.3 ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA SUBAGUDA NC
 K74.2 ANGINOSO, DOLOR
 K74.1 ANGINA DE PECHO
 K75.17 SUBAGUDA, ENF. ISQ. CARD.
 K75.18 TAPONAMIENTO CARDIACO (POR ROTURA) (POSTINFARTO)
 K75.19 TROMBOSIS CORONARIA (ARTERIAS)
 K75.20 EMBOLISMO (ARTERIAL) CORONARIO (INFARTO)
 K75.21 CARDIOPATIA ISQUEMICA (INFARTO)
 K75.16 SINDROME POSTINFARTO DE MIOCARDIO
 K75.14 RUPTURA MIOCARDIO
 K75.13 RUPTURA CORON. (INFAR.)
 K75.12 RUPTURA CORAZON
 K75.11 ROTURA CARDIACA
 K75.10 POSTINFARTO DE MIOC., SIND.
 K75.9 OCLUSION (ARTERIAL) CORONARIA (INFARTO)
 K75.8 MIOCARDIO, INFARTO DE (AGUDO)
 K75.7 INTERMEDIO, SIND. CORO.
 K75.6 INMINENTE, INFARTO
 K75.5 INFARTO INMINENTE
 K75.4 INFARTO DE MIOCARDIO, AGUDO
 K75.3 INFARTO CARDIACO
 K75.2 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

K75.1 AMENAZA INFARTO
 K75.0 INFARTO DE MIOCARDIO
 K75 INFARTO DE MIOCARDIO
 K75.15 SINDROME INTERMEDIO (CORONARIO)
 K76 ENFERMEDAD CRONICA ARTERIAS CORONARIAS
 K76.0 ENFERMEDAD CRONICA ARTERIAS CORONARIAS
 K76.1 ANEURISMA CORONARIO NC
 K76.2 ATEROESCLEROSIS CORONARIA
 K76.3 ENFERMEDAD CARDIACA ARTERIOESCLEROTICA NC
 K76.9 MIOCARDIO, INFARTO DE (VIEJO, ANTIGUO)
 K76.5 INFARTO DE MIOCARDIO, ANTIGUO
 K76.6 INFARTO DE MIOCARDIO, CICATRIZADO
 K76.7 ISQUEMIA MIOCARDICA (CRONICA)
 K76.8 MIOCARDIO, INFARTO DE (CICATRIZADO)
 K76.4 ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA (CRONICA) NC
 Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes

C_ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

CIAPS:

K89 ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA
 K89.9 VERTEBROBASILAR, INSUF.
 K89.8 TRANSITORIO ATAQUE ISQUEMICO (AIT)
 K89.4 SINDROME BASILAR, ARTERIA
 K89.3 ISQUEMIA CEREB., TRANS. O INTER.
 K89.2 ICTUS TRANSITORIO
 K89.1 ATAQUE, DESMAYO ISQUEMICO TRANSITORIO
 K89.0 ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA
 K90.10 HEMORRA., SANGR. NC INTRACRANEAL
 K90.9 HEMORRA., SANGR. NC EPIDURAL
 K90.8 HEMORRA., SANGR. NC CEREBRAL/ICTUS
 K90.7 EPIDURAL, HEMORRAGIA
 K90.6 EMBOLISMO (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)
 K90.2 CEREBROVASCULAR ACCIDENTE
 K90.1 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NC
 K90.0 ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL AVC
 K90 ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL AVC
 K90.11 HEMORRA., SANGR. NC MENINGEA
 K90.26 CONVULSIONS SECUNDÀRIES A AVC
 K90.12 HEMORRA., SANGR. NC SUBARACNOIDEA
 K90.13 HEMORRA., SANGR. NC SUBDURAL
 K90.14 INFARTO CEREBRAL
 K90.15 OCLUSION (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)
 K90.16 PARALISIS POSTATAQUE CEREBRAL (POSTICTAL)
 K90.17 RUPTURA INTRACRANEAL (VASO)
 K90.18 RUPTURA VASO SANGUIN., CEREB.
 K90.19 SUBDURAL, HEMORRAGIA
 K90.20 TROMBOSIS CEREBRAL (ICTUS)
 K90.21 AVC HEMORRÀGIC
 K90.22 AVC ISQUÈMIC
 K90.23 AVC TROMBÒTIC
 K90.24 CEREBRAL, HEMORRÀGIA
 K90.25 CONVULSIONS PER ICTUS
 K92.2 ATEROESCLEROSIS CEREBRAL
 K92.4 CEREBROVASCULAR ENFERMEDAD
 Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

C_ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA

CIAPS:

K92 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA/OTRAS ATEROSCLEROSIS
 K92.27 TROMBOSI TRONCS SUPRA-AÒRTICS
 K92.5 CLAUDICACION INTERMITENTE
 K92.6 EMBOLISMO (ARTERIAL)
 K92.7 EMBOLISMO (ARTERIAL) PRECEREBRAL
 K92.8 ENFERMEDAD BUERGER, DE NC
 K92.9 ENFERMEDAD PERIFERICA VASCULAR NC
 K92.10 ENFERMEDAD RAYNAUD, DE NC
 K92.11 ESTENOSIS ARTERIAS PRECEREBRA.
 K92.12 OCLUSION (ARTERIAL)
 K92.13 OCLUSION (ARTERIAL) PRECEREBRAL
 K92.14 SINDROME RAYNAUD
 K92.15 TROMBOANGEITIS OBLITERANTE
 K92.16 TROMBOSIS ARTERIAL
 K92.17 TROMBOSIS PRECEREBRAL (ARTER.)
 K92.19 ENFERMEDAD DE TAKAYASU
 K92.21 TROMBOSIS (OCLUSION) ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA
 K92.22 ARTERIOPATIA PERIFÈRICA CRÒNICA
 K92.23 ARTERIOSCLEROSI EEII
 K92.24 ESTENOSI TRONCS SUPRA-AÒRTICS
 K92.25 ISQUÈMIA CRÒNICA EEII
 K92.26 OCLUSSIÓ (ARTERIAL) TRONCS SUPRA-AÒRTICS
 K92.0 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA/OTRAS ATEROSCLEROSIS
 Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

C_INFARTO DE MIOCARDIO

CIAPS:

K75.8 MIOCARDIO, INFARTO DE (AGUDO)
 K75.20 EMBOLISMO (ARTERIAL) CORONARIO (INFARTO)
 K75.19 TROMBOSIS CORONARIA (ARTERIAS)
 K75.18 TAPONAMIENTO CARDIACO (POR ROTURA) (POSTINFARTO)
 K75 INFARTO DE MIOCARDIO
 K75.0 INFARTO DE MIOCARDIO
 K75.1 AMENAZA INFARTO
 K75.2 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
 K75.3 INFARTO CARDIACO
 K75.4 INFARTO DE MIOCARDIO, AGUDO
 K75.5 INFARTO INMINENTE
 K75.6 INMINENTE, INFARTO
 K75.7 INTERMEDIO, SIND. CORO.
 K75.21 CARDIOPATIA ISQUEMICA (INFARTO)
 K75.9 OCLUSION (ARTERIAL) CORONARIA (INFARTO)
 K75.10 POSTINFARTO DE MIOC., SIND.
 K75.11 ROTURA CARDIACA
 K75.12 RUPTURA CORAZON
 K75.13 RUPTURA CORON. (INFAR.)
 K75.14 RUPTURA MIOCARDIO
 K75.15 SINDROME INTERMEDIO (CORONARIO)
 K75.16 SINDROME POSTINFARTO DE MIOCARDIO
 K75.17 SUBAGUDA, ENF. ISQ. CARD.
 K76.9 MIOCARDIO, INFARTO DE (VIEJO, ANTIGUO)
 K76.8 MIOCARDIO, INFARTO DE (CICATRIZADO)
 K76.6 INFARTO DE MIOCARDIO, CICATRIZADO
 K76.5 INFARTO DE MIOCARDIO, ANTIGUO
 Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

C_INSUFICIENCIA CARDIACA

CIAPS:

K77 INSUFICIENCIA CARDIACA
 K77.15 INSUF. CARDIACA BIVENTRICULAR
 K77.1 AGUDO Y SUBAGUDO EDEMA PULMONAR
 K77.2 CARDIACO ASMA (INSUFICIENCIA)
 K77.3 CONGESTIVA, INSUFICIENCIA CARDIACA
 K77.4 CORAZON FALLO DEL
 K77.5 DERECHO INSUFICIENCIA CARDIAC.
 K77.6 EDEMA PULMONAR (AGUDO)
 K77.7 FALLO CARDIACO DERECHO
 K77.8 FALLO CARDIACO IZQUIERDO
 K77.9 FALLO CORAZON
 K77.10 FALLO MIOCARDIO
 K77.11 FALLO VENTRICULO DERECHO
 K77.12 FALLO VENTRICULO IZQUIERDO
 K77.13 INSUFICIENCIA CARDIACA IZQ.
 K77.14 INSUFICIENCIA CARDIACA
 K77.0 INSUFICIENCIA CARDIACA

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

D_DIABETES Y CIAPS RELACIONADOS

CIAPS:

F83.4 RETINOPATIA DIABETICA NE
 F83.1 RETINOPATIA DIABETICA
 F83.5 RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA
 F92.4 CATARACTA DIABÉTICA
 T89.0 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89.1 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89.3 DIABETIS MELLITUS TIPUS I
 T89.2 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1 (EXC. EMBARAZO)
 T90.11 DIABETES MELLITUS TIPO II ADO
 T90.12 DIABETES MELLITUS TIPO II NC
 T90.13 DIABETES MELLITUS TIPO II, INSULINA
 T90.14 DIABETES TIPO MODY
 T90.15 NEFROPATIA DIABETICA
 T90.16 NEUROPATIA DIABETICA
 T90.17 DMNID
 T90.9 COMA HIPEROSMOLAR NO CETOSICO
 T90.8 COMA HIPERGLUCEMICO
 T90.7 CETOACIDOSIS DIABETICA
 T90.5 DIABETES
 T90.4 DIABETES MELLITUS TIPO I
 T90.3 DIABETES MELLITUS COMPLICADA (EXC. RETINOP)
 T90.2 DIABETES MELLITUS
 T90.1 COMA DIABETICO
 T90 DIABETES
 T90.0 DIABETES

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

D_DIABETES NOMBRE (DEFINICIÓN EXACTA)

CIAPS:

T89.2 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1 (EXC. EMBARAZO)
 T89.1 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89.0 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89.3 DIABETIS MELLITUS TIPUS I
 T90.11 DIABETES MELLITUS TIPO II ADO
 T90.12 DIABETES MELLITUS TIPO II NC

T90.13 DIABETES MELLITUS TIPO II, INSULINA
 T90.14 DIABETES TIPO MODY
 T90.17 DMNID
 T90.5 DIABETES
 T90.4 DIABETES MELLITUS TIPO I
 T90.3 DIABETES MELLITUS COMPLICADA (EXC. RETINOP)
 T90.2 DIABETES MELLITUS
 T90 DIABETES
 T90.0 DIABETES

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

DIABETES_TIPO_1

CIAPS:

T89.1 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89.0 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
 T89.3 DIABETIS MELLITUS TIPUS I
 T89.2 DIABETES MELLITUS DM TIPO 1 (EXC. EMBARAZO)
 T90.4 DIABETES MELLITUS TIPO I

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

DIABETES_TIPO_2

CIAPS:

T90.11 DIABETES MELLITUS TIPO II ADO
 T90.17 DMNID
 T90.13 DIABETES MELLITUS TIPO II, INSULINA
 T90.12 DIABETES MELLITUS TIPO II NC

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

D_DISLIPEMIA

CIAPS:

T93 ALTERACION METABOLISMO LIPIDICO
 T93.0 ALTERACION METABOLISMO LIPIDICO
 T93.1 ALTERACION METABOLISMO, NC LIPIDICO
 T93.2 ENFERMEDAD METABOLISMO LIPIDICO NC
 T93.3 HIPERLIPIDEMIA
 T93.4 LIPOIDOSIS
 T93.11 DISLIPÈMIA MIXTA
 T93.6 HIPERTRIGLICERIDEMIA
 T93.7 DISLIPEMIA
 T93.8 HIPERLIPEMIA MIXTA
 T93.9 HIPERCOLESTEROLEMIA (NC)
 T93.10 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
 T93.5 HIPERCOLESTEROLEMIA

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

D_HIPERCOLESTEROLEMIA

CIAPS:

T93.9 HIPERCOLESTEROLEMIA (NC)
 T93.5 HIPERCOLESTEROLEMIA

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

D_HTA

CIAPS:

F83.2 RETINOPATIA HIPERTENSIVA
 K86.1 ESENCIAL, HIPERTENSION BENIGNA

K86.0 HIPERTENSION ARTERIAL
 K86 HIPERTENSION ARTERIAL
 K86.11 HTA
 K86.3 HIPERTEN., HIPERTENSIVO ESENCIAL BENIGNA
 K86.9 SECUNDARIA, HIPERTENSION BGNA.
 K86.8 LABIL, HIPERTENSION
 K86.7 HTA (NO COMPL.)
 K86.6 HIPERTEN., HIPERTENSIVO SECUNDARIA, BENIGNA
 K86.5 HIPERTEN., HIPERTENSIVO NO COMPLICADA
 K86.4 HIPERTEN., HIPERTENSIVO LABIL
 K86.2 HIPERTEN., HIPERTENSIVO
 K86.10 "HTA ""DE BATA BLANCA""
 K87.14 MIOCARDIOPATIA HIPERTRÒFICA PER HTA
 K87.15 NEFROANGIOSCLEROSI HIPERTENSIVA
 K87.16 NEFROPATIA PER HTA
 K87.17 SOBRECÀRREGA VE PER HTA
 K87.13 HIPERTRÒFIA VE PER HTA
 K87.12 CARDIOPATIA HIPERTENSIVA
 K87.11 NEFROESCLEROSIS (SECUN. A HIPERTENSION)
 K87.10 MALIGNA, HIPERTENSION
 K87.9 HTA (COMPL.)
 K87.8 HIPERTEN., HIPERTENSIVO RENAL (POR ENFERM.)
 K87.7 HIPERTEN., HIPERTENSIVO NEFROPATIA
 K87.6 HIPERTEN., HIPERTENSIVO MALIGNA
 K87.5 HIPERTEN., HIPERTENSIVO ENFERMEDAD CARDIACA
 K87.4 HIPERTEN., HIPERTENSIVO CON HIPERT. DEL VENTR. IZQUIERDO
 K87.3 HIPERTEN., HIPERTENSIVO CARDIACA
 K87.1 ATEROESCLEROSIS RENAL (SECUNDARIA A HIPERT.)
 K87.0 HIPERTENSION ARTERIAL COMPLICADA
 K87 HIPERTENSION ARTERIAL COMPLICADA
 K87.2 HIPERTEN., HIPERTENSIVO AFECT. DE ORGA. DIANA (EXC.

RETINA)

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

E_DCO ENDOS ULCERA PEPTICA; OTRAS LESIONES ANATOMOPATOLÓGICAS DEL ESTÓMAGO
 CIAPS:

D85.1 DUODENAL, ULCERA
 D85.0 ULCERA DUODENAL
 D85 ULCERA DUODENAL
 D85.2 ULCERA, ULCERACION DOUDENO
 D85.3 ULCUS BULBAR
 D86.1 ESTOMAGO ULCERA DE
 D86.0 ULCERA ESTOMAGO
 D86 ULCERA ESTOMAGO
 D86.6 ULCERA, ULCERACION MARGINAL YEYUNO
 D86.7 ULCERA, ULCERACION PEPTICA
 D86.5 ULCERA, ULCERACION GASTROYEYUNAL
 D86.4 ULCERA, ULCERACION GASTRICA
 D86.2 ULCERA, ULCERACION ESTOMAGO
 D86.3 ULCERA, ULCERACION ESTOMAGO PERFORADA
 D87.5 ESTENOSIS PILORICA ADQUIRIDA (ADULTO)
 D87.9 GASTRITIS REGIONAL
 D87.8 GASTRITIS ATROFICA
 D87.3 DUODENITIS

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

E_DISPEPSIA (DOLOR O AFECT ESTÓMAGO) (la información de esta variable no se
 ha expuesto en la Tablas de Comorbilidad por no generar confusión. Esta

variable recogería a todos los individuos con molestias gástricas independientemente de que posean una patología más severa como un ulcus peptico)

CIAPS:

D02 DOLOR ESTOMAGO
 D02.0 DOLOR ESTOMAGO
 D02.1 CALAMBRE ESTOMAGO
 D02.2 DOLOR ESTOMAGO NC
 D02.3 DOLOR GASTRICO NC
 D02.10 MALESTAR D'ESTÓMAC
 D02.5 ESTOMAGO DOLOR DE
 D02.6 ESTOMAGO MALESTAR DE
 D02.7 DOLOR EPIGASTRICO NC
 D02.8 EPIGASTRALGIA
 D02.4 ESPASMO ESTOMAGO (DOLOR)
 D03 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D03.5 CREMOR D'ESTÓMAC
 D03.4 ACIDESA D'ESTÓMAC
 D03.0 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D06.30 DOLOR MESOGASTRI
 D87 ALTERACION FUNCION DEL ESTOMAGO
 D87.0 ALTERACION FUNCION DEL ESTOMAGO
 D87.1 ALTERACION ESTOMAGO, FUNCION DEL
 D87.2 DISPEPSIA
 D87.6 GASTRITIS
 D87.10 INDIGESTION (GASTR. AG.)
 D87.7 GASTRITIS AGUDA
 D87.12 MAL D'ESTÓMAC NC
 D87.11 INFLAMACION, ESTOMAGO NC
 D87.4 ENFERMEDAD ESTOMAGO (DISP./FUNC.) NC

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

E_LESION ANATOMOPATOLOGICA POR REFLUJO Y OTRAS ESOFAGICAS

CIAPS:

D84.3 DIVERTICULITIS, DIVERTICULOSIS, DIVERTICULO ESOFAGO
 D84.7 ESTENOSIS ESOFAGO
 D84.8 MALLORY-WEISS, SIND. DE
 D84.11 ULCERA, ULCERACION ESOFAGO
 D84.2 CARDIOESPASMO (CARDIAS)
 D84.10 SINDROME MALLORY-WEISS
 D84.1 ACALASIA, ESOFAGO

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

E_REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y OTRAS ESOFAGICAS (la información de esta variable si se ha expuesto en la Tablas de Comorbilidad. Esta variable recogería a todos los individuos con reflujo independientemente de que posean una patología más severa en el esófago)

CIAPS:

D02.9 ESPASMO ESOFAGICO
 D03.4 ACIDESA D'ESTÓMAC
 D03.3 PIROSIS
 D03.2 ESTOMAGO ACIDEZ DE (PIROSIS)
 D03.1 ESOFAGO, QUEMAZON (PIROSIS)
 D03.0 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D03.5 CREMOR D'ESTÓMAC
 D03 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D84.4 ENFERMEDAD ESOFAGO NC
 D84.0 ENFERMEDAD ESOFAGO

D84 ENFERMEDAD ESOFAGO
 D84.9 REFLUJO ESOFAGICO
 D84.13 REFLUJO GASTROESOFAGICO
 D84.6 ESOFAGO, ENFERMED. DEL
 D84.5 ESOFAGITIS

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

E0_ESTOMAG NIVELES

NIVEL 1: dolor epig/gastroduod sin ap

CIAPS:

D02 DOLOR ESTOMAGO
 D02.0 DOLOR ESTOMAGO
 D02.1 CALAMBRE ESTOMAGO
 D02.2 DOLOR ESTOMAGO NC
 D02.3 DOLOR GASTRICO NC
 D02.10 MALESTAR D'ESTÓMAC
 D02.5 ESTOMAGO DOLOR DE
 D02.6 ESTOMAGO MALESTAR DE
 D02.7 DOLOR EPIGASTRICO NC
 D02.8 EPIGASTRALGIA
 D02.9 ESPASMO ESOFAGICO
 D02.4 ESPASMO ESTOMAGO (DOLOR)
 D03 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D03.0 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D03.5 CREMOR D'ESTÓMAC
 D03.4 ACIDESA D'ESTÓMAC
 D06.30 DOLOR MESOGASTRI
 D87.0 ALTERACION FUNCION DEL ESTOMAGO
 D87.1 ALTERACION ESTOMAGO, FUNCION DEL
 D87.2 DISPEPSIA
 D87.12 MAL D'ESTÓMAC NC
 D87.6 GASTRITIS
 D87.7 GASTRITIS AGUDA
 D87.11 INFLAMACION, ESTOMAGO NC
 D87.10 INDIGESTION (GASTR. AG.)
 D87 ALTERACION FUNCION DEL ESTOMAGO
 D87.4 ENFERMEDAD ESTOMAGO (DISP./FUNC.) NC

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

NIVEL 2: lesion estom ap

CIAPS:

D85.3 ULCUS BULBAR
 D85.2 ULCERA, ULCERACION DOUDENO
 D85.1 DUODENAL, ULCERA
 D85.0 ULCERA DUODENAL
 D85 ULCERA DUODENAL
 D86.6 ULCERA, ULCERACION MARGINAL YEYUNO
 D86.7 ULCERA, ULCERACION PEPTICA
 D86.5 ULCERA, ULCERACION GASTROYEYUNAL
 D86.4 ULCERA, ULCERACION GASTRICA
 D86 ULCERA ESTOMAGO
 D86.0 ULCERA ESTOMAGO
 D86.1 ESTOMAGO ULCERA DE
 D86.2 ULCERA, ULCERACION ESTOMAGO
 D86.3 ULCERA, ULCERACION ESTOMAGO PERFORADA
 D87.3 DUODENITIS
 D87.5 ESTENOSIS PILORICA ADQUIRIDA (ADULTO)
 D87.8 GASTRITIS ATROFICA
 D87.9 GASTRITIS REGIONAL

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

E1_ESOFAG CON NIVELES

NIVEL 1: síntomas esofágicos.

CIAPS:

D02.9 ESPASMO ESOFAGICO
 D03.0 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D03 ACIDEZ DE ESTOMAGO
 D03.5 CREMOR D'ESTÓMAC
 D03.4 ACIDESA D'ESTÓMAC
 D03.3 PIROSIS
 D03.1 ESOFAGO, QUEMAZON (PIROSIS)
 D03.2 ESTOMAGO ACIDEZ DE (PIROSIS)
 D84.4 ENFERMEDAD ESOFAGO NC
 D84.0 ENFERMEDAD ESOFAGO
 D84 ENFERMEDAD ESOFAGO
 D84.13 REFLUJO GASTROESOFAGICO
 D84.9 REFLUJO ESOFAGICO
 D84.6 ESOFAGO, ENFERMED. DEL
 D84.5 ESOFAGITIS

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes

NIVEL 2: lesión esofágica

DEFINICIÓN:

CIAPS:

D84.1 ACALASIA, ESOFAGO
 D84.2 CARDIOESPASMO (CARDIAS)
 D84.3 DIVERTICULITIS, DIVERTICULOSIS, DIVERTICULO ESOFAGO
 D84.11 ULCERA, ULCERACION ESOFAGO
 D84.8 MALLORY-WEISS, SIND. DE
 D84.10 SINDROME MALLORY-WEISS
 D84.7 ESTENOSIS ESOFAGO

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.

I_ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

CIAPS:

D94 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
 D94.0 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
 D94.1 COLITIS ULCEROSA
 D94.5 PROTOCOLITIS IDIOPATICA
 D94.3 ENTERITIS REGIONAL (CRON./ULC.)
 D94.4 ENTERITIS ULCERATIVA
 D94.2 ENFERMEDAD CHRON, DE NC

Búsqueda de CIAP's en: Diagnósticos/ AntPersonales/ Condicionantes.





Anexo 7: Cuaderno de recogida de datos. Variables

Fecha índice		
Caso/Control		
1 Edad a Fecha índice 1		
2 Sexo		
3 Fecha baja		
4 Fecha muerte		
5 Fecha primer registro		
6 Fecha 1ª Prescripción		
Variables de comorbilidad	Variable(si/no)	fecha
A_ARTRITIS REUMATOIDE	X	
A _ ARTROSIS/ARTRITIS VARIAS	X	
A _ ARTROSIS/ARTRITIS/DOLOR	X	
A_OTRAS ENF REUMATICAS	X	
B_ASMA	X	X
B_EPOC	X	X
C_ANGINA DE PECHO	X	
C_CARDIOPATIA ISQUEMICA	X	
C_ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	X	
C_ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA	X	
C_INFARTO DE MIOCARDIO	X	
C_INSUFICIENCIA CARDIACA	X	
D_DIABETES	X	
D_DIABETES NOMBRE	X	
DIABETES_TIPO_1	X	
DIABETES_TIPO_2	X	
D_DISLIPEMIA	X	
D_HIPERCOLESTEROLEMIA	X	
D_HTA	X	
E_DCO ENDOS ULCERA PEPTICA	X	X
E_DOLOR O AFECT ESTÓMAGO SIN ÚLCERA	X	X
E _ LESIÓN POR REFLUJO Y OTRAS ESOFAGICAS	X	X
E_REFLUJO Y OTRAS ESOFAGICAS	X	X
E_REFLUJO SOLO	X	
E0_ESTOMAGO CON NIVELES	X	X
E1_ESOFOGO CON NIVELES	X	X
I_ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	X	
Z_MUERTE		X

Anexo 8. Fármacos evaluados y variables generadas.

Consumo de fármacos	CIAP	Descripcion CIAP	Principio Activo	CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion	Total acumulado	CNF	Contaje
IBPF	CIAP	Descripcion CIAP	Principio Activo	CIAP medico						
1IBP grupo	CIAP		Principio Activo	CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion	Total acumulado		
11omeprazol	CIAP			CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			
12lansoprazol	CIAP			CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			
13pantoprazol	CIAP			CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			
2antiH2	CIAP		Principio Activo	CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion	Total acumulado		
21Ranit	CIAP			CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			
3antiácidos	CIAP		Principio Activo	CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			
4insulinas					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
41Antidiabéticos orales			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
5AINES no AAS			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
51AAS low dose					dosis diaria	Intervalo	Duracion		CNF	
52AAS dosis alta					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
53AAS todas					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
54paracetamol					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
55metamizol					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
56 corticoesteroides sistemicos			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
57CE inhalados			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
6b2-inhalados			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
7Antibióticos total antes del episodio	CIAP medico		Principio Activo	CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			Contaje
71Antibióticos 1mes post episodio	CIAP medico		Principio Activo	CIAP medico	dosis diaria	Intervalo	Duracion			Contaje
8Antihipertensivos.			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
81IECAS					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
83ARA2					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
9Estatinas					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
91otros hipolipemiantes			Principio Activo		dosis diaria	Intervalo	Duracion			
92anticoagulantes					dosis diaria	Intervalo	Duracion			
ISRS					dosis diaria	Intervalo	Duracion			

Anexo 9. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica

	Hospital General Universitario Gregorio Marañón	OFICINA TÉCNICA - COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN 27 ENE. 2010 LIDA N.º 102				
DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA						
D. Fernando Díaz Otero, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA - ÁREA 1						
CERTIFICA						
Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:						
TÍTULO: "Neumonía y consumo de fármacos supresores de la acidez gástrica"						
PROMOTOR: Investigador						
considera que :						
<ul style="list-style-type: none">- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).						
Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora principal:						
Dra. Ana Chacón García / Hospital General Universitario Gregorio Marañón						
Lo que firmo en Madrid, a 27 de enero de 2010						
 Fdo: Dr. Fernando Díaz Otero						
						
<table border="1"><tr><td>N.E.:</td><td>C.I.: 223/09</td><td>C.P.:</td></tr></table>				N.E.:	C.I.: 223/09	C.P.:
N.E.:	C.I.: 223/09	C.P.:				
<small>C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid ceic.hguqm@salud.madrid.org Tel. 91-586 70 07 – Fax. 91-400 81 56</small>						

Bibliografía

16 BIBLIOGRAFÍA

1. Lado Lado F. Neumonía adquirida en la comunidad. *An Med Interna*. 2002;19:609-11.
2. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000 Apr;15(4):757-63.
3. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001 Dec;56 Suppl 4:IV1-64.
4. Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2140-5.
5. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1530-4.
6. Ubeda Sansano MI MGJyGdVR. Protocolo de Neumonía adquirida en la Comunidad. 2007 [cited. Available from: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm].
7. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment. *Chest*. 2001 Dec;120(6):2021-34.
8. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):977-88.
9. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. *Am J Med*. 1985 Jun 28;78(6B):32-7.
10. Gutierrez F, Masia M, Mirete C, Soldan B, Rodriguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect*. 2006 Sep;53(3):166-74.
11. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl*. 2002 Jul;36:20s-7s.
12. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1618-24.
13. Dorca J ZR. Avances en el tratamiento antimicrobiano de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin*. 2001;2(2):29-34.
14. Fernández Castro A. Protocolos de Enfermedades Infecciosas: Neumonía adquirida en la comunidad. *BOLPEDIATR*. 2006;46:286-93.
15. Hurst A. The clinical importance of achlorhydria. *BMJ*. 1934;1:66569.

16. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008 May;14(5):727-33.
17. McMahon LF, Jr., Wolfe RA, Tedeschi PJ. Variation in hospital admissions among small areas. A comparison of Maine and Michigan. *Med Care*. 1989 Jun;27(6):623-31.
18. Fine MJ, Singer DE, Phelps AL, Hanusa BH, Kapoor WN. Differences in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a prospective four-hospital study. *Med Care*. 1993 Apr;31(4):371-80.
19. McCormick D, Fine MJ, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, Obrosky DS, et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? *Am J Med*. 1999 Jul;107(1):5-12.
20. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Meier CR, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy*. 2003 May;23(5):686-9.
21. Mallow S, Rebuck JA, Osler T, Ahern J, Healey MA, Rogers FB. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg*. 2004 Sep-Oct;61(5):452-8.
22. Gregor JC. Acid suppression and pneumonia: a clinical indication for rational prescribing. *JAMA*. 2004 Oct 27;292(16):2012-3.
23. Principios activos de mayor consumo en el SNS en el 2006. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31:103-4.
24. Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2006. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31:130-5.
25. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Dispepsia. Manejo del paciente con Dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona; 2001 [cited. Available from: <http://www.guiasgastro.net>].
26. Guardiola JJ, Sarmiento X, Relloc J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva*. 2001;25(3):113-23.
27. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 1;23(1):3-10.
28. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2047-56; quiz 57.
29. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Gastric acid, acid-suppressing drugs, and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology*. 1997 Sep;8(5):571-4.

30. García Rodríguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):1418-23.
31. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):e817-20.
32. Tejada Artigas A, Bello Drona S, Chacon Valles E, Munoz Marco J, Villuendas Uson MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001 Feb;29(2):304-9.
33. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med*. 1991 Jul;19(7):942-9.
34. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004 Oct 27;292(16):1955-60.
35. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):950-5.
36. Rodríguez LA, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology*. 2009 Nov;20(6):800-6.
37. Strom B. What is Pharmacoepidemiology. In: BL. S, editor. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. Chichester: Wiley & Sons Publishers; 2005.
38. Gordis L. Assuring the quality of questionnaire data in epidemiologic research. *Am J Epidemiol*. 1979;109:21-4.
39. West S, Savitz D, Koch G, Strom B, Guess H, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: Self-report compared with database information. *Am J Epidemiol*. 1995;142:1103-12.
40. García Rodríguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 May;45(5):419-25.
41. Hansell A, Hollowell J, Nichols T, McNiece R, Strachan D. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax*. 1999 May;54(5):413-9.
42. Jick H, García Rodríguez LA, Perez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1767-70.
43. Lis Y, Mann RD. The VAMP Research multi-purpose database in the U.K. *J Clin Epidemiol*. 1995 Mar;48(3):431-43.

44. Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Apr;16(4):393-401.
45. Lo Re V, 3rd, Haynes K, Forde KA, Localio AR, Schinnar R, Lewis JD. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for epidemiologic studies of hepatitis C virus infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Sep;18(9):807-14.
46. Chisholm J. The Read clinical classification. *BMJ.* 1990 Apr 28;300(6732):1092.
47. Salvador Rosa A, Moreno Perez JC, Sonogo D, Garcia Rodriguez LA, de Abajo Iglesias FJ. [The BIFAP project: database for pharmaco-epidemiological research in primary care]. *Aten Primaria.* 2002 Dec;30(10):655-61.
48. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE N° 178. 27 de julio de 2006.
49. Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE n° 306, 22 de diciembre de 1990.
50. Food and Drug Administration. International Conference on Harmonisation; Guidance on General Considerations for Clinical Trials. *Federal Register* 1997; 62: 66113-9.
51. Galende Domínguez I. Los ensayos clínicos en la Comunidad de Madrid. Desarrollo de la normativa y aplicación de la misma. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Enero de 2005.
52. Soto J, Sacristán JA, Alsar MJ, Galende I. Farmacovigilancia dentro de la industria farmacéutica: presente y futuro. *Med Clín (Barc).* 1996;106: 665-9.
53. National Commission For The Protection Of Human Subjects Of Biomedical And Behavioral Research, The Belmont Report: Ethical Principles and Recommendations, Washington, DC, US Government Printing Office, 1979.
54. Consejo de Europa. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. Oviedo, 1997.
55. Declaración de Helsinki-Seúl 2008 (recuperado de <http://www.wma.net/>).
56. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Publica Mex* 2001;43(2):135-50.
57. van de Garde EM, Souverein PC, van den Bosch JM, Deneer VH, Leufkens HG. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and pneumonia risk in a general population. *Eur Respir J.* 2006 Jun;27(6):1217-22.

58. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy*. 2007 Mar;27(3):325-32.
59. Rothman K, Greenland S. Measures of Disease Frequency. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 30-4.
60. Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE N° 298. 14 de diciembre de 1999.
61. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE N°274. 15 de noviembre de 2002.
62. Hoogerwerf W, Pasricha P. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 th ed. New York, NY: McGraw-Hill Co; 2006. p. 967-81.
63. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):391-8.
64. Hill AB. (1965). The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.
65. Howden C, Hunt R. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987;28:966-107.
66. Neal K, Scott H, Slack R, Logan R. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ*. 1996;312:414-5.
67. Dial S, Delaney J, Barkun A, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-95.
68. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, D M. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*. 2004;171:33-8.
69. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect*. 2003;54:243-5.
70. Thesein J, Nehra D, Citron D, et a. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:50-4.
71. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et a. The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1999;89:218-24.

72. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med.* 2002;30:1118-112.
73. Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol.* 1995;26:1413-8.
74. Scaringi L, Cornacchione P, Fettucciari K, et al. Activity inhibition of cytolytic lymphocytes by omeprazole. *Scand J Immunol.* 1996;44:204-14.
75. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1642-50. [PMID: 15578365].
76. Sataloff R. Community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2005;293:795-6.
77. Róka R, Rosztóczy A, Izbéki F, et al. Prevalence of respiratory symptom and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 2005;71:92-6.
78. Cho Y, Choi M, Jeong J, Chung W. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:747-53.
79. Collet J, Boivin J. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology.* New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 2000. p. 765-84.
80. Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole : retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf.* 2008;31(7):627-36.
81. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(9):761-6.
82. Sinclair P, on behalf of the CAG Clinical Affairs Committee. Community-acquired pneumonia and acid-suppressive drugs: position statement. *Can J Gastroenterol.* 2006 Feb;20(2):119-21, 23-5.
83. Raghunath A, O'Morain C, Mcloughlin R. Review article: the long term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):55-63.
84. National Institutes for Health Care Management Research and Education Foundation. Prescription drug expenditures in 2001: another year of rising costs. Accessed www.nihcm.org/~nihcmor/pdf/spending2001.pdf on 10 April 2008.
85. Ip S, Bonis P, Tatsioni A, Raman G, Chew P, Kupelnick B, et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. Comparative Effectiveness Review no. 1

(Prepared by the Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under contract 290-02-0022).

86. Santos de Unamuno C, Llorente San Martín MA, Carandell Jager E, Gutierrez Garcia M, Riera Jaume M, Ramirez Rosales A, et al. [Site of care provision, etiology and treatment of community-acquired pneumonia in Palma de Mallorca]. *Med Clin (Barc)*. 1998 Mar 7;110(8):290-4.
87. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55.
88. Loddenkemper R, Gibson G, Sibille Y, editors. *European Lung White Book*. European Respiratory Society and European Lung Foundation, The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe. Bruselas: ERSJ Ltd; 2003.
89. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderias L, et al. [Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol*. 2005 May;41(5):272-89.
90. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax*. 2001 Apr;56(4):296-301.
91. Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. BOE del 25 de junio de 1999, págs. 24241-24245.
92. Real Decreto 1720/2006, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE del 19 de enero de 2008, págs. 4103-4136.
93. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. BOE N° 262. 1 de noviembre de 2007.
94. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se establecen las directrices que deberán ser aplicadas a todos los estudios posautorización de tipo observacional que se realicen con medicamentos de uso humano. BOE N° 310. 25 de diciembre de 2009.
95. Circular 15/2002 sobre los procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española del Medicamento.
96. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE N° 159. 4 de julio de 2007.