

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO



Título del proyecto:

USO CRÓNICO DE OMEPRAZOL COMO FACTOR ASOCIADO A OSTEOPOROSIS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL LAZARTE”

Autora:

Ø Graos Ríos, Carla Bethyna

Asesor:

Ø Juan Eduardo Leiva Goicochea

2018

Trujillo – Perú

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico al Todo Poderoso, por haberme dado la vida y por permitirme llegar a mi primera meta: ser profesional. A mi madre, Flavia Emilia Ríos Cuba y todos mis hermanos, porque son el pilar más importante en el que siempre me he apoyado, asimismo por demostrarme su cariño y apoyo incondicional siempre.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a todos mis maestros formadores, por las ganas y dedicación que le pusieron al momento de transmitirnos sus conocimientos. Gracias a ellos, este proyecto es una realidad.

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDOS.....	1
RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	25
RESULTADOS.....	34
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES.....	42
SUGERENCIAS.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48
Anexos:.....	53

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso crónico de omeprazol está asociado a osteoporosis (mayor de un año de forma continua) en pacientes del servicio de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 99 pacientes adultos; las cuales fueron divididas en 2 grupos: con osteoporosis o sin osteoporosis; se calculó el odds ratio y la prueba chi cuadrado.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio para las variables edad, genero, procedencia, grado de instrucción ni estado civil. La frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes con osteoporosis fue 17%. La frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes sin osteoporosis fue 7%. El uso crónico de omeprazol es factor de riesgo de osteoporosis con un odds ratio de 2.72 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

Conclusiones: El uso crónico de omeprazol está asociado a osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Palabras Clave: Omeprazol, factor asociado, osteoporosis.

ABSTRACT

Objective: To determine if the chronic use of omeprazole (more than one year and continued use) is associated with osteoporosis in patients of the rheumatology department of Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective, case-control study was conducted. The study population consisted of 99 adult patients; Which were divided into 2 groups: with osteoporosis or without osteoporosis; The odds ratio and chi-square test were calculated.

Results: There were no significant differences between the study groups for the variables age, gender, origin, educational level or marital status. The frequency of chronic use of omeprazole in patients with osteoporosis was 17%. The frequency of chronic use of omeprazole in patients without osteoporosis was 7%. Chronic use of omeprazole is a risk factor for osteoporosis with an odds ratio of 2.72 which was significant ($p < 0.05$).

Conclusions: Chronic use of omeprazole is associated with osteoporosis in patients of the rheumatology department of Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Key Words: *Omeprazole, associated factor, osteoporosis.*

I. INTRODUCCION

1.1 Marco teórico:

El tejido óseo, denominado comúnmente hueso, forma la base o sostén del sistema locomotor y su conjunto constituye el esqueleto del organismo. Los huesos en el ser humano son órganos tan vitales como los músculos o el cerebro, con una amplia capacidad de regeneración y reconstitución. Sin embargo, se tiene una visión del hueso como una estructura inerte. Los huesos poseen varias funciones en el organismo humano, entre ellas destacan funciones mecánicas como: protección, sostén, movimiento, transducción de sonido; metabólicas como: almacenamiento de minerales, factores de crecimiento y energía, regulación del equilibrio ácido base, desintoxicación, endocrinas y funciones sintéticas como la hematopoyesis.¹

En el metabolismo constante, el tejido óseo se compone de células (osteocitos, osteoblastos y osteoclastos), fibras de colágeno y sustancia fundamental. El proceso de destrucción ósea y remodelación está garantizado por el equilibrio entre las actividades de estas células.²

Los osteoblastos derivados de células mesenquimales indiferenciadas tienen un papel central en la formación de tejido óseo. Los osteoclastos se originan de las células de los tejidos hematopoyéticos y su función básica es la de la resorción ósea.¹

Cuando la tasa de resorción ósea es mayor que la tasa de formación, lo que resulta en la masa total reducida, se produce la osteoporosis.²

La Organización Mundial de la Salud define osteoporosis como una disminución de la masa ósea esquelética sistémica y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, teniendo como consecuencia fragilidad ósea y riesgo de fractura. ²

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Desde el punto de vista histológico la enfermedad se caracteriza por disminución del grosor cortical y del número de grosor de trabéculas del hueso esponjoso, lo que confiere una fragilidad ósea aumentada y un riesgo de fractura elevado. Una densidad ósea por debajo de 2,5 derivaciones estándar respecto a la de un adulto joven del mismo sexo, implica un riesgo elevado de fractura ósea y se considera característica de un hueso osteoporótico. ³

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a la población a nivel mundial. Se calcula que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán. En los EE.UU. aproximadamente el 40% de mujeres blancas y el 13% de hombres de 50 y más años de edad sufren por lo menos una fractura osteoporótica clínica en la cadera, la muñeca o la columna vertebral a lo largo de su vida. Luego de una fractura de cadera, la tasa de mortalidad al año es en promedio 20%. Aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes, el 19% requiere cuidados domiciliarios y entre el 30% y el 50% pueden retomar sus actividades habituales. ⁴

En el Perú por cada 100 mujeres con osteoporosis, 20 se fracturan la cadera en algún momento de su vida y 20, 4 mueren el primer año y las demás presentan algún grado de invalidez. Existe un incremento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años y el 40% de esta población son mujeres limeñas. En nuestro país por cada cuatro mujeres con osteoporosis existe un hombre. ⁵

Existen dos tipos de osteoporosis, la primaria y la secundaria. La osteoporosis primaria la llamada “osteoporosis involutiva” comienza en la etapa media de la vida y se vuelve mucho más usual con la edad avanzada. Esta se subdivide a su vez en tipo I referida a osteoporosis postmenopáusicas y tipo II referida a osteoporosis senil o involutiva. ⁶

La osteoporosis secundaria se manifiesta con fracturas por fragilidad y se presenta en mujeres premenopáusicas, hombres adultos jóvenes y en el 30% de las mujeres postmenopáusicas. Una anamnesis y examen físico acucioso, así como determinaciones de laboratorio, densitometría ósea y radiología de columna son fundamentales para el conocimiento de su causa, ya sea endocrina, hematológica, gastroenterológica o medicamentos entre otras. ⁷

Los factores de riesgo determinados por la Organización Mundial de la Salud son: edad, índice de masa corporal y densidad mineral ósea así como historia de fracturas previas. ²

Existen medicamentos que aumentan el riesgo de fracturas como: Inhibidores de aromataza y terapia de deprivación androgénica, tiazolinedionas, Inhibidores de la bomba de protones entre otros. ⁷

Los fármacos IBP son consumidos por millones de personas en el mundo, ya sea por prescripción médica o por automedicación, algunos medicamentos de este grupo son de venta libre. Los Inhibidores de bomba de protones han sido asociados con hipergastrinemia, hipersecreción acida de rebote, mal absorción, falla renal silente, nefritis intersticial aguda, demencia senil, infecciones entéricas (diarrea por *Clostridium* sp.), hipomagnesemia, neumonía, eventos cardiovasculares, el riesgo aumentado de infecciones y trastornos metabólicos; así mismo, por el riesgo de fracturas. ⁸

El estómago está protegido por diversos factores, que en conjunto se conocen como “defensa de la mucosa”, muchos de los cuales son estimulados por la generación local de prostaglandinas y óxido nítrico. Si se alteran estas defensas se puede formar una úlcera gástrica o duodenal, que puede suceder por tratamiento farmacológico para osteoporosis. El tratamiento y la prevención de estos trastornos relacionados con el ácido se logra disminuyendo la acidez gástrica y aumentando la defensa de la mucosa. Los fármacos que actúan disminuyendo la acidez gástrica son los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor H2. Los fármacos que actúan aumentando la defensa de la mucosa son: los análogos de las prostaglandinas (misoprostol), sucralfato y antiácidos.⁹

Los supresores más potentes de la secreción del ácido gástrico son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). En dosis típicas estos fármacos disminuyen la producción diaria de ácido (basal y estimulada) en 80-95%. Se dispone de seis inhibidores de bomba de protones para uso clínico: omeprazol y su S-isómer, esomeprazol, lansoprazol y su R-enantiomero, dexlansoprazol, rabeprazol y pantoprazol. Estos fármacos tienen diferentes sustituciones en sus grupos de piridina y benzimidazol pero son notablemente diferentes en sus propiedades farmacológicas. El omeprazol es una mezcla racémica de R- S- isómeros.⁹

Los inhibidores de bomba de protones están considerados como medicamentos de primera línea en las indicaciones aprobadas: úlcera duodenal, erradicación de *Helicobacter pylori*, tratamiento y prevención en pacientes de riesgo por gastropatía por Antiinflamatorios no esteroideos y enfermedad por reflujo gastroesofágico. A pesar que el omeprazol fue aprobado para su uso a corto tiempo, en la práctica clínica se prescribe por periodos largos de tiempo, mayores sobre todo en casos de reflujo gastroesofágico refractario. Los IBP pueden aumentar el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre

todo si los han consumido en dosis altas y durante tratamientos prolongados o si bien los pacientes son mayores de 50 años de edad.¹⁰

Existen distintos estudios donde se aprecia la relación potencial entre la administración continuada de inhibidores de bomba de protones y la aparición de osteoporosis y fracturas óseas. Ambas enfermedades están relacionadas con la homeostasis del calcio y son de gran importancia en pacientes de edad avanzada por su mal pronóstico general y las consecuencias invalidantes que conllevan.¹¹

Existen dos mecanismos posibles por los cuales la administración crónica de inhibidores de la secreción ácido-gástrica, principalmente inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂ (anti-H₂), pueden, de manera hipotética, interaccionar con la homeostasis del calcio: La solubilidad de las sales de calcio es dependiente del pH y el ambiente ácido en la luz gástrica facilita la liberación del ion calcio desde sales relativamente insolubles. El incremento del pH puede reducir la absorción de calcio (al igual que la de otros minerales, nutrientes o fármacos) y generar un déficit del mismo. Al disminuir la calcemia se incrementa la concentración plasmática de parathormona la cual también se aumenta, de manera directa por la hipergastrinemia, que estimula la actividad de los osteoclastos y acelera la pérdida de mineral óseo con un eventual desarrollo de osteoporosis y la subsiguiente posibilidad de fracturas óseas.¹⁰

Los IBP actúan, de manera selectiva, sobre el eslabón final del proceso de secreción de H⁺ por la célula parietal gástrica, la H⁺/K⁺-ATPasa o bomba de protones. Existen formas similares de esta enzima en colon, riñón y, en particular, en el osteoclasto donde tiene un importante desempeño dentro del proceso de remodelación ósea. La H⁺/K⁺-ATPasa del osteoclasto, denominada vacuolar, permite la resorción ósea al posibilitar la acidificación del nicho o unidad de resorción, imprescindible para la solubilización de los cristales de apatita, a través de la subunidad Atp6v0d2 de la que depende su capacidad para secretar ácido.¹¹

Se ha observado que una alcalinización del medio inhibe la formación y función de los osteoclastos, mientras que la acidificación estimula su actividad. ¹¹

Yang et al. Reportaron que la administración de omeprazol (>20mg/día) con duración mayor o igual a 1 año, es capaz de disminuir significativamente la densidad mineral ósea. Esto ocurre porque la elevación del Ph gástrico interfiere con la absorción de calcio, ya que, el calcio es insoluble en el ph básico. ¹²

La disminución de la vitamina B12 también jugaría un doble papel: disminución de la actividad osteoblástica y la inducción de homocisteinemia. La homocisteinemia reduce la dureza ósea al interferir con los enlaces de colágeno, un mecanismo independiente de la densidad mineral ósea. De acuerdo a estas hipótesis, para relacionar fisiopatológicamente los Inhibidores de bomba de protones con aumento de riesgo de fractura, no debería esperarse como prueba la disminución de la densidad ósea; por otro lado, también debe adicionarse la hipótesis de un incremento en síndrome de caídas en adultos mayores asociado a trastornos neurológicos relacionados con la deficiencia de vitamina B12. Se ha recomendado el uso racional de IBPs en pacientes mayores de 64 años (la menor dosis efectiva y duración corta), terapia sustitutiva (suplementos de calcio y vitamina B12). ⁷

Curiosamente, la terapia con IBP podría disminuir la absorción de minerales como el magnesio (Mg) del tracto gastrointestinal (^{13,14}) debido a la disminución de la acidez gástrica. Epstein et al. son los primeros en reportar hipomagnesemia por IBP. Observaron una mejoría de la hipomagnesemia después de la retirada de los IBP. ¹⁵

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos emitió una advertencia sobre los IBP el 2 de marzo de 2011 y recomendó que los IPP podrían reducir los niveles de Mg. Aunque el calcio (Ca) se considera el principal regulador de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH)¹⁶, varios estudios han demostrado que el Mg puede modular la secreción de PTH de una manera similar a la Ca (¹⁷, ¹⁸). Hay varios informes que indican el desarrollo de la hipomagnesemia asociada con el uso de IBP (19, 20, 21,22)

El uso de IBP está asociado a un incremento de hasta 25% de fracturas de cadera y otros huesos y un 47% de incremento de fracturas en la columna en pacientes postmenopáusicas.¹¹

El uso de IBP es uno de los pilares en el tratamiento de las enfermedades asociadas a la presencia de ácido gástrico. Su empleo masivo, a nivel mundial, ha permitido el conocimiento de algunos efectos secundarios que deben tomarse en cuenta. A pesar de que ellos no están totalmente relacionados, se discuten los mismos. Los IBP deben utilizarse con estricta indicación y por el menor lapso de tiempo posible.²³

El elevado porcentaje de prescripción de IBP no basado en Guías de Práctica Clínica sugiere que existe desconocimiento de la correcta prescripción de Inhibidores de bomba de protones tal como se evidencia en estudios previos.²³

Se ha observado que el omeprazol y el pantoprazol son capaces de reducir la actividad osteoclástica e inhibir la resorción ósea, aunque con una eficacia menor a la de fármacos más selectivos sobre este sistema como la bafilomicina A1.¹¹

Entonces no deben emplearse los Inhibidores de Bomba de Protones de una manera empírica como solución a problemas digestivos que no hemos diagnosticado, con la excusa de que son “preventivos”.⁸

En el año 2010 la Administración de Drogas y Medicamentos de los EEUU (FDA), emitió un reporte sobre la seguridad de los IBPs de venta sin receta y su posible asociación con un aumento de riesgo fracturas de la cadera, la muñeca y columna vertebral. La base del comunicado descansa en 7 estudios publicados hasta el 2010 al respecto y que muestran: incremento de riesgo de fractura, el periodo de exposición es de 1 a 12 años, (mayor riesgo después de 5 años), mayor frecuencia en ancianos. Un estudio publicado en el año 2010 no mostro dicha asociación en personas sin otros factores de riesgo de fractura.⁸

El estudio llevado a cabo por Corley Y cols. En California, publicado en el 2010 sobre “Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de histamina-2 se asocian con fracturas de cadera en pacientes de riesgo”. Tras evaluar 33,752 pacientes con diagnóstico de incidencia de fracturas de cadera/fémur que fueron los casos), 130,471 sin fracturas que constituyeron los controles y los datos de prescripción para el uso de IBP o antagonistas de receptores de histamina 2, encontraron que el uso de fármacos que inhiben el ácido gástrico se asocia con un mayor riesgo de fractura de cadera. El riesgo de fracturas aumenta entre los usuarios de IBP con los factores de riesgo como: el abuso de alcohol, artritis, diabetes, la enfermedad renal y el uso de glucocorticoides con diferencia estadística significativa fueron: OR= 1,30, p1= 4,6 y p2 =3,7. Por lo tanto, la inhibición del ácido podría estar asociada con el riesgo de fractura en personas que ya corren el riesgo de padecer osteoporosis, aunque no se pueden excluir otros factores de confusión.²⁴

El estudio llevado a cabo por Khalili y cols. Publicado en el 2012 sobre “Uso de inhibidores de protones y riesgo de fractura de cadera en relación con factores dietéticos y de estilo de vida: estudio de cohorte prospectivo”, llevado a cabo en Boston. Y tras documentar 893 fracturas de cadera, encontraron que el riesgo absoluto de fractura de cadera entre los usuarios regulares de IBP fue 2,02 eventos en comparación con 1,51 entre los no usuarios. Siendo el riesgo de fracturas de cadera 35% más alto (razón de riesgo ajustada a la edad de 1,35 (intervalo de confianza del 95%: 1,13 a 1,62) entre las mujeres que usaron habitualmente IBP durante al menos dos años. Los factores de riesgo, incluyendo el índice de masa corporal, la actividad física y la ingesta de calcio, no alteraron significativamente la asociación (hazard ratio 1.36 (1.13 a 1.63)). La relación entre el uso de IBP y la fractura difirió por el historial de tabaquismo (P = 0.03). El uso de IBP estuvo asociado con un aumento de 50% en el riesgo de fractura con una relación de riesgo multivariante para fracturas de 1,51 (1,20 a 1,91). En contraste, entre las mujeres que nunca fumaron no hubo asociación (riesgo multivariante de 1,06 a 0,77 a 1,4 por ciento). Concluyendo así que el riesgo de contraer fracturas entre mujeres postmenopáusicas con uso regular de IBP se asoció con el de uso o con una historia de fumar. ²⁵

La investigación llevada a cabo por Joan - Ramon L y col. publicada en el 2012 en Cataluña sobre “Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas”, concluye que tras el análisis de resultados de numerosos estudios en grandes poblaciones en total mas de 1,5 millones de personas indican que el uso de Inhibidores de bomba de protones (IBP) aumenta el riesgo de fractura. Los Inhibidores de Bomba de Protones son fármacos generalmente bien tolerados cuando se toman durante unas semanas. Sin embargo, cuando se toman durante periodos prolongados pueden dar lugar a efectos indeseados graves, como fractura, diarrea por *Clostridium difficile*, neumonía e hipomagnesemia. Así mismo, en este estudio se hizo una revisión

sistemática de 13 publicaciones desde el 2005 – 2012; encontrando que tienen como punto de corte el uso de IBP por un lapso mayor o igual a un año. ²⁶

Rezende G. y col. en su investigación publicada en 2015 en Brasil sobre “Efectos del uso de omeprazol a largo plazo”, encontró que, tras analizar las propiedades mecánicas, densidad mineral ósea y niveles de calcio de 50 ratas con terapia prolongada de omeprazol, demostró que el uso de inhibidores de bomba de protones a largo plazo no alteró las propiedades mecánicas de los fémures de ratas adultas. Sin embargo, las ratas sometidas a la administración diaria de omeprazol en una dosis de 3 ingestas diarias de 300 mol / kg / día de omeprazol disminuye la densidad mineral ósea del fémur, pero sin cambios en la rigidez y la resistencia del fémur en ratas adultas, lo que puede sugerir que da lugar a la predisposición a las fracturas óseas. ²⁷

Vera S y col. en su investigación publicada en el 2015, en España sobre “Inadecuado uso de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad”, encontró que tras el análisis de 411 pacientes entrevistados, el 54% de los pacientes recibían IBP, y cuya edad media era de 63,3 años, frente al 46% que no los tomaban y que eran más jóvenes, con una edad media de 50,9 años. La distribución por sexos fue similar. La principal razón de utilizar el IBP era como “protector gástrico”, en el 39,8% de los pacientes, indicación no existente en la ficha técnica de este grupo de fármacos. Los consumidores de IBP tenían una mayor prevalencia de todas las fracturas por fragilidad. Concluyendo que: más de la mitad de la población encuestada consume IBP, y de ella cerca del 40% sin una indicación médica correcta. Por esto, unido a la mayor prevalencia de fracturas por fragilidad que presentan –que nos hace pensar en un posible mayor riesgo de fractura entre sus usuarios– consideramos la necesidad de un uso más racional de estos fármacos. ²⁸

Pino J. en su investigación publicada en el 2015 en Salamanca (España), sobre “Discusión en el uso de los inhibidores de la bomba de protones”, encontró que el tratamiento con IBP es un factor de riesgo de fractura que se ve incrementado entre un 9-75%. Este efecto indeseable es un efecto de clase, ya que se mantiene cuando se analizan los diferentes IBP por separado. Este riesgo es posible que no pueda ser anulado por el uso concomitante de bifosfonatos. No hay contraindicación en el uso de IBP en pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura; no obstante, a la vista de los datos disponibles, es necesario actuar juiciosamente a la hora de indicar el bloqueo de la producción de secreción ácida gástrica con IBP, especialmente en las mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años. ²⁹

KrelaI y col. publicaron en el 2016 en Polonia un trabajo sobre “Osteoporosis en enfermedades gastrointestinales”. Encontraron que: la osteoporosis secundaria se produce como una patología aislada o coexistente con los tipos I y II de la osteoporosis. La osteoporosis se presenta en pacientes con las siguientes condiciones: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, post gastrectomía, los pacientes con síndrome del intestino corto, hepatitis crónica y cirrosis, inducida por esteroides y en pacientes con uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (estado de aclorhidria). ³⁰

La investigación llevada a cabo por Wu C. y col. publicada en el 2016 sobre “Aumento del riesgo de osteoporosis en pacientes con úlcera péptica: un estudio poblacional a nivel nacional” en Taiwán, tras el análisis de resultados de 54264 personas, 27132 correspondientes al grupo de casos que corresponde a pacientes con diagnóstico de úlcera péptica y el grupo de controles 27132 sin diagnóstico de úlcera péptica. Y utilizando un modelo de regresión proporcional de riesgo de Cox se estimó la asociación entre úlcera péptica y el riesgo de desarrollar osteoporosis. Encontró que el riesgo de osteoporosis fue

significativamente mayor en los pacientes con úlcera péptica con uso de inhibidores de la bomba de protones (IRP = 1,17, IC del 95% = 1,03-1,34) en comparación con los pacientes con úlcera péptica sin uso de IBP. Concluyendo que existe una asociación significativa entre la úlcera péptica y el riesgo subsiguiente de osteoporosis. Por lo tanto, los pacientes con úlcera péptica, especialmente aquellos tratados con IBP, deben ser evaluados para el riesgo subsiguiente de osteoporosis para minimizar la aparición de eventos adversos. ³¹

Wit N. y col. Y su investigación publicada en el 2016 en Holanda, sobre “Nuevos efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones; tiempo para la reflexión”, Tras analizar los grandes estudios poblacionales publicados recientemente en los últimos 2 años y tras discutir los hallazgos y cómo estos han influido en la comprensión de la asociación. Concluyeron que, la demencia y la insuficiencia renal se informaron como efectos secundarios de seguimiento a largo plazo del uso crónico, además del riesgo aumentado anteriormente conocido de varias infecciones, osteoporosis y trastornos metabólicos. A la luz de la sobre prescripción de los IBP, esto debería conducir a la reconsideración de las indicaciones individuales. ³²

Arj A. y col. En su investigación publicada en el 2016 en Irán, sobre “el uso de los inhibidores de la bomba de protones cambian la densidad mineral ósea”, tras realizar un estudio transversal en 80 pacientes (31 hombres y 49 mujeres) de edades entre 20-45 años sin antecedentes de fractura de cadera con un seguimiento de al menos 2 años; 40 usuarios de IBP diarios y 40 no usuarios y tras cuantificar por absorciometría de rayos X de energía dual el femur y la densiometría de la columna. Demostró que la media de T-scores femoral fueron significativas entre IBP y no usuarios grupos (-0,44 ± 1,11 vs +0,19 ± 0,95, P = 0,007). Además, la frecuencia de osteoporosis y osteopenia femoral en el grupo expuesto fue significativamente mayor en el grupo control (P = 0,04). Las

puntuaciones Z femorales medias, la puntuación T de la columna lumbar y la puntuación Z de la columna lumbar no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos PPI y no usuarios. Concluyendo así que: el uso de IBP en sujetos sin factores de riesgo de osteoporosis determinados por el T-score femoral en comparación con el grupo de control se asoció con un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y osteopenia en los huesos del fémur.³³

Ječmenová M. y col. En su investigación llevada a cabo en Republica Checa, publicada en el 2016 sobre: “Inhibidores de la bomba de protones y su efecto sobre el hueso”, tras analizar varios estudios epidemiológicos y artículos, que describen principalmente el efecto de la terapia con bisfosfonatos para la osteoporosis, y que también rastrean los efectos de los IBP. Encontraron que los estudios que tengan pruebas como la densitometría son raros, por lo cual no se puede tener una visión compleja y clara sobre el tema ni analizar de manera correcta las fuentes de información. Concluyendo así que, no es posible determinar inequívocamente los riesgos de la terapia de IBP a largo plazo en el hueso basándose en los estudios existentes debido a las poblaciones heterogéneas, la multimorbilidad de los pacientes y la medicación concurrente. Recalca que hasta ahora no hay ningún estudio que evalúe la incidencia de los eventos de riesgo basados en la indicación del tratamiento a largo plazo. No recomienda el monitoreo rutinario de los parámetros óseos durante el tratamiento con IBP, sin embargo, la seguridad de la terapia de los IBP a largo plazo debe basarse en la clara indicación de la prescripción.³⁴

La investigación llevada a cabo por Andersen B, y col. publicada en el 2016 en Dinamarca sobre: “Inhibidores de la bomba de protones y osteoporosis”. Tras analizar los nuevos estudios publicados en los últimos 18 meses y tras discutir los hallazgos y cómo estos han influido en la comprensión de la asociación, el impacto clínico y la patofisiología subyacente. Concluyeron

que, el uso de IBP es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas, sin embargo, como la patogénesis directa permanece incierta, faltan puntos específicos de intervención, además de ser vigilantes con respecto a la indicación para prescribir IBP y utilizar la dosis efectiva más baja. Además, recalca que existen muchos estudios que han fortalecido aún más las pruebas que el uso a corto plazo no parece suponer un riesgo menor que el uso a largo plazo, pero que aún existe una continua falta de estudios concluyentes. ³⁵

La investigación llevada a cabo por Van - Herwaarden N y col. publicada en el 2016 en Nimega (Países Bajos) sobre “Inhibidores de la bomba de protones: no tan seguros como parecen”. Tras realizar una revisión sistemática de la bibliografía correspondiente a fármacos poco conocidos que inducen a osteoporosis, osteomalacia y sarcopenia; encontraron que además de fármacos como anti-hormonas y corticoides, también los fármacos que reemplazan el hierro, los inhibidores de la recaptación de la serotonina y los inhibidores de la bomba de protones conducen a la fragilidad ósea. Por lo cual, recomiendan prevención y un correcto manejo que se proponen en caso de necesidad absoluta del tratamiento. ³⁶

Asaoka D y col. En su investigación publicada en el 2016 en Tokio sobre “Eficacia de alfacalcidol y alendronato en la densidad mineral ósea lumbar en pacientes osteoporóticos usuarios de inhibidores de la bomba de protones”. Tras asignar aleatoriamente a recibir alfacalcidol (1 µg / día) o alendronato (35 mg / semana) y seguir a los pacientes durante un año. Y realizar estudios de densidad mineral ósea lumbar, fosfatasa alcalina específica de hueso y el N-telopéptido reticulado tipo I del colágeno. Encontraron que el cambio porcentual en la densidad mineral ósea lumbar desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de $-0,4 \pm 4,0\%$ para el grupo alfacalcidol frente a $6,8 \pm 6,3\%$ para el grupo alendronato ($P = 0,015$). No se observó un cambio porcentual significativo de fosfatasa alcalina específica de hueso y el N-telopéptido

reticulado tipo I entre los dos grupos. Concluyendo que, los pacientes con osteoporosis que usaban IBP concomitantes, hubo un aumento mayor en cambios porcentuales en la densidad mineral ósea lumbar después de un año de tratamiento con alendronato en comparación con alfacalcidol. Sin embargo, el número de sujetos de estudio era pequeño; por lo tanto, además, se requieren grandes estudios prospectivos para determinar el efecto de la alendronato en pacientes con osteoporosis que usan IBP concomitantes. ³⁷

La investigación llevada a cabo por Aasarod K. y col. publicada en el 2016 sobre “Efectos esqueléticos de un antagonista de los receptores de gastrina en ratones KO de la subunidad beta H + / K + ATPasa”; en Norway (Escandinavia). Basándose que los pacientes que usan IBP y los ratones KO presentan hipoacididad gástrica, como lo demostraron en sus estudios previos, y posteriormente aumentan las concentraciones séricas de la hormona gastrina. En este estudio, quisieron examinar si la inhibición del receptor gastrina / CCK2 influye en la calidad ósea en estos ratones. Los ratones KO y WT recibieron el antagonista del receptor de gastrina / CCK2 netazepida disuelto en polietilenglicol o solo polietilenglicol durante 1 año. Encontraron que, existe significativamente menor contenido de minerales óseos y de densidad mineral ósea, así como microarquitectura ósea inferior en ratones KO en comparación con WT. Las propiedades biomecánicas por prueba de flexión de tres puntos también resultaron inferiores en ratones KO. Concluyendo que, la netazepida el antagonista del receptor de la gastrina mejoró ligeramente la calidad ósea en este modelo de ratón, lo que sugiere que la hipergastrinemia puede contribuir a la calidad ósea deteriorada durante la inhibición del ácido. ³⁸

Mares E y col. En su investigación publicada en el 2017 en España, sobre “Prescripción no recomendada por la guía de inhibidores de la bomba de protones en la población general”, tras realizar un estudio observacional transversal en tres farmacias comunitarias en una región española en 2013, con

un total de 302 pacientes con prescripción de IBP, la variable principal fue la magnitud de la prescripción no recomendada por la guía (NGRP) de los IBP. Las variables secundarias fueron: sexo, edad, antidepresivos, osteoporosis, osteoartritis, costo de la receta mensual y número total de enfermedades crónicas. Calcularon el costo asociado con NGRP. Para evaluar los factores asociados, se usó un modelo multivariado de regresión logística binaria y odds ratios (OR). Encontrando que: NGRP en 192 casos (63,6%). El coste medio asociado al NGRP por receta fue de 3,24 euros al mes. Los factores significativamente asociados con NGRP ($p < 0,05$) fueron: antidepresivos (OR = 2,66, $p = 0,001$), osteoporosis (OR = 3,53, $p = 0,001$), osteoartritis ($< 0,001$) y número de enfermedades crónicas (OR = 0,73 $p = 0,003$). Concluyendo que se utilizó un nuevo enfoque para cuantificar el NGRP/IBP en la comunidad española, así como los costes económicos asociados. Sin embargo, se necesitan estudios cualitativos para comprender mejor las causas del NGRP en los IBP. Reconocieron también que se necesitan estudios cualitativos para comprender mejor la actitud de los profesionales de la salud en la prescripción de los IBP. ³⁹

La investigación llevada a cabo por Schnoll-Sussman F. y col. publicada en el 2017 en Nueva York, sobre “Implicaciones clínicas de los datos emergentes sobre la seguridad de los inhibidores de la bomba de protones”. Tras el análisis de numerosos informes, principalmente estudios de casos y metaanálisis sobre los efectos adversos importantes relacionados con el uso de los IBP y la implicancia en los hábitos de prescripción y las preocupaciones de los pacientes sobre su uso especialmente a largo plazo. Encontró que pese a que se enumeran varias advertencias de la FDA, incluidas las relacionadas con fracturas de huesos largos, interacción con clopidogrel, infecciones entéricas e hipomagnesemia., eventos cardiovasculares, enfermedad renal y la demencia. La metodología de esos estudios permite encontrar una asociación con estos eventos, pero no proporciona pruebas suficientes para determinar la causalidad. Y pese a que, los hallazgos de los estudios disponibles no encajan con su experiencia

clínica ni es la magnitud de la asociación suficiente como para resultar en un cambio importante en su práctica; reconocen que la cuidadosa prescripción y reevaluación del uso de IBP es de vital importancia para prevenir las posibles complicaciones que el uso a largo plazo que éstos generan.⁴⁰

Hubo una tendencia general a un mayor riesgo de fracturas entre los sujetos que tomaban dosis diarias promedio más altas. El riesgo de fractura aumentó entre las personas que tomaban 0.75-1.49 píldoras / día (OR = 1.30, IC 95% 1.19-1.42) y ≥ 1.5 píldoras / día (OR = 1.41, IC del 95% 1.21-1.64 versus las no usuarias).²⁴

Hubo un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de fractura con duraciones más largas de consumo (tendencia del valor $p < 0,01$ para la duración del PPI y la duración del H2), esto se debió principalmente al aumento entre los no usuarios y cualquier uso.²⁴

La revisión sistemática realizada sobre riesgo de fractura atribuible a los IBP, toma como punto de cohorte al consumo de IBPs mayor o igual a un año según Yang et al.²⁵

1.2 Realidad problemática:

La osteoporosis es una situación habitual aparentemente en incremento en nuestro país y nuestra región puede también ser un reflejo de este fenómeno presente en nuestro sistema de salud, donde encontramos al seguro social.

El Seguro Social de Salud, EsSalud, es un organismo público descentralizado que tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas, y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos.⁴¹

Essalud en todo el Perú cuenta con hospitales a nivel nacional, en la ciudad de Trujillo encontramos a: Hospital de alta complejidad Virgen de la puerta, Hospital Albretch, Hospital Florencia de Mora y el hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray.

El hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray está ubicado en la Prolongación Unión N° 1380, Trujillo, La Libertad, Perú. ⁴¹

El hospital Víctor Lazarte Echeagaray ofrece distintos servicios como : Medicina Interna, Oncología, hematología, Emergencia y Cuidados Intensivos, cuidados Intermedios, Pediatría, neonatología, Gineco – Obstetricia, Urología, Cirugía General y Cirugía Pediátrica, Ortopedia y Traumatología, Oftalmología, anestesiología, anatomía Patológica, banco de Sangre, farmacia, diagnóstico por Imágenes, servicio Asistencial Complementario Departamento de Enfermería, enfermería Centro Quirúrgico y Esterilización, consulta Externa, Hemodiálisis, gastroenterología, endocrinología y reumatología . ⁴¹

El servicio de reumatología se dedica al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del aparato locomotor. El número de consultas obtenidas según datos oficiales del sistema del HVLE en este servicio son 2500 consultas por osteoporosis anualmente; la cifra aproximada de casos de pacientes con osteoporosis es 250 por mes. ⁴¹

Una de las enfermedades prevalentes en el servicio de reumatología es la osteoporosis.

1.3 JUSTIFICACIÓN:

La presente investigación referida al uso crónico de omeprazol y osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray, se justifica porque brinda la oportunidad de conocer si el uso prolongado del omeprazol está asociado a la osteoporosis.

Hay que recordar que, tras la aparición de los IBP, estos se han convertido en uno de los fármacos más prescritos, sin apenas valorar otras alternativas y prescribiéndolos de manera casi automática, colaborando así en la potenciación de la polimedicación y, además, incrementando el gasto terapéutico. Pese a su extensa utilización, cabría preguntarse si existen razones para justificar un uso tan amplio de los IBP en nuestro medio, y si todos los IBP que se consumen están correctamente indicados.

Es conveniente si se demuestra que hay asociación, ya que, la revisión de criterios de uso harían que el consumo disminuya y que la prescripción se haga en los casos que estrictamente lo ameriten.

Tomando en cuenta las complicaciones que el fármaco puede ocasionar, al demostrarse la asociación, la educación del paciente tendría que dirigirse y enfocarse a eliminar la creencia popular que el omeprazol es un "protector gástrico inocuo" evitando así que el paciente exija la prescripción inadecuada e innecesaria de este fármaco. Así mismo, evitará la automedicación de los pacientes.

Tiene relevancia social debido a que existe un gran porcentaje de pacientes que padecen osteoporosis en nuestra ciudad y se sospecha que estos pacientes tuvieron uso crónico de omeprazol. El resultado podría beneficiar a esta población clínica.

Tiene implicaciones prácticas, ya que, ayudará a que el omeprazol se prescriba con estricta indicación y por el menor lapso de tiempo posible, en caso se confirme su asociación. Así se evitará el uso innecesario, controlará su

prescripción, evitará la polimedición y disminuirá gastos; llevando así a disminuir la incidencia de osteoporosis.

Por todo lo expuesto, encontramos pertinente realizar el presente trabajo de investigación por corresponder al campo de salud y porque será beneficioso de la sociedad en general.

Además, tiene utilidad teórica porque permitiría corroborar la asociación y contribuiría a futuros estudios a más detalle; y eso beneficiará a la población en general a los alumnos en su formación académica y al profesional médico.

1.4.VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN.

La investigación es viable porque se cuenta con recursos económicos de la investigadora. Cuenta con recursos humanos, la investigadora, así como el asesoramiento del docente. Y los recursos materiales, lo necesario para el desarrollo de investigación.

1.5 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:

¿El uso crónico de omeprazol está asociado a osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del hospital Lazarte periodo julio del 2013 a diciembre del 2015?

1.6 HIPÓTESIS:

- **Hipótesis nula:**

El uso crónico de omeprazol no está asociado a osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

- **Hipótesis alterna:**

El uso crónico de omeprazol está asociado a osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

1.7 OBJETIVOS:

- **General:**

Determinar si el uso crónico de omeprazol está asociado a osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del Hospital Lazarte periodo julio del 2013 – diciembre del 2015.

- **Específicos:**

- Estimar la frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes con osteoporosis.
- Estimar la frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes sin osteoporosis.

- Asociar el uso crónico de omeprazol en presencia de osteoporosis en pacientes del servicio de reumatología del hospital Lazarte.
- Describir las características generales entre los grupos de estudio.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Población Diana o Universo:

Pacientes atendidos por Consultorios Externos de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

2.2 Población de estudio

Pacientes atendidos por Consultorios Externos de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de la ciudad de Trujillo en el periodo de julio del 2013 – diciembre del 2015.

CRITERIO DE SELECCIÓN:

▪ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

✚ Grupo de Casos

- Pacientes con osteoporosis, de cualquier género y de cualquier edad.

✚ Grupo de Controles

- Pacientes sin osteoporosis, de cualquier género y de cualquier edad.

▪ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

✚ Pacientes que tengan menopausia, posmenopáusicas, amenorrea, edad avanzada (>65 años), que no cuenten con densitometría ósea, que consuman hidroclorotiazida, aleandronato, corticoides ; que cuenten con diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, gastrectomía, polidermatomiositis u otra enfermedad de tejido conectivo, que cuenten con historia clínica incompleta y que no cumplan con criterios de inclusión.

2.3 MUESTRA:

UNIDAD DE ANÁLISIS:

Paciente del servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray

UNIDAD DE MUESTREO:

Historias clínicas de los pacientes del servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray

TIPO DE MUESTREO:

La técnica usada fue el muestreo probabilístico que se basa en equiprobabilidad. Es decir, aquellos en los que todos los individuos tuvieron la misma probabilidad de ser elegidos para formar parte de una muestra.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Para su cálculo se aplicará la fórmula para casos y controles: ⁴²

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2}$$

Aplicado a cada segmento de la población de Pacientes del servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con uso crónico de omeprazol:

- Valor aproximado del **OR = w = 1,30** ²⁴
- Frecuencia de exposición de los controles (p_2), $p_2 = 0.037 = 3,7\%$ ²⁴
- Frecuencia de exposición de los casos (p_1), $p_1 = 0.046 = 4,6\%$ ²⁴

$$\text{Donde: } p = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0,046 + 0,037}{2} = 0,042 \quad \mathbf{p = 0,042}$$

Luego:

- Nivel de seguridad: 95 %, donde $z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- Poder estadístico: 80 %, donde $z_{1-\beta} = 0,84$

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Reemplazo de datos:

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{[1,96\sqrt{2(0,042)(1-0,042)} + 0,84\sqrt{0,046(1-0,046)} + 0,037(1-0,037)]^2}{(0,046-0,037)^2} \\
 n &= \frac{[1,96\sqrt{0,08} + 0,84\sqrt{0,008}]^2}{(0,009)^2} \\
 n &= \frac{[0,555 + 0,238]^2}{(0,009)^2} \\
 n &= \frac{0,628849}{0,000081}
 \end{aligned}$$

$$n = 7763.57$$

$$\rightarrow n \cong 7764$$

Fue necesario utilizar fórmula de reducción del tamaño muestral:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} = -$$

43

Donde:

N0: tamaño de muestra

N: tamaño de la población

Reemplazando:

$$\begin{aligned}
 n = 7764 &= \frac{7764}{1 + \frac{7764}{78.64}} = 99 \\
 &= \frac{7764}{1 + 7764} = 99 \\
 &= \frac{7764}{78.64} = 99
 \end{aligned}$$

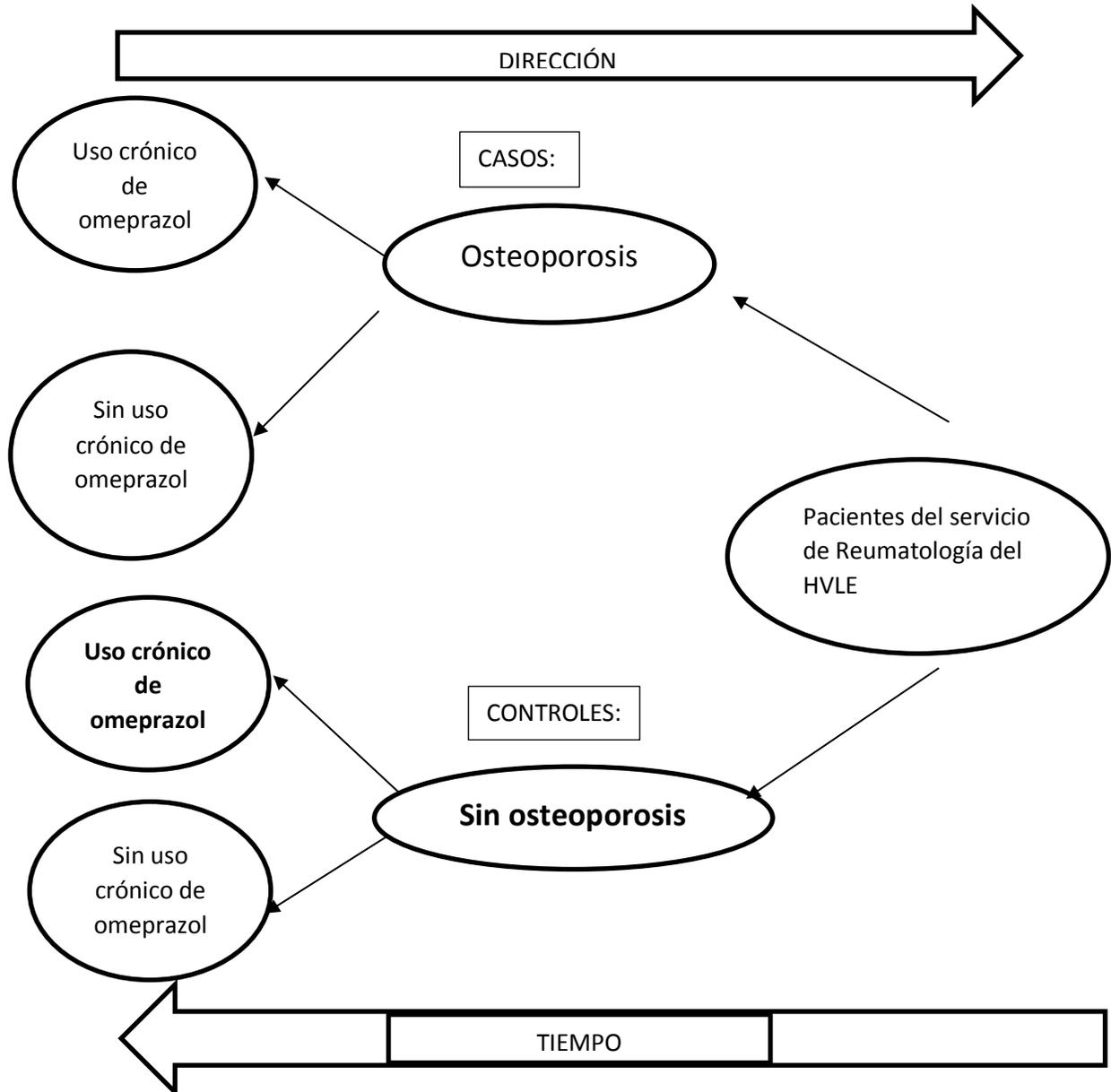
∴ Muestra Poblacional es de: 99

Se tendrán pacientes **99** para casos y **99** pacientes para controles.

2.4 DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo: Analítico, Transversal, Observacional y retrospectivo.

Diseño específico: Casos y controles



2.5 VARIABLES:

- **Variable Independiente:** Osteoporosis
- **Variables Dependiente:** Uso crónico de omeprazol

**2.6 OPERACIONALIZACIÓN DE
VARIABLES:**

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
USO CRONICO DE OMEPRAZOL VARIABLE INDEPENDIENTE	CUALITATIVA	NOMINAL	DOSIS TIEMPO Consignados en historias clínicas	SÍ: dosis \geq 1,5 comprimidos al día ²⁴ TIEMPO \geq 1 año ²⁵ NO: dosis $<$ 1,5 comprimidos al día. ²⁴ TIEMPO $<$ 1 año ²⁵
OSTEOPOROSIS VARIABLE DEPENDIENTE	CUALITATIVA	NOMINAL	Diagnóstico de osteoporosis en hospital con densitometría ósea, consignados en historias clínicas	SI: diagnóstico con densitometría ósea NO: no diagnóstico con densitometría ósea
EDAD COVARIABLE	CUANTITATIVA	DISCRETA	Edad en años, consignada en historias clínicas	En años
GÉNERO COVARIABLE	CUALITATIVA	NOMINAL	Masculino o femenino, consignado en historias clínicas	Masculino Femenino
GRADO DE INSTRUCCIÓN	CUALITATIVA	ORDINAL	Grado de instrucción consignado en historia clínica	analfabeto primaria secundaria superior

ESTADO CIVIL	CUALITATIVA	NOMINAL	Estado civil consignado en historia clínica	soltero casado viudo divorciado conviviente
PROCEDENCIA	CUALITATIVA	NOMINAL	Procedencia consignada en historia clínica	Costa Sierra Selva

- ✚ **Uso crónico de omeprazol:** pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray que han consumido omeprazol en dosis $\geq 1,5$ comprimidos al día²⁴ a partir de 1 año²⁵; consignados en historias clínicas.

- ✚ **Osteoporosis:** pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con diagnóstico de osteoporosis con densitometría ósea, consignados en historias clínicas.

- ✚ **Edad:** *Edad* en años, consignada en historias clínicas.

- ✚ **Género:** Masculino o femenino, consignada en historias clínicas.

- ✚ **Grado de instrucción:** Grado de instrucción consignado en historia clínica

- ✚ **Estado civil:** estado civil consignado en historia clínica

- ✚ **Procedencia:** lugar de procedencia consignada en historia clínica

2.7 PROCEDIMIENTO, TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

- i. Se elaboró la solicitud de permiso para poder acceder a las historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. (ANEXO 01) y poder así obtener la información necesaria.
- ii. Se presentó la solicitud al director del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.
- iii. Una vez aceptada la solicitud, se acudió al área de estadística del Hospital Víctor Lazarte Echegaray para obtener las historias clínicas y luego se obtuvo la información necesaria de éstas en nuestro instrumento de recolección de datos (ANEXO 02). La técnica que se utilizó fue la Investigación documental que correspondió a la recuperación de información almacenada en las historias clínicas de los pacientes seleccionados. El instrumento de recolección de datos fue una ficha elaborada por la autora de este proyecto y constó de tres partes: la primera, para recolectar datos generales, la segunda, para recolectar datos de la variable dependiente y la tercera, datos de la variable independiente.
- iv. Se analizaron los datos, teniendo en cuenta que cumplieron los criterios de selección, según nuestros objetivos de estudio.
- v. Se organizaron, recolectaron y procesaron los datos obtenidos en SPSS.
- vi. Se analizó, discutió y elaboraron las conclusiones correspondientes.

2.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos fueron procesados en una Computadora Sony con base operativa WINDOWS 10 con el procesador: Intel(R) Core(TM) i3-2330M.

El paquete estadístico fue el SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 23.

Se analizaron los datos, para lo cual realizamos un análisis univariante utilizando el porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas, y posteriormente se realizó un análisis bivariante para identificar la posible asociación entre el factor con el grupo de estudio y el de control.

La estadística descriptiva se utilizó para las variables categóricas o cualitativas: uso crónico de omeprazol y osteoporosis, se realizó el cálculo de frecuencias. Para la presentación final del trabajo se usaron herramientas como: Gráficos de frecuencia y porcentajes (diagrama de barras).

La estadística Analítica que se utilizó para las variables cualitativas serán las pruebas no paramétricas: Prueba χ^2 de Pearson para dos o más muestras independientes. El estadígrafo fue el Odds ratio.

Fenotipo	Con (n %)	Sin (n %)
No O	A	b
O	C	d
Total	A+c	B+d

$$OR = \frac{axd}{bxc}$$

Si OR es 1 = no hay asociación,

Si OR es mayor a 1 = factor de riesgo

Si OR es menor de 1 = factor protector

2.9 CONSIDERACIONES ETICAS:

Para la realización del presente trabajo seguiremos las recomendaciones y protocolos internacionales y nacionales.

Si bien es cierto que las consideraciones éticas se dirigen hacia experimentos en seres humanos, nuestro trabajo pudo cumplir independientemente de sus limitaciones, con dichas recomendaciones. Se tomó en cuenta la recomendación de la “Declaración del Helsinki” en sentido que ésta investigación está regida por normas éticas para garantizar el respeto de todas las personas. ⁴⁴

Si bien el objetivo principal de nuestro trabajo fue generar nuevos conocimientos, este objetivo no prevaleció sobre los derechos e intereses de los sujetos investigados. ⁴⁴

Se tomó en cuenta la dignidad, la integridad, la privacidad y confidencialidad de la información personal obtenida. ⁴⁴

Debemos comunicar con sinceridad los resultados obtenidos, y evitar todo lo que se aleje de una conducta ética en este sentido, aunque ello lleve a resultados que contradigan todo lo supuesto en esta investigación. ⁴⁴

Con respecto a las consideraciones nacionales, el código de ética del Colegio Médico del Perú recomienda que se presente la información proveniente de una investigación médica sin incurrir en falsificación ni plagio, según Art. 48°, además de mantener el anonimato, según Art. 95°. ⁴⁵

Otro punto importante de resaltar es que se tomó en cuenta la necesidad de tener una persona idónea en investigación en salud que dirija al investigador y lo encamine a la elaboración de trabajos de calidad científica.

En el presente trabajo no se hizo uso del consentimiento informado, ya que, trabajamos recolectando datos de las historias clínicas, no tuvimos ningún contacto con el paciente ni le haremos ningún tipo de prueba o procedimiento que lo expuso a algún *riesgo*. *Sin embargo*, para que la información recolectada durante dicho estudio, pueda ser utilizada por los investigadores del proyecto en la elaboración de análisis y comunicación de esos resultados, se pidió permiso al director del hospital y se cumplieron los derechos y recomendaciones de protocolos internacionales y nacionales.

III. RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:

Características sociodemográficas	Osteoporosis (n=99)	Sin osteoporosis (n=99)	Significancia
Edad :			
- Promedio	39.5	41.7	T student: 1.34 p>0.05
- D. estandar	18.1	19.3	
Género :			
- Masculino	54(54%)	59(59%)	Chi cuadrado: 1.28 p>0.05
- Femenino	45(46%)	40(41%)	
Procedencia:			
- Urbano	92(92%)	95(95%)	Chi cuadrado: 2.56 p>0.05
- Rural	7(8%)	4 (5%)	
Grado de instrucción:			
- Primaria	46(46%)	41(41%)	Chi cuadrado: 2.88 p>0.05
- Secundaria	32(32%)	34(34%)	
- Superior	21(22%)	24(25%)	
Estado civil:			
- Soltero	42(42%)	38(38%)	Chi cuadrado: 2.76 p>0.05
- Conviviente	34(34%)	30(30%)	
- Casada	23(24%)	31(32%)	

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias clínicas: 2013-2015.

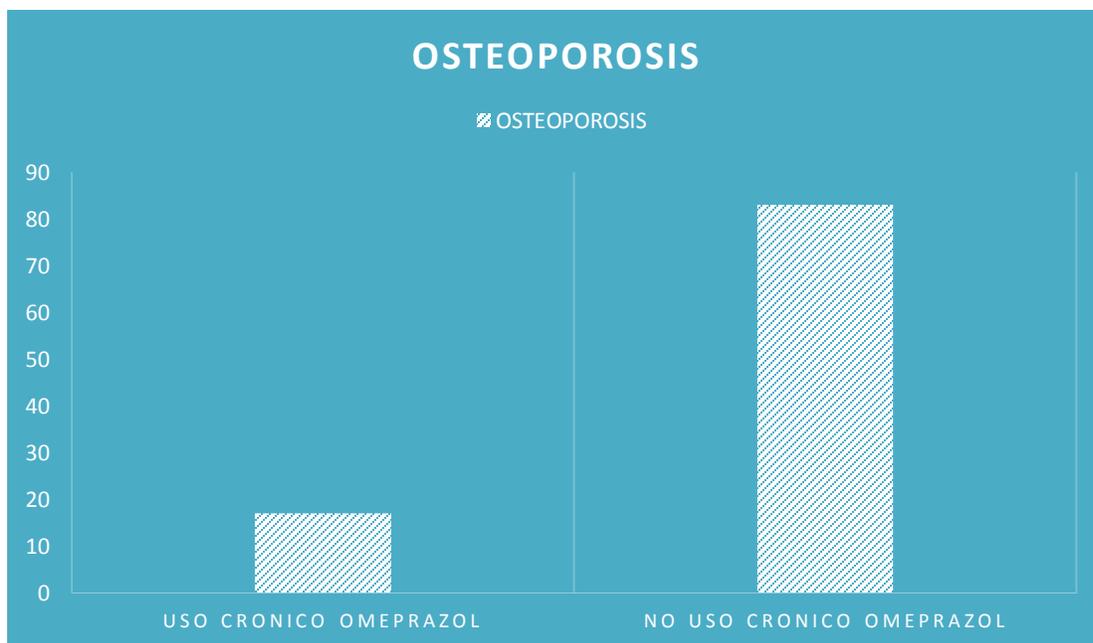
- **Tabla N° 2: Frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes con osteoporosis Hospital Víctor Lazarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:**

Osteoporosis	Uso crónico de omeprazol		Total
	Si	No	
Si	17 (17%)	82 (83%)	99 (100%)

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias clínicas: 2013-2015.

La frecuencia del uso crónico de omeprazol en pacientes con osteoporosis fue de $17/99= 17\%$.

- **Gráfico N° 1: Frecuencia del uso crónico de omeprazol en pacientes con osteoporosis Hospital Víctor Lazarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:**



- **Tabla N° 3: Frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes sin osteoporosis Hospital Víctor Lazarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:**

Osteoporosis	Uso crónico de omeprazol		Total
	Si	No	
No	7 (7%)	92 (93%)	99 (100%)

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias clínicas: 2013-2015.

La frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes sin osteoporosis fue de $7/99 = 7\%$.

- **Gráfico N° 2: Frecuencia de uso crónico de omeprazol en pacientes sin osteoporosis Hospital Víctor Lazarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:**

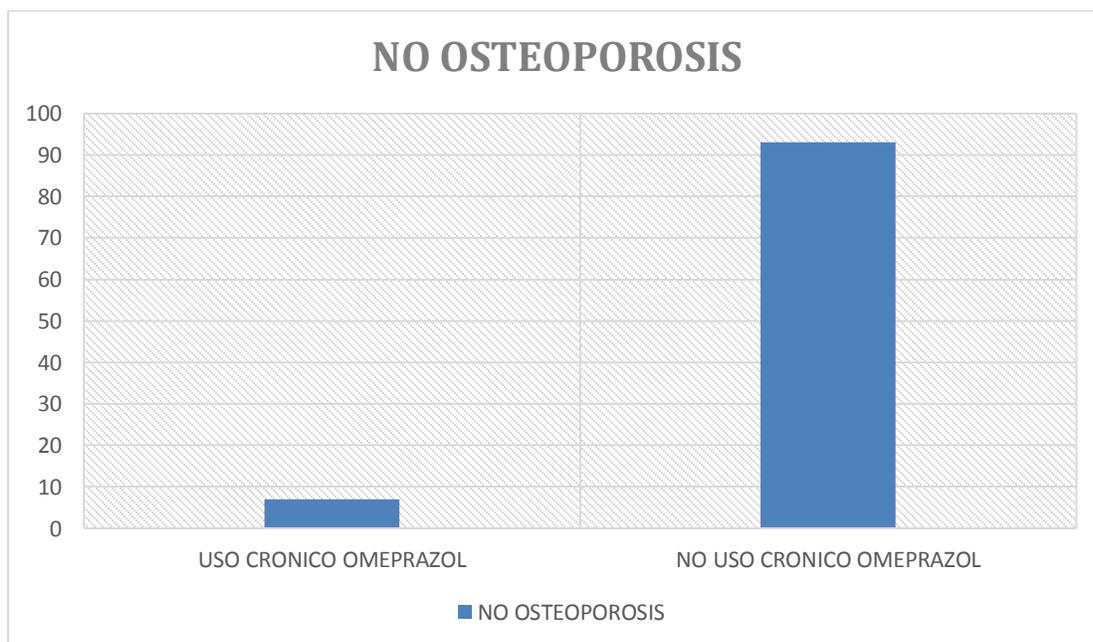


Tabla N° 4: Uso crónico de omeprazol como factor de riesgo de osteoporosis en pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:

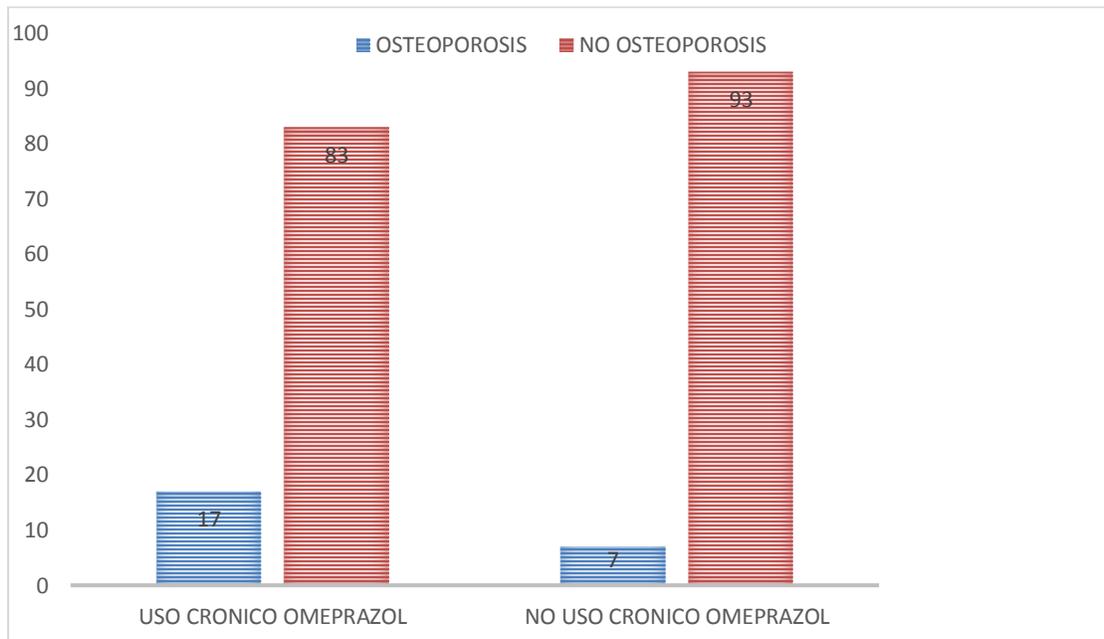
Uso crónico de omeprazol	Osteoporosis		Total
	Si	No	
Si	17 (17%)	7 (7%)	24
No	82 (83%)	92 (93%)	174
Total	99 (100%)	99 (100%)	198

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias clínicas: 2013-2015.

- Chi Cuadrado: 5.3
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 2.72
- Intervalo de confianza al 95%: (1.26; 4.74)

En el análisis se observa que el uso crónico de omeprazol se asocia a osteoporosis a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio > 1 ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que el uso crónico de omeprazol es factor de riesgo para osteoporosis.

Gráfico N° 3: Uso crónico de omeprazol como factor de riesgo de osteoporosis en pacientes del Hospital Víctor Lázarte Echegaray julio del 2013 – diciembre del 2015:



La frecuencia de uso crónico de omeprazol en el grupo con osteoporosis fue de 17% mientras que en el grupo sin osteoporosis fue 7%.

IV. DISCUSION

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Desde el punto de vista histológico la enfermedad se caracteriza por disminución del grosor cortical y del número de grosor de trabéculas del hueso esponjoso, lo que confiere una fragilidad ósea aumentada y un riesgo de fractura elevado.³ Existen distintos estudios donde se aprecia la relación potencial entre la administración continuada de inhibidores de bomba de protones y la aparición de osteoporosis y fracturas óseas. Esta patología es de gran importancia en pacientes de edad avanzada por su mal pronóstico general y las consecuencias invalidantes que conllevan.¹¹

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes , que podrían considerarse como variables intervinientes para la asociación que se pretende verificar; en tal sentido se observan los promedios de edad , también en función del género, procedencia, estado civil y grado de instrucción; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los adultos con o sin osteoporosis; esta tendencia denota uniformidad en la muestra, lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos. Estos hallazgos son coincidentes con los descritos por Vera S²⁸ y col. en el 2015 en España; Pino J²⁹. en el 2015 y Krela I³⁰ y col. en el 2016 en Polonia; quienes tampoco registran diferencia respecto a edad, genero ni grado de instrucción entre los pacientes con o sin osteoporosis.

En la Tabla N° 2, realizamos la valoración de las frecuencias de uso crónico de omeprazol en primer término en el grupo con osteoporosis; encontrando que de los 99 pacientes de este grupo, el 17% presentaron este de consumo sostenido del fármaco en estudio. En la Tabla N° 3, por otra parte, se verifica la frecuencia de uso crónico de omeprazol en el grupo de pacientes sin osteoporosis, encontrando en este grupo que únicamente una frecuencia de 7% presento la exposición de riesgo en estudio.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a Corley Y cols. en el 2010 en 33,752 pacientes con diagnóstico de incidencia de fracturas de cadera/fémur que fueron los casos), 130,471 sin fracturas que constituyeron los controles observaron que el riesgo de fracturas aumenta entre los usuarios de IBP (OR= 1,30, p1= 4,6 y p2 =3,7); por lo tanto, la inhibición del ácido podría estar asociada con el riesgo de fractura en osteoporosis²⁴.

Cabe mencionar las tendencias descritas por Khalili y cols. en el 2012 sobre uso de inhibidores de protones y riesgo de fractura de cadera; tras documentar 893 fracturas de cadera, encontraron que el riesgo absoluto de fractura de cadera entre los usuarios regulares de IBP fue 2,02 eventos; el uso de IBP estuvo asociado con un aumento de 50% en el riesgo de fractura OR=1,51 (1,20 a 1,91)²⁶.

En la Tabla N° 4 precisamos el grado de asociación que implica el consumo crónico de omeprazol para la coexistencia con osteoporosis; el cual se expresa como un odds ratio de 2.72; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística (p<0.01); lo cual nos permite concluir que el uso crónico de omeprazol es factor de riesgo asociado a osteoporosis.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó Vera S y col. en el 2015, en España sobre inadecuado uso de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad, encontró que tras el análisis de 411 pacientes entrevistados, el 54% de los pacientes recibían IBP, y cuya edad media era de 63,3 años, frente al 46% que no los tomaban y que eran más jóvenes; encontró que los consumidores de IBP tenían una mayor prevalencia de todas las fracturas por fragilidad²⁸.

Por otro lado tenemos el estudio de Pino J. en el 2015, encontró que el tratamiento con IBP es un factor de riesgo de fractura que se ve incrementado entre un 9-75%; a la vista de los datos disponibles, es necesario actuar

juiciosamente a la hora de indicar el bloqueo de la producción de secreción ácida gástrica con IBP, especialmente en las mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años²⁹. Este riesgo es posible que no pueda ser anulado por el uso concomitante de bifosfonatos.²⁹

Hay controversia respecto al uso de IBP como protectores gástricos en pacientes consumidores de bifosfonatos. El uso de IBPs aumenta el riesgo de fractura dependiente de la dosis; y el uso de bifosfonatos no mitiga el riesgo de fractura.²⁵

Lo encontrado por Krelal y col. en el 2016 en Polonia en trabajo sobre osteoporosis en enfermedades gastrointestinales observo que la osteoporosis secundaria se produce como una patología aislada o coexistente con los tipos I y II de la osteoporosis; observó que la osteoporosis se presenta en pacientes con uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (estado de aclorhidria)³⁰.

Finalmente, lo encontrado por Arj A. y col. en el 2016 en Irán, sobre “el uso de los inhibidores de la bomba de protones cambian la densidad mineral ósea”, concluyó que el uso de IBP en sujetos sin factores de riesgo de osteoporosis determinados por el T-score femoral en comparación con el grupo de control se asoció con un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y osteopenia en los huesos del fémur.³³

Este estudio tiene limitaciones debido al tamaño de la población (n:198), el tipo de población: limitadas al Hospital Victor Lazarte, perteneciente al seguro, no teniendo en cuenta los demás hospitales del seguro ni el contraste de características en relación con pacientes del MINSA. Se necesitan estudios en poblaciones más grandes y con mayor grado de evidencia que puedan confirmar la asociación planteada e incluso poder investigar nuevos efectos adversos.

V. CONCLUSIONES

- 1) El uso crónico de omeprazol es factor de riesgo de osteoporosis con un odds ratio de 2.72 el cual fue significativo ($p < 0.05$).
- 2) No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio para las variables edad, genero, procedencia, grado de instrucción ni estado civil.
- 3) La frecuencia del uso crónico de omeprazol en pacientes con osteoporosis fue 17%.
- 4) La frecuencia del uso crónico de omeprazol en pacientes sin osteoporosis fue 7%.
- 5) El conocimiento de los riesgos asociados a los IBP no debe conducir a la ansiedad en los pacientes, sino inducir al médico a considerar la dosificación y la duración apropiadas de la terapia con IBP, incluyendo estrategias de monitoreo a largo plazo en grupos seleccionados de pacientes debido a sus comorbilidades individuales y factores de riesgo. No deben emplearse los IBP de manera empírica como solución a problemas digestivos que no hemos diagnosticado, con la excusa de que son “preventivos”.⁸
- 6) Evitar la prescripción inadecuada y promover el uso racional de los IBP debido a las reacciones adversas ya probadas así como otras con las que se sospecha asociación como: falla renal silente, nefritis intersticial aguda, demencia senil, infecciones entéricas (diarrea por *Clostridium* sp.), hipomagnesemia, neumonía, eventos cardiovasculares, el riesgo aumentado de infecciones y trastornos metabólicos; esto debería conducir a la reconsideración de las indicaciones individuales. Así mismo, por el riesgo de fracturas.

- 7) Existe una elevada frecuencia de sobreuso de IBP en nuestro país (54,57% de las prescripciones de IBP en dos hospitales docentes de Lima, no estuvieron basadas en guías de práctica clínica). En el servicio de Cirugía General fue mayor la prescripción de IBP no basada en GPC con respecto al servicio de Medicina (83,6% versus 16.4%; $p < 0.0001$). El principal motivo de prescripción de IBP basado en GPC fue la prevención de úlceras gástricas producidas por antiinflamatorio no esteroideo en pacientes con edad avanzada.
- 8) El riesgo de fractura fue un 10% mayor entre las personas con un suministro de IBP ≥ 1 año, en comparación con las que no lo hicieron (OR = 2.72, IC 95% 1.26-4.74). Hubo una tendencia general a un mayor riesgo de fractura entre los sujetos que tomaban dosis diarias promedio más altas. El riesgo de fractura no fue significativamente elevado entre las personas que usaron píldoras de < 1 CP 20mg / día durante < 1 año, en comparación con las que no usaron. Por el contrario, el riesgo aumentó entre las personas que tomaban ≥ 1 CP 20mg/ día. Hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de fracturas con duraciones más largas de consumo de IBP, esto se debió principalmente al aumento entre los no usuarios y cualquier uso.
- 9) Existe una limitación en este estudio respecto a la adherencia al tratamiento de los pacientes y el cumplimiento del mismo; ya que, pese a que se trató de seleccionar a los pacientes que cumplan con el uso y adherencia al tratamiento prescrito por el médico. La mayoría de pacientes (40%) refieren haber olvidado de tomar algunas veces (de una a tres veces por semana) el IBP.
- 10) Tras la aparición de los IBP, estos fármacos se han convertido en la primera opción terapéutica para el tratamiento de las úlceras gastroduodenales y todo tipo de gastropatías, sin apenas valorar otras alternativas y prescribiéndolos de manera casi automática, colaborando así en la potenciación de la polimedicación y, además, incrementando el gasto terapéutico. Pese a su

extensa utilización, cabría preguntarse si existen razones para justificar un uso tan amplio de los IBP en nuestro medio, y si todos los IBP que se consumen están correctamente indicados. Se han apuntado algunas posibles causas de dicho uso excesivo, como la elevada utilización de AINE a largo plazo, el envejecimiento de la población o, sobre todo, el uso en indicaciones «poco precisas».

- 11) La educación del paciente tendrá que dirigirse y enfocarse a eliminar la creencia popular que el omeprazol es un "protector gástrico inocuo" evitando así que el paciente exija la prescripción inadecuada e innecesaria de este fármaco.
- 12) Así mismo, la automedicación es un problema en potencial crecimiento en nuestro país hay que resaltar que muchos de estos pacientes tomaban el IBP porque se lo había mandado un profesional sanitario sin tener criterios basados en guías clínicas, simplemente por su calidad de protector gástrico, y muchos de estos también por el hecho de tomar muchos fármacos, sin ser estos gastrolesivos.
- 13) No hay contraindicación en el uso de IBP en pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura; no obstante, a la vista de los datos disponibles, es necesario actuar juiciosamente a la hora de indicar el bloqueo de la producción de secreción ácida gástrica con IBP, especialmente en las mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años.
- 14) Los pacientes que usan IBP deben tener sus niveles de magnesio y calcio séricos medidos periódicamente, y no deben descuidarse síntomas no específicos como astenia, parestesia generalizada o manifestaciones que ponen en peligro la vida (convulsiones, arritmias).

- 15) Existen factores protectores del riesgo de fracturas y osteoporosis, los fármacos como: hidroclorotiazida y aleandronato, que previenen la pérdida de hueso, al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos; podrían asociarse al uso a los IBP para contrarrestar los efectos adversos de éstos ⁹.
- 16) Se requieren grandes estudios prospectivos para determinar el efecto de la alendronato en pacientes con osteoporosis que usan IBP concomitantes. ³⁷

VI. SUGERENCIAS

- 1.** A fin de corroborar la asociación descrita en nuestro estudio es pertinente emprender nuevas investigaciones multicéntricas, con mayor muestra poblacional y prospectivas, para documentar de manera más significativa la interacción entre uso crónico de omeprazol y osteoporosis.
- 2.** Sería conveniente identificar la influencia del uso crónico de omeprazol en relación a otros desenlaces correspondientes a aspectos de morbilidad en pacientes adultos, tanto a corto, mediano y largo plazo.
- 3.** Nuevos estudios dirigidos a reconocer nuevos factores de riesgo relacionados con la aparición de osteoporosis y sus complicaciones, debieran ser llevados a cabo, para mejorar la calidad de vida del paciente reumatológico y minimizar las secuelas de esta patología.
- 4.** El conocimiento de los riesgos asociados a los IBP no debe conducir a la ansiedad en los pacientes, sino inducir al médico a considerar la dosificación y la duración apropiadas de la terapia con IBP, incluyendo estrategias de monitoreo a largo plazo en grupos seleccionados de pacientes debido a sus comorbilidades individuales y factores de riesgo.
- 5.** Existen factores protectores del riesgo de fracturas y osteoporosis, los fármacos como: hidroclorotiazida y aleandronato, que previenen la pérdida de hueso, al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos; podrían asociarse al uso de los IBP para contrarrestar los efectos adversos de éstos ⁹.
- 6.** El uso de IBP es probablemente un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas, sin embargo, como la patogénesis directa permanece incierta, faltan puntos específicos de intervención. Además de ser

vigilantes con respecto a la indicación para prescribir IBP y utilizar la dosis efectiva más baja, debemos recalcar que existen muchos estudios que han fortalecido aún más las pruebas que el uso a corto plazo no parece suponer un riesgo menor que el uso a largo plazo, pero que aún existe una continua falta de estudios concluyentes.³⁵

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Montalvo C, Pasos F, Hernández R. Biología Celular e Histología Médica Tejido Óseo. Unam. 2010;1(1):1 – 21.
2. De Sousa M, de Sousa S, Naves W. Fisiopatología de la osteoporosis: una revisión bibliográfica. Femina. 2015;43(6):1 -4.
3. Grupo CTO. Manual cto de medicina y cirugía. 2013;8:1(1):12-15
4. Schurman L, Bagur A, Claus – Hermborg H, Messina O, Negri A, Sanchez A. et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Medicina. 2013; 73: 55-74.
5. Ministerio de Salud del Perú [consultado el día 20/02/17]
Disponible en:
<https://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2012/osteoporosis/index.html>
6. Ulloa E, Bermudes P. Osteoporosis generalidades y tratamiento. Cimed.2013;1(1): 1 - 40
7. Oviedo S. Osteoporosis secundaria. Tratamiento Actualizado. 2013; 24(5):805–811
8. Oscanoa T. Seguridad de los IBP. Gastroenterol. Perú; 2011; 31(1): 49 – 55
9. Goodman y Hillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana. 2012;12 (1): 343-347.
10. Camacho I, Gracia S, Gonzales P, Rodriguez M, Chaves M. Detección de los posibles efectos secundarios del omeprazol en pacientes con terapia a largo plazo en la clínica de servicios médicos de la universidad Autónoma de Nuevo León. Química hoy. 2014;4(1):1-3.

11. Martí- Cabrera M, Martí-Masanet C, Ríos-Navarro C, Polo M, Espluges J. Inhibidores de la bomba de protones y homeostasia de calcio. *Scielo*. 2013;32(4): 431 – 444.
12. Yang Yx, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Terapia a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura de cadera. *JAMA*.2006;296(24):2947-2953.
13. Cundy T¹, Dissanayake A. Hipomagnesemia severa en los usuarios a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. *Clin Endocrinol*. 2008;69(2):338-41.
14. Yang Y, Metz C. Seguridad de la exposición al inhibidor de la bomba de protones. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1115-1127.
15. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006; 355(17):1834-1836.
16. Kumar R, Thompson J. Regulación de la secreción y síntesis de la hormona paratiroidea. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216-224.
17. Kawata T, Nagano N. El receptor del calcio y el metabolismo del magnesio. *Clin Calcium*. 2005;15(11):43-50.
18. Vetter T, Lohse M. El magnesio y la paratiroides. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403-10.
19. Furlanetto T, Faulhaber G. Hipomagnesemia y inhibidores de la bomba de protones: por debajo de la punta del iceberg. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1391-1392.
20. Gau J, Yang Y, Chen R, Kao T. Usos de inhibidores de la bomba de protones e hipomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(5):553-559.
21. Mackay J, Bladon P. Hipomagnesemia por terapia con inhibidores de la bomba de protones: una serie de casos clínicos. *QJM*. 2010;103(6):387-395.
22. Sarikaya M¹, Filik L, Ergul B, Doğan Z. Niveles de magnesio y de hormona paratiroidea de pacientes que utilizan diferentes inhibidores de la bomba de protones: ¿existe un vínculo real?. *Gastroenterol Nurs*. 2013;36(2):145-148.
23. Bustamante K, Ticse R, Cánepa I, Costta C, Vasquez S, Soto S. et al. Frecuencia de prescripción de inhibidores de bomba de protones está basada en Guías de Práctica Clínica en pacientes hospitalizados en dos hospitales docentes de Lima. *Gastroenterol. Perú*; 2012; 32(1): 44 – 49.

24. Corley D, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de histamina-2 se asocian con fracturas de cadera en pacientes de riesgo. *Gastroenterology*. 2010; 139(1): 93–101.
25. Ramon J, Bosch M, Aguilera C, Agustí A, Bosch M, Danés I et al. Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas. *Fundación Instituto Catala de Farmacología*. 2012;25 (2):1-4.
26. Khalili H, Huang E, Jacobson B, Camargo C, Feskanich D, T Chan A. Uso de inhibidores de protones y riesgo de fractura de cadera en relación con factores dietéticos y de estilo de vida: estudio de cohorte prospectivo. *BMJ*. 2012;1(1):1-13.
27. Rezende G, Goulart A, Pacheco M, Torres L, Shimano A, Quirino M. et al. Efectos de administración a largo plazo de omeprazol sobre densidad mineral ósea y propiedades mecánicas del hueso. *Bras Ortop*. 2015; 50 (2): 232 – 238.
28. Vera S, Martín E, Calvo L, Hernandez D, Saavedra P, Gómez de Tejada M et al. Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. *Osteoporos Metab Miner* 2015;7(4):107-111.
29. Pino J. ¿Protección gástrica o protección ósea? El dilema de los inhibidores de la bomba de protones. *Osteoporos Metab Miner*. 2015; 7(4): 83- 84.
30. Krela I, Szymczak A, Lykowska L, Eder P, Linke K. Osteoporosis en enfermedades gastrointestinales. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25 (1): 185 – 190.
31. Wu C, Tung Y, Chai C, Lu Y, Su Y, Tsai T, et al. Aumento del riesgo de osteoporosis en pacientes con úlcera péptica: un estudio poblacional a nivel nacional. *Medicina (Baltimore)*. 2016; 95(16):3309- 3315.
32. Wit N, Numans M. Nuevos efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones; tiempo para la reflexión. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160 (0): 338- 347.

33. Arj A, Razavi M, Yavari M, Akbari H, Zamani B, Asemi Z. El uso de los inhibidores de la bomba de protones cambia la densidad mineral ósea. *Int J Rheum Dis.* 2016 ;19 (9): 864-8.
34. Ječmenová M, Kroupa R. Inhibidores de la bomba de protones y su efecto sobre el hueso. *Vnitr Lek.* 2016; 62 (2): 139 - 46.
35. Andersen B, Johansen P, Abrahamsen B. Inhibidores de la bomba de protones y osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28 (4): 420 - 425.
36. Van - Herwaarden N, Bos J, Veldman B, Kramers C. Inhibidores de la bomba de protones: no tan seguros como parecen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160(0): 487 - 492.
37. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K et al. Eficacia de alfacalcidol y alendronato en la densidad mineral ósea lumbar en pacientes osteoporóticos usuarios de inhibidores de la bomba de protones. *Biomed Rep.* 2016;5(2):165-170.
38. Aasarød K, Ramezanzadehkoldeh M, Shabestari M, Mosti M, Stunes A, Reseland J, et al. Efectos esqueléticos de un antagonista de los receptores de gastrina en ratones KO de la subunidad beta H + / K + ATPasa. *J Endocrinol.* 2016; 230 (2): 251 - 62.
39. Mares E, Palazón A, Martínez A, Folgado M, Pereira A, Gil V. Prescripción no recomendada por la guía de inhibidores de la bomba de protones en la población general. 2017; 1(1):1725 – 1729.
40. Schnoll-Sussman F, Katz P. Implicaciones clínicas de los datos emergentes sobre la seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(1):1-9.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA:

41. Essalud [consultado el día 20/01/17]
Disponible en: <<http://www.essalud.gob.pe>>
42. Pertegas S, Pita S. Calculo de tamaño muestral en estudios de casos y controles. Cad aten primaria. 2002;9:148-150. Disponible en: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_casos/casos_controles.asp>
43. Fernández, P. 2001. Determinación del tamaño muestral. Cad Aten Primaria 1996; 3: 138-14. Disponible en: (http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano_muestral2.pdf)
44. MANZINI, Jorge Luis. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioeth.* [online]. 2000;6(2) [citado 2017-04-25],321-334. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1726-569X. <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
45. El Colegio Médico del Perú: código de ética y deontología. *Acta méd. peruana* [online].2007;24(1):17-24. Disponible en: <http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO_CMP_ETICA.pdf>

Anexo 01:

SOLICITA: AUTORIZACIÓN

**SEÑOR DIRECTOR DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE
ECHEGARAY DE TRUJILLO**

S. D.

**Yo, CARLA BETHYNA GRAOS RIOS identificada con ID
000111313, estudiante de la Facultad de Medicina Humana.**

Que, teniendo la necesidad de cumplir con la ejecución del proyecto de investigación titulado; **USO CRÓNICO DE OMEPRAZOL COMO FACTOR ASOCIADO A OSTEOPOROSIS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY.** Solicito autorización para revisar y recolectar datos de historias clínicas de pacientes del servicio de reumatología del periodo 2013 -2015.

POR TANTO: Ruego a UD. Señor Director acceder mi petición por ser de justicia.

Trujillo, 16 de junio del 2017.

Carla Bethyna Graos Ríos

DNI 48195737

ANEXO 02:

FICHA 01

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

I) DATOS GENERALES

- a. Edad:
- b. Género:
- c. Estado civil:
- d. Grado de instrucción:
- e. Procedencia:

II) VARIABLE DEPENDIENTE: OSTEOPOROSIS:

SI

NO

III) VARIABLE INDEPENDIENTE: USO CRÓNICO DE OMEPRAZOL

TIEMPO DE USO \geq o = 1 año

SI

NO

IV) COVARIABLE:

- Edad avanzada (>65años)
- Menopausia
- Posmenopausia
- Amenorrea
- Hiperparatiroidismo
- Tratamiento con corticoides mayor a 3 meses
- Osteomalacia