

Elizondo, Cristina María

El consumo concomitante de medicamentos en el adulto mayor puede modificar la ocurrencia de fractura de cadera

Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis 2021

Cita sugerida: Elizondo MC. El consumo concomitante de medicamentos en el adulto mayor puede modificar la ocurrencia de fractura de cadera [tesis de doctorado] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 185 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20211230112431/tesis-elizondo-cristina.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>





Doctorado en Ciencias de la Salud
Instituto Universitario Hospital Italiano

El consumo concomitante de medicamentos en el adulto mayor puede modificar la ocurrencia de fractura de cadera

Tesis de doctorado - Cohorte 2016

Doctoranda

Cristina María Elizondo ^{1, 2}

eMail cristina.elizondo@hospitalitaliano.org.ar

Director de Tesis

Diego Hernán Giunta ^{1, 2, 3}

1. Área Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
2. Maestría en Investigación Clínica. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires
3. Área de Investigación No Patrocinada. Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Abril 2021

Dedicatoria

Dedico esta tesis a Héctor, Luli, Cata y Cami a quienes amo con todo mi corazón. Ellos son mi motivación para ser mejor cada día. A mi mamá y mi papá que me enseñaron a intentarlo cada vez y a mi hermana y mi hermano que me acompañan en el camino de lograr los sueños.

Agradecimientos

Agradezco infinitamente a Diego por su generosidad, su compañerismo y su apoyo. Siempre me dio todo y más a la hora de aprender, agradezco su estímulo para disfrutar de nuestro trabajo y le agradezco confiar en mí.

Agradezco a mis amigas que están ahí para crecer juntas, disfrutar de la vida y apoyarnos cuando la vemos más difícil.

Agradezco a mis compañeros de trabajo la oportunidad de aprender de cada uno cosas valiosas para mi itinerario profesional. A mis compañeros del doctorado por su apoyo constante. Agradezco a Nora, Claudia, María, Pablo y Eduardo por sus contribuciones y colaboración desinteresada y estimulante.

Estoy agradecida por este recorrido que hoy me lleva hasta acá y me da la oportunidad de seguir agradeciendo.

Resumen Castellano

La fractura de cadera en el adulto mayor ocasiona 1.124 casos nuevos cada 100.000 persona/años en países desarrollados. La mortalidad de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera varía entre un 16 y un 25 % en el seguimiento al año. Cerca del 72% de los adultos mayores de 50 años consume alguna medicación y el 20% de estos consume cuatro o más medicamentos. Varios estudios han identificado los medicamentos que se asocian a mayor riesgo de caídas y fracturas, especialmente cadera. Conocer cómo se modifica el efecto de cada uno de los medicamentos con el consumo concomitante de otro medicamento es fundamental a la hora de tomar conductas de control y prescripción adecuadas.

La presente tesis tuvo como objetivo principal identificar las interacciones estadísticas entre medicamentos consumidos por los adultos mayores afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires y la fractura de cadera.

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte y pareados por sexo edad y tiempo de afiliación. Se incluyeron afiliados de 65 años o más. Se evaluaron los medicamentos consumidos en el año previo a la fecha de inclusión y se evaluaron las interacciones estadísticas entre medicamentos asociadas a fractura de cadera. Para evaluar la asociación de cada uno de los grupos de medicamentos como variables explicativas, con la fractura de cadera como variable de resultado, se utilizaron modelos de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria para considerar el agrupamiento entre los pacientes con fractura de cadera y sus controles pareados. Se presentan los OR con sus IC95% y los valores p del test de Wald.

Se incluyeron 1622 casos y 8099 controles. La mediana de edad fue 85,39 en casos y 86,2 en controles. Fueron mujeres 85,39% de los casos y 85,43% de los controles. Presentó modificación del efecto, luego del ajuste por confundidores, la combinación de los antidepresivos y el grupo varios (triptofano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina) que en su consumo conjunto aumentaron el odds de fractura de cadera (OR 3,088 IC95% 1,738 -5,487; $p < 0,001$). También modificaron su efecto el consumo conjunto la levotiroxina y los hipnóticos sedativos, aumentando el odds de fractura de cadera (OR 1,637 IC95% 1,041- 2,575; $p 0,033$). Otras interacciones presentaron falta de significancia en su consumo conjunto.

Estos grupos de medicamentos deben ser utilizados con precaución en los adultos mayores para potencialmente prevenir la fractura de cadera.

Resumen Inglés (Abstract)

Hip fracture in the elderly causes 1,124 new cases every 100,000 person/years in developed countries. The mortality of patients who have suffered a hip fracture varies between 16 and 25% at the one-year follow-up. About 72% of adults over 50 years of age consume some medication and 20% of these consume four or more medications. Several studies have identified the medications that are associated with an increased risk of falls and fractures, especially hip fracture. Understanding how the effect of each of the medications is modified with the concomitant consumption of another medication is essential when taking appropriate control and prescription behaviors.

The main objective of this thesis was to identify the statistical interactions associations between drugs consumed by older adults affiliated to the Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires and hip fracture.

A nested case-control study was conducted, matched by sex, age and time of affiliation. Members aged 65 years or older were included. Medications consumed in the year prior to the inclusion date were evaluated and statistical interactions between medications associated with hip fracture were evaluated. To evaluate the association of each of the drug groups as explanatory variables, with hip fracture as the outcome variable, mixed-effects logistic regression models were used with the random intercept to consider the grouping among cases and its paired controls. ORs with their 95% CIs and the p-values of the Wald test were presented.

We included 1622 cases and 8099 controls. The median age was 85.39 in cases and 86.2 in controls. 85.39% of the cases and 85.43% of the controls were women. After adjusting for confounders, the combination of antidepressants and the "various" group (tryptophan, tolterodine, solifenacin, methylphenidate, theophylline) presented a modification of the effect that, when taken together, increased the odds of hip fracture (OR 3.088 95% CI 1.738 - 5.487; $p < 0.001$). The joint consumption of levothyroxine and sedative hypnotics also modified their effect together, increasing the odds of hip fracture (OR 1.637 95% CI 1.041-2.575; $p 0.033$). Other interactions showed lack of significance in their joint consumption.

These groups of drugs should be used with caution in older adults to potentially prevent hip fracture.

Índice de Contenidos

Dedicatoria	2
Agradecimientos	2
Resumen Castellano	¡Error! Marcador no definido.
Resumen Inglés (Abstract)	4
Índice de Contenidos	5
Índice de Tablas y Figuras	8
1. Marco conceptual	8
1.1. Introducción	8
1.1.1. La fractura de cadera	8
1.1.2. Frecuencia e impacto de la fractura de cadera	9
1.1.3. Envejecimiento poblacional y el adulto mayor	12
1.1.4. Factores de riesgo para fractura de cadera	14
1.1.5. Medicamentos y riesgo de fractura de cadera en el adulto mayor	15
1.1.6. Mecanismos y riesgo de fracturas	21
1.1.7. Polifarmacia e interacción de medicamentos en el anciano	23
1.1.8. La asociación de los medicamentos y la fractura de cadera. La interacción entre variables	26
1.1.9. Declaración del propósito de la tesis	28
2. Preguntas y Objetivos	29
2.1. Pregunta de investigación	29
2.2. Objetivos principales	29
3. Materiales y métodos	30
3.1. Diseño	30
3.2. Ámbito	32
3.3. Periodo	33
3.4. Población	33
3.4.1. Criterios de selección	34
3.4.1.1. Criterios de inclusión para casos y controles	34
3.4.1.2. Criterios de inclusión exclusivo para casos	34
3.4.1.3. Criterios de exclusión para casos y controles	34
3.5. Variables de estudio	34
3.5.1. Variable de resultado	34
3.5.2. Variables explicativas	35
3.5.3. Otras variables incluidas en el estudio	42
3.5.3.1. Indicadores agregados	43
3.6. Consideraciones estadísticas	45
3.6.1. Estrategia de muestreo	45
3.6.2. Análisis estadístico	46

3.6.2.2. Manejo de datos perdidos	48
3.6.2.3. Identificación de potenciales confundidores para fractura de cadera	50
3.6.2.4. Identificación de grupos de medicamentos asociados a la fractura	50
3.6.2.5. Evaluación de interacciones y medidas de interacción	51
3.6.2.5.1. Definición de interacción	51
3.6.2.5.2. Clasificación de interacciones	51
3.6.2.5.3. Escala de interacción aditiva y multiplicativa	52
3.6.2.5.4. Relación entre interacción estadística versus interacción biológica/medicamentosa	53
3.6.2.6.5. Modelo contrafactual y eventos potenciales	55
3.6.2.6.6. Evaluación de interacciones entre grupos de medicamentos	57
a. Significancia de términos de interacción (Objetivo Primario #1)	57
b. Medidas de asociación con fractura de cadera	59
3.6.2.5.7. Medidas de interacción aditiva y multiplicativa	61
a. Índice de interacción multiplicativa	61
b. Riesgo relativo debido a la interacción	62
c. Proporción atribuible debido a la interacción	63
d. Índice de Sinergia	64
e. Estimación de medidas de interacción multiplicativas y aditivas	64
3.6.2.6. Identificación de medicamentos asociados a la fractura	65
3.6.2.7. Evaluación de interacciones entre medicamentos	65
3.6.2.8. Evaluación de la asociación entre medicación potencialmente inapropiada y la fractura de cadera	66
3.6.2.9. Análisis de sensibilidad. Inclusión de indicadores sociodemográficos como potenciales confundidores.	66
3.6.2.10. Generalidades	67
4. Consideraciones éticas	67
5. Conflicto de intereses	68
6. Financiamiento	68
7. Resultados	69
7.1. Descripción de casos y controles	69
7.2. Consumo de medicación	70
7.3. Evaluación de la interacción multiplicativa y aditiva entre grupos de medicamentos	71
7.3.1. Evaluación de interacciones	71
7.3.2. Efectos principales	72
7.3.3. Efectos simples en la interacción	73
7.3.4. Medidas de interacción aditivas y multiplicativas	75
7.3.5. Efectos estratificados	75
7.4. Medicación potencialmente inapropiada	76
7.5. Efecto de los medicamentos sobre la fractura de cadera y evaluación de interacción entre ellas	77

7.6 Análisis de sensibilidad por ajuste de confundidores sociodemográficos	78
8. Discusión	80
8.1. Conclusiones	92
9. Gráficos y Tablas	94
10. Referencias bibliográficas	129
Anexo 1. Operacionalización de variables	152
a. Datos generales/administrativos	152
b. Datos demográficos	152
c. Comorbilidades	152
d. Medicación	153
d1. Tabla cruda con todos los consumos de cada paciente	153
d2. Grupos y fármacos específicos de cada grupo	159
e. Variables de ajuste	177
f. Medicación potencialmente inapropiada	181
g. Indicadores sociodemográficos:	182
Anexo 2. Limitación de las medidas de interacción aditivas. El caso especial del cálculo del Índice S	184

Índice de Tablas y Figuras

Figura 1. Muestreo por densidad de incidencia.	33
Figura 2. Ciclo de manejo de medicación.	39
Figura 3. Esquema de análisis y resultados.	50
Figura 4. Flujograma de pacientes	100
Tabla 1. Grupos de medicamentos.	42,43
Tabla 2. La interacción como posibles escenarios.	60,61
Tabla 3. Interacciones potenciales clínicamente relevantes.	61,62
Tabla 4. Patrones de interacción de grupos de medicamentos	78,79
Tabla 5. Características de la población.	101- 103
Tabla 6. Efecto de grupos de medicamentos sobre fractura de cadera.	104,105
Tabla 7. Evaluación de interacciones crudas.	106,107
Tabla 8. Efecto crudo de la interacción entre grupos de medicamentos	108- 110
Tabla 9. Efecto ajustado de la interacción entre grupos de medicamentos.	111-113
Tabla 10. Tabla de medidas de interacción.	114,115
Tabla 11. Tabla de efectos estratificados en grupos de interacción	116, 117
Tabla 12. Representación gráfica de la interacción.	118, 120
Tabla 13. Efecto crudo de los medicamentos.	121- 124
Tabla 14. Efecto ajustado de la interacción entre medicamentos.	125-132
Tabla 15. Características de indicadores sociodemográficos.	133
Tabla 16. Análisis de sensibilidad con ajuste de indicadores sociodemográficos.	134

1. Marco conceptual

1.1. Introducción

1.1.1. La fractura de cadera

La fractura de cadera es la ruptura de la estructura ósea a nivel de la porción superior o proximal del fémur. Puede producirse en la cabeza, el cuello, en la región intertrocantérica y

en la región subtrocantérica; las localizaciones más frecuentes son la región del cuello y la intertrocantérica [1,2].

La fractura por fragilidad presenta el desafío de abordar tanto la fragilidad del hueso, con una densidad mineral ósea disminuida y una resistencia ósea alterada, que predispone a la ruptura con trauma mínimo, así como la fragilidad del adulto mayor como concepto geriátrico, predisponiéndolo a una menor capacidad de respuesta frente al estrés generado por la fractura y las comorbilidades que son más frecuentes en edades avanzadas de la vida [3]. El idioma inglés usa dos palabras diferentes para enunciar estos dos conceptos diferentes (fragility y frailty), sin embargo en castellano se utiliza la misma para hablar de fragilidad, reconocer las diferencias permite abordar ambos aspectos del envejecimiento y sus consecuencias, para prevenir y atender de manera integral a los adultos mayores [4–7].

1.1.2. Frecuencia e impacto de la fractura de cadera

En las primeras comunicaciones sobre la incidencia de fractura de cadera en pacientes residentes de una población en Estados Unidos de América, se observó un aumento de la incidencia ajustada por edad de fractura de cadera de 24,3 casos nuevos cada 100000 persona/años en 1928 a 111,8 casos nuevos cada 100000 persona/años en 1982 [8].

En 1992 se realizaron estimaciones del crecimiento de la incidencia de fractura de cadera en todas partes del mundo y llegaban a 3,9 millones de casos proyectados hacia el 2025, distribuidas en 1,16 millones de hombres y 2,78 millones de mujeres, y una estimación de 6,26 millones de casos proyectados para el 2050, distribuidas en 1,79 millones en hombres y 4,47 millones en mujeres [9]. La Organización Mundial de la Salud realizó similares proyecciones en el 2003, con una incidencia mundial de fractura de cadera proyectada en cerca de tres millones de casos para el 2025 [10]. La falta de diagnóstico precoz de la osteopenia y osteoporosis y el sub-tratamiento de la osteoporosis, el envejecimiento de la población y la relación con la fractura de cadera podría explicar, en parte, estas proyecciones.

En el 2015 se publicó un estudio que muestra las tasas de casos nuevos de distintas enfermedades que requieren internación en todo Estados Unidos que comparó enfermedades con alto impacto en la salud en países altamente desarrollados. Se evidenció que la fractura de cadera osteoporótica provoca una tasa ajustada por edad de 1.124 casos nuevos cada 100.000 persona/años que requieren una internación, lo que supera las tasas de otras enfermedades de alto impacto como el infarto agudo de miocardio, el accidente

cerebrovascular y el cáncer de mama (668, 687 y 151 casos por cada 100.000 persona /años respectivamente). Las diferencias en los costos asociados a la hospitalización mantienen una relación similar ya que la fractura de cadera resultó más costosa que el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular y el cáncer de mama [11].

La diferencia en la incidencia de fractura de cadera entre países y regiones dentro de un mismo país puede llegar a ser muy grande. La gran disparidad del crecimiento poblacional en el mundo y especialmente en el desarrollo social y económico, han generado la necesidad de estimar la incidencia de fractura de cadera en diferentes países. Estas diferencias parecen ser multifactoriales e incluyen la variación genética, los factores socioeconómicos, las variaciones en el estilo de vida, la nutrición y el ejercicio, y el grado de industrialización y desarrollo económico de la región [8,12].

En un estudio de revisión de 2012, Kanis y colaboradores, incluyeron 72 estudios de 63 países y encontraron que la diferencia entre regiones es tan variable que cada región debe establecer y analizar los estudios de prevención de fractura de cadera de forma individualizada para poder tomar acciones concretas acordes al contexto. Las variaciones van desde países con una tasa cercana a 50 casos por 100.000 habitantes (Nigeria, Túnez, Colombia, Marruecos, Brasil entre otros) hasta incidencias mayores 300 casos cada 100.000 habitantes (Reino Unido, Suiza, Austria, Argentina). En todas las regiones se observó una mayor incidencia en las mujeres que en los hombres [13].

En 1999 la tasa anual de fractura de cadera en regiones como Suecia se estimaba en 3,6 y 8,5 cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente en el grupo etario de entre 50 y 80 años [14]. En otro estudio más reciente la tendencia en la misma región de Suecia y Dinamarca evidenció una disminución a 3,2 casos en hombres y 7,4 en mujeres cada 100.000 habitantes para Suecia y 2,8 casos en hombres y 6,8 en mujeres cada 100.000 habitantes en Dinamarca [15].

En un estudio en países europeos de la región mediterránea (Portugal, España, Francia, Grecia, Italia y Turquía) la incidencia estandarizada por edad se reportó en 0,9 y 2,1 casos cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente. Se observó un claro aumento con la edad, que llega a 5,9 y 10,2 casos cada 100.000 habitantes en hombres mayores de 85 y 90 años respectivamente y 14 y 17 cada 100.000 en las mujeres en los mismos estratos etarios [16]. En España, la tasa anual de incidencia de fractura de cadera en mayores de 65 años fue de 503 casos cada 100.000 habitantes ajustada por edad y sexo de la población española en el periodo 2000-2002, con el triple de incidencia en mujeres con

respecto a los hombres y aumento con la edad que llega a una incidencia de 1898 casos por 100.000 habitantes en mayores de 85 años [17]. Existe una gran variedad en los reportes de incidencias de fractura de cadera, no solo por las diferencias multicausales reales entre regiones, sino también por la distribución poblaciones de grupos etarios envejecidos y diferencias en la frecuencia de hombres y mujeres. En algunos casos los reportes no presentan las tasas estandarizadas por sexo y edad. Aún así, la incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad y es más frecuente en las mujeres adultas mayores.

En Argentina los estudios mostraron una incidencia de 488 casos cada 100.000 habitantes mayores de 50 años [18,19]. En la ciudad de Rosario se estimó una incidencia de 646 casos cada 100.000 habitantes en mayores de 65 años. La diferencia entre hombres y mujeres también es marcada, 343 casos cada 100.000 en hombres y 847 casos cada 100.000 en mujeres [20]. En la ciudad de La Plata se observaron resultados similares, con un aumento con la edad que llega 796,2 cada 100.000 habitantes en los mayores de 90 años [21].

En los registros del Ministerio de Salud de Argentina se observó un incremento de la tasa de crecimiento interanual de egresos hospitalarios por fractura de cadera de 1,4% (0,47% para hombres y 2,7% para mujeres) entre los años 2000 y 2008 [22].

A la vez de la frecuencia y las consecuencias económicas, la fractura de cadera tiene un alto impacto en la mortalidad de los pacientes. La mortalidad de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera varía entre un 16 y un 25 % en el seguimiento al año [23–25]. Guzón-Illescas y colaboradores presentaron un estudio de cohorte de pacientes con fractura de cadera en la región metropolitana de España entre los años 1999 y 2015 en el que se encontró una mortalidad anual del 33% [26]. Un estudio que evaluó diferentes países de Latino América la mortalidad al año estuvo entre un 23 y 30% [27]. En un estudio de Beratarrechea y colaboradores la mortalidad al año de la fractura de cadera en adultos mayores afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires fue de un 16,6% [24]. En un estudio de Claus-Hermberg que incluyó mujeres adultas mayores afiliadas al Plan de Salud del Hospital Alemán en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires evidenció una mortalidad del 9,3% [28].

En un estudio de Morales -Torres y colaboradores en América sobre el impacto económico se observó que un costo directo por caso de fractura de cadera en el año 2004 fue de U\$S 5500 en Argentina y U\$S 8500 en Estados Unidos [27].

Singer y colaboradores estiman un costo por paciente que requiere interacción por una fractura de cadera de U\$S 15.845 entre los años 2008 y 2011, sumando un costo total de

U\$S 5,1 billones por las hospitalizaciones por fracturas osteoporóticas en un año en Estados Unidos [11].

La Sociedad Británica de Geriátría y la Asociación Británica de Ortopedia en su reporte sobre el cuidado de los pacientes con fractura por fragilidad, también llamado “*Blue Book*”, estimaron en 2007 que de 300.000 pacientes con fractura por fragilidad que requieren asistencia médica en los hospitales de Reino Unido en un año, presentando un costo global por sus cuidados de £ 2 billones [29]. Estas cifras seguirán creciendo ya que de las 70.000 fracturas de cadera al año en el 2007, se proyectó un aumento a 117.000 pacientes con fractura de cadera para el 2016 [29].

1.1.3. Envejecimiento poblacional y el adulto mayor

Si definimos la ancianidad por la edad cronológica son los 65 años como punto de corte con relativo consenso, aunque al basarnos solo en este parámetro se pierde de vista la diferencia que marca la funcionalidad de las personas ya que a que dos individuos de la misma edad pueden tener grandes diferencias funcionales que marcarán su pronóstico de vida, requerimiento y costos del cuidado, etc. [4,30,31].

No hay consenso acerca de la edad a partir de la cual considerar a una persona adulto mayor. En el año 2000 los participantes de la reunión para África de Naciones Unidas acordaron la edad de 60 años (*UN General Assembly resolution 35/129*). Esta definición fue revisada en 2001 para la reunión de “*Minimum Data Set*” (MDS) en África (Dar es Salaam, República Unida de Tanzania 2001) y se consideró para la inclusión del reporte un límite inferior (50 años) para el relevamiento de las necesidades de salud de la población de África subsahariana.

Por otro lado, la sociedad Health in Aging considera adultos mayores a aquellos mayores de 74 años o más [32]. Mientras que el *National Institute of Aging* dependiente del *National Institute of Health* lo hace con los mayores de 65 años, aunque manifiesta un crecimiento marcado de la expectativa de vida y que se necesitan información en algunos países de Latinoamérica [33,34]. El *National Council for Aging* considera adulto mayor a una persona de 65 años o más de edad [35].

En 2011 *European Trade Union Institute Economic and Employment Policy* publican la necesidad de revisar las políticas de retiro ya que desde el punto de vista laboral se considera activas (working age) a las personas entre 15-64 años mientras que los mayores de 65 son considerados dependientes [36]. Esto ocasiona un desbalance en la razón de dependencia

demográfica (*demographic dependency ratio*). Sin embargo, la influencia de la edad de retiro y el desempleo es aún dispar en el mundo. En Argentina la edad para acceder al Sistema Integrado Previsional Argentino (“jubilación”) es 60 años para las mujeres y 65 para los hombres con 30 años de actividad laboral como aportante activo. Los cambios introducidos por la Ley 27.426 permiten que mujeres y hombres puedan optar por seguir trabajando hasta los 70 años; cuando alcanzan esa edad, los empleadores pueden intimarlos para que inicien el trámite jubilatorio [37].

En el reporte de las Naciones Unidas sobre las poblaciones mundiales del 2019 se presenta la razón de dependencia, que establece la relación entre el número de mayores de 65 años o más por cada 100 personas en edad productiva (considera activos entre 25 y 65 años) [36,38]. Esta razón de dependencia se estima en 101 personas mayores de 65/cada 100 personas en edad productiva para 2020 y se proyecta en casi 104 personas mayores de 65/cada 100 personas en edad productiva para el 2050. La Unión Europea presenta una relación similar entre mayores de 65 por cada persona joven en edad activa (entre 15 y 65 años) y estima una relación entre 26% en 2010 y proyectada de 50% para 2050 [36]. Si bien esta medida ayuda a entender el aumento de la población de adultos mayores en relación con el resto del crecimiento poblacional, esta medida podría ser errónea ya que consideraría a los mayores de 65 años como dependientes, mientras que la edad no es necesariamente un indicador de dependencia ni funcional ni económica [39].

En el reporte del 2019 se contabiliza que el 9,1% de la población mundial tiene 65 años o más y una expectativa de vida global de 72,6 años que va en aumento y se proyecta de a 81,7 años para el año 2100 [3,38]. El aumento de la expectativa de vida todavía es un punto que se discute y el envejecimiento todavía tiene muchos aspectos poco conocidos [40]. En este contexto la cantidad de población que ha superado la edad de 65 años está en creciente aumento; en el año 2000 el 15% de la población era mayor de 65 años en los países europeos, y llegó al 23% hacia el año 2010 [31,41,42].

Mientras muchos de los mayores de 70 años tienen buen estado físico y funcional, otros son frágiles y requieren sostén para las actividades básicas de la vida diaria. Esta variabilidad se debe en parte al ambiente y el comportamiento de los individuos [43,44].

La disminución de la mortalidad y el descenso de la natalidad en muchos países desarrollados podrían explicar el aumento de la expectativa de vida y la creciente población adulta mayor en muchas partes del mundo [41]. En este contexto el gran desafío es dirigir las

estrategias de cuidado a mitigar el impacto del aumento de las enfermedades asociadas a la edad y retrasa la discapacidad y la pérdida de funcionalidad [42,43].

1.1.4. Factores de riesgo para fractura de cadera

La fragilidad del hueso está correlacionada en parte con la densidad del hueso. Durante el envejecimiento la densidad del hueso femoral y especialmente del cuello del fémur decrece alrededor de un 58% en mujeres y 39% en hombres y en la región intertrocántica entre un 53% en mujeres y un 35% en hombres. Por lo tanto el envejecimiento en sí mismo podría ser un factor determinante para la fractura de cadera [45,46].

El principal factor asociado a la fractura de cadera es la osteoporosis como condición subyacente. Sin embargo, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es variable; se ha comunicado que en algunas regiones alcanzan el 50% y 22% respectivamente en la medición de la densidad mineral ósea de la cadera en mayores de 65 años [27].

Si se considera una población de referencia de 20 a 29 años del estudio de la encuesta de salud y evaluación nutricional de los Estados Unidos (NHANES III), la prevalencia de osteoporosis en personas entre 50 y 84 años de Suecia es del 21,2% en mujeres y 6,3% en hombres; y entre los individuos de 80 a 84 años aumenta a 50% en mujeres y 15% en hombres [47,48].

Se suman también otros factores desencadenantes como comorbilidades asociadas, las caídas frecuentes que sufren estos individuos antes de la fractura y los medicamentos que consumen. Cuando estos factores se encuentran en un terreno predispuesto, como un adulto mayor con osteoporosis y fragilidad, la fractura acontece ante el mínimo impacto sobre el hueso.

Es evidente que los factores asociados al riesgo de fractura de cadera se encuentran interrelacionados entre sí: el envejecimiento, el sexo biológico, el peso y la composición corporal, la deficiencia hormonal de estrógenos y testosterona, la tendencia a las caídas, la utilización de medicamentos, el tabaquismo, la diabetes mellitus, el alcoholismo, la nutrición y la insuficiente actividad física entre otras. Las enfermedades clínicas por ICD- International Classification of Disease- que se asocian a mayor impacto sobre el riesgo de fractura de cadera fueron las enfermedades mentales y de comportamiento (F00–F99), seguidas de las enfermedades de la sangre u órganos productores de células sanguíneas (D50–D89) y el antecedentes de una fractura no traumática previa (S12/S22/S32/42/52/62/72/82) [49].

Se han desarrollado varias escalas para estimar el riesgo de fractura osteoporótica. En la revisión sistemática realizada por Rubin y colaboradores se comparó la capacidad predictiva de varias de estas escalas. Se incluyeron seis escalas que predicen riesgo de fractura osteoporótica con validación externa, la escala “*Study of Osteoporotic Fractures (SOF)*”, “*Women’s Health Initiative (WHI)*”, “*Fracture and Immobilization Score (FRISC)*”, “*Qfracture*”, “*Garvan Fracture Risk Calculator (Garvan)*”, y “*Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)*”. La revisión incluye otras tantas escalas que predicen osteoporosis. A pesar de tener diferente complejidad todas las escalas tienen resultados similares para la predicción de fracturas asociadas a osteoporosis [50]. En otro estudio del mismo año Rubin propone que, dado que las escalas tienen la misma capacidad predictiva, las escalas más simples que FRAX podrían ser utilizadas en la práctica clínica [51].

A pesar de las consideraciones de las escalas y su valor pronóstico para la fractura de cadera, una de las más utilizadas es el FRAX propuesto por la Organización Mundial de la Salud y ha sido incluida en guías nacionales de manejo [52]. La Red de Fracturas por Fragilidad (FFN) recomienda su uso para establecer el riesgo de los pacientes [53]. También lo recomienda la *National Osteoporosis Foundation* de Estados Unidos y las Guías de Reino Unido para el manejo de pacientes con bajo mediano y alto riesgo de fracturas por osteoporosis [54,55].

De todas maneras, aún utilizando escalas que identifiquen el riesgo de los individuos, se necesitan estrategias que consideren una evaluación integral del adulto mayor [4]. Conocer los factores intervinientes en el riesgo de fractura de cadera contribuye a identificar a los individuos en riesgo y tomar acciones preventivas [56]. Anticiparse con estrategias concretas como la prevención de caídas, el tratamiento de la osteoporosis, el cuidado integral del adulto mayor y la evaluación periódica de la medicación que consumen contribuyen a disminuir el riesgo de fractura o al menos retrasar su ocurrencia [42,57–59].

Considerar los medicamentos en el adulto mayor como un factor importante en el desarrollo de las fracturas de cadera podría ser una de las estrategias para mejorar la atención.

1.1.5. Medicamentos y riesgo de fractura de cadera en el adulto mayor

Los medicamentos son una herramienta fundamental para mejorar y mantener la salud de las personas que los necesitan, pero muchas veces son inaccesibles y con frecuencia se utilizan inapropiadamente. Se estima que cerca del 50% de las personas no tiene acceso a la medicación esencial en países de África y Asia y, de estar disponibles el 50% se

prescriben, se dispensan o se consumen en forma inapropiada [60]. Es fundamental establecer estrategias que estudien y desarrollen intervenciones para mejorar el manejo de medicación [61].

Cerca del 72% de los adultos mayores de 50 años consume alguna medicación y el 20% de estos consume cuatro o más medicamentos [62].

Los medicamentos relacionados con un aumento del riesgo de fractura de cadera son muchos, pero el uso crónico de corticoides es el único que está incluido en las escalas de riesgo, por su efecto conocido en la mineralización y en la calidad de la estructura ósea [63–68]. La frecuencia de osteoporosis inducida por corticoides ronda entre un 30% y un 50% en los individuos que reciben corticoides tiene osteoporosis inducida por ellos, lo que convierte a la osteoporosis metacorticoidea en la más frecuente de las causas de osteoporosis secundaria [69,70].

En un estudio de Chang y colaboradores se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos con intervenciones para disminuir las caídas en los adultos mayores. La intervención con mayor beneficio fue la evaluación sistemática del riesgo de caídas y la implementación de programas con intervenciones múltiples para la prevención del riesgo de caídas. La segunda intervención más beneficiosa es el ejercicio. Los componentes de los programas de intervención orientados a diferentes factores de riesgo evaluaban en orden de frecuencia el consumo de medicación, alteraciones visuales, peligros en el ambiente doméstico, presencia de hipotensión ortostática, alteración de la marcha, deterioro cognitivo y las actividades instrumentales de la vida diaria [71].

Leavy y colaboradores realizan un estudio de cohorte en un condado de Suecia con el fin de identificar los factores asociados a la fractura de cadera en mayores de 50 años. Los factores que más aumentan el riesgo de fractura de cadera fueron las enfermedades que comprenden el grupo de enfermedades mentales y del comportamiento por la clasificación de enfermedades ICD-10, las enfermedades de la sangre y las fracturas previas. Las enfermedades cardiovasculares tienen un mayor riesgo atribuible poblacional sobre la fractura de cadera que otras enfermedades. También profundizaron la relación entre los medicamentos dispensados en el último año y el riesgo, y encontraron que los que tienen mayor impacto son los medicamentos con efectos neurológicos, como los antiparkinsonianos, los antidepresivos, las benzodiazepinas y otros hipnóticos sedativos; haber iniciado en el último año una combinación de medicamentos asociados a caídas o haber sido dispensado

10 o más medicamentos en el último año también aumentaron el riesgo de fractura de cadera [49].

En un metanálisis Woolcott y colaboradores realizado en el 2009 se identificó que los antidepresivos, los antipsicóticos, las benzodiacepinas y los hipnóticos sedativos son los medicamentos que producen mayor aumento del riesgo de caídas. También los antihipertensivos y los antiinflamatorios no esteroideos (aínes) mostraron una tendencia de aumentar el riesgo de caídas [72]. Este estudio relaciona los resultados con el estudio desarrollado por Leipzig en 1999 cuyos resultados fueron similares, aunque también señala a los antiarrítmicos, los diuréticos y a la digoxina como asociados a caídas [73].

Ensrud y colaboradores evaluaron la asociación de los medicamentos con acción en el sistema nervioso central y las caídas y encontraron que las más frecuentes fueron las benzodiacepinas, los antidepresivos y los antiepilépticos [74].

Un estudio de Rhalimi y colaboradores que incluyó pacientes adultos mayores internados recientemente y evaluó la ocurrencia de caídas y su relación con la medicación que consumían. Describieron al zolpidem, al relajante muscular meprobamato y a los bloqueantes cálcicos como las únicas medicaciones asociadas en su estudio a las caídas en este grupo seleccionado de casos y controles [75].

DeAndrea y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios que hubieran incluido pacientes adultos mayores independientes para vivir en la comunidad [76]. Se incluyeron 74 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, la mayoría en Europa y Estados Unidos, con pacientes con una edad media o mediana según lo reportado de 75 años y con una muestra incluida en cada estudio de más de 200 pacientes y menos de 500 pacientes (rango 211- 9704 pacientes). Los factores más importantes identificados asociados a caídas fueron el antecedente de caídas, los trastornos de la marcha, la utilización de dispositivos de ayuda para la marcha, el vértigo, la enfermedad de Parkinson, el temor a las caídas y el consumo de medicamentos. Los medicamentos asociados por orden de mayor impacto fueron los antiepilépticos, los hipnóticos sedativos y los antihipertensivos [76]. Solo en cinco estudios los factores de riesgo fueron reportados en forma comparable para al menos caídas o caídas frecuentes como resultado.

El *Swedish National Board of Health and Welfare* (NBHW) propuso una lista de medicamentos asociados a aumento del riesgo de caídas (*Fall Increased-Risk Drugs- FRID*) y asociados a un aumento de ortostatismo (OD), ambos grupos de medicamentos denominados globalmente como medicamentos que aumentan el riesgo de caídas o FRID,

lo que genera una alerta por su asociación al riesgo de caídas y su alta frecuencia de consumo en la población de adultos mayores [77]. En un estudio realizado por Milos y colaboradores se evaluó la frecuencia de consumo de medicamentos FRID y de medicamentos asociados a ortostatismo, y se observó que el 87% de los pacientes mayores de 75 años que viven en sus domicilios o en geriátricos en Suecia consumen al menos uno de estos medicamentos [77].

Thorell y colaboradores realizaron un estudio de cohorte de la población de adultos mayores a 75 años en Östergötland, Suecia, en el que hallaron una asociación entre el consumo de medicamentos FRID y OD y el riesgo de fractura de cadera. El 2% de la población estudiada sufrió una fractura de cadera durante el año 2007 y se asoció significativamente al consumo de psicotrópicos (opioides, agentes dopaminérgicos, ansiolíticos, antidepresivos e hipnóticos sedativos) [78].

En un estudio realizado por Sjöberg y colaboradores se observó que el consumo de medicamentos FRID fue alto: 93% de los pacientes al ingreso por fractura de cadera, 100% al alta de la interacción y un 94% a los seis meses de seguimiento [79].

En un estudio realizado por Beunza-Sola y colaboradores en la comunidad de Navarra, España, se observó que el 91% de los pacientes adultos mayores de 65 años que sufren una fractura asociada a una caída consumen al menos un medicamento FRID y observaron un aumento del consumo de medicamentos FRID, especialmente en hipnóticos y antidepresivos al mes de la consulta [80].

Correa-Pérez y colaboradores en su estudio de cohorte en Madrid encontraron que luego de una internación por fractura de cadera el 96% de los pacientes se van de alta de la internación con la indicación de consumir uno o más medicamentos FRID [81].

En una revisión sistemática de Hartikainen y colaboradores estudiaron los medicamentos asociados a las caídas y se revisó la literatura, encontraron que los medicamentos más frecuentemente asociados a fractura fueron y también los más estudiados fueron las benzodiazepinas, los antidepresivos y los antipsicóticos. Los medicamentos cardiovasculares incluyendo los antihipertensivos, los betabloqueantes y los bloqueantes cálcicos tuvieron menos estudios a favor de la asociación. La heterogeneidad de los estudios, la falta de descripción del tiempo de consumo y dosis, los diseños observacionales en su mayoría y la falta de consenso en la evaluación de resultados (caídas, caídas con lesión, fractura etc) hacen que la literatura deba ser interpretada en su contexto [82].

En un estudio realizado por Le y colaboradores en población de adultos mayores independientes que vivían en la comunidad en el estado de Pennsylvania Estados Unidos, el hecho de consumir dos o más medicamentos asociados a caídas se relacionó con caídas en el seguimiento, los antidepresivos fueron el grupo de medicamentos que ocasionó el mayor aumento de riesgo de caídas [83].

En un estudio realizado en pacientes que fueron evaluados por mareos en el centro de otorrinolaringología de John Hopkins, Baltimore, Estados Unidos, Harun y colaboradores observaron que el 40% consumía al menos una medicación asociada a caídas y entre los mayores de 50 años el 40% consumían dos o más [84].

Tinetti y colaboradores identificaron que los antihipertensivos aumentan dos veces el riesgo de caídas con lesión (fractura de cadera, lesión craneoencefálica o muerte) luego del ajuste de múltiples confundidores [85].

Los diuréticos de asa fueron los únicos que aumentaron el riesgo de fractura de cadera en un estudio Ruths y colaboradores, que incluyó adultos mayores en una población de Noruega [86].

Señalar a los antihipertensivos como factor asociado a la fractura de cadera es controversial ya que por un lado medicamentos como el grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARAII) podrían disminuir el riesgo de fractura de cadera por una acción directa sobre la inhibición de los osteoclastos y mejorando el metabolismo óseo, mientras que los diuréticos de asa y las tiazidas podrían tener un efecto directo en la calidad del hueso por la hiponatremia vista en estos pacientes [86–89]. Sin embargo, los antihipertensivos que pudieran generar hipotensión, y especialmente hipotensión ortostática, en los pacientes ancianos podrían ocasionar caídas con la consiguiente fractura de cadera [85].

En un estudio de Butt y colaboradores realizado en adultos mayores que residen independientes residentes en la comunidad y que comenzaban tratamiento con antihipertensivos, se observó un riesgo de fractura de cadera 43% mayor que en aquellos que no recibieron tratamiento [90].

Muchos de los medicamentos neurológicos independiente de su mecanismo de acción, afectan directamente la capacidad de reacción, la atención, el equilibrio y en algunos casos provocan hipotensión ortostática. Los ancianos son especialmente susceptibles a este tipo

de efectos por la disminución en la funcionalidad y la capacidad de eliminación de drogas disminuida que en muchos casos lleva al aumento de su vida media [91–93].

Las benzodiazepinas suelen indicarse y no des-prescribirse por períodos prolongados, más de 2 años, aun cuando la causa de prescripción pudiera haberse resuelto. Tanto las benzodiazepinas de vida media larga como las de vida media de corta aumentan el riesgo de caídas [62].

Una revisión sistemática realizada por Maximos y colaboradores se incluyeron los estudios que evalúan la asociación entre los antiepilépticos y las caídas en los adultos mayores; aunque sólo uno de los seis estudios incluidos fue clasificado como de moderada calidad de evidencia y el resto como baja calidad de evidencia, todos coinciden en la asociación de riesgo sobre las caídas en esta población [94].

Thong y colaboradores realizaron revisaron la asociación entre los inhibidores de bomba de protones y la fractura de cadera; si bien existe cierta controversia, la mayoría de los estudios evidencian un aumento de riesgo de fractura de cadera entre los consumidores de inhibidores de bomba de protones (IBP) [95]. Si bien a los dos meses de consumir IBP ya se puede observar aumento de la gastrina y la histamina, es más frecuente que estos efectos se observen a largo plazo [96]. El mecanismo postulado es que la hipergastrinemia y la histamina generan alteración del metabolismo óseo, con un aumento de la diferenciación de los osteoclastos [95]. El consumo crónico y muchas veces indiscriminado de estos medicamentos además del aumento en el riesgo de fracturas, produce un deterioro de la función renal, eventos cardiovasculares, demencia y hasta un aumento en el riesgo de muerte [97–99].

Además del consumo de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas y fracturas por fragilidad, se presenta el hecho que solo un 30% de los pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad tienen una evaluación sobre el riesgo de osteoporosis y consiguiente tratamiento de prevención secundaria [100]. En un estudio del 2010 del *Royal College of Physicians* de Reino Unido solo el 33% de los pacientes con fracturas por fragilidad en otra localización diferente a la cadera, recibe tratamiento para la osteoporosis y solo un 60% de los pacientes con fractura de cadera [101]. Prasad y colaboradores describen que solo el 30% de los pacientes admitidos por una fractura de cadera recibían tratamiento para la osteoporosis y luego del alta solo 40% fue estudiado para diagnosticar osteoporosis y solo al 65% se les recomendó tratamiento con calcio vitamina D y bifosfonatos [102]. La indicación de tratamiento para la osteoporosis es uno de los indicadores de calidad propuesto por la

International Osteoporosis Foundation (IOF) en su campaña “capturando la fractura” en conjunto con la *Fragility Fracture Network* (FFN) y la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) para ser llevado a cabo en la evaluación de las fracturas en las unidades de coordinación de fracturas (*Fracture Liaison Services- FLS*) [103].

1.1.6. Mecanismos y riesgo de fracturas

Aún en condiciones de buen estado de salud del adulto mayor varios mecanismos fisiológicos normales pueden estar modificados. Las alteraciones que favorecen la hipotensión ortostática son la alteración de barorreceptores que altera la respuesta del tono vascular a los cambios de decúbito; como así también la disminución del volumen vascular y la distensibilidad venosa que provoca que en adultos mayores sanos los mecanismos de autorregulación del tono vascular sean insuficientes. Los adultos mayores en este contexto se tornan susceptibles a que en ciertas condiciones no puedan responder adecuadamente a los cambios de posición, por ejemplo, en el contexto de hipovolemia asociada a diuréticos o enfermedades agregadas, no puedan mantener la capacidad de autorregulación del tono vascular, llegando a una disminución del flujo de oxígeno, mareos, inestabilidad, pérdida de conciencia y caídas [93].

Por otra parte, se puede alterar tanto el metabolismo hepático como renal con un aumento de la biodisponibilidad de droga, y por lo tanto la necesidad de indicar dosis menores de algunos medicamentos. A su vez la disponibilidad de receptores a los que se unen ciertos medicamentos podría modificarse, como en el caso de las benzodiazepinas. Este contexto la susceptibilidad en adultos mayores a opioides, anticolinérgicos, antihipertensivos, agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos y medicamentos cardiovasculares deben ser controladas para poder realizar una prescripción adecuada en esta población [93].

Los medicamentos que afectan el sistema nervioso central generan alteración del nivel de alerta y aumentan el riesgo de caídas y fracturas en los adultos mayores. Los medicamentos que provocan síntomas extrapiramidales, mareos e hipotensión ortostática deben ser especialmente controlados: antiparkinsonianos, benzodiazepinas, antidepresivos y medicamentos cardiovasculares [74].

El antecedente de caídas es un factor de riesgo para una nueva caída. La frecuencia de caídas aumenta con la edad y genera un problema sanitario creciente asociado a discapacidad y costos elevados [104,105].

Las caídas en los adultos mayores generan consultas en centros de atención médica y un tercio de estas requieren internación. El 60% están asociadas a fracturas, y de éstas un 27% son fracturas de cadera [62,93]. Para otros autores el número exacto de caídas asociadas podría estar sub-valorado por no relacionarlas como eventos adversos a los medicamentos consumidos [62]. En el reporte del Libro Azul se presenta que el 30% de las personas mayores de 65 años independiente sufren una caída cada año, con un aumento al 45% en los pacientes de 80 o más. Hasta un 25% de estas caídas provocan lesiones y el 6% de las lesiones son fracturas [106]. Hartholt y colaboradores presentaron una cohorte con los datos del Sistema de Seguimiento de Lesiones Holandés que registra todas las consultas en centrales de emergencias por caídas, su asociación a lesiones y su seguimiento. Durante los años 2003 a 2007 cerca de 620000 pacientes sufrieron una caída, el 30% requirió internación y el 6% murieron en la internación. El 60% de las caídas tuvieron como consecuencia una fractura, el 27,5% fueron fracturas de cadera [104].

Los antidepresivos aumentan el riesgo de caídas en su mayoría por provocar alteraciones neurológicas, somnolencia y confusión, pero también por provocar hipotensión ortostática y arritmias cardíacas. Los nuevos antidepresivos que provocan menos eventos adversos neurológicos también deben ser utilizados con precaución. A los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) se les atribuye un efecto directo sobre la disminución de la densidad mineral ósea [62,107]. Se ha demostrado una disminución de la densidad mineral ósea de hasta un 3,9% en la cadera y un 5,9% en la columna luego de consumirlos [62,107,108]. El efecto en la disminución de la densidad mineral ósea se observó aún en períodos cortos de 6 semanas [108].

La caída suele anteceder una fractura ósea, y entre un 60 y 90% de las fracturas óseas tienen una caída previa como mecanismo de trauma sobre el hueso con impacto directo sobre la cadera o sin él [56]. Los adultos mayores sufren caídas con frecuencia, los adultos mayores institucionalizados tienen 1,5 caídas por persona residente al año. La incidencia de fractura de cadera entre los “caedores frecuentes” es tres veces más que en los que no sufren caídas frecuentemente. Según un estudio de Abolhassani en 2006 las caídas siguen siendo la principal causas de fractura ósea en los adultos mayores [109].

Una caída de la propia altura tiene suficiente energía como para provocar una fractura ósea aun en un hueso sano [110]; también podrían influir el ángulo con que impacta el hueso en la caída y la estructura osteomuscular protectora en la zona de la cadera, que genera diferencias en el grosor de estructuras blandas que protegen la cadera ante la caída [110].

La capacidad de reacción ante la inestabilidad disminuye con la edad y la alteración de los reflejos propioceptivos y la disminución de las estructuras musculares que le aportarían la fuerza necesaria para mantener el equilibrio llevan a que no se pueda evitar la caída [56]. La sarcopenia no solo favorece a la falta de respuesta sino también está íntimamente relacionada con la osteoporosis, ambos factores determinantes en el mecanismo de fractura de cadera [111]. Yu y colaboradores encontraron que la sarcopenia es un factor de riesgo independiente para fractura de cadera aun ajustado por densidad mineral ósea y otros factores clínicos [112]. Sin embargo, en el mismo estudio la presencia de osteoporosis y sarcopenia fue el mayor predictor de riesgo de fracturas luego de ajustar por otros factores de riesgo.

La estructura osteo-muscular debe ser considerada como una unidad, la masa y fuerza muscular condiciona la estructura, la masa, la forma y el tamaño ósea, por lo tanto la calidad ósea está afectada por la función del músculo [113]. La osteosarcopenia es la relación entre la sarcopenia y la baja densidad mineral ósea, esta relación se asocia en el adulto mayor a inestabilidad, caídas y fracturas por fragilidad ósea [114]. También está descrita la asociación entre osteosarcopenia y un aumento de la mortalidad del adulto mayor [115]. La osteosarcopenia se asocia a factores genéticos, biomecánicos y del estilo de vida, la nutrición y el sedentarismo. En este contexto el manejo integral del paciente es necesario para mejorar no solo la capacidad funcional sino también sus resultados en salud como discapacidad y muerte [115,116].

Las estrategias para disminuir el riesgo de caídas y las fracturas asociadas a ellas, debe entonces tener un abordaje multifactorial para prevenirlas. En un metanálisis realizado por Lee y colaboradores encontraron pocos ensayos clínicos que evidencien el beneficio de la desprescripción de medicamentos FRID, y proponen que las estrategias deben ser consideradas como parte de estrategias multicomponente [117].

1.1.7. Polifarmacia e interacción de medicamentos en el anciano

Abordar las interacciones medicamentosas de una manera simple y lineal, exceden lo complicado que puedan parecer sus efectos, deben considerarse como un sistema complejo en sí mismo. En la evaluación de nuevas drogas los sistemas complejos han ofrecido un nuevo marco conceptual para su desarrollo. En farmacología este abordaje ha sido útil para la predicción de los efectos de los medicamentos, de esta manera los sistemas biológicos no se comportan como una única vía donde el medicamento actúa y la enfermedad se detiene.

Por el contrario se torna evidente que los sistemas biológicos son redes interconectadas en las que una misma droga actúa en diferentes blancos de la red y donde los mecanismos de contrarregulación y homeostasis no responden de forma lineal. Esta situación ocurre especialmente en sistemas adaptativos en los que las interacciones funcionales pueden cambiar a condiciones o funciones previamente no manifiestas [118]. Un ejemplo de la complejidad de los sistemas biocelulares en los que ha sido explorada esta red de interacciones es el sistema inmune; organizado en un sistema de interconexiones jerárquicas en las que, para que el sistema funcione la red la conforman a nivel intracelular la información genómica, epigenómica, transcripcional, traduccional, espacial, funcional de procesamiento de señales y la heterogeneidad de la interacción entre células y su organización en tejidos [119].

Las interacciones entre medicamentos es un tipo de evento adverso en el que un medicamento altera el efecto del otro medicamento [120]. Si bien la interacción puede generar una acción terapéutica sinérgica y mejorar su acción terapéutica, también podrían aumentar la toxicidad y los eventos adversos, así como disminuir su efecto terapéutico y aumentar la morbilidad y la mortalidad en los pacientes [121]. Hasta un 2,8% de las interacciones podrían corresponder a un evento adverso a medicación y hasta un 16% de estas ser atribuibles a interacciones medicamento-medicamento [120,122].

La polifarmacia es uno de los factores que favorecen las interacciones medicamento-medicamento [123].

En un estudio realizado en Estados Unidos por Kaufman y colaboradores se observó que hasta el 40% de la población estudiada tenía 5 o más medicamentos indicados y el 12 % más de 10 medicamentos por día [124]. La polifarmacia aumenta el riesgo de eventos adversos y de potenciales interacciones medicamentosas [124,125].

Más allá de los mecanismos por los cuales los medicamentos aumentan el riesgo de fractura de cadera, la polimedicación es un problema relevante en los ancianos. En un corte transversal de la población del estudio de Rotterdam de pacientes con osteoporosis, la polifarmacia se asoció directamente al riesgo de caídas, en especial cuando al menos una de las drogas utilizadas fue una medicación con asociación conocida al riesgo de caídas [126]. En un estudio de casos y controles basado en la comunidad liderado por Kuschel en Estocolmo 10 de los 20 medicamentos más utilizados se asocian a caídas con lesiones entre ellas fractura de cadera [127]. El número absoluto de medicamentos utilizados por los ancianos, se asoció en forma directa al riesgo de caídas graves que requirieron internación.

En la revisión sistemática de Hartikainen incluyeron los estudios que evalúan la asociación entre los diferentes grupos de medicamentos asociados a caídas y fractura de cadera. A pesar de presentar el riesgo asociado a cada uno de los grupos de medicamentos, no se incluye cuáles son las interacciones medicamentosas posibles que aumentan el riesgo de este tipo de caídas [82]. Los diferentes estudios coinciden que la polifarmacia y los medicamentos que afectan el sistema nervioso central generan más riesgo de caídas y caídas con lesiones como fractura de cadera [72,82,125,127].

La polifarmacia, definida como el consumo de cuatro o más medicamentos, también ha sido descrita como un factor para caídas. En un estudio realizado por Zeire y colaboradores, la asociación entre polifarmacia y se asoció a caídas persistió aún luego de ajustar por confundidores. La polifarmacia se asoció a caídas con medicaciones de las conocidas como asociadas a caídas y sin ellas [62,126]. En el mismo estudio de Zeire se expone que el número de medicamentos es directamente proporcional al riesgo de caídas. A su vez, cuantos más medicamentos se consumen simultáneamente mayor el riesgo de que alguno de ellos tenga efecto nocivo sobre el riesgo de caídas [126].

En el metaanálisis de Deandrea y colaboradores, con el aumento de un medicamento aumenta el OR (odds ratio) de caídas con una diferencia significativa luego del ajuste de confundidores [76]. Consumir cuatro o más medicamentos aumentan el riesgo de caídas y hasta un 20% más de caídas recurrentes [125].

Además de abordar la polifarmacia en el manejo de los adultos mayores es necesario identificar algunos medicamentos que es necesario evitar o tomar las precauciones necesarias al momento de recomendar su utilización en los adultos mayores [128,129]. Estos medicamentos fueron propuestos por Beers en 1991 como medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) en los adultos mayores, con sus posteriores actualizaciones por la Sociedad Americana de Geriátrica [130,131]. Estos criterios y sus actualizaciones periódicas son útiles para disminuir de eventos adversos y complicaciones asociadas a la medicación en los ancianos [130,132–135]. Los criterios establecen ciertos medicamentos que deben evitarse en los adultos mayores, ciertos medicamentos que deben usarse con precaución en la dosis y drogas que deben evitarse en combinación con otros medicamentos o comorbilidad [131,136].

La prevalencia de MPI por criterios de Beers ronda desde un 23% en los adultos mayores que viven independientes en la comunidad y 40% en individuos en geriátricos, hasta en algunas poblaciones hasta un 70% como un reporte en Argentina [137–140].

Existen también otras aproximaciones a la evaluación de la medicación en el adulto mayor (*Improved Prescribing in the Elderly Tool- IPET, Screening Tool of Older Persons' Prescriptions- STOPP- Screening Tool to Alert to Right Treatment- START, Medication Appropriateness Index -MAI, etc.*) todas comparten la alerta sobre considerar al adulto mayor como un individuo en quien deben indicarse los medicamentos con una mirada integral y con el control correspondiente [141–143].

A pesar de ser un tema de discusión relevante y presente en el abordaje de los pacientes, todavía no está resuelta la problemática de la inadecuación de la medicación en el adulto mayor. La heterogeneidad de prescripción en los diferentes ambientes de atención de adultos mayores con poca coordinación y seguimiento entre sectores (ambulatorio, guardia, internación), las situaciones clínicas que modifican la adecuación de la medicación en los adultos mayores y la creciente y constante actualización en la oferta de medicamentos podrían ser alguno de los factores que expliquen esta situación [144,145].

Las MPI incluyen medicamentos que afectan el sistema nervioso central, benzodiazepinas, hipnóticos, antipsicóticos, IBP, aines y medicamentos cardiovasculares entre otros [131]. Las medicaciones con aumento de riesgo de caídas y las medicaciones potencialmente inapropiadas en muchos casos marcan el riesgo de los adultos mayores por los mismos mecanismos. Por lo tanto, hay varios motivos por los cuales identificar estos medicamentos en el consumo cotidiano en los adultos mayores y así disminuir el riesgo de fractura de cadera. Hyttinen en 2017 mostró una asociación entre el consumo de MPI y un riesgo aumentado de fractura de cadera [146].

1.1.8. La asociación de los medicamentos y la fractura de cadera. La interacción entre variables

Varios medicamentos se asocian a la fractura de cadera. Se conocen algunos de los mecanismos por los cuales esto sucede y fueron descriptos en esta tesis en apartados anteriores. Los adultos mayores tienen una susceptibilidad especial a la fractura de cadera por la carga de enfermedades, la fragilidad del hueso, la menor capacidad de respuesta y por consumir varios medicamentos a la vez, entre ellos algunos que afectan el hueso empeorando su fragilidad y otros dando el escenario facilitador para su caída y eventual fractura. Algunos estudios mencionados anteriormente agrupan la información de estudios que abordan el fenómeno por clases o tipos de medicamentos; otros identifican el riesgo que

otorgan varios grupos sobre la fractura de cadera, considerando el efecto ajustado por el resto de las variables consideradas confundidoras. No he encontrado suficiente evidencia sobre la forma en que el consumo conjunto de estos medicamentos modifican el riesgo. Es decir cómo el efecto de un medicamento se ve modificado por el consumo conjunto de otro medicamento.

En investigación clínica se aproxima al conocimiento de los fenómenos realizando investigaciones individuales, mediante una muestra representativa para conocer los estimadores que permitirán la inferencia y generalizarlos a la población teórica de interés inaccesible [147].

La identificación de factores de riesgo, con la población apropiada, con los datos apropiados y con las estrategias apropiadas para prevenir sesgos, puede hacerse mediante los análisis estadísticos apropiados. Este tipo de análisis permite evaluar la asociación e identificar la magnitud del efecto de una variable explicativa sobre el resultado evaluado. En este contexto la identificación de interacción estadística entre variables permite identificar como se ve modificado el efecto de una variable en presencia de la otra [148].

La evaluación de la asociación entre los medicamentos y la fractura de cadera es una aproximación al fenómeno que se quiere conocer, y la evaluación de la presencia de interacción entre variables desde el punto de vista estadístico permitirá evaluar cómo el efecto de un medicamento sobre la fractura de cadera se ve modificado por la presencia o ausencia de otro.

Cada vez surgen más publicaciones que utilizan la aproximación de los sistemas complejos en problemas de salud. Ejemplo de esto es la utilización de datos secundarios para la evaluación de leyes de teoría de la complejidad en la búsqueda de atención clínica general [149,150]. La teoría de la complejidad intenta considerar una nueva visión holística de los problemas de los pacientes y así generar conocimiento que brinde respuestas concretas a los problemas en la ciencia de la salud, desde la interacción de los medicamentos hasta las complicaciones médicas que pueda ocurrirle a los pacientes. Identificar las combinaciones de interacciones que pudieran aumentar el riesgo de fractura de cadera podría contribuir a tomar decisiones a la hora de prescribir estas medicaciones en los adultos mayores. Es preciso incorporar al abordaje de los problemas en salud una visión creativa, dinámica, abarcativa e integral [150]. La complejidad propone una forma de ver la salud y la enfermedad de una manera dinámica, donde los componentes interactúan y los resultados emergentes

no pueden predecirse de manera lineal. Por lo tanto la resolución de problemas y la toma de decisiones debe basarse en la comprensión de estos fenómenos [149,150].

Los usos o aplicabilidad del estudio de los sistemas complejos han excedido su ámbito inicial de desarrollo como el entendimiento de fenómenos moleculares complejos, para aportar comprensión desde los fenómenos biológicos, los comportamientos sociales hasta los sistemas de salud [151]. Si consideramos este escenario de la interacción de las drogas y su efecto en las personas, nos enfrentamos al doble desafío de integrar la complejidad de esas interacciones y la complejidad de todas aquellas otras situaciones clínicas, sociales y de sistemas de salud que afectan a los individuos en el proceso de salud-enfermedad. La interacción estadística en este contexto podría estar indicando interacción entre medicamentos por su mecanismo molecular de acción o por mecanismos menos esperados que al evidenciarse nos permita generar nuevas hipótesis y planes de acción.

1.1.9. Declaración del propósito de la tesis

El objetivo del presente estudio es estimar el riesgo de fractura de cadera asociado a la interacción de medicamentos por el consumo de pares de medicamentos en los pacientes adultos mayores afiliados a un sistema de salud prepago de la Ciudad de Buenos Aires.

2. Preguntas y Objetivos

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es el riesgo de fractura de cadera asociado a la interacción medicamentosa del consumo de pares de fármacos específicos en los pacientes adultos mayores de 64 años afiliados a una prepaga de la Ciudad de Buenos Aires en el período entre 2014 y 2019?

2.2. Objetivos principales

1. Estimar la asociación entre las interacciones medicamentosas resultantes del consumo de pares de fármacos específicos y el riesgo de fractura de cadera en los adultos mayores afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires en el periodo entre 2014 y 2019.
2. Identificar y describir los medicamentos y las combinaciones de interacción que están asociados a la fractura de cadera en adultos mayores entre el 2014 y el 2019.
3. Estimar la asociación entre la medicación potencialmente inadecuada según criterios de Beers [152,153] y el riesgo de fractura de cadera en los adultos mayores del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

3. Materiales y métodos

3.1. Diseño

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte.

La cohorte que dio origen a los casos y controles fue conformada por los afiliados al Plan de Salud del hospital Italiano de Buenos Aires (PSHIBA) con edad igual o mayor de 65 años al 01/07 del 2014. Se consideró como fecha de ingreso a la cohorte de los pacientes afiliados al Plan de Salud cuando cumplieran seis meses de permanencia mínima de la siguiente manera:

1. Los afiliados con fecha de afiliación previa al 01/01/2014 se consideraron como ingreso al presente estudio con al menos 6 meses de afiliación.
2. Los pacientes que se afiliaron entre el 01/01/2014 y el 01/07/2014 se incluyeron en la cohorte en la fecha que hayan cumplido seis meses desde la fecha de afiliación.
3. Los pacientes que se afiliaron posterior al 01/07/2014 ingresaron a la cohorte seis meses después de la fecha de afiliación.

Los pacientes dejan de pertenecer a la cohorte y por lo tanto no podrían ser considerados ni como casos ni como controles en la fecha de muerte cuando hubieran fallecido, la fecha de baja del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires o hasta la fecha administrativa de fin de la cohorte al 31/12/2019.

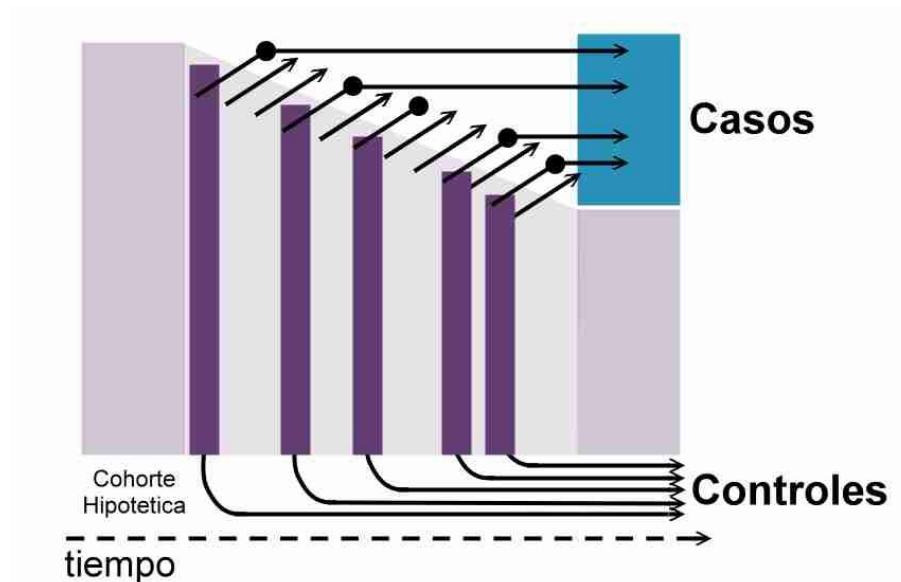
De esta cohorte se seleccionaron todos los casos de fractura de cadera en afiliados con 65 años o más que ocurrieron en el periodo de estudio. La fecha de inclusión al estudio de casos y controles de esta tesis es la fecha de fractura de cadera para los casos, que se llamará fecha índice. Se le seleccionaron 5 controles a cada caso de manera aleatoria de la misma cohorte de afiliados de PSHIBA y pareados por edad en una ventana de más/menos 5 años, sexo (femenino - masculino) y el tiempo transcurrido entre la afiliación y la ocurrencia del evento de fractura de cadera. Esta fecha teórica entre la afiliación y la fecha de fractura de un caso con el que se pareó un control, será la fecha índice para cada control.

Por ejemplo, al incluir un caso varón de 70 años que tuviera una fractura de cadera el 01/10/2016 y 2 años posterior a la afiliación considerando el 2014 como inicio de la cohorte para los afiliados al Plan de Salud antes de esa fecha, se seleccionaron al azar 5 afiliados varones que tuvieran entre 65 y 75 años y hayan sido afiliados durante el mismo tiempo en que el caso estuvo afiliado hasta su fractura y que no tuvieran fractura de cadera en ese

período. De esta manera tanto casos como controles se asociaron a una fecha índice donde, tuvieran el evento o fueran pareados por tiempo sin fractura. Este tipo de muestreo en los casos y controles anidados en una cohorte se conoce como muestreo por densidad de incidencia o conocido en inglés como “*incidence density sampling*” [154,155].

Los casos pudieron ser considerados como controles para otros casos solo previamente a tener el evento de fractura y transformarse en casos. Los casos pueden haber servido como controles para más de un caso si cumplieran con las tres condiciones de pareamiento. Los casos y controles pareados fueron considerados como un *cluster* durante el análisis por el agrupamiento otorgado en el procedimiento de pareamiento.

Figura 1. Muestreo por densidad de incidencia. En la figura puede apreciarse cómo se da el muestreo por densidad de incidencia en los casos y controles anidados en una cohorte. Cada caso que ocurre en la cohorte tiene un tiempo desde el ingreso de la cohorte hasta que ocurre el evento que lo hace caso. Los controles que son potencialmente seleccionados de manera aleatoria son aquellos que cumplan con la condición de estar expuestos el mismo tiempo que los casos en la misma cohorte y son seleccionados como controles en ese tiempo en que ocurrió el evento de los casos.



3.2. **Ámbito**

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es un hospital universitario de alta complejidad que atiende 2.950.000 consultas ambulatorias al año. Cuenta con una capacidad de camas de internación de 785, siendo 200 camas en cuidados intensivos. Funciona como una red integrada de salud. Cuenta con 18 centros de atención ambulatoria, dos hospitales (Hospital Italiano Central y Hospital Agustín A. Roca de San Justo). Así mismo, cuenta con un sistema prepago de más de 165.000 afiliados (Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires - PSHIBA). La atención de los afiliados al PSHIBA se realiza en forma exclusiva y completa dentro de este sistema.

Desde el año 2000 el HIBA cuenta con una historia clínica electrónica única para todos los niveles de atención, que es un reservorio único de información centralizada [156,157]. Almacena tanto datos administrativos como toda la información clínica de los pacientes. Los problemas de salud, comorbilidades, la medicación, los procedimientos y estudios se encuentran almacenados y codificados utilizando un servidor de terminología con tesoro local que mapea y codifica la información con el vocabulario controlado (*Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms* - SNOMED CT; <https://www.snomed.org/> y <https://www.argentina.gob.ar/salud/snomed>) versión Español 31/10/2020 <https://browser.ihtsdotools.org/> [158–162].

La calidad de este registro ha sido evaluada por una reconocida organización internacional (*Healthcare Information and Management Systems Society* - HIMSS) con una clasificación de 7 sobre 7 que demuestra que el sistema de información satisface los mayores estándares de calidad a nivel mundial [163]. Así mismo, en 2015 se logró la acreditación como Hospital Académico, otorgada por la Joint Commission International. Esta organización auditó más de 1200 elementos de medición con las más exigentes normas internacionales. De esta forma, evaluó la calidad y la seguridad de atención, y de la actividad docente y de investigación [164].

Debido a que los afiliados de PSHIBA obtienen su medicación en las farmacias habilitadas del PSHIBA para tal fin, se centraliza en un único repositorio de datos y se puede obtener información del repositorio de datos clínicos además de obtener la totalidad de los datos correspondientes a las compras de medicación en el sistema de salud completo del HIBA. Los afiliados al PSHIBA tienen atención exclusiva dentro del sistema, por lo cual fue posible obtener la completitud de la información durante el periodo del estudio.

El Registro Institucional de Ancianos con Fractura de Cadera (RIAFC - registrado en

ClinicalTrials.gov con el número de registro NCT02279550) incluye y evalúa prospectivamente a todos los pacientes que ingresen en el HIBA con una fractura de cadera. Cuando ingresa un paciente a ser atendido en el hospital en cualquier nivel de atención (central de emergencia, consultorios o internación) y al que se le ingresa con diagnóstico de la consulta fractura de cadera o cualquiera de los términos SNOMED CT agrupados en el subset de términos relacionados, se genera una alerta automática que reporta el caso. Un investigador entrenado para la inclusión del caso y la evaluación de los pacientes adultos mayores en este contexto, revisa la historia clínica electrónica y aplica los criterios de inclusión y exclusión del RIAFC. De ser potencialmente incluíble se procede a una entrevista donde se realiza el procedimiento de consentimiento informado y si el paciente acepta su participación en el RIAFC, se prosigue con una entrevista que recolecta información sobre los aspectos de la fractura y el contexto en que sucedió, los antecedentes de salud, las comorbilidades, los medicamentos relevantes para la fractura de cadera y los tratamientos recibidos.

3.3. Periodo

Todos los registros de pacientes en el período incluido entre el 01/07 del 2014 al 31/12 del 2019. Elegimos este periodo debido a que en el 2014 comenzó a funcionar en el HIBA el RIAFC permitiendo la completitud de los casos de fractura de cadera desde ese período.

3.4. Población

Los pacientes incluidos en este estudio fueron todos los pacientes con edad igual o mayor a 65 años afiliados al PSHIBA. El PSHIBA presta atención médica a cerca de 60000 adultos mayores con una edad igual o mayor a 65 años. Tanto casos como controles conforman esta cohorte en la que los datos de consumo de medicación y la evaluación y asistencia del adulto mayor son parte integral del cuidado habitual.

3.4.1. Criterios de selección

3.4.1.1. Criterios de inclusión para casos y controles

1. Afiliados que al momento de la inclusión tengan 65 años o más y que pertenezcan a la prepaga del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires en el período desde el 01/07/2014 al 31/12/2019.
2. Afiliados que tengan al menos 6 meses de afiliados al Plan de Salud para que al momento de la inclusión haya tenido oportunidad de consumir medicación.

3.4.1.2. Criterios de inclusión exclusivo para casos

3. Afiliados que presenten fractura de cadera en el periodo entre 01/07/2014 al 31/12/2019. Se define **fractura de cadera** como la fractura aguda por fragilidad que afecta a la cabeza femoral, al cuello femoral, a los trocánteres y a la región del cuello del fémur por debajo del trocánter (subcapital, transcervical, intertrocantérea, subtrocantérea y fracturas de los trocánteres mayor y menor) [165]. Se incluyen las fracturas tanto mediales como laterales.

3.4.1.3. Criterios de exclusión para casos y controles

1. Afiliados que les faltaran datos filiatorios por errores en el padrón de afiliados y que no pudieron ser pareados por las características de pareamiento.

3.5. Variables de estudio

La operacionalización de variables completa y detallada se presenta en el **anexo 1**.

3.5.1. Variable de resultado

La variable de resultado principal es la presencia de fractura de cadera (casos) o no (controles), en concordancia con los criterios de definición de casos y controles presentados en los apartados previos.

Se realizó una estrategia doble de captura del evento de fractura de cadera. La primera estrategia fue mediante la búsqueda del diagnóstico principal de fractura de cadera con terminología SNOMED CT almacenada en las bases hospitalarias de alta calidad de la historia clínica electrónica [162]. La segunda mediante la base de datos del RIAFC que identificó los pacientes de forma prospectiva y tiempo real en el momento en que el paciente sufre el evento de fractura y acepta participar [165]. Se definió fractura de cadera como la fractura aguda por fragilidad que afecta a la cabeza femoral, al cuello femoral, a los trocánteres y a la región del cuello del fémur por debajo del trocánter (subcapital, transcervical, intertrocantérea, subtrocantérea y fracturas de los trocánteres mayor y menor) [165]. Se incluyeron fracturas tanto mediales como laterales.

El término fractura de cadera agrupa diferentes diagnósticos ingresados por los profesionales de salud en la historia clínica electrónica bajo el concepto “fractura del hueso de la región de la cadera” (código SNOMED CT #700097003), incluye los términos traumatismo de la cadera y lesión traumática de la cadera, y todos los descendientes de los términos que en lenguaje natural los profesionales pudieran incluir. De esta manera, a pesar de haber términos no homogéneos en la atención de los pacientes, mediante el proceso de codificación, se almacena la información de manera unívoca y uniforme. Cuando los pacientes con fractura de cadera fueron evaluados en el RIAFC de forma prospectiva, se excluyeron como casos de fractura de cadera aquellas fracturas de mecanismo diferente a la fragilidad: fractura de cadera que sucedieran en el contexto de accidentes de alto impacto, o fractura de cadera patológica por tumor primario óseo, metástasis óseas, mieloma múltiple, etc, o alguna enfermedad ósea metabólica por ejemplo, osteomalacia, enfermedad renal en tratamiento sustitutivo dialítico, enfermedad de Paget. En esta tesis no se incluyeron casos de fractura de cadera que fueran excluidos en el registro institucional de fractura de cadera asegurando que los casos incluidos siempre cumplieran con la condición de fractura aguda por fragilidad.

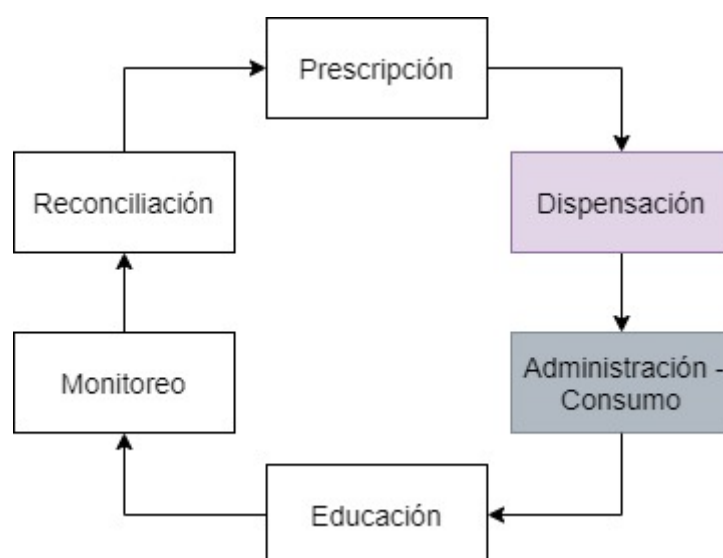
3.5.2. Variables explicativas

El consumo de medicación puede aproximarse de varias maneras en la investigación biomédica. Conocer el consumo de medicación directamente desde los consumidores es una estrategia poderosa a la hora de realizar intervenciones en salud que mejoren el perfil de consumo [61]. El método de dispensación de medicación es uno de los utilizados para la evaluación de uso de la medicación a nivel individual que propone la Organización Mundial de la Salud [166]. Este método es fundamentalmente valioso cuando se tiene disponibilidad de bases secundarias, registros médicos y bases de datos gubernamentales o de

instituciones. La evaluación de uso de medicación propuesto por la *Academy of Managed Care Pharmacy* incluye la evaluación prospectiva, concurrente y retrospectiva del uso de medicación [61,167]. En un estudio de Leavy del 2017 sobre medicación y fractura de cadera se utilizó dispensación como exposición previa a la fractura, la fuente fueron los registros de la ciudad de Upsala en Suecia [49]. En Argentina también hay estudios que se aproximan al consumo de medicación a través de las dispensaciones y ventas en farmacias [159,168,169].

En esta tesis se utilizaron las compras de medicación como indicador de consumo. Los adultos mayores afiliados al PSHIBA representan una población de nivel socioeconómico medio, mayoritariamente jubilados, por lo tanto las compras de medicación representan un costo alto en proporción a sus ingresos, y por consiguiente, la compra de una medicación se correlacionaría directamente con su consumo. La compra de medicamentos se correlaciona con la dispensación de medicamentos en el ciclo del manejo de medicación.

Figura 2. Ciclo de manejo de medicación. El ciclo de la medicación o ciclo de manejo de medicación propuesto por la Agencia para la Investigación y la Calidad de la atención en Salud dependiente del Departamento de Servicio de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos [170]. En lila se marca la dispensación como el componente del ciclo que se mide y sobre los que se recolectan los datos. En gris se marca el consumo como el componente del ciclo al que se refiere la exposición y debe ser aproximado por la dispensación como indicador de la misma.



Como variables explicativas se utilizaron las interacciones de los medicamentos consumidos de una lista predefinida por los investigadores para esta tesis. En este apartado se detallan las consideraciones sobre los medicamentos y en el apartado de análisis estadístico se detallan las consideraciones sobre las interacciones entre medicamentos.

El repositorio centralizado del HIBA almacena la información de cada compra de medicación de los afiliados en todas las farmacias del sistema de atención, por lo tanto solo pudiera haber un pequeño porcentaje de consumos por pago de bolsillo que no estén representados en las compras de las farmacias de PSHIBA, por ser compras particulares sin identificación de un afiliado en concreto. En Argentina los datos sobre cómo se comporta el pago de bolsillo de los medicamentos es escaso aunque se estima que podría llegar a un 40% del sistema. Este porcentaje considera consultas médicas, afiliación voluntaria y tratamientos asistenciales en general [171]. Aun así, considerando solo medicamentos, por ejemplo para el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI) si el costo de los medicamentos indicados fuera igual mayor al 5% del ingreso de los individuos que integran ese sistema de atención y cumplieran ciertos requisitos especificados claramente, podrían solicitar la cobertura del 100% por razones sociales [172]. En esta tesis no se realizó la evaluación de la cobertura de los medicamentos que se consumen, por lo que se presentan sólo aquellos medicamentos que fueron comprados con la identificación del afiliado del PSHIBA.

Una vez realizada la inclusión de los casos y controles anidados en la cohorte de afiliados de PSHIBA, se solicitó la información al Departamento de Informática en Salud del HIBA que realizó una búsqueda dirigida de la medicación de interés. Se solicitaron todos los consumos de medicación con su fecha de dispensación en el repositorio de datos de consumos de farmacia que incluyen todas las compras de medicación de pacientes afiliados al PSHIBA tanto en casos como en controles. Esto incluye tanto las compras en la farmacia central, las farmacias periféricas y las farmacias ajenas al propio sistema de PSHIBA. El PSHIBA utiliza un sistema informático centralizado que contiene la totalidad de la información médica y administrativa de todos los pacientes afiliados que incluye la totalidad de las prescripciones y la dispensación y compras del paciente de cada medicación en cualquier ámbito de atención (internación, ambulatorio, central de emergencias) codificadas de acuerdo al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química -ATC- desarrollado por *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health* (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [173].

Cada medicación fue considerada con su fecha de compra, el preparado farmacéutico, dosis por comprimido, posología, y la presentación farmacéutica comprada permitiendo conocer la cantidad de comprimidos o ampollas por caja compradas en cada fecha de compra. Cada medicación pertenece a un grupo farmacológico de agrupación basado en el código ATC [173].

Para la revisión de los consumos de medicación se tomó como referencia una lista confeccionada por los investigadores basada en los siguientes criterios clínicos (ver operacionalización **Anexo 1**)

1. Los medicamentos más frecuentemente utilizados (por ejemplo la atorvastatina) relevados en un estudio previo del grupo de investigación [174].
2. Los medicamentos incluidos en los criterios de Beers 2019 como medicación potencialmente inadecuada para los adultos mayores [131,153].
3. Los medicamentos con eventos adversos frecuentes: aquellos medicamentos con un alto perfil de eventos adversos o interacciones con otros medicamentos reportadas frecuentemente en la literatura (por ejemplo el ketoconazol) [175].
4. Los medicamentos que aumentan el riesgo de caídas o fractura de cadera [49,71,73,76,82,92,125–127].
5. Los medicamentos que producen alteración ósea o musculoesquelética (ibp, SIRS, Vitamina D medicamento para el metabolismo fosfocálcico, etc) [10,23,107,108,175,176].

Se consideró para cada uno de los medicamentos la exposición según cantidad de comprimidos y el tiempo, por fecha de compra, en que fue consumido previo a la fecha índice para casos y controles. Se consideró como expuesto a consumo de cada grupo cuando hubiera comprado alguno de los medicamentos del grupo al menos 30 comprimidos en los 400 días previos a la fecha índice. Para algunos medicamentos, como los asociados a caídas: antihipertensivos, benzodiazepinas, hipnóticos sedativos, antagonistas alfa adrenérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, medicamentos para la antiedad, antiparkinsonianos y antihistamínicos, también el grupo varios (triptofano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina) y los que pudieran tener eventos adversos en el corto plazo como antibióticos y medicamentos gastrointestinales, adicionalmente se consideró expuesto a los pacientes quienes consumieran 10 comprimidos en los últimos 30 días previos a la fecha índice. Para los aines y los IBP también se consideró expuesto cuando hubieran consumido más de 40 comprimidos en los últimos 30 días previos a la fecha índice, considerando que podría corresponder a una sobre utilización de estos medicamentos o a una condición aguda que

requiriera altas dosis de estos medicamentos. Para los opioides y los relajantes musculares por las características del perfil de eventos adversos con un estrecho margen de seguridad y su frecuencia consideramos más de 4 comprimidos en los últimos 30 días previos a la fecha índice. Los medicamentos que no tienen reconocida influencia en su uso agudo, 30 días previos a la fractura, no fueron considerados en su consumo agudo por ejemplo vitamina D y medicación para el metabolismo fosfocálcico.

Los que no compraron estos medicamentos en estos períodos fueron “no expuesto” a esa medicación y por consiguiente, al grupo de medicamentos.

Se agruparon los medicamentos en grupos terapéuticos basados en su código ATC en el nivel de los grupos terapéuticos. Cada grupo de medicación consideró a todos los medicamentos de la familia, de esta manera si un paciente consumía un medicamento era considerado expuesto al grupo de medicación al que pertenecía el medicamento. Cada grupo de medicamentos tiene asignado un número que se mantiene a lo largo de los análisis. El detalle que los medicamentos incluidos en cada grupo se detalla en la operacionalización de variables del **anexo 1** y en la **tabla 1**.

Tabla 1. Grupos de medicamentos. Se presenta la selección de los grupos en esta presente tesis con su razón de inclusión (casilla marcada con cruz y azul) y los tiempos para ser considerados exposición.

	Grupo	Frecuencia	Beers	Eventos Adversos Frecuentes	Hueso	Caídas	comprimidos / Tiempo
1	Estatinas	x					400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
2	Aines y aas	x	x		x		400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 40 comp
3	Inhibidores de bomba de protones (IBP) [176]		x	x			400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 40 comp
4	Levotiroxina [177]	x					400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
5	Antihipertensivos	x				x	400 días ≥ 30 comp

							30 días ≥10 comp
6	Benzodiacepinas	x	x			x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥10 comp
7	Hipnóticos sedativos	x		x		x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
8	Paracetamol y pirazolonas	x					400 días ≥ 90 comp NO AGUDO
9	Bioflavonoides diosmina	x					400 días ≥ 90 comp NO AGUDO
10	Antagonista alfa adrenérgico		x				400 días ≥ 30 comp 30 días ≥10 comp
11	Antidiabéticos [178,179]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
12	Antipsicóticos		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥10 comp
13	Antidepresivos		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
14	Opioides		x			x	400 días ≥ 20 comp 30 días ≥ 4 comp
15	Anticoagulantes y antiagregantes [180]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
16	Antiepilépticos		x				400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
17	Antidemencia		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
18	Antiparkinsonianos		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
19	Corticoides [69]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
20	Inhibidores de aromatasa [181,182]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
21	Antiandrógenos				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO

22	Antirretrovirales [183]				X		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
23	Anticuerpos monoclonales				X		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
24	Inhibidores de la calcineurina				X		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
25	Antibióticos			X			400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
26	Antihistamínicos		X			X	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
27	Relajantes musculares					X	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 4 comp
28	Gastrointestinal	X		X			400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
29	Varios (incluye: triptofano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina)			X			400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
30	Vitamina D y metabolismo fosfocálcico	X			X		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
31	Antiarrítmicos			X			400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
32	Vasodilatadores periféricos					X	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp

A la vista de los resultados protectores evidenciados por los corticoides sobre la fractura de cadera se decide realizar una subdivisión del grupo considerándolos según su consumo como tratamiento sistémico con más chances de causar efecto secundario sobre el hueso y aquellos corticoides cuyo consumo fuera tópico, inhalatorio, o corticoides considerados de uso frecuente en indicaciones puntuales sin interés en su acción sistémica más que local.

Según la frecuencia mineralocorticoide de los diferentes corticoides el cortisol la hidrocortisona, meprednisona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona tiene una

potencia mayor a 0,5. La betametasona, dexametasona, deflazacort cercana a 0. Se decide hacer una nueva variable de corticoides que incluya hidrocortisona, meprednisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y se excluyen en el grupo de corticoides corregido betametasona, dexametasona, deflazacort, beclometasona, budesonide, clobetasol, mometasona, betametasona, flumetasona, triamcinolona y fluticasona [184,185].

3.5.3. Otras variables incluidas en el estudio

Dado que la fractura de cadera en adultos mayores es un fenómeno en el que intervienen múltiples componentes, se identificaron variables confundidoras que pudieran jugar un rol en el aumento del riesgo de la fractura más allá de la interacción de medicación.

Se consideraron aquellas comorbilidades que tuvieran los pacientes como problemas registrados en la historia clínica electrónica cargada en cualquier ámbito de su atención médica con vocabulario de terminología controlada por SNOMED CT. Se recuperó información sobre las comorbilidades del Score de comorbilidad de Charlson entre ellas infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática, úlcera gastroduodenal, diabetes mellitus, hemiplejía, enfermedad renal crónica, enfermedad tumoral, leucemia, linfoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad del tejido conectivo [186].

Se recolectaron variables del estado de salud previo de la población más cercano a la fecha índice con un período máximo de 2 años previos, como la talla, el peso y los valores de laboratorio (hematocrito, eritrosedimentación, creatinina, glucemia, uremia, natremia, proteinemia, colesterol total).

Se recolectó información sobre antecedentes previos de otras fracturas o comorbilidades conocidas asociadas a osteoporosis o fractura de cadera como las del score de Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura (FRAX) [47,59,187–189]. Se solicitó información registrada en la historia clínica electrónica de antecedentes de fractura vertebral, fractura de muñeca o fractura de cadera previa a la fecha de inclusión Se incluyeron antecedentes registrados de tabaquismo o alcoholismo, artritis reumatoidea; para la construcción de diagnóstico de osteoporosis secundaria por presencia de diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción

crónicas o hepatopatía crónica y el valor densidad mineral ósea (DMO) de cuello de fémur medida (en g/cm²) de la densitometría más cercana a la fecha índice hasta 4 años previos a la inclusión.

También se solicitó información sobre el número de medicamentos diferentes consumidos en los 400 días previos a fecha índice comprendiendo la totalidad de mediaciones posibles compradas por los afiliados (todos los medicamentos que estuvieran o no en la lista de esta tesis); adicionalmente se identificó a los afiliados que hubieran realizado al menos una consulta ambulatoria con médico de cabecera, endocrinología, neurología, geriatría en el año previo a fecha índice con la posibilidad de representar aquellos que por alguna característica individual no medible estuvieran en mayor o menor riesgo de tener una fractura de cadera.

3.5.3.1. Indicadores agregados

Existen muchas dificultades para obtener información de indicadores sociales o económicos o de educación que exceden al ámbito biomédico, especialmente debido a la falta de medición de estas variables en los estudios retrospectivos a nivel individual [190]. Si bien un sistema de captura primaria de información podría solucionar este inconveniente, la captura de información social, cultural o económica es dificultosa y consume tiempo. Esta dificultad es prácticamente universal [191], por lo cual se promueven fuentes y métodos que permiten integrar los determinantes sociales de la salud a los sistemas de información hospitalarios.

Una alternativa potencial es el uso de información ya medida y asignada a un área en particular dentro de áreas geográficas definidas. Conociendo las coordenadas de latitud y longitud georreferenciadas de los pacientes, es posible asignar los valores de indicadores de mediciones rutinarias a los pacientes cuyo domicilio cae dentro de los límites de las áreas medidas. De esta manera, por ejemplo, no obtenemos una medición directa de la cultura de los pacientes, sino que podemos asignarles el valor promedio de una región como una aproximación a la cultura individual de los pacientes que viven dentro de una región.

Una metodología similar fue descrita y ampliamente utilizada en el uso de los códigos postales en EEUU (*zip-codes*) junto con diferentes definiciones geográficas y del concepto de "Barrio" [192,193]. La medición de indicadores agregados por códigos postales permitió identificar variabilidad entre regiones que no se detecta con la exploración de los indicadores a niveles agregados [194]. Asimismo, el código postal representa medidas agregadas a nivel de áreas geográficas específicas que se miden de manera rutinaria y exponen los gaps de

inequidad que afectan la salud y el bienestar de las personas [195]. Existen muchos ejemplos de uso de indicadores agregados a nivel del código postal (*zip code-linked* SDH determinantes sociales de la salud) obtenidos como datos rutinarios que pueden utilizarse a través de conocer el código postal de un individuo tanto en modelos predictivos [196–198] como en estudios explicativos [199–201]. En Argentina coexisten números con combinaciones de letras y números en los códigos postales [202]. El uso de códigos postales con este objetivo ha sido poco estudiado en nuestro país.

Siguiendo la metodología propuesta por el Área de Investigación no Sponsoreada del Departamento de Investigación del HIBA, utilizamos el set de indicadores de constructos social, económico y cultural utilizando información disponible de bases de datos de acceso público o privado a través de colaboraciones, con el fin de asignar aproximaciones de estos indicadores a pacientes georreferenciados para estudios de investigación en el contexto de nuestro hospital.

En esta oportunidad, se utilizaron indicadores de medición rutinaria referidos a áreas geográficas específicas como radios censales. Se define como radio censal a la superficie que agrupa en promedio 300 viviendas y es la mínima unidad utilizada para la recolección de los datos rutinarios de los censos poblacionales en nuestro país [203,204]. Actualmente la Argentina se compone de un total de 51.408 radios censales, diseñados y mantenidos por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina, INDEC (<https://www.indec.gob.ar/>) [205]. El radio censal es una de las unidades geográfica más pequeña y razonable desde su definición ya que selecciona un número relativamente homogéneo de viviendas próximas con la que se presentan los indicadores agregados.

Se utilizaron las direcciones de las diferentes fuentes disponibles del repositorio de las bases de datos del HIBA. Se incrementó la calidad y cantidad de las direcciones. Se georreferenciaron los pacientes asignando su posición en latitud y longitud utilizando la API del Servicio de Normalización de Datos Geográficos de Argentina Versión: 0.5.3 disponible en <https://datosgobar.github.io/georef-ar-api/> [206]. Con las coordenadas asignadas por georreferenciamiento se asignó cada paciente a los polígonos correspondientes a los radios censales según identificador único de radio censal siguiendo una adaptación del Algoritmo de Ray casting o fundición de rayos [207]. Por último asignamos los indicadores medidos para los radios censales a los individuos georreferenciados dentro del polígono. Estos indicadores son de acceso público y se encuentran identificados por el identificador único de radio censal y publicados por el INDEC, correspondientes al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010.

De esta manera obtenemos una aproximación del ambiente social, económico, laboral, educativo de cada paciente. Considerando el natural agrupamiento de dichos atributos por áreas geográficas, utilizamos esa información como aproximación agregada al verdadero valor correspondiente a la exposición del ambiente donde vive cada individuo. Son indicadores indirectos aproximados de los verdaderos valores de estos indicadores para cada individuo, a fin de ajustar los análisis estadísticos utilizando esta información.

Se incluyeron las variables: porcentaje de población de 65 años y más, índice de envejecimiento, accesibilidad al sistema de salud equidad, porcentaje de personas con educación terciaria o superior, proporción de personas que nunca asistió a la escuela, porcentaje de hogares con hacinamiento crítico, porcentaje de hogares con necesidades básicas insatisfechas, índice de dependencia potencial. Los indicadores incluidos en esta tesis se presentan en la operacionalización del **anexo 1**.

3.6. Consideraciones estadísticas

3.6.1. Estrategia de muestreo

La frecuencia de fractura de cadera en la población de afiliados al PSHIBA es baja 2,7% de casos en todo el período de 5 años (1693/60772). Dadas las características del estudio de casos y controles y la necesidad de tener suficiente poder para estudiar la interacción entre los 32 diferentes grupos de medicación definidos a priori se decidió incluir todos los casos de fractura de cadera que cumplen los criterios de selección en el período de estudio.

De la cohorte de pacientes afiliados al PSHIBA en el período 2014 al 2019, se incluyeron todos los casos de pacientes que sufrieron una fractura de cadera. Se solicitó al área de gestión de la información para la investigación del Departamento de investigación del HIBA una lista con todos los pacientes afiliados al PSHIBA de 65 años o más con fractura de cadera. Se identificaron todas las potenciales fuentes del tipo de evento que pudieran contener la información necesaria para identificar estos pacientes, por ejemplo desde el problema de salud, o el diagnóstico de ingreso hospitalario en la Historia Clínica Electrónica o los partes quirúrgicos donde constara el diagnóstico de fractura de cadera. Adicionalmente se solicitó una lista de los pacientes pertenecientes al PSHIBA que fueran incluidos en el RIAFC para asegurar otra fuente de pacientes cuando no estuviera suficientemente registrado en la historia clínica electrónica; de esta manera obtuvimos una lista con la totalidad de los afiliados con fractura de cadera en el período de estudio. Se incluyeron todos

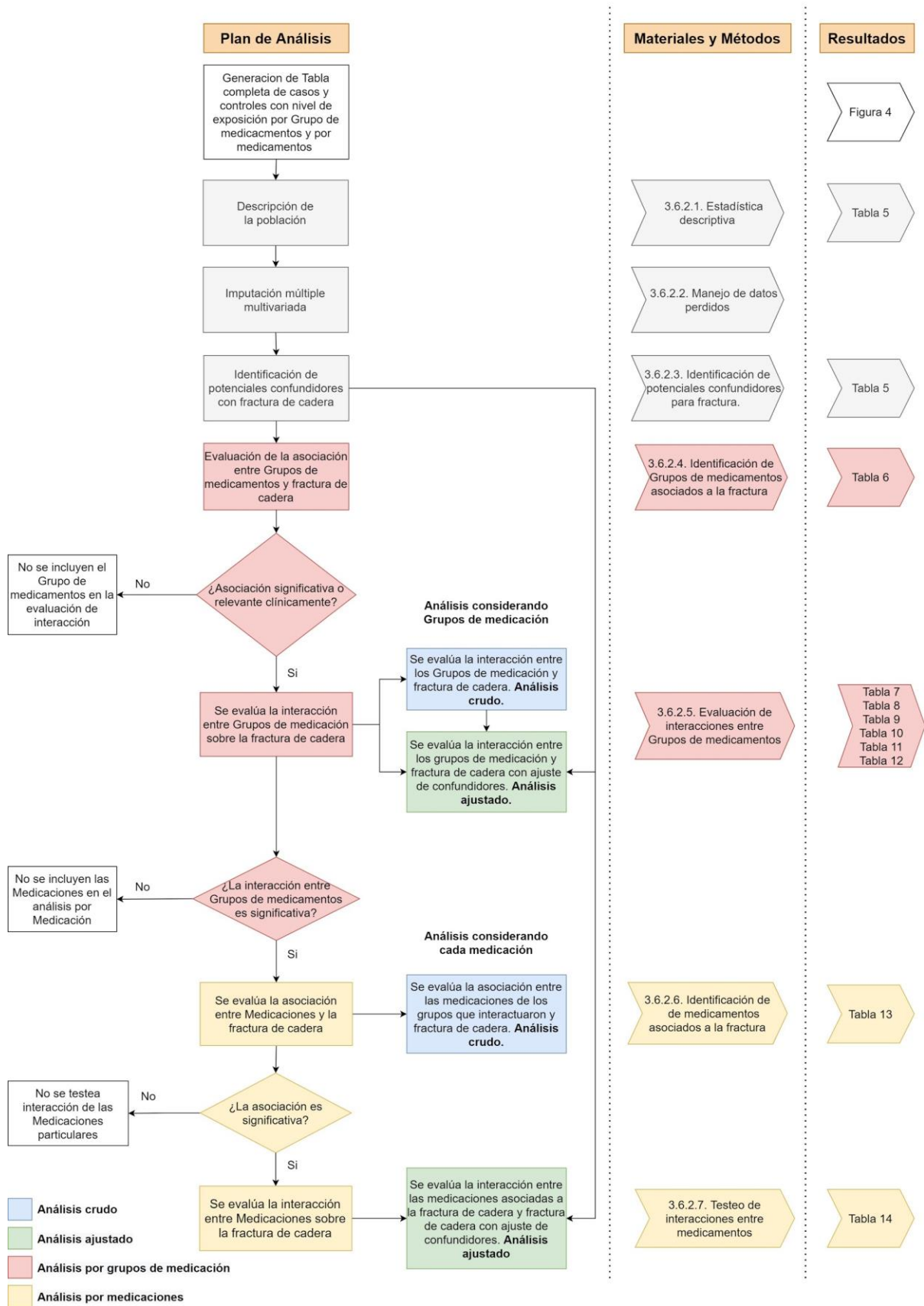
los que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión de esta lista de casos elegibles, y se confeccionó una lista validada de casos. A cada caso se le consignó su fecha de fractura de cadera como la fecha índice.

El padrón de PSHIBA es una base de datos completa de todos los afiliados del PSHIBA con fecha de afiliación y desafiliación. De esta base de datos se seleccionaron los controles correspondientes al número necesario para llegar a 5 controles por caso. Con la fecha de afiliación y la fecha potencial de pareamiento por la fecha de cada uno de los casos, se le asignó una fecha índice a cada control. La selección fue aleatoria y basada en los tres criterios de pareamiento descrita en el diseño del estudio.

3.6.2. Análisis estadístico

Debido a que el análisis de los resultados presenta varios pasos y subgrupos, en la **figura 3** se presentan las etapas de cada paso del análisis estadístico alineado con los objetivos de esta tesis para mayor claridad de la exposición. A continuación se presentan los detalles de cada una de las etapas de análisis presentadas en esta figura. La referencias de colores se mantendrá a lo largo de la tesis: en celeste los análisis crudos, en verdes los análisis ajustados, en rojo los análisis por Grupo de medicación, en amarillo los análisis por Medicamentos.

Figura 3. Esquema de análisis y resultados. En el siguiente gráfico se presentan las etapas del plan de análisis, en conjunto con las secciones de materiales y métodos y resultados donde se presentan.



3.6.2.1. Estadística descriptiva

Las variables categóricas se describieron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentaje. Las variables cuantitativas como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartil (IIC entre percentil 25% y 75%) se describieron según distribución observada.

3.6.2.2. Manejo de datos perdidos

En esta tesis se utilizaron bases de datos secundarias. Los datos categóricos dicotómicos se consideraron como completos, tanto en la presencia como en la ausencia de registro. Para cada variable dicotómica, los pacientes clasificados como “Si”, son los que tienen el registro positivo de consumo de una determinada medicación según la base de consumos de farmacia o los que tienen registro positivo en su historia clínica de una determinada comorbilidad. Los pacientes clasificados como “No”, corresponden a los pacientes que no tienen registro de una determinada medicación o comorbilidades.

De acuerdo a estas definiciones, los pacientes que no tenían registro de ninguna compra de una determinada medicación, se consideraron como “No” consumidores de esa medicación. Debido a las características de la población y la factibilidad de la medición de estas variables para esta población, es probable que esta definición sea apropiada, y adecuadamente exacta y precisa a los fines de este análisis. Con respecto a las comorbilidades, los pacientes que no tenían registro en ninguna de las secciones de la historia clínica electrónica de la presencia de una determinada comorbilidad, fueron clasificados como “No tiene X comorbilidad”. El Departamento de Informática en PSHIBA realiza una codificación y control de calidad de cada diagnóstico ingresado para asegurar la calidad de los datos de la historia clínica electrónica.

Esta estrategia de consignar la presencia y ausencia de datos basada en los registros electrónicos se utiliza en los estudios científicos que identifican a los que no tienen cierta característica con la ausencia de ella, medido de esta manera, los campos siempre son completos y sin datos perdidos [208–211]. Es una estrategia que se describe al utilizar bases secundarias de registros electrónicos de salud para identificación de casos o comorbilidades donde la ausencia de una característica, por ejemplo una comorbilidad, se identifica por la falta de la presencia de dicha comorbilidad [212,213].

Para los datos cuantitativos basales como la talla y el peso o los datos de laboratorio y los valores de la densitometría ósea se realizó otra aproximación por las características del tipo

de dato y sus características biológicas. Aun en ausencia de registro de estos datos, los valores para cada individuo existen, y por tanto la ausencia de registro, es un dato perdido.

Los datos perdidos pueden clasificarse de acuerdo al mecanismo de pérdida de los datos en tres categorías: 1) datos perdidos completamente al azar (MCAR del inglés *Missing Completely at Random*); 2) datos perdidos al azar (MAR del inglés *Missing At Random*); y 3) Datos perdidos no ignorables o no debidos al azar (MNI del inglés *Missing Non-Ignorable*, o MNAR *Missing Not At Random*) [214]. En esta tesis se consideró que los datos perdidos en nuestro contexto probablemente corresponden a MAR por lo cual decidimos aplicar estrategias de imputación múltiple.

Se realizó imputación múltiple multivariable de los datos faltantes de las variables cuantitativas relevantes para el análisis de confundidores. Se utilizaron en el modelo de imputación todas las variables a incluir en el modelo final y las variables auxiliares que contienen información adicional. Se imputaron las variables *talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, sodio sérico, densidad mineral ósea del cuello del fémur, logaritmo natural de eritrosedimentación, logaritmo natural de creatinina, logaritmo natural de urea, logaritmo natural de glucemia, y cantidad de medicamentos diferentes en el último año a la fecha índice*. A las variables eritrosedimentación, creatinina, glucemia y urea se les realizó una transformación logarítmica por la distribución sesgada a la derecha que presentaron. Se utilizaron para la imputación las variables *fractura de cadera, edad, género, diabetes, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, demencia, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfoma, leucemia, enfermedad vascular, úlcera gástrica, hemiplejía, insuficiencia hepática, cáncer, aines, estatinas, IBP, levotiroxina, antihipertensivos, benzodiazepinas, hipnóticos, bioflavonoide, antagonista alfa, antidiabéticos, antipsicóticos, antidepresivos, opioides, anticoagulantes, antiepilépticos, antidemencias, antiparkinsonianos, corticoides, inhibidores de la aromatasas, antiandrógenos, antirretrovirales, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la calcineurinas, antibióticos, gastrointestinales, antihistamínicos, relajantes musculares, varios, vitamina D y metabolismo fosfocálcico, vasodilatador periférico, antiarrítmico, número de medicación potencialmente inapropiada, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta al médico de cabecera, consulta al especialista, fractura previa cadera, fractura previa muñeca, fractura previa vertebral, tabaquismo, alcoholismo, diabetes tipo 1, desnutrición, osteogénesis imperfecta, artritis reumatoidea, malabsorción, hipogonadismo, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis*. El sistema de ecuaciones del modelo de imputación en cadena fue compatible con los modelos de análisis [215–218].

Se definió la cantidad de bases imputadas en base a la fracción de información perdida: se estimaron 95 copias de la base ya que la mayor FMI fue de 0,91. Se descartó la presencia de patrón de pérdida monotonó. Se utilizó el algoritmo MICE (*Multiple Imputation with Chained Equations*) [219]. El análisis principal se realizó con la repetición del análisis combinando los resultados entre las múltiples versiones de las bases imputadas con las reglas de combinación de Rubin utilizando el módulo *mi* de STATA [220].

3.6.2.3. Identificación de potenciales confundidores para fractura de cadera

(Objetivo Primario #3)

Para identificar los potenciales confundidores asociados a fractura de cadera se evaluó la asociación entre la fractura de cadera y las características basales, patologías asociadas a riesgo de fractura, número de medicamentos concomitantes, número de medicación potencialmente inapropiada, si tuvo consulta con el médico de cabecera o especialista en el último año y algunos parámetros de laboratorio. Para evaluar la asociación de cada uno de los confundidores como variables explicativas, con la fractura de cadera como variable de resultado, se utilizaron modelos de regresión logística bivariados de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria para considerar el agrupamiento natural entre los pacientes con fractura de cadera y sus controles pareados. Este modelo considera a cada caso con sus controles como un cluster. Se presentan los OR crudos con sus Intervalos de Confianza 95% (IC95%) y los p valores del test de Wald para la hipótesis nula de ausencia de asociación.

3.6.2.4. Identificación de grupos de medicamentos asociados a la fractura

(Objetivo Primario #2)

En algunos grupos de medicamentos, se consideró solo la exposición crónica (como por ejemplo, el grupo de medicación que afecta el metabolismo fosfocálcico). En el resto de los grupos de medicamentos, se consideró como expuestos a los pacientes que tengan consumo agudo o crónico. La descripción de cada grupo y el criterio para ser considerado expuesto se presentó en la **tabla 1**.

Para evaluar la asociación de cada uno de los grupos de medicamentos como variables explicativas, con la fractura de cadera como variable de resultado, se utilizaron modelos de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria para considerar el

natural agrupamiento entre los pacientes con fractura de cadera y sus controles pareados, considerando cada caso con sus controles como cluster. Se presentan los OR crudos con sus IC95% y los valores p del test de Wald para la hipótesis nula de ausencia de asociación.

3.6.2.5. Evaluación de interacciones y medidas de interacción

3.6.2.5.1. Definición de interacción

El concepto de interacción entre dos variables de exposición, implica la situación en la cual el efecto sobre un evento de una de las variables de exposición, se modifica en presencia de otra exposición. El efecto sobre un evento puede ser diferente cuando están presentes ambas variables de exposición, cuando una de las dos no está presente en presencia de la otra y al revés [148,221].

En ausencia de sesgos, utilizaremos en esta tesis la interacción como sinónimo de modificación de efecto o heterogeneidad de efectos o el término más correcto que es modificación de medida de asociación [148].

3.6.2.5.2. Clasificación de interacciones

Siguiendo un modelo de causas suficientes, si dos variables de exposición comparten responsabilidad causal sobre un evento, si falta una de las exposiciones, el evento no ocurre. Esta co-participación se define como interacción sinergista o de sinergia. Si el efecto sobre el evento deja de ocurrir por la presencia de la otra o en ausencia de ambas el efecto es antagónico o de antagonismo [148]. Por lo tanto cuando estamos en presencia de interacción, el efecto observado es mayor al esperado si no hubiera interacción, es decir existe interacción positiva (sinergia) y cuando el efecto observado en presencia de la interacción es menor al esperado si no hubiera interacción, la interacción es negativa (antagonismo) [222].

Más adelante relacionamos los efectos causales con estos componentes utilizando la aproximación de eventos potenciales para los escenarios contrafactuales.

3.6.2.5.3. Escala de interacción aditiva y multiplicativa

La presencia o ausencia de interacción estadísticamente significativa depende de la escala, ya que puede existir o no interacción en la escala aditiva y a su vez puede existir o no interacción en la escala multiplicativa. Es así como una diferencia de riesgos puede evidenciar la interacción de dos exposiciones sobre un evento en la escala aditiva mientras que no evidenciarse en la escala multiplicativa al utilizar riesgos relativos [148]. Por lo tanto, es fundamental evaluar la presencia de interacción en ambas escalas.

Rothman en su libro *Modern Epidemiology* [148], presenta un ejemplo sobre el riesgo de cáncer de pulmón asociado a la exposición de asbestos, si se observa el riesgo relativo se ve que el riesgo relativo aumentaría en no fumadores con respecto a fumadores ($RR=3$ en no fumadores y $RR=2$ en fumadores) mientras que al observar la diferencia de riesgos queda en evidencia como los no fumadores tienen menos riesgo que los fumadores en la asociación entre exposición a asbestos y cáncer de pulmón ($DR=2/1000$ no fumadores y $DR=10/1000$ fumadores). La primera es una escala multiplicativa y la segunda es la escala aditiva. En este ejemplo la interacción existe en ambas escalas, en la escala aditiva el efecto del asbestos es menor en los no fumadores que en los fumadores mientras que en la escala multiplicativa el efecto del asbestos en no fumadores es mayor que en los fumadores.

Frecuentemente se reportan sólo los efectos de interacción en la escala multiplicativa por su interpretación directa de los OR de los modelos, omitiendo la evaluación de interacción en la escala aditiva [223,224]. La escala aditiva brinda información para poder establecer a qué grupo intervenir o que exposición modificar. Esta es la razón por la que en epidemiología es de mucha utilidad presentar la escala aditiva [221,225].

En ausencia de interacción, el efecto de una exposición sobre un evento se mantiene constante en los estratos de una segunda variable de exposición. En ausencia de interacción el efecto combinatorio de ambas exposiciones sobre el evento en la escala aditiva, es igual a la suma de los efectos de ambas exposiciones. En ausencia de interacción, el efecto combinatorio de ambas exposiciones sobre el evento en la escala multiplicativa es igual a la multiplicación del efecto de ambas exposiciones.

Por ejemplo, consideremos un ejemplo hipotético en el cual el efecto de la presencia de una variable 1, por ejemplo los antihipertensivos sobre un evento por ejemplo la fractura de cadera es 5, y el efecto de una variable 2, por ejemplo los antidepresivos es también 5. En ausencia de interacción aditiva, la presencia simultánea de antihipertensivos y antidepresivos, debería tener un efecto igual a la suma del efecto de los antihipertensivos más la suma del efecto de

los antidepresivos. Es decir, en ausencia de interacción aditiva, el efecto de la presencia de los antihipertensivos y los antidepresivos simultáneo es efecto de antihipertensivos + efecto de antidepresivos = $5 + 5 = 10$. De la misma manera, en ausencia de interacción multiplicativa, el efecto de la presencia de los antihipertensivos y los antidepresivos simultáneamente debería ser la multiplicación del efecto de los antihipertensivos por el efecto de los antidepresivos. Es decir, en ausencia de interacción multiplicativa, el efecto de la presencia de los antihipertensivos y los antidepresivos simultáneamente es el efecto multiplicado de los antihipertensivos por el efecto de los antidepresivos = $5 \times 5 = 25$.

Cuando la medida de asociación aditiva del par de interacción es diferente a la suma de los efectos por separado de ambas variables de exposición, existe interacción en la escala aditiva. Cuando la medida de asociación multiplicativa del par de interacción es diferente a la multiplicación de los efectos por separado de ambas variables de exposición, existe interacción en la escala multiplicativa [226].

Cuando ambas variables de exposición tienen efecto y no hay interacción en la escala aditiva, tiene que haber interacción en la escala multiplicativa. Correspondientemente, cuando ambas exposiciones tienen efecto, y no hay interacción en la escala multiplicativa, tiene que haber interacción en la escala aditiva [148].

3.6.2.5.4. Relación entre interacción estadística versus interacción biológica/medicamentosa

Es importante destacar la diferencia entre el concepto de interacción estadística y la interacción biológica. Por un lado la interacción estadística habla de la asociación estadística encontrada entre variables, en este caso, dos variables de exposición que modifican el efecto una de la otra sobre el efecto que tienen sobre un evento. Esta asociación puede estar presente ya sea se trate de una asociación causal o no. La interacción estadística puede verse dependiendo la escala que se expresa. Cuando existe interacción estadística estamos frente al escenario de modificación de efecto, asumiendo que se han podido controlar los sesgos [148].

La interacción biológica se presenta en el escenario de la causalidad y se refiere a los mecanismos específicos de la interacción, conocidos o no. Este tipo de interacción raramente puede ser descartada cuando no se evidencia interacción estadística, ya que ambos factores desde el punto de vista biológico podrían no ser independientes. Por el contrario, que se

evidencie una interacción estadística no implica que exista una interacción biológica; en este último contexto es probable que sean necesarios otro tipo de estudios sobre los mecanismos de las interacciones que puedan ser biológicos, mecánicos, fisiológicos, moleculares, dosis o variabilidad individual genética y hasta sociales que explique la interacción cualitativamente [148,222].

Por lo tanto es frecuente que en investigación biomédica los investigadores exploren los fenómenos biológicos con un modelo estadístico que evalúe la interacción para identificar los efectos principales, los efectos simples como términos de interacción y las medidas de interacción. Sin embargo, la interacción estadística no implica interacción biológica y en muchos casos comprender la segunda podría depender del marco conceptual que evaluamos, la forma en que definimos las variables a medir, la forma en que las medimos efectivamente y el conocimiento actual del fenómeno biológico. Por lo tanto la interacción biológica puede ser aproximada por la interacción estadística pero no limitada a trasladarla directamente [227].

Con respecto a las interacciones biológicas en medicamentos con el conocimiento actual se pueden predecir muchas de las interacciones entre medicamentos tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico, pero aún hay un área grande de desconocimiento. Se necesita que los estudios previos a la comercialización de medicamentos evalúen mejor el fenómeno de la droga pero también estudios posteriores a la comercialización que permitan identificar interacciones no sospechadas previamente. Desde la alimentación a situaciones especiales de poblaciones específicas podrían interactuar con los medicamentos [228].

La comprensión del fenómeno de la interacción entre medicamentos es particularmente importante en los adultos mayores, ya que conocerlas permite evitar eventos adversos de los medicamentos. Si bien está reportado que solo el 10% de las interacciones droga-droga causan algún evento clínico significativo, la morbilidad en los adultos mayores es mucho más común, quejas como incontinencia, depresión, letargo, confusión, mareos, debilidad y caídas son reportadas mucho más frecuentemente. En esta población susceptible, estas “pequeñas molestias” podrían generar un impacto grande en los adultos mayores con consecuencias originariamente relacionadas a la interacción de medicamentos [229].

Lo cierto es que la edad avanzada, la polimedicación y las características individuales de polimorfismo genético son factores que ponen en riesgo a los pacientes para desarrollar interacciones droga droga. El escenario de la tesis que considera los adultos mayores y los múltiples medicamentos que consumen podría ser un escenario propicio para aportar

información que sume a los estudios de investigación sobre posibles interacciones entre medicamentos [230].

En esta tesis se evalúan y se presentan las interacciones estadísticas entre grupos de medicamentos que *a priori* fueron identificados como relevantes en el consumo de los adultos mayores y la frecuencia de fractura de cadera, aún aquellos que no tuvieran mecanismo biológico conocido. Si bien esta tesis considera el tipo de interacción estadística podría aportar información en el contexto de las interacciones biológicas.

3.6.2.6.5. Modelo contrafactual y eventos potenciales

A continuación consideraremos el caso particular de la evaluación de la presencia de interacción entre dos variables de exposición dicotómicas, sobre un evento también dicotómico. Considerando el efecto causal de las combinaciones de exposiciones sobre un evento potencial o contrafactual, podríamos imaginarnos al mismo individuo expuesto a 4 situaciones contrafactuales o potenciales [231].

Para dos variables de exposición dicotómicas ($V1$ y $V2$), existen 4 escenarios contrafactuales posibles:

- Un individuo podría estar expuesto a ambas variables de exposición ($V1 = 1$ y $V2 = 1$);
- un individuo podría estar expuesto a la variable 1, pero no a la variable 2 ($V1 = 1$ y $V2 = 0$);
- un individuo podría no estar expuesto a ninguna de las dos variables ($V1 = 0$ y $V2 = 0$).

Cada uno de estos escenarios se representa en las columnas de la tabla 3, en el mismo orden que esta descripción.

A su vez, si pudiera observar los eventos potenciales o contrafactuales, en cada uno de estos escenarios podría observar 1 cuando ocurre el evento en ese escenario contrafactual o 0 cuando el evento no ocurre. Así para cada tipo de individuo, observaría 4 eventos contrafactuales. Por supuesto, en el mundo real, solo uno de estos potenciales eventos es observado, el resto son hipotéticos.

Debido a que existen 2 eventos potenciales para cada escenario y son 4 escenarios, la cantidad total de combinatorias es $2 \times 2 \times 2 \times 2 = 2^4 = 16$. En base a los potenciales eventos

en cada escenario contrafactual, hay 16 combinaciones posibles que representan los tipos de individuos que podrían existir en una muestra. A nivel individual, cada uno de estos tipos de individuos permite conceptualizar los potenciales tipos de interacciones posibles a nivel individual considerando los escenarios contrafactuales.

En la tabla se observa que hay 6 tipos de individuos donde al menos una de las variables de exposición no tiene efecto, por lo tanto no hay interacción posible. Estos son los tipos de individuos 1, 4, 6, 11, 13, 16, donde el contraste de interacción es 0 (sombreados en gris en la tabla). Los restantes 10 tipos de individuos presentan algún tipo de interacción.

Tabla 2. Efecto causal individual de dos exposiciones. En la tabla se observan los eventos potenciales contrafactuales para dos exposiciones dicotómicas y un evento dicotómico en los 16 posibles tipos de individuos posibles. CI representa el contraste de interacción a través de diferencia de diferencia de riesgos o $CI = R_{11} - R_{10} - R_{01} + R_{00}$.

Evento potencial = 0 o 1 Variables de exposición V1 y V2					CI	Descripción de efectos causales para cada tipo de individuo posible	Interpretación causal de la Interacción
	V1=1 V2=1	V1=0 V2=1	V1=1 V2=0	V1=0 V2=0			
1	1	1	1	1	0	No efecto causal (doomed o condenados)	Sin interacción
2	1	1	1	0	-1	V2=1 o V1=1 causal	Causalidad única más conjunta
3	1	1	0	1	1	V2=1 bloquea el efecto causal de V1=1	Antagonismo preventivo
4	1	1	0	0	0	V1=1 sin efecto, V2=1 causal	Sin interacción
5	1	0	1	0	1	V1=1 bloquea el efecto causal de V2=1	Antagonismo preventivo
6	1	0	1	0	0	V1=1 causal, V2=1 sin efecto	Sin interacción
7	1	0	0	1	2	Bloqueo de efecto mutuo	Antagonismo preventivo
8	1	0	0	0	1	V1=1 + V2=2 causal	Sinergismo causal
9	0	1	1	1	-1	V1=1 + V2=1 previene	Sinergismo preventivo
10	0	1	1	0	-2	Bloqueo de efecto mutuo	Antagonismo causal
11	0	1	0	1	0	V1=1 previene, V2=1 sin efecto	Sin interacción
12	0	1	0	0	-1	V1=1 bloquea efecto de V2=1	Antagonismo causal
13	0	0	1	1	0	V1=1 sin efecto, V2=1 previene	Sin interacción
14	0	0	1	0	-1	V2=1 bloquea el efecto de V1=1	Antagonismo causal

15	0	0	0	1	1	V2=1 o V1=1 preventivo	Prevención única más conjunta
16	0	0	0	0	0	No efecto causal (inmune o invulnerables)	Sin interacción

3.6.2.6.6. Evaluación de interacciones entre grupos de medicamentos

a. Significancia de términos de interacción (Objetivo Primario #1)

Para la evaluación de interacción entre grupos de medicamentos se evaluaron los grupos que resultaron asociados a fractura de cadera y las siguientes posibles interacciones identificadas *a priori* entre grupos de medicamentos que podrían interactuar por sentido clínico según opinión del equipo de investigadores. Estas son las combinaciones entre los grupos de medicamentos que causan caídas o alteración en el metabolismo del hueso, las interacciones previas ya descritas en la literatura que aumentan el riesgo de fractura y los grupos de medicamentos relacionados con fractura como eventos adversos. Las interacciones potenciales con sentido clínico se muestran en la **tabla 3**.

Tabla 3. Interacciones potenciales con sentido clínico. Se presentan las interacciones entre grupos potencialmente asociadas a la fractura de cadera y que se evaluaron en el análisis.

Variable 1	Variable 2
12. Antipsicóticos [62]	6. Benzodiazepinas
12. Antipsicóticos	13. Antidepresivos
12. Antipsicóticos	7. Hipnóticos sedativos
12. Antipsicóticos	5. Antihipertensivos
12. Antipsicóticos	2. Aines
12. Antipsicóticos	14. Opioides
13. Antidepresivos	6. Benzodiazepinas
13. Antidepresivos	7. Hipnóticos sedativos
13. Antidepresivos	5. Antihipertensivos
13. Antidepresivos	2. Aines
13. Antidepresivos	14. Opioides
6. Benzodiazepinas	7. Hipnóticos sedativos

6. Benzodiacepinas	2. Aines
6. Benzodiacepinas	5. Antihipertensivos
6. Benzodiacepinas	14. Opiodes
7. Hipnóticos sedativos	5. Antihipertensivos
7. Hipnóticos sedativos	2. Aines
7. Hipnóticos sedativos	14. Opiodes
2. Aines	5. Antihipertensivos
18. Antiparkinsonianos [131]	6. Benzodiacepinas
18. Antiparkinsonianos	7. Hipnóticos sedativos
18. Antiparkinsonianos	13. Antidepresivos
18. Antiparkinsonianos	12. Antipsicóticos
16. Antiepilépticos	14. Opiodes
16. Antiepilépticos	6. Benzodiacepinas
16. Antiepilépticos	7. Hipnóticos sedativos
16. Antiepilépticos	13. Antidepresivos
16. Antiepilépticos	12. Antipsicóticos
16. Antiepilépticos	14. Opioides
10. Antagonistas alfa adrenérgico	5. Antihipertensivos
27. Relajantes musculares	6. Benzodiacepinas
27. Relajantes musculares	7. Hipnóticos sedativos
27. Relajantes musculares	13. Antidepresivos
27. Relajantes musculares	12. Antipsicóticos
19. Corticoides	30. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico

Se exploró la presencia de interacción multiplicativa entre pares de grupos de medicaciones entre sí utilizando términos de interacción. Se presentan los OR crudos de cada uno de los grupos y del término de interacción con sus IC95% (**tabla 7**). Las interacciones multiplicativas que resultaron significativas se enumeran del 1 al 28 para mantener la claridad en el los modelos ajustados, se incluye este número en las **tabla 8 y 9** de resultados.

Para las interacciones que fueron significativas en el modelo crudo de interacciones, se presentan en la tabla los OR crudos con sus IC95% y los valores del p del modelo crudo de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria (**tabla 8**) [232–235]. Se presentan los efectos principales y los efectos simples de cada modelo donde la interacción fue significativa realizando el ajuste de todos los modelos por los potenciales confundidores. Se presentan en la tabla los OR ajustados con sus IC95% y los valores del p del modelo multivariado ajustado de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria (**tabla 9**).

b. Medidas de asociación con fractura de cadera

Se describen a continuación los efectos principales, los efectos simples y los estratificados que se presentarán en esta tesis.

Para las interacciones multiplicativas que fueron significativas en el modelo crudo de interacciones entre grupos se presenta cada efecto principal de las variables versus no consumirse ignorando el efecto de la interacción (OR V1 y Or V2). Se presentan los OR (IC95%) crudos y ajustados en las **tabla 8 y 9** respectivamente.

Los efectos simples son los efectos de las combinaciones de las dos variables en estudio comparadas contra no tomar ninguna de las dos. Son 3 efectos comparados con no tomar ninguna (variable 1 = 0 y variable 2 = 0), por lo que no se presenta el OR₀₀:

- a. Tomar la variable 2 y no tomar la variable 1. Se presentan los OR₀₁ crudos y ajustados en la **tabla 8 y 9** respectivamente.
- b. Tomar la variable 1 y no tomar la variable 2. Se presentan los OR₁₀ crudos y ajustados en la **tabla 8 y 9** respectivamente.
- c. Tomar ambas variables en simultáneo 1 y 2. Se presenta el OR₁₁ crudos y ajustados en la **tabla 8 y 9** respectivamente.

En presencia de interacción entre dos variables de exposición, el efecto de una variable de exposición se modifica en los estratos de la segunda variable [236]. Se presentan los efectos estratificados que exploran el efecto de una variable (V1 = 1 versus V1 = 0) sobre la fractura de cadera en el estrato de consumo de la segunda variable del par de interacción (V2 = 1) y lo mismo con la segunda variable del par de interacción.

- a. Efecto sobre el resultado cuando la variable 1 está presente (variable 1 = 1) versus la variable 1 no está presente (variable 1 = 0) y la segunda variable 2 está ausente (variable 2 = 0). Se presenta el OR V1 (IC95%) en V2 = 0 en la **tabla 11** y en los gráficos de la **tabla 12**.
- b. Efecto sobre el resultado cuando la variable 1 está presente (variable 1 = 1) versus la variable 1 no está presente (variable 1 = 0) y la segunda variable 2 está presente (variable 2 = 1). Se presenta como OR V1 (IC95%) en V2 = 1 en la **tabla 11** y en los gráficos de la **tabla 12**.
- c. Efecto sobre el resultado cuando la variable 2 está presente (variable 2 = 1) versus la variable 2 no está presente (variable 2 = 0) y la segunda variable 1 está ausente (variable 1 = 0). Se presenta el OR V2 (IC95%) en V1 = 0 en la **tabla 11** y en los gráficos de la **tabla 12**.
- d. Efecto sobre el resultado cuando la variable 2 está presente (variable 2 = 1) versus la variable 2 no está presente (variable 2 = 0) y la segunda variable 1 está presente (variable 1 = 1). Se presenta como OR V2 (IC95%) en V1 = 1 en la **tabla 11** y en los gráficos de la **tabla 12**.

Los confundidores que se utilizaron para ajustar los OR ajustados en los modelos de regresión multivariados son: edad, género, diabetes, acv, insuficiencia cardiaca, demencia, enfermedad coronaria, IRC, SIDA, linfoma, leucemia, enfermedad vascular periférica, úlcera gástrica, hemiplejia, insuficiencia hepática, cáncer, número de MPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta con el médico de cabecera, consulta con especialista, densidad mineral ósea del cuello del fémur, fractura previa cadera, fractura previa muñeca, fractura previa vértebra, tabaquismo, alcoholismo, diabetes tipo 1, desnutrición, osteogénesis imperfecta, artritis reumatoidea, malabsorción, hipogonadismo, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, natremia, logaritmo natural de eritrosedimentación, logaritmo natural de creatinina, logaritmo natural de glucemia, logaritmo natural de urea, talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, cantidad de medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer metastásico, diabetes con órgano blanco, otras enfermedades del tejido conectivo. En la tabla de resultados se especificó cuáles modelos utilizaron un grupo menor de covariables de ajuste por razones técnicas del análisis.

Se realizaron los gráficos de perfiles con los OR ajustados para cada variable resultantes de las combinaciones entre dos grupos de medicamentos. Se realizaron los gráficos de perfiles incluyendo el OR del modelo ajustado de la variable 1 en ambos estratos de la variable 2 y de la variable 2 en ambos estratos de la variable 1 [232,237]. Se graficaron solo los OR de

los modelos ajustados que demostraron interacción significativa en el modelo ajustado. Se muestra cómo se ve modificado el OR de fractura de cadera de la variable 1 cuando todos los pacientes incluidos en el modelo están consumiendo la variable 2 y cuando ninguno está consumiéndola [238].

Se describió la interacción como antagonista o sinérgica para cada par de interacción en base a si la presencia de la variable 2, de acuerdo a la modificación que ejerce sobre el efecto de la variable 1 sobre fractura de cadera. En las interacciones sinérgicas, el efecto de la variable 1 sobre la fractura de cadera es mayor cuando está presente también la variable 2. En las interacciones antagónicas, el efecto de la variable 1 sobre la fractura de cadera es menor cuando está presente la variable 2. Se aplicaron las mismas definiciones invirtiendo el orden de las variables [239].

3.6.2.5.7. Medidas de interacción aditiva y multiplicativa

En esta tesis se presentan tanto la medida de la interacción en escala multiplicativa como el p valor del modelo de regresión del término de interacción [225,240]. Se presenta la evaluación de interacción en ambas escalas y las medidas de efecto en los estratos de las combinaciones de ambas exposiciones [221,225,241].

A continuación presentaremos los cálculos de las medidas interacciones en **escala multiplicativa** (significancia de términos de interacción, índice de interacción multiplicativa) y en **escala aditiva** (exceso de riesgo relativo debido a la interacción, proporción atribuible, e índice de sinergia).

a. Índice de interacción multiplicativa

Para evaluar interacciones en la escala multiplicativa, se puede utilizar la relación entre el riesgo de ambas exposiciones sobre el efecto multiplicativo de ambas exposiciones en ausencia de la otra versus la categoría de referencia en este caso no presentar la exposición de ninguna de las dos exposiciones, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de interacción multiplicativa} = RR_{11} / (RR_{10} * RR_{01})$$

RR₁₁: es el riesgo relativo sobre el evento de ambas exposiciones a la vez.

RR₁₀: es el riesgo relativo sobre el evento cuando está presente la primera exposición y ausente la segunda.

RR₀₁: es el riesgo relativo sobre el evento cuando está ausente la primera exposición y presente la segunda.

En los estudios de casos y controles no es posible estimar los riesgos relativos. En este diseño se estiman los OR. Los OR son similares a los RR cuando la frecuencia del evento es baja, pudiendo estimar la interacción en escala multiplicativa con la siguiente fórmula y manteniendo la misma interpretación [221,242]:

$$\text{Índice de interacción multiplicativa} = \text{OR}_{11} / (\text{OR}_{10} * \text{OR}_{01})$$

OR₁₁: es el odds ratio de ambas exposiciones a la vez sobre el evento, con respecto al grupo no expuesto a ninguna de las dos exposiciones.

OR₁₀: es el odds ratio cuando está presente la primera y ausente la segunda sobre el evento, con respecto al grupo no expuesto a ninguna de las dos exposiciones.

OR₀₁: es el odds ratio cuando está ausente la primera y presente la segunda sobre el evento, con respecto al grupo no expuesto a ninguna de las dos exposiciones.

Se utilizarán los OR de los modelos ajustados, que consideran como categoría de referencia al grupo que no presenta ninguna de las dos exposiciones. En ausencia de interacción en escala multiplicativa este índice de interacción multiplicativa es igual a 1. Cuando esta razón es mayor a 1 la interacción es positiva o sinérgica. Cuando la razón es menor que 1 la interacción es negativa o antagónica [148,221,225].

b. Riesgo relativo debido a la interacción

Para cada interacción significativa ajustada se calculó el exceso de riesgo relativo debido a la interacción (RERI por sus siglas en inglés, “relative excess risk due to interaction”) que nos permite conocer el riesgo adicional atribuible a la interacción. Se calculó como la diferencia de efectos de ambas variables juntas y de los efectos por separado de las dos variables evaluadas y la sumatoria del efecto si ninguna estuviera presente en la escala aditiva (**tabla 10**) [224,243–245].

La fórmula original propone la utilización del RR pero algunos autores proponen la variación de la fórmula utilizando el OR en el contexto de un estudio de casos y controles [223,246].

Se utilizaron los OR como estimadores de RR en este estudio de casos y controles debido a la baja frecuencia del evento de resultado [233,247,248].

$$\mathbf{RERI} = \mathbf{OR}_{11} - \mathbf{OR}_{10} - \mathbf{OR}_{01} + 1$$

RERI: exceso de riesgo relativo debido a la interacción

OR₁₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando ambos medicamentos se consumen simultáneamente contra no tomar ninguno de los dos.

OR₁₀: OR estimado por el modelo de regresión cuando se consume la primera y no la segunda del par, contra no consumir ninguna de las dos.

OR₀₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando se consume la segunda y no la primera del par, contra no consumir ninguna de las dos.

Cuando el RERI es igual a cero significa que no hay interacción en escala aditiva. Es decir los efectos son independientes una de la otra sobre la variable de respuesta. Cuando el exceso de riesgo es diferente a cero podría ser que la interacción en escala aditiva sea porque una de las mediciones del par de interacción disminuye o aumenta el efecto de la otra. Entonces cuando el RERI es menor a 0 la interacción es negativa o antagónica y cuando el RERI es mayor a 0 la interacción es positiva o sinérgica [249]. Los valores van de menos infinito a más infinito.

c. Proporción atribuible debido a la interacción

Se calculó la porción atribuible (PA) debido a la interacción (AP “attributable portion due to interaction”) interpretado como la proporción de eventos atribuibles a la interacción entre las personas que estuvieron expuestas a ambas variables (**tabla 9**). Se utilizaron los OR como estimadores de RR en este estudio de casos y controles debido a la baja frecuencia del evento de resultado [233,247,248].

$$\mathbf{PA} = \mathbf{RERI} / \mathbf{OR}_{11}$$

PA: porción atribuible.

RERI: calculado según se especifica en el apartado anterior.

OR₁₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando ambos medicamentos se consumen simultáneamente contra no tomar ninguno de los dos.

Cuando el AP es igual a 0 significa que no existe la interacción en escala aditiva. Si el AP es menor a 0 la interacción es negativa o antagónica y si es mayor a 0 la interacción es positiva o sinérgica. Los valores de AP van de -1 a +1.

d. Índice de Sinergia

Se estimó el Índice de Sinergia (S, “*Sinergy index*”) interpretado como el exceso o incremento de riesgo relativo de la exposición a ambas variables cuando la interacción está presente en relación a el riesgo de exposición cuando la interacción está ausente. Es decir el exceso de riesgo de ambos medicamentos sobre la suma de los efectos relativos a cada exposición en ausencia de la otra (**tabla 10**) [241,250]. Se utilizaron los OR como estimadores de RR en este estudio de casos y controles debido a la baja frecuencia del evento de resultado.

$$\text{Índice S} = (OR_{11} - 1) / ((OR_{10} - 1) + (OR_{01} - 1))$$

Índice S: índice de sinergia

OR₁₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando ambos medicamentos se consumen simultáneamente contra no tomar ninguno de los dos.

OR₁₀: OR estimado por el modelo de regresión cuando se consume la primera y no la segunda del par, contra no consumir ninguna de las dos.

OR₀₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando se consume la segunda y no la primera del par, contra no consumir ninguna de las dos.

Cuando no hay interacción aditiva el índice S es igual a 1. Si S es mayor a 1 se interpreta como que la interacción es positiva o sinérgica y si el S es menor a 1 la interacción es negativa o antagónica [243,251]. El valor de S se mueve entre 0 e infinito.

e. Estimación de medidas de interacción multiplicativas y aditivas

Se presentan las estimaciones de interacción aditiva realizadas con el software utilizado STATA que si bien no presenta las diferencias de riesgos, calcula los parámetros para RERI, PA y S por métodos de delta [239,243]. El comando utilizado (*add_int*) es un comando generado por usuario en STATA fue generado por Mark Lunt, de la universidad de Manchester Uk, mark.lunt@manchester.ac.uk. Estos índices están basados en las fórmulas

de Rothman y están basados en los modelos de regresión que detectan la interacción en la escala multiplicativa, agregando las estimaciones en la escala aditiva [148]. Para estos cálculos de STATA se utilizaron los modelos crudos utilizando este comando. Los modelos ajustados utilizan el modelo de imputación múltiple haciendo técnicamente imposible hasta el momento la utilización de este comando con los modelos ajustados de imputación múltiple. El cálculo utiliza el método de bootstrapping con 500 repeticiones para el cálculo de los IC95% con aproximación normal de las estimaciones RERI, AP y S [244,252,253]. Se presentan las medidas de interacción aditivas RERI, PA y S considerando los modelos ajustados. Se presentan en la **tabla 10**.

3.6.2.6. Identificación de medicamentos asociados a la fractura

(Objetivo Primario #2)

De los grupos de medicamentos que resultaron en una interacción multiplicativa significativa en los análisis ajustados, se evaluó la asociación de los medicamentos y la fractura de cadera. Para evaluar la asociación de cada medicamento como variables explicativas, con la fractura de cadera como variable de resultado, se utilizaron modelos de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria para considerar el agrupamiento natural entre los pacientes con fractura de cadera y sus controles pareados, considerando cada caso con sus controles como cluster. Se presentan los OR crudos con sus IC95% y los p valores del test de Wald (**tabla 13**). Los medicamentos que resultaron tener un efecto significativo en este análisis crudo fueron utilizados para la evaluación de interacciones entre medicamentos en modelos ajustados.

3.6.2.7. Evaluación de interacciones entre medicamentos

(Objetivo Primario #1)

Para cada grupo de medicamentos que interactuaron en los modelos ajustados, se evaluó la interacción multiplicativa entre los medicamentos que se identificaron como asociadas a la fractura de cadera. Se utilizaron modelos de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria para considerar el agrupamiento natural entre los pacientes con fractura de cadera y sus controles pareados, considerando cada caso con sus controles como cluster y ajustado por confundidores. Se presentan los OR ajustados con sus IC95% y los p

valores del test de Wald (**tabla 14**). No se incluyen las medidas de interacción en el análisis de medicamentos debido a que ninguna interacción resultó significativa.

3.6.2.8. Evaluación de la asociación entre medicación potencialmente inapropiada y la fractura de cadera

(Objetivo Primario #3)

Cada medicación y grupo de medicaciones fueron clasificados por ser o no medicación potencialmente inapropiada según los criterios de Beers 2019 y la adaptación local por disponibilidad de venta en Argentina [131,254]. Para evaluar la asociación de consumir alguna Medicación Potencialmente Inapropiada (MPI) como variable explicativa, con la fractura de cadera como variable de resultado, se utilizó un modelo de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria para considerar el agrupamiento natural entre los pacientes con fractura de cadera y sus controles pareados, considerando cada caso con sus controles como cluster. Se realiza el mismo procedimiento para el modelo ajustado por confundidores. Se presentan los OR crudos y ajustados con sus IC95% y los p valores del test de Wald.

3.6.2.9. Análisis de sensibilidad. Inclusión de indicadores sociodemográficos como potenciales confundidores.

Se describen los indicadores sociodemográficos entre los casos y controles. Se incluye la estimación del efecto sobre la fractura de cadera (**Tabla 15**). Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en el que se utilizaron como variables confundidoras adicionales los indicadores del ambiente social, económico, laboral, educativo de cada paciente. Se realizó este análisis solo para las interacciones que fueron significativas en el modelo ajustado de interacciones en escala multiplicativa. En la **tabla 16** se presenta la p de la interacción y los OR de los efectos simples ajustados con sus IC95% y los valores de p del modelo ajustado de regresión logística de efectos mixtos con la ordenada al origen aleatoria.

3.6.2.10. Generalidades

Se consideraron estadísticamente significativos los p valores menores a 5%. Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA versión 15.1 (Copyright 1985-2015 StataCorp LLC. Statistics/Data Analysis. StataCorp, 4905 Lakeway Drive - College Station, Texas 77845 USA).

4. Consideraciones éticas

La investigación de esta tesis cumplió con las guías éticas internacionales y nacionales vigentes para la realización de estudios con seres humanos redactadas en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1964, última actualización 2013), las guías de GCP de ICH y las leyes regulatorias locales (Resolución Ministerial 1480/11) y con la Ley 3301/2009 de la Ciudad de Buenos Aires.

La investigación de esta tesis se ajustó a la normativa legal vigente de Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas Data) para proteger la identidad y los datos del paciente, garantizando la confidencialidad de toda la información que se produzca a raíz de este protocolo (Ley 25.326, 2000).

La investigación de esta tesis tiene características de bajo riesgo para los participantes ya que es de carácter observacional y retrospectivo. Se utilizaron sólo bases de datos secundarias recolectadas para otro fin, la utilización de los datos no generó implicancias en el cuidado clínico médico o social de los individuos participantes, ni riesgos adicionales. Los potenciales daños tienen que ver con la confidencialidad y resguardo de sus datos clínicos y personales de los individuos; para esto los investigadores nos comprometimos a tomar acciones concretas para asegurar el buen manejo de los mismos y minimizar por completo los riesgos. El presente protocolo se realizó luego de la aprobación por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación. Se solicitó y fue aprobada la excepción al consentimiento informado por las características observacionales y retrospectiva del estudio y la utilización de bases secundarias.

Las bases de datos fueron consolidadas y de-identificadas generando una base con información no vinculable a los sujetos de estudio. Este proceso estuvo a cargo de los investigadores del proyecto que se comprometieron a resguardar en todo momento la confidencialidad de los individuos. La base fue encriptada y almacenada en una única

computadora con acceso restringido al personal autorizado. La información fue utilizada exclusivamente para los objetivos de la presente tesis.

La tesis fue aprobada por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires con número #3804 y registrada en clinical trials.gov con numero #NCT04731597.

5. Conflicto de intereses

La autora de esta tesis y su equipo de trabajo en la investigación no presentan conflicto de interés.

6. Financiamiento

Todos los gastos originados por la presente tesis estuvieron a cargo de los investigadores, sin generar gastos adicionales ni para los pacientes ni su cobertura en salud.

7. Resultados

En la cohorte de 60772 pacientes de 65 años o más afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, se detectaron 1693 casos de fractura de cadera. Se excluyeron 71 (4,19%) por falta de datos o errores en las bases de datos secundarias. Se seleccionaron al azar 8110 controles pareados. Se excluyeron 11 (0,02%) controles por falta de datos o errores en las bases de datos secundarias. En total se incluyeron 1622 casos y 8099 controles pareados con un total de 9721 pacientes, conformando 1622 clusters (ver **figura 4**).

7.1. Descripción de casos y controles

La edad global fue 86,3 años (IIC 81,4 - 89,8) y la frecuencia global de mujeres fue 85,43% (IC95% 84,7% - 86,1%). Las características basales de los individuos se presentan en la **tabla 5** de manera comparada entre casos y controles, junto con los OR y sus IC95%.

Los casos tuvieron una distribución de edad un poco mayor que los controles asumiendo esta diferencia como confusión residual. Los casos tuvieron una frecuencia mayor de antecedentes de demencia que los controles (OR 1,962; IC95% 1,712 - 2,249). También fueron distintos en la frecuencia de algunas comorbilidades como la frecuencia de Leucemia (OR 1,765 IC95% 1,044 - 2,986), EPOC (OR 1,529; IC95% 1,277 - 1,830), tabaquismo (OR 1,330; IC95% 1,157 - 1,530) y eventos cardiovasculares como ACV (OR 1,386; IC95% 1,187 - 1,617), ICC (OR 1,376; IC95% 1,196 - 1,583) y enfermedad vascular periférica (OR 1,311; IC95% 1,007 - 1,705). Los casos también presentaron mayor proporción de insuficiencia renal crónica. Los casos fueron más delgados que los controles y sólo un centímetro más altos.

Con respecto a los factores conocidos como predisponentes para las fracturas de cadera, los casos tenían una densidad mineral ósea del cuello femoral menor que los controles 0,704 g/cm² (IIC 0,647 - 0,764) versus 0,760 g/cm² (IIC 0,692 - 0,840) respectivamente, aunque ambos grupos presentaban niveles disminuidos en la densidad mineral ósea. El antecedente de frecuencia de fracturas previas al evento índice en los casos fueron mayor que en los controles (OR 1,711; IC95% 1,514 - 1,933). La frecuencia de osteoporosis secundaria fue baja con respecto a otras comorbilidades 5,80% en casos versus 4,33% en controles, pero aun así estuvo asociada a la presencia de fractura. La desnutrición parece ser el factor importante sobre la fractura con un OR 3,449 (IC95% 1,597 - 7,446; p 0,001).

Si bien se encontraron diferencias en algunos parámetros de laboratorio, tanto casos como controles presentaron valores clínicamente similares.

Los casos tomaron cerca de 3 medicamentos diferentes más que los controles en el año previo a la fractura 15 (IIC 8-26) versus 12 (IIC 7-21) respectivamente. Este número no muestra el consumo concomitante de los medicamentos pero aún considerando el número mínimo de medicamentos corresponde a valores de polifarmacia en adultos mayores.

El haber consultado al médico en el año previo se asoció con menor frecuencia de fractura de cadera en los controles con respecto a los casos con un OR de 0,713 (IC95% 0,631 - 0,806; $p < 0,001$).

7.2. Consumo de medicación

Se consumieron 379 (42,34%) medicamentos diferentes de las 895 drogas que fueron evaluadas. Se conformaron 32 grupos de medicación con los medicamentos consumidos 36,72% (3570) de los pacientes no consumieron ninguna de las drogas evaluadas en el período. No se estudió si pudieran haber consumido estas u otras fuera del tiempo de exposición definido. La frecuencia de no consumidores de la lista de medicamentos entre los casos fue de un 44,51% (722) y de un 35,16% (2848) entre los controles, $p < 0,001$.

En la **tabla 6** se presenta la frecuencia del uso de cada grupo de medicamentos en casos y controles. Se presenta también las medidas de asociación cruda de cada grupo de medicamentos y la fractura de cadera. Solo trece grupos resultaron tener una asociación con la fractura de cadera.

Los grupos de medicamentos de mayor frecuencia de consumo fueron los antihipertensivos, las benzodiazepinas, la vitamina D y medicamentos que afectan el metabolismo fosfocálcico, los inhibidores de la bomba de protones, las estatinas y los antidepresivos. De estos, los antidepresivos se asociaron a un aumento en las chances de fractura de cadera (OR 1,216 , IC95% 1,050 - 1,407, $p 0,009$), mientras que el resto de los más frecuentemente utilizados disminuyeron las chances de fractura en el análisis crudo: estatinas OR 0,706 (IC95% 0,610 - 0,818, $p < 0,001$); antihipertensivos: OR 0,724 (IC95% 0,650 - 0,807, $p < 0,001$); vitamina D y metabolismo fosfocálcico OR 0,860 (IC95% 0,752 - 0,982, $p 0,027$); IBP OR 0,872 (IC95% 0,763 - 0,996, $p 0,045$).

El resto de los grupos de medicación tuvieron una frecuencia menor al 10%. Los grupos que resultaron en aumento de las chances de fractura fueron los antipsicóticos OR 1,720 (IC95% 1,404 - 2,108, p <0,001), el grupo categorizado como varios (incluye al triptófano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina) OR 1,481 (IC95% 1,036 - 2,116, p 0,027), los antiarrítmicos OR 1,360 (IC95% 1,054 - 1,753, p 0,018), los opioides OR 1,280 (IC95% 1,042 - 1,572, p 0,018), los antidemencia OR 1,270 (IC95% 1,034 - 1,564, p 0,023) y los antiepilépticos OR 1,270 (IC95% 1,022 - 1,578, 0,031); mientras que resultaron con una disminución de las chances de fractura los consumidores de bioflavonoides OR 0,747 (IC95% 0,583 - 0,957, p 0,021) y aines OR 0,663 (IC95% 0,521 - 0,842, p 0,001).

Es importante remarcar el bajo consumo de vitamina D y medicamentos del metabolismo fosfocálcico a pesar de que ambos grupos presentaron bajos niveles de la densidad mineral ósea. Solo un 19% y un 22% de consumo en casos y controles respectivamente. El alto consumo de antihipertensivos y estatinas podría estar relacionado con con la elevada frecuencia de patología cardiovascular. Si bien no se recolectó la información sobre depresión en esta población, un 16% de los casos y un 13% de los controles consumían algún antidepresivo.

Aunque no era objetivo de esta tesis evaluar las indicaciones o los motivos del consumo de medicamentos resulta interesante marcar la alta frecuencia de consumo de benzodiazepinas y de IBP, dado que ambos medicamentos debieran usarse con precaución y por períodos cortos de tiempo en los pacientes adultos mayores.

7.3. Evaluación de la interacción multiplicativa y aditiva entre grupos de medicamentos

7.3.1. Evaluación de interacciones

Se evaluaron las interacciones entre los 13 grupos de medicamentos que tuvieron una asociación significativa en el análisis bivariado y aquellos grupos predefinidos por poder tener una interacción clínicamente relevante sobre la fractura de cadera. Se evaluaron 210 interacciones posibles. Los grupos que no resultaron significativos en el análisis bivariado y que no tuvieron a priori relevancia clínica de interacción entre grupos para tener un efecto sobre la fractura de cadera fueron 8. paracetamol, 11. antidiabéticos, 15. anticoagulantes, 20. inhibidores de la aromatasa, 21. antiandrógenos, 22. antirretrovirales, 23. anticuerpos monoclonales, 24. inhibidores de la calcineurina, 25. antibióticos, 28. medicamentos

gastrointestinales, y 32. vasodilatadores periféricos. Todas estas presentaron un consumo menor al 10% en la población tanto en casos como en controles.

En la **tabla 7** se presentan todas las interacciones posibles entre todos los grupos que resultaron asociados significativamente a la fractura de cadera o que presentaron una interacción clínicamente relevante y conocida asociada a la fractura de cadera. Veintiseis interacciones resultaron significativas en escala multiplicativa. Las interacciones que resultaron significativas en el análisis crudo fueron: 1. 2. aines - 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico, 2. 1. estatina - 13. antidepresivos, 3. 1. estatinas - 17. antidepresión, 4. 1. estatinas - 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico, 5. 4. levotiroxina- 1. estatinas, 6. 4. levotiroxina- 3. IBP, 7. 4. levotiroxina- 9. bioflavonoides, 8. 4. levotiroxina- 7. hipnóticos sedativos, 9. 3. IBP - 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico, 10. 3. IBP - 31. antiarrítmicos, 11. 5. antihipertensivos - 12. antipsicóticos, 12. 5. antihipertensivos - 13. antidepresivos, 13. 5. antihipertensivos - 10. antagonistas alfa, 14. 5. antihipertensivos - 6. benzodiacepinas, 15. 5. antihipertensivos - 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico, 16. 13. antidepresivos - 29. varios, 17. 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico - 13. antidepresivos, 18. 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico - 14. opioides, 19. 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico - 7. hipnóticos sedativos, 21. 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico - 9. bioflavonoides, 23. 6. benzodiacepinas - 29. varios, 24. 6. benzodiacepinas - 7. hipnóticos sedativos, 26. 6. benzodiacepinas - 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico, 27. 12. antipsicóticos - 29. varios.

Las interacciones que permanecieron significativas luego del ajuste por potenciales confundidores predefinidos fueron sólo diez: 3. 1. estatinas - 17. antidepresión, 5. 4. levotiroxina- 1. estatinas, 7. 4. levotiroxina- 9. bioflavonoides, 8. 4. levotiroxina- 7. hipnóticos sedativos, 12. 5. antihipertensivos - 13. antidepresivos, 16. 13. antidepresivos - 29. varios, 17. 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico - 13. antidepresivos, 19. 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico - 7. hipnóticos sedativos, 24. 6. benzodiacepinas - 7. hipnóticos sedativos, 26. 6. benzodiacepinas - 30. vitamina D metabolismo fosfocálcico.

7.3.2. Efectos principales

En las **tabla 8 y 9** se presentan los efectos principales de cada grupo de medicamentos y los efectos simples de la combinación de grupos de cada par de grupo que presentó una interacción significativa en la escala multiplicativa. Se presentan los resultados de los análisis crudos y análisis ajustados respectivamente. En los siguientes apartados solo discutiremos las medidas de asociación ajustadas.

Tienen un efecto principal ajustado protector los aines, las estatinas, los IBP, los antihipertensivos, la vitamina D y los medicamentos para el metabolismo fosfocálcico. Los aines y los IBP no presentaron interacción significativa en escala multiplicativa luego del ajuste por confundidores.

Los antidepresivos y el grupo varios presentaron un efecto principal perjudicial luego del ajuste por confundidores. Además ambos grupos de medicamentos presentaron una interacción significativa en escala multiplicativa luego del ajuste por confundidores.

7.3.3. Efectos simples en la interacción

En la **tabla 9** es posible identificar diferentes patrones que relacionan los efectos principales y los simples ajustados por potenciales confundidores. Describiremos los patrones observados en las interacciones significativas en el análisis ajustado. En este caso solo identificamos 5 patrones que se presentan a continuación en la **tabla 4**.

Tabla 4. Patrones de interacción de grupos de observados. Se describe conceptualmente los diferentes patrones de interacción identificados en las interacciones entre grupos de medicamentos luego del ajuste por confundidores. En verde “protege” indica cuando el estimador es menor a 1 y tiene significancia estadística. En rojo “ aumenta” indica cuando el estimador es mayor a 1 y tiene significancia estadística. En gris “sin efecto” indica cuando los intervalos de confianza 95% de estimador incluyen el 1 y no hay significancia estadística.

Patrón	OR V1 Toma V1	OR V Toma V2	OR ₁₀ Toma V1	OR ₀₁ Toma V2	OR ₁₁ Toma V1 y V2	Ejemplos de interacción
Patrón 1 Antagonismo	Protege	Sin efecto	Protege	Sin efecto	Sin efecto	3, 5, 19, 22, 26, 28
Patrón 2 Antagonismo	Sin efecto	Sin efecto	Protege	Sin efecto	Sin efecto	7, 24
Patrón 3 Antagonismo	Sin efecto	Sin efecto	Protege	Sin efecto	Aumenta	8
Patrón 4 Antagonismo	Protege	Aumenta	Protege	Sin efecto	Sin efecto	12, 17
Patrón 5 Sinergia	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Sin efecto	Aumenta	16

Patrón 1 Antagonismo (correspondientes a interacciones 3, 5, 19 y 26). Existe un efecto principal protector de uno de los dos medicamentos, pero no de el otro. Los efectos principales coinciden con los efectos principales. Sin efecto cuando ambos medicamentos se consumen juntos. Por ejemplo en la interacción 3 de la **tabla 9**, entre estatinas y antidemencia. En este caso la estatina tiene un efecto protector tanto en el efecto principal como en el simple (OR V1 y OR₁₀). Sin embargo, este efecto desaparece cuando se consumen ambos medicamentos juntos (OR₁₁).

Patrón 2 Antagonismo (correspondientes a interacciones 7 y 24). Este patrón es casi idéntico al anterior, con la única diferencia en la concordancia entre los efectos principales y simples. Sin efectos principales de ninguno de los dos medicamentos. Con efecto protector de uno de los medicamentos en los efectos simples en discordancia con el principal. Sin efecto cuando ambos medicamentos se consumen juntos (OR₁₁).

Patrón 3 Antagonismo (correspondiente a interacción 8). Sin efectos principales de ninguno de los dos medicamentos. Con efecto protector de uno de los medicamentos en los efectos simples en discordancia con el principal. Cuando ambos medicamentos se consumen juntos, aumenta el odds de fractura. Por ejemplo en la interacción 8 de la **tabla 9**, entre levotiroxina e hipnóticos sedativos. En este caso el efecto protector de los hipnóticos sedativos, se invierte con un aumento del odds de fractura cuando se consumen los dos medicamentos juntos (OR₁₁).

Patrón 4 Antagonismo (correspondientes a interacciones 12 y 17). El consumo de un medicamento protege, el otro aumenta el odds en los efectos principales. En los efectos simples, se sostiene el efecto de la medicación protectora, pero no el de la que aumenta el riesgo. Sin efecto cuando ambos medicamentos se consumen juntos. Por ejemplo en la interacción 12 de la **tabla 9**, entre antihipertensivos y antidepresivos luego del ajuste por confundidores. En presencia de la interacción se modifica el efecto de cada uno de los medicamentos del par de interacción invirtiendo su efecto (OR₁₁).

Patrón 5 Sinergia (correspondiente a interacción 16). El consumo de ambos medicamentos aumenta el odds de fractura de cadera en los efectos principales. Solo uno persiste con aumento de odds en los efectos simples. Cuando ambos medicamentos se consumen juntos, aumenta el odds de fractura. Por ejemplo en la interacción 16 de la **tabla 9**, entre antidepresivos y el grupo varios (triptofano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina) luego del ajuste por confundidores. Ambos medicamentos tuvieron un efecto principal (OR V1 y OR V2) y simple (OR₀₁ y OR₁₀) aumentando el odds de fractura de cadera. En su

consumo conjunto (OR_{11}) se ve potenciado su efecto aumentando el odds de fractura de cadera.

7.3.4. Medidas de interacción aditivas y multiplicativas

En la **tabla 10** se presentan las medidas de interacción aditiva y multiplicativa de los grupos con interacciones significativas de los modelos ajustados. Como presentamos previamente, el valor de no efecto es el 0 para RERI y PA, y 1 para índice S. Para las medidas de interacción aditivas, consideramos la presencia de interacción cuando el IC95% excluye el no efecto. No se interpretaron los índices de interacción multiplicativa en este apartado.

Los grupos de medicamentos que presentan interacción significativa en escala aditiva son el 5 (4.levotiroxina - 1.estatinas), 7 (4.levotiroxina - 9.bioflavonoides) y 8 (4.levotiroxina - 7.hipnóticos sedativos). En los 3 casos las 3 medidas de interacción aditivas excluyen el no efecto de sus intervalos de confianza consistentemente, sosteniendo la presencia de interacción estadísticamente significativa en escala aditiva.

En los 3 casos mencionados, de acuerdo a los presentado en el apartado previo, la evaluación de los efectos principales y simples pareciera indicar interacción antagónica. Sin embargo, con respecto a la interpretación de los valores de las medidas de interacción aditivas, se observaron inconsistencias. En los 3 casos RERI y PA indicarían consistentemente interacción sinérgica. Por el contrario, el índice S indicaría interacción antagónica en escala aditiva. Es posible que esto se deba a las limitaciones del uso de las medidas de interacción aditivas para diferentes combinaciones de efectos principales. Por esta razón, no interpretaremos la direccionalidad de estas medidas.

7.3.5. Efectos estratificados

En la **tabla 11** se presentan los efectos estratificados entre los grupos de medicamentos que interactúan entre sí. El efecto de los grupos de medicamentos aumentan en el estrato de la segunda. En el caso de las benzodiazepinas, la levotiroxina y los antihistamínicos (OR_{V1} en $V2$) aumentan de manera significativa el efecto en el estrato de los hipnóticos. En el caso de los hipnóticos sedativos, antidepresivos, el grupo varios y (OR_{V2} en $V1$) aumentan su efecto significativamente en el estrato de la levotiroxina, los antihipertensivos, los antidepresivos, la vitamina D metabolismo fosfocálcico respectivamente. El efecto de las benzodiazepinas

aumenta en el estrato de los hipnóticos sedativos y los hipnóticos sedativos aumentan su efecto en presencia de las benzodiacepinas.

En los gráficos de la **tabla 12** se presentan de manera visual cómo se ven modificadas las medidas de asociación (OR) en el estrato de la medicación con la que interactúa. Se observa en cada línea de la tabla el par de medicamentos que interactúan. El gráfico de la derecha muestra la primera medicación en el estrato de la otra. Hacia la izquierda de cada gráfico se observa el OR de fractura de cadera de la primera variable en el estrato de no tomar la segunda medicación (estrato variable 2 = 0) y en la derecha de cada gráfico se observa el OR de fractura de cadera de la primera variable en el estrato de tomar la segunda medicación (estrato variable 2 = 1).

7.4. Medicación potencialmente inapropiada

La frecuencia de medicación potencialmente inapropiada global fue 43% (IC95% 42,86%-44,84%; 4263), y considerado cada grupo la frecuencia de medicación potencialmente inapropiada presentó una frecuencia de un 43,59% (707) entre los casos y un 43,91% (3556) entre los controles. La asociación entre el consumo de medicación potencialmente inapropiada y la fractura de cadera no resultó significativa, OR crudo 0,987 (IC95% 0,886-1,099; p 0,813). Luego del ajuste de confundidores la medicación potencialmente inapropiada no se asoció a la fractura de cadera con un OR ajustado de 1,066 (IC95% 0,881- 1,290; p 0,509).

La frecuencia de consumo de las medicaciones potencialmente inapropiadas en orden decreciente fueron: las benzodiacepinas 25,28% (410) casos y 26,35% (2134) controles, p 0,370; los **IBP** 19,67% (319) en casos y 21,93% (1776) en controles, p **0,043**; los **antidepresivos** 16,28% (264) en casos y 13,79% (1117) en controles, p **0,009** ; los **opioides** 7,58% (123) en casos y 6,03% (488) en controles, p **0,018**; los **antiepilépticos** 6,72% (109) en casos y 5,37% (435) en controles, p **0,031**; los **antidemencia** 7,46% (121) en casos y 5,37% (483) en controles, p **0,023**, los hipnóticos sedativos 5,36% (87) en casos y 5,84% (437) en controles, p 0,452; los **antipsicóticos** 8,26% (134) en casos y 4,98% (403) en controles, p **<0,001**; **aines** 4,93% (80) en casos y 7,26% (588) en controles, p **0,001**; **antagonistas alfa adrenérgicos** 2,59% (42) en casos y 3,22% (261) en controles, p 0,180; antiparkinsonianos 2,47% (40) en casos y 1,91% (155) en controles, p 0,148; antihistamínicos 0,47% (12) en casos y 0,65%(53) en controles, p 0,700.

7.5. Efecto de los medicamentos sobre la fractura de cadera y evaluación de interacción entre ellas

De cada grupo que tuvo una interacción significativa se evaluaron todos los medicamentos del grupo consumidos por los casos y controles y se presentan los OR ajustados por potenciales confundidores predefinidos entre cada medicación y fractura de cadera. Solo se evaluaron los medicamentos incluidos en los grupos de interacciones significativas del modelo ajustado. En la **tabla 13** se presentan los efectos principales de cada medicamento del modelo ajustado por potenciales confundidores predefinidos.

Del grupo de las estatinas los medicamentos que se asociaron a la fractura de cadera fueron la atorvastatina y simvastatina del grupo estatinas, ambas con un efecto beneficioso sobre la fractura.

Del grupo de antihipertensivos los medicamentos que demostraron su beneficio sobre la fractura de cadera fueron la amlodipina, el atenolol, la hidroclorotiazida, el losartán, el nevigolol y el timolol. Si bien estos medicamentos tienen mecanismos dispares, el efecto sobre una posible hipotensión ortostática, caídas y fractura podrían estar asociados a el uso de reciente comienzo o una variación de dosis y no estar representado por estas observaciones. Por el contrario el uso de estas medicaciones podían mejorar la salud cardiovascular de los pacientes y por consiguiente evitar el sedentarismo, la osteosarcopenia y las fracturas. La hidroclorotiazida no presentó evidencia de perjuicio sobre la fractura, aun así esta pudiera tener un efecto en el aumento de la mineralización ósea no evidenciable a través de la medición de fracturas.

Del grupo de vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico resultaron asociadas de manera significativa y beneficiosa para la fractura de cadera el calcitriol, el colecalciferol y el ergocalciferol. No se pudo evidenciar una asociación entre los bifosfonatos y la fractura de cadera en esta población.

Dentro del grupo de los corticoides se asociaron a la fractura de cadera con un efecto beneficioso la betametasona, la mometasona y la prednisolona.

Los antidepresivos que se asociaron a la fractura de cadera con un efecto perjudicial fueron la desvenlafaxina con un OR 2,862 (IC95% 1,988- 6,834, p 0,018), el escitalopram con un OR 1,348 (IC95% 1,063- 1,709, p 0,014) y la trazodona con un OR 2,636 (IC95% 1,299- 5,270, p 0,007).

La benzodiacepina que se asoció a la fractura de cadera fue el lorazepam con un OR 1,366 (IC95% 1,080- 1,726, p 0,009).

Los medicamentos consumidos de los grupos antidepresivos, antihistamínicos, varios y del grupo hipnóticos sedativos no resultaron con un efecto significativo sobre la fractura de cadera.

La levotiroxina no presentó un efecto significativo luego del ajuste de confundidores por lo tanto no se evalúan las interacciones con los medicamentos particulares de los grupos.

Se evaluaron las interacciones con un modelo de regresión ajustado entre los medicamentos que resultaron con un efecto significativo de cada grupo y no se encontró interacción en escala multiplicativa entre ningún par de medicamentos evaluados. En la en la **tabla 14** se presenta los efectos simples de cada combinación del modelo ajustado.

Aun sin ser significativas es interesante remarcar que la agomelatina, la desvenlafaxina y el escitalopram tienen un efecto perjudicial en ausencia de todos los antihipertensivos evaluados.

El efecto conjunto de escitalopram y solifenacina aumenta significativamente el efecto perjudicial sobre la fractura de cadera.

Si bien las interacciones entre todos los antidepresivos y los medicamentos del grupo de vitamina D metabolismo fosfocálcico no fueron significativo el efecto de los antidepresivos en ausencia de los vitamina D metabolismo fosfocálcico es evidente con la desvenlafaxina y la trazodona.

A pesar de no ser significativas las interacciones entre las benzodiacepinas y los hipnóticos evaluados, el consumo de lorazepam tiene un efecto perjudicial en ausencia de los otros hipnóticos sedativos.

7.6 Análisis de sensibilidad por ajuste de confundidores sociodemográficos

Los casos y controles fueron diferentes en todos los indicadores sociodemográficos excepto en el índice de dependencia y la proporción de personas nacidas en el extranjero. Los indicadores se describen en la **tabla 15**.

Se presenta en la **tabla 16** el análisis de sensibilidad donde se puede observar como los estimadores de los efectos simples, OR_{01} , OR_{10} y OR_{11} , y los valores de p de la interacción

en escala multiplicativa fueron ajustados adicionalmente por los indicadores sociodemográficos.

Encontramos que los modelos ajustados de esta manera son similares a los ajustados sin estas variables, excepto por la interacción entre antihipertensivos y antidepresivos y las benzodiazepinas y vitamina D metabolismo fosfocálcico, que dejan de presentar una interacción estadísticamente significativa en la escala multiplicativa.

8. Discusión

El efecto de la interacción entre medicamentos sobre el riesgo de fractura de cadera ha sido poco estudiado hasta este momento. En varios estudios se ha demostrado que algunos medicamentos pueden ser un factor de riesgo independiente para la fractura de cadera, pero la forma en que el efecto de los medicamentos se modifica con el consumo conjunto de otro medicamento agrega información crucial para comprender este fenómeno complejo.

En esta tesis se presentan las diferentes interacciones que se pudieron evidenciar en las que un medicamento tiene un efecto diferente sobre la fractura de cadera en presencia de otro medicamento. Esta situación es muy relevante ya que la polifarmacia, el consumo de dos o más medicamentos FRID y el consumo de medicación potencialmente inapropiada en el adulto mayor son muy frecuentes, y considerar el efecto del consumo concomitante de medicamentos permitiría identificar acciones concretas para la prevención de fracturas en esta población [77,126,140].

Las interacciones que resultaron significativas luego del ajuste de confundidores fueron la interacción las estatinas y los antidecencia, la levotiroxina y estatinas, la levotiroxina y bioflavonoides, la levotiroxina y los hipnóticos sedativos, los antihipertensivos y los antidepresivos, los antidepresivos y el grupo varios, la vitamina D y metabolismo fosfocálcico y antidepresivos, la vitamina D y metabolismo fosfocálcico y los hipnóticos sedativos, las benzodiazepinas y los hipnóticos sedativos y las benzodiazepinas y la vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico.

Los grupos de medicamentos intervinientes en las interacciones tienen un efecto conocido sobre el hueso o sobre el aumento de las caídas y por consiguiente la fractura según lo publicado. Por un lado las estatinas y la vitamina D metabolismo fosfocálcico tienen un efecto beneficioso mejorando la densidad ósea [55,59,255]. Las estatinas por su parte, en la población representada en esta tesis, presentaron una disminución del riesgo de fractura que en presencia de los medicamentos antidecencia provoca que su efecto protector deje de evidenciarse. Este tipo de interacción donde un medicamento tiene su efecto en ausencia del otro, a veces es difícil de abordar, ya que en la práctica clínica se suele evaluar los efectos por su consecuencia positiva y no tanto por la ausencia de su efecto benefactor, por lo que se pierden oportunidades de mejorar el perfil terapéutico de algunos medicamentos. Un escenario similar presenta el consumo de vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico que tiene un beneficio sobre la fractura de cadera en ausencia del consumo de antidepresivos, hipnóticos sedativos y de las benzodiazepinas. Tanto los antidepresivos, los

hipnóticos sedativos, como las benzodiacepinas aumentan el riesgo de fractura de cadera. Los antidepresivos evidencian este efecto en presencia de los vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico. Los hipnóticos sedativos y las benzodiacepinas dejan de tener un efecto estadísticamente significativo en presencia de la vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico. Esto podría indicar que el tratamiento con la Vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico sería una estrategia importante para mitigar el efecto de estos medicamentos en caso que no puedan ser reemplazados por otros medicamentos. Con los antidepresivos podría suceder que su efecto perjudicial es suficiente como para evidenciarse aún en presencia de la vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico.

Por otro lado al considerar los antidepresivos como un grupo que contiene medicamentos con diferentes mecanismos de acción, podría suceder que los ISRS que tienen un efecto directo sobre el hueso, mantengan su efecto perjudicial aun en presencia de la vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico, mientras que los antidepresivos que provocan fractura de cadera mediante el aumento de caídas hayan tenido suficientes chances de mantener el hueso en mejores condiciones. En la evaluación de los medicamentos específicos el escitalopram fue el único ISRS que se asoció con el aumento de chances de fractura de cadera. La agomelatina, desvenlafaxina y la trazodona también aumentaron las chances de fractura de cadera. En un estudio de Diem y colaboradores tanto los ISRS como los antidepresivos tricíclicos se asociaron a una disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes evaluados aun ajustando por confundidores como el consumo de vitamina D y bifosfonatos [108]. Se han publicado estudios que relacionan los ISRS con la fractura de cadera en diferentes subpoblaciones [256]. Si bien en el análisis ajustado no se pudo evidenciar la interacción entre medicamentos de los grupos antidepresivos y vitamina D metabolismo fosfocálcico pareciera haber un mayor efecto sobre la fractura de cadera cuando la desvenlafaxina se consume en conjunto con el colecalciferol.

Por otra parte, el efecto perjudicial de los antidepresivos podría aumentar la fractura de cadera en relación con un aumento de las caídas en los adultos mayores [256].

Con respecto a la interacción estadística presentada entre los antihipertensivos y los antidepresivos, si bien se encontró una interacción significativa ninguno de los medicamentos evaluados presentó un efecto significativo en su consumo conjunto, pero el efecto de los antidepresivos escitalopram y desvenlafaxina mantienen su efecto perjudicial en ausencia de los antihipertensivos. Por el contrario los antihipertensivos en ausencia de los antidepresivos mantienen su efecto protector con la hidroclorotiazida y el nebivolol.

Se evidenció el efecto protector de la hidroclorotiazida sobre la fractura de cadera como se ha comunicado en los últimos años [257–259]. En un ensayo clínico de Reid y colaboradores se observó que su uso mejora en la densidad mineral ósea [260]. Este efecto no se ve modificado cuando no se usa en conjunto con los antidepresivos pero con el consumo conjunto de estas dos el efecto protector deja de tener clara evidencia. La dosis o el tiempo de consumo de la hidroclorotiazida podrían tener un efecto en la densidad mineral ósea y esto no ha sido evaluado en esta tesis [261].

Otros antihipertensivos como la amlodipina y el losartán tienen un efecto protector sobre la fractura de cadera pero no presentaron interacción con otras medicaciones más allá de los antidepresivos mencionados previamente. Este efecto podría ser concordante por ejemplo, con el estudio observacional de Bokrantz y colaboradores en el que no han demostrado efecto sobre el riesgo de fractura de cadera [259]. A pesar del efecto potencial de caídas o hipotensión ortostática de los antihipertensivos en esta tesis, estos tuvieron un efecto protector sobre la fractura de cadera. El metaanálisis de De Vries y colaboradores muestra como los medicamentos con efecto cardiovascular aumentan el riesgo de caídas [262]. Las tiazidas fueron los medicamentos que más aumentaron el riesgo de caídas mientras que los betabloqueantes las disminuyeron. La clortalidona presentó una tendencia protectora que no fue significativa. El atenolol, el nebivolol y el timolol tuvieron un efecto protector sobre la fractura de cadera luego del ajuste por confundidores sin interactuar con otros medicamentos. En este trabajo también incluyen medicaciones cardiovasculares más allá de las puramente antihipertensivas como la digoxina o las estatinas. Concordantemente con estos hallazgos las estatinas en este trabajo previenen las chances de fractura de cadera. La digoxina incluida en el grupo de antiarrítmicos presentó un efecto perjudicial sobre la fractura de cadera pero no evidenció interacción con otros medicamentos.

El mecanismo de beneficio de las estatinas todavía no está totalmente claro, pero podría favorecer el anabolismo óseo y disminuir la resorción, adicionalmente promover la reparación ósea luego de una fractura [255,263]. En nuestro estudio se mostró su beneficio en presencia de la vitamina D y medicamentos del metabolismo fosfocálcico, tal vez podría generar beneficio sobre el hueso en diferentes sitios de acción. En estudios experimentales el tratamiento conjunto de las estatinas con tratamiento para la osteoporosis ha evidenciado una mejora en la osteoporosis [264]. Cada vez más evidencia propone que las estatinas disminuyen la resorción ósea y generan un aumento de en la formación del hueso [257]. También benefician en presencia de antidepresivos y antidecencia, pero la interacción

evidenciada deja de ser significativa luego del ajuste de confundidores por lo que los múltiples factores intervinientes en el riesgo de fractura de cadera podrían explicar este fenómeno.

La interacción entre los antidepresivos y el grupo varios es la interacción significativa que más aumenta el efecto sobre la fractura de cadera. Ambos grupos tienen un efecto perjudicial sobre la fractura de cadera luego del ajuste de confundidores y con el consumo concomitante de ambos grupos de medicamentos. En la evaluación de los medicamentos la interacción entre escitalopram y solifenacina marca una clara tendencia que en su efecto conjunto perjudicial. El efecto del escitalopram sobre el hueso, sumado a su efecto conocido sobre la inestabilidad y caídas podría ser potenciado frente al consumo conjunto de los antimuscarínicos como la solifenacina que presentan un efecto anticolinérgico y deben ser evitados en los adultos mayores [131,256].

En esta tesis no se evaluó la fecha de inicio de los antidepresivos ni la dosis, tampoco cuál era el riesgo de fractura de cadera en los pacientes antes de haber iniciado los antidepresivos. Andrade y colaboradores proponen que se debieran realizar aún más estudios sobre el sesgo de indicación de los antidepresivos en vistas de despejar el riesgo de la depresión en sí misma como factor de riesgo de fractura de cadera [265]. En el estudio de Diem sobre los antidepresivos y la pérdida de densidad mineral ósea, cuando se excluyeron las mujeres que peor puntuaban en la escala de depresión y se comparó la pérdida en la densidad mineral ósea entre las consumidoras de ISRS y tricíclicos se observó una disminución aunque en menor magnitud que sin excluir a las mujeres más deprimidas. La depresión en sí misma podría contribuir a la inmovilidad y pérdida de peso y aumentar la pérdida de masa ósea [108]. En esta tesis no se recabó el diagnóstico de depresión que pudiera estar subregistrada en casos leves sin tratamiento, por lo tanto en la presente tesis el consumo de medicación antidepresiva podría indicar los síntomas más graves de depresión. Aun así, los antidepresivos en sí mismos aumentan el riesgo de caídas y potenciales fracturas en el adulto mayor y esta es la esta razón por la que deben ser considerados como potencialmente inapropiadas en esta población [131,152].

Los hipnóticos han sido descritos como medicamentos asociados a caídas junto con otros psicodélicos. Estudios como el de Wisowsky y colaboradores incluyen derivados benzodiazepínicos como exposición y no encuentran asociación con el riesgo de fractura de cadera [266]. Otros estudios como el de Bakken y colaboradores evalúa a los hipnóticos como factor de riesgo para fractura de cadera y demuestra un aumento del riesgo con su consumo [267]. En este mismo estudio consideran los hipnóticos derivados de benzodiazepinas (midazolam, flunitrazepam, nitrazepam) junto con otros hipnóticos (zopiclona, zolpidem y

melatonina) y muestran que los hipnóticos aumentan el riesgo de fractura de cadera aún más que los ansiolíticos como las benzodiazepinas que también aumentan el riesgo de fractura de cadera. Excluyen otros medicamentos como, lorazepam, bromazepam, clobazam, meprobamato, barbital, flurazepam, triazolam por considerarlos poco frecuentes en su uso como ansiolítico o para el insomnio. En esta tesis se analizó la eszopiclona, melatonina, zolpidem y zopiclona son utilizadas y no se observó un efecto estadísticamente significativo individual ni grupal sobre la fractura de cadera, aun así interactúan con los corticoides modificando el efecto en su consumo conjunto.

Las benzodiazepinas y los hipnóticos presentaron una interacción significativa. Los hipnóticos y las benzodiazepinas presentaron un efecto por separado aunque no se evidenció una diferencia significativa en el consumo conjunto. Las benzodiazepinas se han asociado a caídas y fractura de cadera en la literatura [268]. También se han descrito interacciones biológicas con medicamentos como hipnóticos aumentando su biodisponibilidad provocando un aumento de fractura de cadera [269]. En el metaanálisis de Seppala y colaboradores las benzodiazepinas se asocian a un aumento de fractura de cadera [270]. Donnelly y colaboradores tuvieron resultados similares en un metanálisis que pone en evidencia el aumento de riesgo de fractura de cadera [271]. En un estudio poblacional desarrollado en Suecia, el consumo de ansiolíticos y de hipnóticos aumentó el riesgo de fractura de cadera. El consumo de 6 o más medicamentos FRID aumentó el riesgo de fractura de cadera [77,78].

En el estudio de Wang y colaboradores el zolpidem se asoció a fractura de cadera y no parece ser una opción frente a las benzodiazepinas [272]. En esta tesis no se evidenció un efecto significativo con este medicamento solo, ni con el consumo con las benzodiazepinas, aunque se observa una tendencia con el consumo conjunto con lorazepam. Otros hipnóticos como la zopiclona, la eszopiclona y la melatonina podrían tener un efecto perjudicial en comparación con no tomar ninguna de las dos medicaciones ni el hipnótico ni la benzodiazepina.

En esta tesis el efecto de los hipnóticos sobre la fractura de cadera no resultó estadísticamente significativo pero en su consumo conjunto con las benzodiazepinas y la levotiroxina muestran una evidente tendencia al aumento de las chances de fractura de cadera.

Las benzodiazepinas y los medicamentos del grupo vitamina D y metabolismo fosfocálcico presentaron interacción en los modelos de esta tesis. En ausencia de las benzodiazepinas el efecto protector de la vitamina D se mantiene evidente, mientras que cuando se consumen conjuntamente el efecto se diluye y deja de tener un efecto significativo.

Los medicamentos del grupo Vitamina D y metabolismo fosfocálcico en esta tesis tienen un efecto protector sobre la fractura de cadera tanto considerando la interacción como sin considerarla. Presentaron una interacción significativa con las benzodiazepinas, los antidepresivos y los hipnóticos sedativos. En los tres casos, la vitamina D y metabolismo fosfocálcico podrían mitigar el efecto perjudicial de estas sobre la fractura de cadera con su consumo conjunto. En la interacción con los antidepresivos este efecto parece ser menos evidente ya que los antidepresivos aún en el consumo con vitamina D metabolismo fosfocálcico muestran su tendencia perjudicial.

Los antihistamínicos no tienen efecto significativo individualmente. Los antihistamínicos podrían tener un efecto protector sobre la fractura como propone un estudio de Kinjo y colaboradores a través de inhibir la resorción ósea provocada por la histamina [273]. Los antihistamínicos están incluidos entre las medicaciones potencialmente inapropiadas por su efecto anticolinérgico y deben ser usados con precaución [131]. Probablemente la diferencia entre diferentes antihistamínicos con y sin efecto sobre el sistema nervioso central podrían explicar estas observaciones.

El consumo de corticoides fue considerado cuando las personas consumieran al menos 30 comprimidos en los últimos 400 días previos a la fecha, aunque no se evaluó la dosis ni el tiempo de consumo. Si bien no está considerada la osteoporosis inducida por glucocorticoides en sí misma, sí se ajustó por diagnóstico de osteoporosis secundaria. Este diagnóstico podría estar subregistrado aún en personas con tratamiento crónico con corticoides. Asimismo, se ajustó por las condiciones clínicas proinflamatorias que pudieran originar el tratamiento con corticoides como enfermedades del tejido conectivo, AR o EPOC. Con todos estos elementos, aun en ausencia de asociación y de interacción en esta tesis, el calcio y la vitamina D y las medicaciones que afectan el metabolismo fosfocálcico como los bifosfonatos, han demostrado su beneficio para mejorar la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas por osteoporosis en pacientes que deben consumir corticoides de manera crónica, especialmente para la prevención primaria de fracturas vertebrales y de muñeca. El beneficio en la cadera y como prevención secundaria es menor [69].

La levotiroxina fue considerada como un grupo en sí misma. Es uno de los medicamentos de mayor uso en una encuesta en EEUU en el 2002, se encontró entre los primeros diez medicamentos más utilizados, hallazgos similares se presentaron entre los afiliados de PSHIBA en un estudio previo y en Argentina en general [124,274,275]. Si bien la levotiroxina tiene un efecto no significativo sin considerar la interacción con otros medicamentos, interactúa con las estatinas, los bioflavonoides y los hipnóticos sedativos. Solo en el caso de

la interacción con los hipnóticos en su consumo conjunto presentan un efecto significativo perjudicial sobre la fractura de cadera. El efecto de las hormonas tiroideas sobre la remodelación ósea cada vez tiene más evidencia mediante un efecto sinérgico con la hormona de crecimiento o mediante la síntesis del factor insulino similar, sin embargo la relación sobre la mineralización ósea y las dosis de reemplazo hormonal puede en algunos casos ser contradictoria [276]. En dosis superiores a las fisiológicas se ha demostrado un efecto en la resorción ósea que provoca una disminución de la densidad mineral ósea [257]. En esta tesis no se consideró la dosis ni el estado de reemplazo hormonal.

El grupo varios engloba el consumo de algunos medicamentos diferentes por su mecanismo de acción, baja frecuencia de consumo, pero un marcado efecto sobre la fractura de cadera. Al explorar los medicamentos del grupo la solifenacina y la tolterodina, ambos medicamentos anticolinérgicos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva tienen un efecto perjudicial que no llega a ser significativo cuando se lo explora por medicamento en vez de por grupo, posiblemente porque sea poca la frecuencia de consumo a nivel individual, aún así se deben considerar medicamentos de riesgo en los adultos mayores. Los medicamentos anticolinérgicos como la tolterodina y la solifenacina están incluidos en la lista de medicación potencialmente inapropiada como potencialmente inapropiados y fueron encontrados como altamente asociados a caídas y lesiones por caídas como fracturas [277]. Los medicamentos con efecto anticolinérgico deben ser evitados en los adultos mayores por sus efectos sobre el deterioro cognitivo y por su asociación con las caídas [277].

El triptófano no tiene un efecto significativo sobre la fractura de cadera aunque pareciera haber una tendencia perjudicial. Le y colaboradores presentaron un estudio en el que observaron que presentan el déficit de consumo de aminoácidos, entre ellos el triptofano, aumentaría el riesgo de fractura de cadera [278]. En un estudio Cooper presenta como el triptofano podría tener un efecto antidepresivo [279]; otros estudios lo han propuesto como alternativa al tratamiento antidepresivo con buenos resultados [280,281]. Esta evidencia podría contribuir a entender en parte la interacción entre antidepresivos y el grupo varios.

No se pudo establecer interacción luego del ajuste por confundidores de los inhibidores de la bomba de protones, los AINEs, los antipsicóticos, los antiepilépticos, los opioides, entre otros grupos de interacción explorados. Tampoco encontramos interacción entre el consumo de otros medicamentos como los antiarrítmicos, los vasodilatadores periféricos, los antidiabéticos o los relajantes musculares entre otros.

No pudimos evidenciar interacciones de medicamentos en particular por la baja frecuencia de consumo concomitante de cada combinación, por eso el estudio por grupo podría ser suficiente para alertar a los médicos cuando un paciente consume cualquiera de los medicamentos de un grupos de medicamentos que potencialmente pondría en riesgo a su paciente.

Las sulfonilureas, las tiazolidinedionas y otros antidiabéticos se podrían asociar a un aumento del riesgo de fractura de cadera, aunque en esta tesis no se encontró asociación entre los antidiabéticos y la fractura de cadera [178,179]. Son necesarios más estudios que permitan evaluar si la edad, la presencia de diabetes, la hipoglucemia o el consumo de medicamentos e insulina pudieran tener un efecto en sí mismo. Esta tesis no presenta suficiente evidencia para concluir que no exista asociación entre el consumo de antidiabéticos y fractura de cadera, posiblemente por la baja frecuencia de consumo de antidiabéticos en relación al diagnóstico de diabetes. Probablemente esta discrepancia podría tener que ver con que algunos pacientes no reciban tratamiento farmacológico por el estadio de la enfermedad o el contexto de los pacientes añosos o con la baja adherencia reportada al tratamiento farmacológico en los pacientes diabéticos reportada (20% a 60%) [282,283].

En contraposición con el artículo de Leavy los antidiabéticos y los antiparkinsonianos no se asociaron a la fractura de cadera en nuestra población. Aunque los opioides se asociaron a la fractura de cadera en el análisis crudo no tuvieron ninguna interacción con el resto de los grupos de medicamentos evaluados. Coincidentemente las drogas cardiovasculares tanto los antihipertensivos como las estatinas fueron protectoras en nuestro estudio para la fractura de cadera [49].

En el estudio de Zeire y colaboradores la relación entre el número de medicamentos con al menos un medicamento de riesgo de caídas fue suficiente para aumentar el riesgo. Los medicamentos que más se asociaron al riesgo de caídas fueron los antidepresivos, antiparkinsonianos, los anticolinérgicos, los aines y los productos para la obesidad con acción central, los diuréticos, los bioflavonoides, y los antibióticos oculares [126]. En esta tesis la cantidad de medicamentos diferentes utilizados en el año previo a la fecha índice es alta, tanto en los casos como en los controles, pero este número es estadísticamente diferente entre ellos, y es mayor entre los casos. Esta variable fue considerada en el ajuste de todos los modelos de análisis y aun así demostramos presencia de interacción con efecto sobre la fractura de cadera.

La lista que se usó para evaluar en la tesis fue realizada mediante un complejo proceso que implicó la evaluación de la frecuencia de consumo en nuestra población, la verificación por parte de farmacéuticas entrenadas en medicación en el adulto mayor de cada uno de los medicamentos y un estudio con metodología delphi para la inclusión de medicamentos a la lista final [254,274]. Aun así la intención de la lista fue generar un marco lo más amplio posible y factible para la búsqueda de medicamentos que consumiera nuestra población.

La fractura es multicausal, influyen la calidad del hueso, la fragilidad, las comorbilidades, el entorno, pudimos analizar varios aspectos de estos mecanismos que fueron ajustados en los modelos de análisis y encontrar interacciones con efecto sobre la fractura. No sabemos en qué forma el entorno o la fragilidad evaluada como la multidimensión geriátrica del adulto mayor, por ejemplo sostén familiar, nivel sociocultural, funcionalidad básica e instrumental pudieran modificar lo observado. Posiblemente estos factores sean un terreno aún menos favorable para los adultos mayores y tengan un efecto sumativo a la hora de poner en riesgo a esta población.

Se han considerado para el ajuste de una serie de confundidores bastante extensa que permitiera despejar el efecto de las interacciones de los grupos de medicamentos explorados, de todas formas, la calidad del registro de las características de los pacientes en la historia clínica electrónica pudiera ser insuficiente. No hay suficiente registro estructurado sobre el antecedente familiar de osteoporosis o fractura, así como la alimentación o el grado de sedentarismo. Aun así, esta aproximación permitió a los investigadores considerar el fenómeno de la relación entre las interacciones de medicamentos y la fractura de cadera de una manera pragmática.

Se realizó el ajuste de confundidores con diferentes indicadores sociodemográficos. Se georreferenció cada afiliado y se le asignó un radio censal, permitiendo asignarle un valor de los indicadores del censo argentino [205]. Nos permitió tener en cuenta alguna aproximación a factores demográficos, sociales, de vulnerabilidad, educativos y económicos del ámbito donde viven. Las diferencias entre casos y controles en los indicadores sociodemográficos podría relacionarse con algún tipo de vulnerabilidad de esta población que deberá ser explorada con mayor detalle en estudios futuros. Se encontró que los modelos ajustados son similares a los ajustados sin considerar estas variables, excepto por la interacción entre antihipertensivos y antidepresivos y las benzodiazepinas y vitamina D metabolismo fosfocálcico en que la interacción deja de ser significativa en escala multiplicativa. A pesar de haber encontrado diferencias en los indicadores entre casos y controles por el radio censal en que viven, en esta tesis no se se ha llegado a conocer las características de manera

individual. Esta es la razón por la que este análisis fue presentado por fuera del análisis principal como un análisis de sensibilidad. Todavía son necesarios más estudios de investigación que nos expliquen mejor el fenómeno de los condicionantes sociodemográficos y su relación en nuestro medio.

La desnutrición podría ser un factor asociado a la sarcopenia y a la fractura de cadera pero no ha podido ser medido directamente en este estudio. La desnutrición es frecuente entre los pacientes fracturados en nuestro medio, en un estudio donde se evaluó la malnutrición al ingreso hospitalario por fractura de cadera se encontró una desnutrición en el 49% en los pacientes adultos mayores [284]. Probablemente estados de desnutrición más extremos se podrían relacionar con algún tipo de alteración de los laboratorio que sí están incluidos como confundidores.

La consulta con el médico de cabecera o de atención primaria que pueda evaluar los factores de riesgo, diagnosticar y eventualmente indicar mediación para la osteoporosis y realizar la educación en la prevención de caídas ha sido descrita como valiosa y una medida costo efectiva en la prevención de las fracturas de cadera [54,285,286]. En la presente tesis la consulta con el médico de cabecera en el año previo a la fecha índice fue algo superior al 70% y se asocia a prevención de la fractura de cadera. Este factor fue uno de los confundidores considerados en el ajuste de los modelos. la evaluación de la medicación que utiliza los pacientes en cada oportunidad en que es atendido por un profesional sanitario ha demostrado disminuir los eventos adversos asociados a medicación [287–289]. Comprender si en estas oportunidades de visitas al médico de cabecera fallo la tarea de conciliación de la medicación es clave para accionar en los sistemas de salud y prevenir eventos adversos asociados a los medicamentos y la fractura de cadera.

La frecuencia de medicación potencialmente inapropiada fue 43 % similar a lo que se ha visto en nuestra población en otros estudios [274]. La prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en Argentina y en el mundo es dispar en la literatura, entre 20 y 70% [140,290–292]. Las diferencias radican principalmente en las listas utilizadas y las definiciones sobre el consumo (“compró al menos una caja:”, “fue prescrita alguna medicación”, etc) y el ámbito de evaluación (la interacción, el ámbito ambulatorio, la central de emergencias) y la población (pacientes dependientes, pacientes independientes, pacientes más o menos añosos).

En este estudio no se observó una asociación entre el consumo de medicación potencialmente inapropiada y la fractura de cadera. En esta tesis no se evalúan otros eventos

clínicos que pudieran ser relevantes frente al consumo de medicación potencialmente inapropiada en la población adulta mayor.

A pesar de que globalmente el consumo de MPI no tuvo un efecto sobre la fractura de cadera, si se han asociado a aumento de riesgo de fractura de cadera el consumo de medicamentos con efecto anticolinérgico como la solifenacina y tolterodina, los antidepresivos.

Las observaciones sobre el consumo de medicamentos de los casos pudiera haberse modificado luego de que los mismos sufrieran la fractura de cadera. Los tiempos considerados para el estudio 400 días antes de la fractura y los valores de 5 años para la densidad mineral ósea podrían mostrar una realidad que haya cambiado en el tiempo o se hubiera modificado posterior a la fractura, el interés de la presente tesis fue evidenciar los factores previos a la fractura y brindar información para poder anticiparnos en pacientes nuevos con las mismas características que estos.

La cantidad de medicación considerada como consumo podría no ser suficiente para evidenciar su efecto dosis respuesta en alguna de las medicamentos, quedará para líneas futuras de investigación profundizar en dosis diaria definida o caracterizar el consumo. En la presente tesis se definió de manera pragmática el consumo y aunque implique riesgo de no evidenciar sutilezas del cambio de dosis o la temporalidad con el evento para dar una mirada más abarcativa del fenómeno.

Algunos grupos terapéuticos pudieran no ser lo suficientemente específicos para el uso de los medicamentos por ejemplo el grupo varios o el grupo de medicamentos gastrointestinales. La sistemática fue agruparlos por uno de los grupos de ATC, pero podría haber diferencias con otras formas de clasificarlos cuando estuvieran incluidos en varios grupos o fueran representados por el grupo anatómico o químico pero diferente en acción terapéutica.

Las unidades de ortogeriatría y los servicios de cuidado integrados contribuyen a mejorar los cuidados de los pacientes. Una estrategia mundial llamada la Red de fracturas por fragilidad (FFN- "*Fragilty Fracture Network*") ha estimulado el abordaje conjunto del adulto mayor para mejorar el pronóstico de la fractura de cadera [53,293]. Uno de los pilares de cuidados es la prevención secundaria de osteoporosis en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera. La fundación internacional para la osteoporosis (IOF- *International Osteoporosis Foundation*) ha convocado la campaña "capturando la fractura y en conjunto con la FFN han llevado a la creación de centros de enlace de fractura de cadera (FLS- *Fracture Liaison Services*) <https://www.osteoporosis.foundation/> <https://www.capturethefracture.org/>. En Argentina hay 7 centros en Argentina, todos en Buenos Aires, pero todavía queda mucho por

mejorar con respecto al consumo de medicación y evaluación de osteoporosis como prevención primaria y como prevención secundaria.

Esta tesis tiene, potencialmente, las limitaciones de los estudios de casos y controles, ya que puede haber diferencias entre casos y controles, con características distintivas que explicaran la diferencia en las chances de fractura de cadera. Para evitar este sesgo, en esta tesis los controles fueron seleccionados al azar de la misma cohorte que dio origen a los casos asegurando que tanto casos como controles sean comparables. Aun así, comprendiendo que las características que hace diferentes a los casos pudieran prevalecer a pesar del muestreo, fueron considerados los confundidores conocidos y potencialmente recolectables en una historia clínica electrónica para realizar el ajuste de los modelos de análisis. Adicionalmente se generó una estrategia novedosa para el ajuste por confundidores sociodemográficos que no están habitualmente registrados en la historia clínica pero que guardan relación a las condiciones demográficas, sociales, económicas educativas y de vulnerabilidad a la que podrían estar expuestos estos pacientes y explicar en alguna medida la fractura de cadera.

El objetivo primario de esta tesis fue establecer las interacciones significativas para el desarrollo de fractura de cadera. Si bien identificamos las interacciones significativas en escala multiplicativa, las interacciones en escala aditiva fueron más difíciles de interpretar, probablemente porque estas medidas podrían implicar medidas de riesgo y no medidas preventivas como en alguno de los casos presentados.

Si bien las medidas de interacción en escala aditiva fueron desarrolladas para estimaciones de riesgos, en el caso de los casos y controles nos encontramos con la limitación de solo acceder a la estimación de los *odds ratios* como medida de asociación. Si bien en varios estudios la derivación de las medidas de interacción en escala aditiva se pueden realizar con los OR, existe la posibilidad de sobreestimar o subestimar las estimaciones [294]. Dada una frecuencia de fractura de cadera en nuestra población de un 2,7% consideramos que los RR y los OR en este contexto pudieran ser derivables [223,247].

En esta tesis se generaron los modelos de imputación múltiple que nos permitieron ajustar por variables en las que la tasa de completitud era baja dadas las características observaciones del estudio. La fortaleza de este tipo de imputación es acceder a la utilización de todos los datos minimizando las amenazas a la validez de los resultados [295,296].

La posibilidad de incluir en esta tesis una lista de medicamentos con adaptación local ofrece la posibilidad de representar el mundo real de consumo de la población de adultos mayores de PSHIBA. Adicionalmente se intentó ser lo más amplio posible en la búsqueda de los

medicamentos, incluyendo aquellos de uso frecuente, así lograr una evaluación de diferentes grupos que en general no habrían sido evaluados en su interacción con otros sino su efecto por separado.

La posibilidad de incluir casos y controles anidados en una misma cohorte que comparte ciertas características que los hace comparables, es una fortaleza no solo a fines de esta tesis, sino para identificar información valiosa para generar oportunidades de mejora en la atención de los afiliados de PSHIBA.

La posibilidad de obtener la completitud de los consumos de todos los afiliados a través de la información de las compras permite sobrepasar la limitación del registro en la historia clínica de las indicaciones. Si bien no es posible certificar de si efectivamente consumieron el medicamento comprado en general los pacientes no compran medicación que no toman.

Son necesarias nuevas investigaciones que aborden las intervenciones sobre los medicamentos potencialmente modificables o sobre por ejemplo la disminución de uso conjunto de medicamentos cuando alguno de ellos es inevitable. Por otro lado, identificar cómo se ven modificados los efectos de un medicamento en conjunto con otro medicamento, permitiría realizar medidas de educación, supervisión de duración de tratamientos, pautas de alarma y monitoreo estricto de aquellos pacientes en que no se pueda modificar el tratamiento farmacológico.

La adecuación de la medicación debe estar centrada en el paciente y generar sistemas asistenciales de cuidado integral en la población del adulto mayor [175]. Las intervenciones centradas en las personas y la individualización del riesgo de fractura de cadera son claves para avanzar sobre la prevención de la fractura de cadera [297,298].

8.1. Conclusiones

Identificar el potencial riesgo de la fractura en el adulto mayor es importante para tomar medidas de prevención y evitar sus consecuencias. Los medicamentos en el adulto mayor es un punto crítico a considerar para el cuidado de las salud y la prevención de complicaciones como la fractura de cadera en los adultos mayores. Conocer los grupos de medicamentos que podrían poner en mayor riesgo de interactuar y potencialmente generar un daño en el adulto mayor como la fractura de cadera, permite tomar acciones preventivas concretas en el manejo clínico de los pacientes. Esta información permitirá llevar a la práctica clínica recomendaciones concretas de grupos de medicamentos que deben ser utilizados con

precaución en los adultos mayores, especialmente cuando el paciente podría estar expuesto a una interacción como las evidenciadas en esta tesis.

9. Gráficos y Tablas

Figura 4. Flujograma de pacientes. Flujo de pacientes del estudio, total de la cohorte de potencialmente incluíbles, los casos pertenecientes a la cohorte y los respectivos controles seleccionados al azar en una frecuencia 1:5.

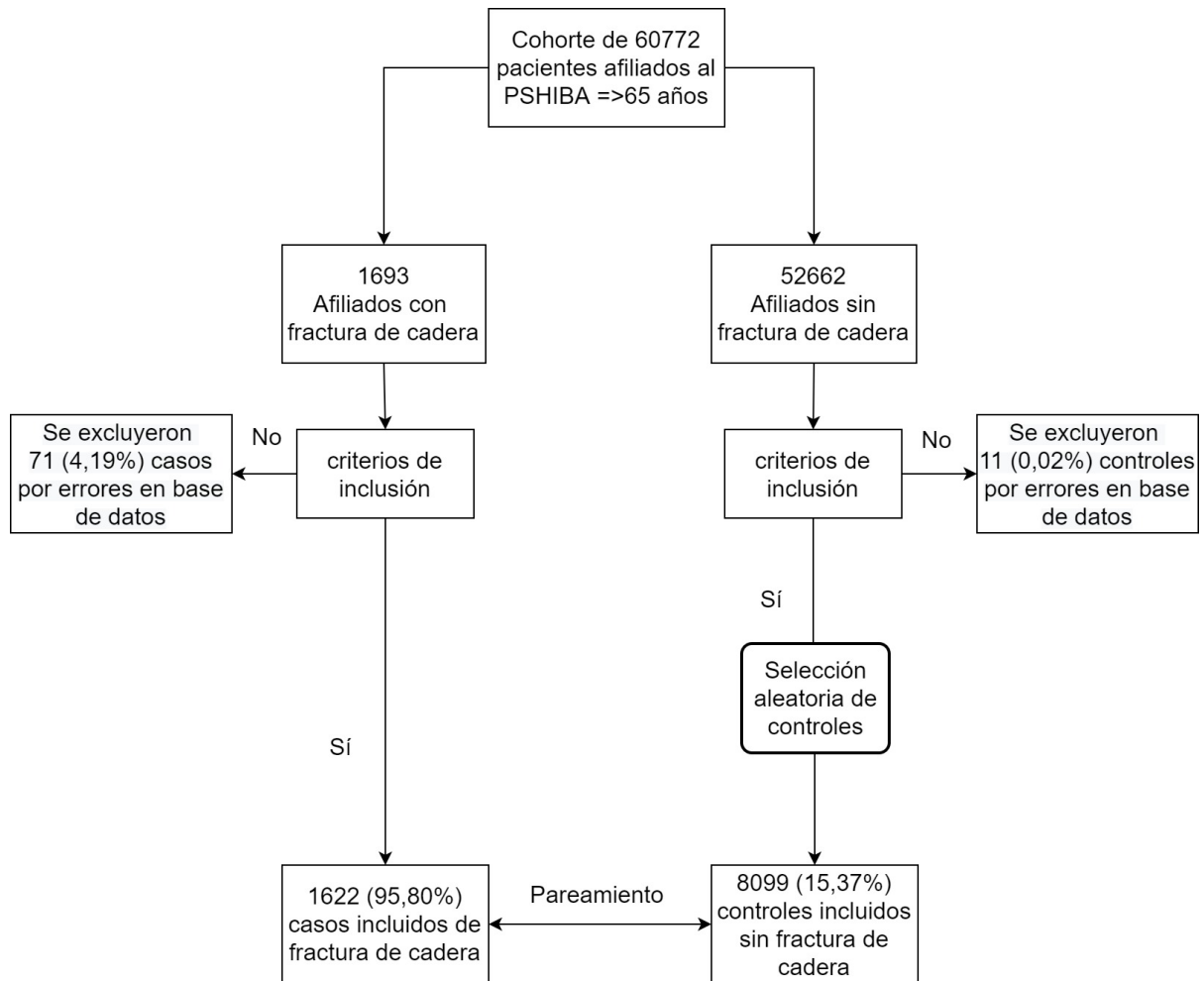


Tabla 5. Características de la población. Se describen las características basales comparadas en casos y controles. Se utilizó un modelo de regresión de efectos aleatorios con cluster. Se presentan las medidas de frecuencia y dispersión. Se presentan los OR crudos. En negritas se resaltan los p valores de las variables diferentes entre casos y controles.

Características	Casos (1622)	Controles (8099)	OR (IC95%)	p valor
Edad mediana (IIC)	86,9 (82,3- 90,5)	86,2 (81,2-89,6)	1,018 (1,010-1,027)	<0,001
Mujeres	85,39% (1385)	85,43% (6919)	0,996 (0,856-1,159)	0,965
Talla mediana (IIC)	1,57 (1,52- 1,63)	1,56 (1,50-1,61)	4,152 (1,682- 10,246)	0,003
Peso mediana (IIC)	61 (53-70)	65 (47-75)	0,975 (0,970- 0,981)	<0,001
Diabetes	12,82% (208)	12,58% (1019)	1,022 (0,871-1,199)	0,789
Daño de órgano blanco asociado a la diabetes	0,74% (12)	0,70% (57)	1,051 (0,562- 1,964)	0,875
Accidente Cerebro Vascular	14,61% (237)	10,99% (890)	1,386 (1,187-1,617)	<0,001
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	18,50% (300)	14,15% (1146)	1,376 (1,196-1,583)	<0,001
Enfermedad coronaria	9% (146)	9,27% (751)	0,967 (0,803-1,165)	0,730
Demencia	21,33% (346)	12,13% (983)	1,962 (1,712- 2,249)	<0,001
Insuficiencia Renal Crónica	9,43% (153)	7,04% (570)	1,375 (1,141- 1,658)	0,001
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	10,48% (170)	7,11% (576)	1,529 (1,277-1,830)	<0,001
Cáncer	16,40% (266)	15,16% (1228)	1,097 (0,949-1,268)	0,207
Cáncer metastásico	1,48% (24)	1,48% (120)	0,998 (0,642- 1,552)	0,995
Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida	0	0	-	
Linfoma	1,42% (23)	1,27% (103)	1,116 (0,708-1,760)	0,635
Leucemia	1,17% (19)	0,67% (54)	1,765 (1,044-2,986)	0,032
Enfermedad vascular periférica	4,50% (73)	3,47% (281)	1,311 (1,007-1,705)	0,043
Úlcera gástrica	3,02% (49)	3,12% (253)	0,966 (0,708-1,318)	0,827

Hemiplejía	0,12% (2)	0,16% (13)	0,767 (0,173-3,406)	0,727
Insuficiencia Hepática	0,12% (2)	0,02% (2)	4,998 (0,703-35,508)	0,132
Hipertensión pulmonar	10,11% (164)	7,47% (605)	1,393 (1,162- 1,670)	<0,001
Cirrosis	2,77% (45)	2,17% (176)	1,284 (0,921- 1,790)	0,138
Otras enfermedades del tejido conectivo	5,55% (90)	5,69% (461)	0,973 (0,771- 1,228)	0,820
Hipotiroidismo	19,91% (323)	20,27% (1642)	0,977 (0,855- 1,117)	0,741
Factores elegidos como indicadores de cuidado médico				
Consulta médico cabecera último año	72,93% (1183)	79,06% (6403)	0,713 (0,631-0,806)	<0,001
Consulta médico especialista último año	31,01% (503)	32,10% (2600)	0,950 (0,847- 1,066)	0,389
Número de PMI mediana (IIC)	0 (0-1)	0 (0-1)	1,033 (0,988- 1,080)	0,568
Cantidad de medicamentos último año mediana (IIC)	15 (8-26)	12 (7-21)	1,011 (1,008- 1,014)	<0,001
Factores de riesgo para fractura de cadera incluidos en FRAX score				
Osteoporosis	45,01% (730)	32,77% (2654)	1,679 (1,506- 1,871)	<0,001
Fractura previa	27,99% (454)	18,51% (1499)	1,711 (1,514-1,933)	<0,001
Fractura cadera previa	12,95% (210)	8,24% (667)	1,657 (1,404- 1,954)	<0,001
Fractura muñeca previa	12,15% (197)	8,38% (679)	1,510 (1,276- 1,787)	<0,001
Fractura vertebral previa	7,71% (125)	4,51% (365)	1,769 (1,433- 2,183)	<0,001
Tabaquista	18,50% (300)	14,57% (1180)	1,330 (1,157- 1,530)	<0,001
Alcoholismo	1,42% (23)	1,19% (96)	1,199 (0,758- 1,896)	0,437
Osteoporosis secundaria	5,80% (94)	4,33% (351)	1,357 (1,074- 1,716)	0,010
Desnutrición	0,68% (11)	0,20% (16)	3,449 (1,597- 7,446)	0,001
Malabsorción	0	1 (0,01%)	-	1
Diabetes tipo 1	0,37% (6)	0,23% (19)	1,578 (0,629- 3,959)	0,326
Osteogénesis imperfecta	0	0	-	-

Hipogonadismo	0,06% (1)	0,10% (8)	0,623 (0,077- 4,991)	1
Hipertiroidismo	1,97% (32)	1,58% (128)	1,253 (0,847-1,853)	0,257
Menopausia precoz	0,31% (5)	0,21% (17)	1,470 (0,541- 3,990)	0,398
Artritis reumatoidea	2,59% (42)	1,94% (157)	1,344 (0,952- 1,898)	0,091
DMO en cuello femoral en g/cm ² mediana (IIC)	0,704 (0,647- 0,764)	0,760 (0,692-0,840)	0,011 (0,002- 0,050)	<0,001
Parámetros de laboratorio				
Hematocrito en % mediana (IIC)	39,3 (36,8- 41,7)	40 (37,6- 42,3)	0,942 (0,927- 0,957)	<0,001
Creatinina en mg/dl mediana (IIC)	0,85 (0,71- 1,06)	0,84 (0,71-1,02)	1,415 (1,218-1,643)	0,177
Glucemia en mg/dl mediana (IIC)	94 (87-104)	96 (88-105)	0,997 (0,994- 1,000)	<0,001
Eritrosedimentación en mm/h mediana (IIC)	23(14-37)	24 (14-38)	1,000 (0,996- 1,004)	0,358
Urea en mg/dl mediana (IIC)	40 (32-51)	39 (31-48)	1,009 (1,006- 1,013)	0,001
Natremia en mEq/l mediana (IIC)	139 (137-141)	139 (138-141)	0,960 (0,940- 0,981)	0,001
Proteínas totales en g/dl mediana (IIC)	6,86 (6,53-7,11)	6,87 (6,6- 7,12)	0,905 (0,786-1,043)	0,205
Colesterol total en mg/dl mediana (IIC)	185 (160-211)	188 (163-213)	0,998 (0,997- 1,000)	0,043
Las variables categóricas se reportan como frecuencia absoluta y porcentaje, las variables cuantitativas como mediana y los intervalos intercuantiles de percentilos 25%-75% (IIC).				

Tabla 6. Efecto de grupos de medicaciones sobre fractura de cadera. Se muestra la asociación entre grupo de medicación y fractura de cadera, se presentan los OR del modelo crudo con sus IC95%. Se utilizó un modelo de regresión de efectos aleatorios con cluster. En negritas se resaltan las variables asociadas a fractura de cadera.

Grupo	Casos (1622)	Control (8099)
1. Estatinas	15,04% (244)	20,05% (1622)
2. Aines y aas	4,93% (80)	7,26% (585)
3. Inhibidores de bomba de protones (ibp)	19,67% (319)	21,93% (1778)
4. Levotiroxina	8,94% (145)	10,67% (857)
5. Antihipertensivos	40,69% (660)	48,66% (3927)
6. Benzodiacepinas	25,28% (410)	26,35% (2117)
7. Hipnóticos sedativos	5,36% (87)	5,84% (471)
8. Paracetamol y pirazolonas	5,80% (94)	5,61% (450)
9. Bioflavonoides diosmina	4,69% (76)	6,17% (500)
10. Antagonistas alfa adrenérgico	2,59% (42)	3,22% (259)
11. Antidiabéticos	4,01% (65)	5,09% (409)
12. Antipsicóticos	8,26% (134)	4,98% (399)
13. Antidepresivos	16,28% (264)	13,79% (1107)
14. Opioides	7,58% (123)	6,03% (485)
15. Anticoagulantes y antiagregante	8,20% (133)	7,24% (583)
16. Antiepilépticos	6,72% (109)	5,37% (430)
17. Antidemencia	7,46% (121)	5,96% (478)

18. Antiparkinsonianos	2,47% (40)	1,91% ()
19. Corticoides ^a	6,35% (103)	6,83% ()
20. Inhibidores de aromatasa	0,37% (6)	0,48% ()
21. Antiandrógenos	0,68% (11)	0,74% ()
22. Antirretrovirales	0	0,04% ()
23. Anticuerpos monoclonales	0,12% (2)	0,04% ()
24. Inhibidores de la calcineurina	0,06% (1)	0,10% ()
25. Antibióticos	2,59% (42)	3,42% ()
26. Antihistaminicos	0,74% (12)	0,65% ()
27. Relajantes musculares	1,29% (21)	1,57% ()
28. Gastrointestinal	5,55% (90)	6,69% ()
29. Varios ^b	2,47% (40)	1,68% ()
30. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico	19,61% (318)	22,10% ()
31. Antiarrítmicos	4,87% (79)	3,63% ()
32. Vasodilatadores periféricos	0,31% (5)	0,28% ()

^a incluye hidrocortisona, prednisona, meprednisona, prednisolona y metilprednisolona

^bvarios incluye: triptofano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina

Tabla 7. Evaluación de interacciones crudas. Evaluación de interacción multiplicativa de pares de grupos asociados a la fractura de cadera de todos los grupos posibles (significativos en el análisis bivariado y clínicamente relevantes). En negrita y gris claro se resaltan aquellas interacciones significativas. Resultaron significativas 28 interacciones multiplicativas de 210 interacciones multiplicativas evaluadas.

	2.estatins ^a	3.IBP ^a	4.levo tiroxina	5.anti hipertensivos ^a	6.benzodiazepinas ^b	7.hipnóticos ^b	9.bioflavonoides ^a	10.Antagonista alfa ^b	12.antipsicóticos ^a	13.anti depresivos ^a	14.opioides ^a	16.antiepilepticos ^a	17.antidemencia ^a	18.anti parkinson ^b	19.corticoides ^a	26.antihipertensivos ^b	27.Relajante muscular ^b	29.varios ^a	30.vitD Metab ^a	31.antiarrítmicos ^a	
1.aines	0,722	0,429	0,361	0,291	0,171	0,697	0,924	0,803	0,082	0,367	0,608	0,545	0,377	0,512	0,532	0,554	0,670	0,346	0,048	0,399	
2.estatins		0,521	0,008	0,259	0,081	0,765	0,155	0,701	0,270	0,035	0,553	0,293	0,002	0,741	0,795	0,088	0,636	0,299	0,048	0,084	
3.IBP			0,036	0,060	0,290	0,243	0,216	0,449	0,320	0,166	0,677	0,252	0,207	0,284	0,888	0,752	0,718	0,946	0,009	0,011	
4.levotiroxina				0,314	0,072	<0,001	0,008	0,192	0,303	0,460	0,225	0,273	0,981	0,712	0,062	0,640	0,245	0,060	0,146	0,442	
5.antihipertensivos					0,016	0,438	0,542	0,022	0,009	0,002	0,736	0,488	0,125	0,852	0,462	0,352	0,567	0,609	0,030	0,274	
6.benzodiazepinas						<0,001	0,342	0,282	0,319	0,449	0,125	0,555	0,841	0,623	0,109	0,976	0,990	0,043	<0,001	0,821	
7.hipnóticos							0,612	0,930	0,923	0,094	0,402	0,696	0,915	0,471	0,253	0,832	0,903	0,534	0,004	0,819	
9.bioflavonoides								0,892	0,077	0,983	0,327	0,928	0,826	0,411	0,908	0,732	0,653	0,677	0,041	0,648	
10.Antagonista alfa									0,896	0,411	0,144	0,501	0,470	0,548	0,112	1	0,832	0,073	0,881	0,300	
12.antipsicóticos										0,660	0,489	0,430	0,767	0,620	0,760	0,228	0,276	0,053	0,247	0,808	
13.anti depresivos											0,464	0,563	0,717	0,799	0,110	0,371	0,445	0,017	0,004	0,238	
14. opioides												0,892	0,367	0,129	0,150	0,905	0,592	0,854	0,009	0,890	
16.antiepilepticos													0,552	0,433	0,758	0,162	0,254	0,417	0,363	0,392	
17.antidemencia*														0,189	0,591	0,479	1	0,156	0,554	0,435	
18.anti parkinson															0,718	1	0,562	0,309	0,713	0,833	
19.corticoides																0,505	0,749	0,251	0,336	0,151	
26.antihipertensivos																	1	1	0,913	0,697	
27.Relajante muscular																			0,524	0,279	0,494
29.varios																				0,066	1
30.vitD Metab																					0,644
31.antiarrítmicos																					

^a Significativa en el bivariado

^b Interacciones de relevancia clínica

Se excluyen de este análisis las variables que no fueron significativas en el univariado o que no se tuviera al momento conocimiento de interacción clínicamente relevante para fractura de cadera: 8.paracetamol, 11. antidiabéticos, 15.anticoagulante,20.Inhib aromatasa, 21. antiandrógenos, 22. antirretrovirales, 23. monoclonales, 24.Inh calcineurina, 25. antibiótico, 28.gastrointestinal, 32.Vasodilatadores periféricos.

Tabla 8. Efecto crudo de la interacción multiplicativa entre grupos de medicamentos.

En esta tabla se describen los efectos principales y simples de los grupos de medicación sobre la fractura de cadera de manera cruda. Los OR V1 y OR V2 corresponden al consumo de tomar la variable V1 versus no tomarla y tomar la variable 2 versus no tomarla, no considera la interacción en el modelo. Considerando la interacción los efectos simples corresponden a OR₁₀ cuando se consume la variable 1 y no la 2, OR₀₁ cuando se consume la variable 2 y no la 1, y OR₁₁ cuando consumen ambos medicamentos juntos.

	Efectos principales de cada variable		Efectos Simples (ambos tratamientos juntos)			
	OR V1 (IC95%) Toma V1	OR V2 (IC95%) Toma V2	OR ₁₀ (IC95%) Toma V1	OR ₀₁ (IC95%) Toma V2	OR ₁₁ (IC95%) Toma V1 y V2	p de interacción
1	2. Aines 0,663 (0,521- 0,842) p< 0,001	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	0,558 (0,404 - 0,770) p< 0,001	0,846 (0,735 - 0,974) p 0,020	0,775 (0,544 - 1,103) p 0,158	0,048
2	1. Estatina 0,706 (0,610 - 0,818) p < 0,001	13. Antidepresivos 1,216 (1,050 - 1,407) p 0,009	0,628 (0,529 - 0,747) p 0,663	1,165 (0,982 - 1,382) p 0,080	1,058 (0,819 - 1,367) p 0,663	0,035
3	1. Estatinas 0,706 (0,610 - 0,818) p < 0,001	17. Antidemencia 1,271 (1,034 - 1,564) p 0,023	0,643 (0,548 - 0,753) p< 0,001	1,081 (0,842 - 1,389) p 0,538	1,444 (1,012 - 2,059) p 0,042	0,002
4	1. Estatinas 0,706 (0,610 - 0,818) p < 0,001	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	0,648 (0,539 - 0,779) p< 0,001	0,839 (0,717 - 0,981) p 0,028	0,749 (0,598 - 0,938) p 0,012	0,048
5	3.IBP 0,872 (0,763 - 0,996) p 0,045	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	0,791 (0,669 - 0,936) p 0,006	0,777 (0,657 - 0,919) p 0,003	0,912 (0,748 - 1,112) p 0,366	0,009
6	3. IBP 0,872 (0,763 - 0,996) p 0,045	31. Antiarrítmicos 1,360 (1,054 - 1,753) p 0,018	0,820 (0,765 - 1,509) p 0,006	1,075 (0,765 - 1,509) p 0,676	1,730(1,183 - 2,530) p 0,005	0,011
7	4. Levotiroxina 0,822 (0,683 - 0,988) p 0,037	1.Estatinas 0,706 (0,610 - 0,818) p < 0,001	0,737 (0,589 - 0,922) p 0,008	0,68 (0,560 - 0,774) p < 0,001	0,841 (0,616 - 1,147) p 0,276	0,008
8	4. levotiroxina 0,822 (0,683 - 0,988) p 0,037	3. IBP 0,872 (0,763 - 0,996) p 0,045	0,720 (0,564 - 0,919) p 0,009	0,837 (0,722 - 0,970) p 0,018	0,909 (0,694 - 1,192) p 0,492	0,036
9	4.Levotiroxina 0,822 (0,683 - 0,988) p 0,037	9. Bioflavonoides 0,747 (0,583 - 0,957) p 0,021	0,769 (0,631 - 0,939) p 0,010	0,643 (0,481 - 0,859) p 0,003	1,088 (0,683 - 1,735) p 0,720	0,008
10	4.Levotiroxina 0,822 (0,683 - 0,988) p 0,037	7. Hipnóticos sedativos 0,956 (0,835 - 1,094) p 0,516	0,720 (0,588 - 0,883) p 0,002	0,725 (0,547 - 0,961) p 0,026	1,608 (1,052 - 2,558) p 0,028	< 0,001

1 1	5. Antihipertensivos 0,724 (0,650 - 0,807) p < 0,001	12. Antipsicóticos 1,720 (1,404 - 2,108) p < 0,001	0,177 (0,600 - 0,753) p < 0,001	1,277 (0,895 - 1,822) p 0,177	1,542 (1,204 - 1,975) p < 0,001	0,009
1 2	5. Antihipertensivos 0,724 (0,650 - 0,807) p < 0,001	13. Antidepresivos 1,216 (1,050 - 1,407) p 0,009	0,638 (0,564 - 0,720) p < 0,001	0,955 (0,726 - 1,257) 0,747	1,041 (0,877 - 1,236) p 0,643	0,002
1 3	5. Antihipertensivos 0,724 (0,650 - 0,807) p < 0,001	10. Antagonista alfa 0,798 (0,574 - 1,111) p 0,183	0,712 (0,638 - 0,795) p < 0,001	0,383 (0,165 - 0,886) p 0,025	0,794 (0,552 - 1,141) p 0,231	0,022
1 4	5. Antihipertensivos 0,724 (0,650 - 0,807) p < 0,001	6. Benzodiacepinas 0,884 (0,741 - 1,054) p 0,171	0,651 (0,569 - 0,744) p < 0,001	0,872 (0,698 - 1,090) p 0,230	0,799 (0,693 - 0,923) p 0,002	0,016
1 5	5. Antihipertensivos 0,724 (0,650 - 0,807) p < 0,001	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	0,687 (0,606 - 0,780) p < 0,001	0,771 (0,600 - 0,991) p < 0,001	0,742 (0,635 - 0,867) p < 0,001	0,031
1 6	13. Antidepresivos 1,216 (1,050 - 1,407) p 0,009	29. Varios ^a 1,481 (1,036 - 2,116) p 0,031	1,154 (0,991 - 1,342) p 0,064	0,949 (0,564 - 1,598) p 0,845	2,685 (1,616 - 4,462) p < 0,001	0,017
1 7	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	13. Antidepresivos 1,216 (1,050 - 1,407) p 0,009	0,749 (0,640 - 0,877) p < 0,001	1,081 (0,901 - 1,297) p 0,399	1,289 (1,028 - 1,617) p 0,028	0,004
1 8	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	14. Opioides 1,280 (1,042 - 1,572) p 0,018	0,783 (0,676 - 0,905) p < 0,001	1,050 (0,789 - 1,397) p 0,736	1,447 (1,08 - 1,930) p 0,012	0,009
1 9	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	7. Hipnóticos sedativos 0,956 (0,835 - 1,094) p 0,516	0,722 (0,530 - 0,984) p 0,040	0,814 (0,707 - 0,937) p 0,004	1,192 (0,835 - 1,702) p 0,332	0,004
2 0	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	19. Corticoides 0,925 (0,744 - 1,150) p 0,484	0,876 (0,661 - 1,162) p 0,360	0,844 (0,732 - 0,972) p 0,019	0,922 (0,662 - 1,286) p 0,635	0,336
2 1	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	9. Bioflavonoides 0,747 (0,583 - 0,957) p 0,021	0,840 (0,730 - 0,968) p 0,016	0,6127 (0,432 - 0,867) p 0,006	0,870 (0,61 - 1,230) p 0,432	0,041
2 2	7. Hipnóticos sedativos 0,956 (0,835 - 1,094) p 0,516	19. Corticoides 0,925 (0,744 - 1,150) p 0,484	0,891 (0,707 - 1,123) p 0,331	0,873 (0,677 - 1,125) p 0,295	1,165 (0,635 - 2,139) p 0,620	0,253

2 3	9. Benzodiacepinas 0,884 (0,741 - 1,054) p 0,171	29. Varios ^a 1,481 (1,036 - 2,116) p 0,031	0,921 (0,813 - 1,0443) p 0,201	1,113 (0,690 - 1,794) p 0,660	2,178 (1,265 - 3,751) p 0,005	0,043
2 4	6. Benzodiacepinas 0,884 (0,741 - 1,054) p 0,171	7. Hipnóticos sedativos 0,956 (0,835 - 1,094) p 0,516	0,875 (0,768 - 0,996) p 0,044	0,517 (0,353 - 0,757) p 0,001	1,4133 (1,045 - 1,911) p 0,025	< 0,001
2 5	6. Benzodiacepinas 0,884 (0,741 - 1,054) p 0,171	19. Corticoides 0,925 (0,744 - 1,150) p 0,484	0,795 (0,588 - 1,077) p 0,139	0,920 (0,809 - 1,048) p 0,212	1,050 (0,773 - 1,427) p 0,752	0,336
2 6	6. Benzodiacepinas 0,884 (0,741 - 1,054) p 0,171	Vitamina D y metab. fosfocálcico 0,860 (0,752 - 0,982) p 0,027	0,832 (0,716 - 0,9679) p 0,017	0,696 (0,581 - 0,834) p < 0,001	1,011 (0,843 - 1,214) p 0,898	< 0,001
2 7	12. Antipsicóticos 1,720 (1,404 - 2,108) p < 0,001	29. Varios ^a 1,481 (1,036 - 2,116) p 0,031	1,643 (1,333 - 2,025) p < 0,001	1,25797 (0,846 - 1,869) p 0,256	5,843 (2,250 - 15,170) p < 0,001	0,053
2 8	26. Antihistamínicos 1,132 (0,603 - 2,123) p 0,699	19. Corticoides 0,925 (0,744 - 1,150) p 0,484	0,932 (0,749 - 1,160) p 0,533	1,243 (0,640 - 2,413) p 0,519	0,552 (0,069 - 4,366) p 0,574	0,505

^a varios incluye: triptofano, tolterodina, solifenacina, metilfenidato, teofilina

Tabla 9. Efecto ajustado de la interacción multiplicativa entre grupos de medicación.

Se presenta la estimación de los efectos principales y simples sobre la fractura de cadera de los grupos que interactúan ajustado por variables confundidoras. Los OR V1 y OR V2 corresponden al consumo de tomar la variable V1 versus no tomarla y tomar la variable 2 versus no tomarla, no considera la interacción en el modelo. Considerando la interacción los efectos simples corresponden a OR₁₀ cuando se consume la variable 1 y no la 2, OR₀₁ cuando se consume la variable 2 y no la 1, y OR₁₁ cuando consumen ambos medicamentos juntos.

	Efectos principales de cada variable		Efectos Simples (ambos tratamientos juntos)			
	OR V1 (IC95%) Toma V1	OR V2 (IC95%) Toma V2	OR ₁₀ (IC95%) Toma V1	OR ₀₁ (IC95%) Toma V2	OR ₁₁ (IC95%) Toma V1 y V2	p de interacción
1	2. Aines 0,658 (0,501 - 0,863) p 0,003	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	0,588 (0,414 - 0,834) p 0,003	0,809 (0,687 - 0,953) p 0,011	0,642 (0,433 - 0,950) p 0,027	0,252
2	1. Estatina 0,779 (0,662 - 0,917) p 0,003	13. Antidepresivos 1,341 (1,093 - 1,645) p 0,005	0,739 (0,612 - 0,891) p 0,002	1,281 (1,020 - 1,608) p 0,033	1,139 (0,836 - 1,550) p 0,408	0,334
3	1. Estatinas 0,779 (0,662 - 0,917) p 0,003	17. Antidemencia 0,984 (0,759 - 1,276) p 0,907	0,720 (0,605 - 0,856) p <0,001	0,820 (0,606 - 1,111) p 0,202	1,092 (0,728 - 1,636) p 0,669	0,012
4	1. Estatinas 0,779 (0,662 - 0,917) p 0,003	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	0,747 (0,612 - 0,912) p 0,004	0,816 (0,682 - 0,977) p 0,027	0,718 (0,559 - 0,922) p 0,010	0,334
5	4.Levotiroxina 0,927 (0,758 - 1,134) p 0,465	1. Estatinas 0,779 (0,662 - 0,917) p 0,003	0,823 (0,646 - 1,0498) p 0,117	0,724 (0,606 - 0,866) p <0,001	0,949 (0,681 - 1,324) p 0,762	0,032
6	4.Levotiroxina 0,927 (0,758 - 1,134) p 0,465	3. IBP 0,806 (0,670 - 0,969) p 0,022	0,827 (0,638 - 1,074) p 0,156	0,766 (0,630 - 0,933) p 0,008	0,870 (0,635 - 1,192) p 0,389	0,123
7	4.Levotiroxina 0,927 (0,758 - 1,134) p 0,465	9. Bioflavonoides 0,815 (0,624 - 1,063) p 0,133	0,862 (0,695 - 1,070) p 0,179	0,692 (0,508 - 0,943) p 0,020	1,247 (0,757 - 2,052) p 0,385	0,017
8	4.Levotiroxina 0,927 (0,758 - 1,134) p 0,465	7. Hipnóticos sedativos 0,837 (0,646 - 1,084) p 0,179	0,809 (0,649 - 1,008) p 0,060	0,646 (0,477 - 0,877) p 0,005	1,637 (1,041 - 2,575) p 0,033	<0,001
9	3. IBP 0,806 (0,670 - 0,969) p 0,022	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	0,760 (0,612 - 0,944) p 0,013	0,782 (0,647 - 0,944) p 0,011	0,729 (0,565 - 0,940) p 0,015	0,200
10	3. IBP 0,806 (0,670 - 0,969) p 0,022	31. Antiarrítmico 1,256 (0,945 - 1,669) p 0,116	0,770 (0,636 - 0,931) p 0,007	1,029 (0,713 - 1,485) p 0,877	1,349 (0,878 - 2,072) p 0,171	0,059
11	5.Antihipertensivos 0,820 (0,718 - 0,937) p 0,004	12. Antipsicóticos 1,232 (0,944 - 1,608) p 0,124	0,793 (0,691 - 0,911) p 0,001	0,903 (0,598 - 1,364) p 0,630	1,112 (0,804 - 1,532) p 0,525	0,064

1 2	5.Antihipertensivos 0,820 (0,718 - 0,937) p 0,004	13. Antidepresivos 1,341 (1,093 - 1,645) p 0,005	0,769 (0,665 - 0,889) p <0,001	0,993 (0,716 - 1,376) p 0,967	1,159 (0,901 - 1,490) p 0,249	0,019
1 3	5. Antihipertensivos 0,820 (0,718 - 0,937) p 0,004	10. Antagonista alfa 0,713 (0,475 - 1,069) p 0,102	0,807 (0,705 - 0,924) p 0,002	0,392 (0,162 - 0,949) p 0,038	0,671 (0,430 - 1,047) p 0,079	0,117
1 4	5. Antihipertensivos 0,820 (0,718 - 0,937) p 0,004	6.Benzodiacepinas 0,954 (0,817 - 1,113) p 0,550	0,773 (0,661 - 0,904) p 0,001	0,856 (0,661 - 1,108) p 0,239	0,822 (0,680 - 0,994) p 0,044	0,151
1 5	5. Antihipertensivos 0,820 (0,718 - 0,937) p 0,004	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	0,760 (0,612 - 0,944) p 0,013	0,782 (0,647 - 0,944) p 0,011	0,729 (0,565 - 0,940) p 0,015	0,188
1 6	13.Antidepresivos 1,341 (1,093 - 1,645) p 0,005	29. Varios 1,518 (1,021 - 2,255) p 0,039	1,279 (1,038 - 1,576) p 0,017	1,014 (0,582 - 1,766) p 0,960	3,088 (1,738 - 5,487) p <0,001	0,029
1 7	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	13. Antidepresivos 1,341 (1,093 - 1,645) p 0,005	0,764 (0,638 - 0,914) p 0,003	1,185 (0,933 - 1,505) p 0,163	1,278 (0,958 - 1,704) p 0,094	0,044
1 8	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	14. Opioides 1,265 (0,985 - 1,624) p 0,065	0,791 (0,669 - 0,934) p 0,006	1,123 (0,811 - 1,553) p 0,483	1,208 (0,859 - 1,698) p 0,277	0,177
1 9	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	7. Hipnóticos sedativos 0,837 (0,646 - 1,084) p 0,179	0,786 (0,667 - 0,926) p 0,004	0,675 (0,483 - 0,944) p 0,022	0,971 (0,656 - 1,435) p 0,883	0,021
2 0	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	19. Corticoides 0,976 (0,769 - 1,239) p 0,846	0,820 (0,696 - 0,965) p 0,017	0,949 (0,702 - 1,284) p 0,738	0,877 (0,609 - 1,263) p 0,482	0,621
2 1	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	9. Bioflavonoides 0,815 (0,624 - 1,063) p 0,133	0,806 (0,684 - 0,950) p 0,010	0,695 (0,482 - 1,002) p 0,052	0,852 (0,584 - 1,243) p 0,407	0,118
2 2	7. Hipnóticos sedativos 0,837 (0,646 - 1,084) p 0,179	19. Corticoides 0,976 (0,769 - 1,239) p 0,846	0,802 (0,609- 1,057) p 0,119	0,942 (0,732 - 1,213) p 0,646	1,082 (0,568 - 2,060) p 0,810	0,334
2 3	6.Benzodiacepinas 0,954 (0,817 - 1,113) p 0,550	29. Varios 1,518 (1,021 - 2,255) p 0,039	0,936 (0,799 - 1,096) p 0,415	1,148 (0,684 - 1,927) p 0,599	2,165 (1,194 - 3,924) p 0,011	0,075
2 4	6.Benzodiacepinas 0,954 (0,817 - 1,113) p 0,550	7. Hipnóticos sedativos 0,837 (0,646 - 1,084) p 0,179	0,863 (0,733 - 1,016) p 0,078	0,463 (0,308 - 0,695) p <0,001	1,258 (0,889 - 1,779) p 0,194	<0,001

2 5	6. Benzodiacepinas 0,954 (0,817 - 1,113) p 0,550	19. Corticoides 0,976 (0,769 - 1,239) p 0,846	0,933 (0,795 - 1,090) p 0,403	0,891 (0,645 - 1,230) p 0,484	1,020 (0,723 - 1,440) p 0,907	0,385
2 6	6. Benzodiacepinas 0,954 (0,817 - 1,113) p 0,550	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,826 (0,708 - 0,964) p 0,015	0,859 (0,715 - 1,031) p 0,104	0,710 (0,580 - 0,869) p 0,001	0,891 (0,710 - 1,117) p 0,320	0,013
2 7	12. Antipsicóticos 1,232 (0,944 - 1,608) p 0,124	29. Varios 1,518 (1,021 - 2,255) p 0,039	1,186 (0,903 - 1,559) p 0,219	1,335 (0,867 - 2,056) p 0,188	4,704 (1,656 - 13,356) p 0,004	0,058
2 8	26. Antihistamínicos 1,156 (0,588 - 2,273) p 0,673	19. Corticoides 0,976 (0,769 - 1,239) p 0,846	1,196 (0,585 - 2,444) p 0,623	0,982 (0,772 - 1,248) p 0,883	0,772 (0,092 - 6,458) p 0,812	0,713

ajustado por edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardíaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, SIDA, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascul ar periférica, Úlcera Gástrica, Hemiplejia, Insuficiencia Hepática, Cáncer, número de MPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta con el médico de cabecera, consulta con especialista, Densidad Mineral Ósea del cuello del fémur, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vértebra, tabaquismo, alcoholismo, diabetes tipo 1, desnutrición, osteogénesis Imperfecta, Artritis reumatoidea, malabsorción, hipogonadismo, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, natremia, In de eritrosedimentación, In de creatinina, In de glucemia, In de urea, talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, cantidad de medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer metastásico, diabetes con órgano blanco, otras enfermedades del tejido conectivo

Tabla 10. Tabla de medidas de interacción. Se presentan las medidas de interacción aditiva y multiplicativa. Solo para las interacciones significativas del análisis ajustado. En las medidas de interacción aditivas, el 0 es la ausencia de efecto para RERI y PA, y el 1 para S.

	Variable 1 (n caso consumidores/ n total de consumidores)	Variable 2 (n caso consumidores/ n total de consumidores)	Frecuencia de exposición del consumo conjunto) en casos (1622) % (n; IC95%)	Interacción escala multiplicativa	Escala aditiva modelo ajustado		
					RERI escala aditiva modelo crudo (IC95%)	PA escala aditiva modelo crudo (IC95%)	S escala aditiva modelo crudo (IC95%)
3	1.Estatinas (244/1868)	17.Antidemencia (121/604)	2,52% (41; 1,81%- 3,41%)	1,849	-1,277 (- 4,442- 1,888)	-1,350 (- 7,172 - 4,470)	-0,044 (- 6,038- 5,949)
5	4. Levotiroxina (145/1009)	1.Estatinas (244/1868)	3,02% (49; 2,24%- 3,97%)	0,926	0,444 (0,410- 0,478)	0,528 (0,500- 0,557)	0,262 (0,217- 0,308)
7	4. Levotiroxina (145/1009)	9.Bioflavonoides (76/576)	1,35% (22; 0,85%- 2,04%)	0,643	0,675 (0,620- 0,729)	0,620 (0,590- 0,649)	-0,150 (- 0,233- - 0,068)
8	4. Levotiroxina (145/1009)	7.Hipnóticos (87/ 560)	1,78% (29; 1,20%- 2,55%)	0,487	1,162 (1,090- 1,235)	0,722 (0,702- 0,742)	-1,099 (- 1,240- - 0,959)
1 2	5.Antihipertensivos (660/ 4061)	13.Antidepresivos (264/ 1381)	12,14% (197; 10,59%- 13,83%)	1,517	0,167 (- 1,262- 1,597)	0,145 (- 1,130- 1,420)	-11,310 (- 10,320- 80,700)
1 6	13.Antidepresivos (264/ 1381)	29. Varios (40/ 176)	1,18% (23; 0,90%- 2,12%)	1,123	-3,501 (- 14,984- 7,980)	-2,668 (- 14,659- 9,322)	0,081 (- 17,620- 17,783)
1 7	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico (318/ 2108)	13.Antidepresivos (264/ 1381)	6,35% (103;5,21%- 7,64%)	1,411	-0,663 (- 1,955- 0,627)	-1,197 (- 5,446- 3,050)	-2,041 (- 27,024- 22,942)
1 9	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico (318/ 2108)	7. Hipnóticos sedativos (87/ 560)	2,40% (39; 1,71%- 3,27%)	1,830	-0,345 (- 3,191- 2,500)	-0,455 (- 7,040- 6,129)	-2,296 (- 27,194- 22,600)
2 4	9.Benzodiacepinas (410/ 2544)	7. Hipnóticos sedativos (87/ 560)	3,51% (57; 2,67%- 4,52%)	3,148	1,322 (- 0,663- 3.307) ^a	0,526 (- 0,071- 1,125) ^a	8,051 (- 119,846- 135,949) ^a
2 6	9.Benzodiacepinas (410/ 2544)	30.Vitamina D y metab.fosfocálcico (318/ 2108)	9,98% (162; 8,57%- 11,55%)	1,460	0,516 (- 0,338- 1,370)	0,519 (- 0,316- 1,354)	0,011 (- 595,226- 595,249)

modelo ajustados por edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardíaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, SIDA, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascul ar, Úlcera Gástrica, Hemiplejia, Insuficiencia Hepática, Cáncer, numMPI, osteoporosis

secundaria, fractura previa, consulta al medico de cabecera, consulta al especialista, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vertebral, tabaquismo, alcohol, diabetes tipo 1, desnutrición, osteogenesis Imperfecta, AR, malabsorción, hipogonadismo, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, NA, In Eritrosedimentación, In Creatinina, In Glucemia, In urea, TALLA, PESO, HTO, PT, CT, DMONum, cantidad medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer Metastásico, Diabetes con daño de órgano blanco, Otras Enfermedades del tejido conectivo. ^a edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardiaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascolar, Úlcera Gástrica, Insuficiencia Hepática, Cáncer, numMPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta al médico de cabecera, consulta al especialista, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vertebral, tabaquismo, alcohol,, desnutrición, osteogénesis Imperfecta, AR, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, DMONum, cantidad medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer Metastásico, Diabetes con daño de órgano blanco, Otras Enfermedades del tejido conectivo

^b edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardiaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascolar, Úlcera Gástrica, Insuficiencia Hepática, Cáncer, numMPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta al medico de cabecera, consulta al especialista, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vertebral, tabaquismo, alcohol, desnutrición, AR, hipertiroidismo, menopausia precoz.

Tabla 11. Efecto estratificado de efectos de grupo de variables. Se muestran los efectos estratificados de las variables que demostraron interacción multiplicativa en los modelos ajustados. Los modelos estratificados son ajustados por confundidores.

	OR V1 (IC95%) en V2 = 0	OR V1 (IC95%) en V2 = 1	OR V2 (IC95%) en V1 = 0	OR V2 (IC95%) en V1 = 1
3	1. Estatinas 0,722 (0,605- 0,860) ^b	1. Estatinas 1,461 (0,862- 2,474) ^b	17. Antidemencia 0,821 (0,604- 1,117) ^b	17. Antidemencia 1,579 (0,948- 2,629) ^b
4	4.Levotiroxina 0,840 (0,658- 1,072)	4.Levotiroxina 1,187 (0,811- 1,737)	1. Estatinas 0,728 (0,609- 0,871) ^b	1. Estatinas 1,132 (0,734- 1,747) ^b
7	4.Levotiroxina 0,860 (0,693- 1,067)	4.Levotiroxina 1,841 (0,923- 3,674)	9.Bioflavonoides 0,687 (0,504- 0,937)	9.Bioflavonoides 1,327 (0,740- 2,380)
8	4.Levotiroxina 0,822 (0,659- 1,025)	4.Levotiroxina 2,793 (1,228- 6,348)	7.Hipnóticos sedativos 0,647 (0,477- 0,879)	7.Hipnóticos sedativos 2,062 (1,215- 3,499)
1 2	5.Antihipertensivos 0,759 (0,654- 0,881) ^b	5.Antihipertensivos 1,292 (0,909- 1,837) ^b	13. Antidepresivos 1,024 (0,696- 1,505) ^b	13. Antidepresivos 1,448 (1,135- 1,847) ^b
1 6	13.Antidepresivos 1,292 (1,048- 1,594) ^b	13.Antidepresivos 53,089 (0,079- 35668,6) ^b	29. Varios 1,0118 (0,579- 1,769) ^b	29. Varios 2,831 (1,555- 5,153) ^b
1 7	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,759 (0,634- 0,909) ^b	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 1,178 (0,853- 1,628) ^b	13.Antidepresivos 1,247 (0,963- 1,614) ^b	13.Antidepresivos 1,533 (1,088- 2,159) ^b
1 9	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,797 (0,678- 0,937)	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 1,449 (0,725- 2,895)	7. Hipnóticos sedativos 0,699 (0,499- 0,980) ^a	7. Hipnóticos sedativos 1,178 (0,777- 1,784) ^a
2 4	6.Benzodiacepinas 0,873 (0,741- 1,028)	6.Benzodiacepinas 2,988 (1,201- 7,434)	7. Hipnóticos sedativos 0,435 (0,288- 0,657)	7. Hipnóticos sedativos 1,501 (1,065- 2,132)
2 6	6.Benzodiacepinas 0,890 (0,736- 1,078) ^b	6.Benzodiacepinas 1,178 (0,894- 1,552) ^b	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 0,689 (0,561- 0,847)	30. Vitamina D y metab.fosfocálcico 1,1034 (0,859- 1,417)

ajustado por edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardíaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, SIDA, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascul ar periférica, Úlcera Gástrica, Hemiplejia, Insuficiencia Hepática, Cáncer, número de MPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta con el médico de cabecera, consulta con especialista, Densidad Mineral Ósea del cuello del fémur, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vértebra, tabaquismo, alcoholismo, diabetes tipo 1, desnutrición, osteogénesis Imperfecta, Artritis reumatoidea, malabsorción, hipogonadismo, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, natremia, In de eritrosedimentación, In de creatinina, In de glucemia, In de urea, talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, cantidad de medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer metastásico, diabetes con órgano blanco, otras enfermedades del tejido conectivo

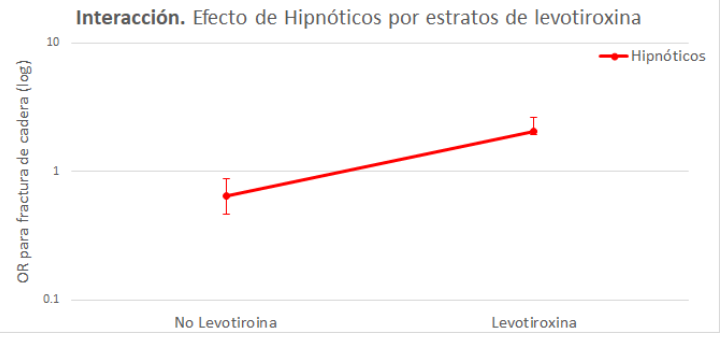
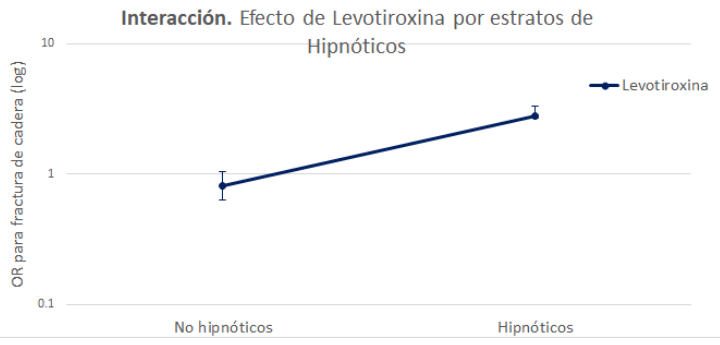
^a ajustado por edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardíaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascul ar periférica, Úlcera Gástrica, Hemiplejia, Insuficiencia Hepática, Cáncer, número de MPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta con el médico de cabecera, consulta con especialista, Densidad Mineral Ósea del cuello del fémur, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vértebra, tabaquismo, alcoholismo, desnutrición, Artritis reumatoidea, hipertiroidismo, menopausia precoz, natremia, In de eritrosedimentación, In de creatinina, In de glucemia, In de urea, talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, cantidad de medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer metastásico, diabetes con órgano blanco, otras enfermedades del tejido conectivo

^b ajustado por edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardíaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascul ar periférica, Úlcera Gástrica, Hemiplejia, Insuficiencia Hepática, Cáncer, número de MPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta con el médico de cabecera, consulta con especialista, Densidad Mineral Ósea del cuello del fémur, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vértebra, tabaquismo, alcoholismo, diabetes tipo 1, desnutrición, Artritis reumatoidea, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, natremia, In de eritrosedimentación, In de creatinina, In de glucemia, In de urea, talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, cantidad de medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer metastásico, diabetes con órgano blanco, otras enfermedades del tejido conectivo

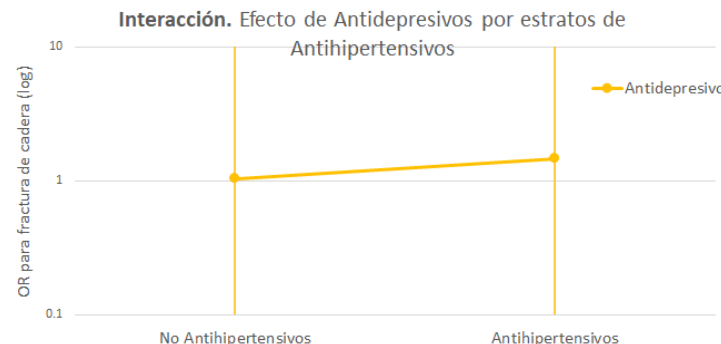
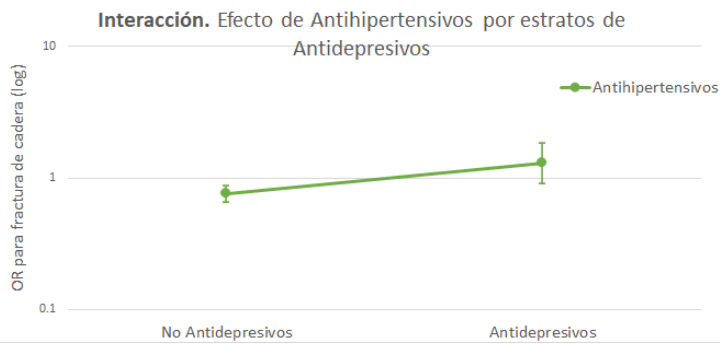
Tabla 12. Representación gráfica de la interacción. Gráficos de perfiles de las interacciones significativas. No se realizan los gráficos de perfiles de las interacciones no significativas. Se mantiene la escala en todos los gráficos para ayudar en la comparación excepto en el gráfico de la interacción número 12 ya que fue necesario modificar para poder incluir el efecto en el el gráfico, se aclara al pie del gráfico y se alinean en el 1 como medida de no efecto para que puedan ser comparables.

3	<p>Interacción. Efecto de Estatina por estratos de Antidemencia</p>	<p>Interacción. Efecto de Antidemencia por estratos de Estatina</p>
5	<p>Interacción. Efecto de Levotiroxina por estratos de Estatinas</p>	<p>Interacción. Efecto de Estatinas por estratos de levotiroxina</p>
7	<p>Interacción. Efecto de Levotiroxina por estratos de Bioflavonoides</p>	<p>Interacción. Efecto de Bioflavonoides por estratos de levotiroxina</p>

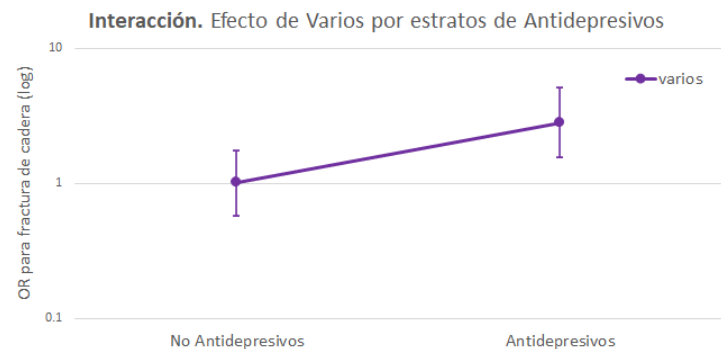
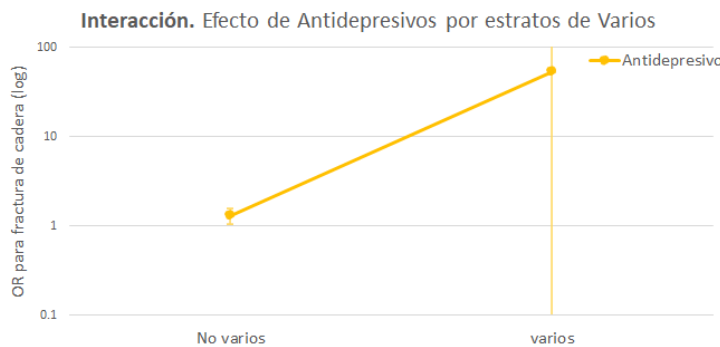
8



1
2



1
6



cambio de escala eje y para poder observar la estimación

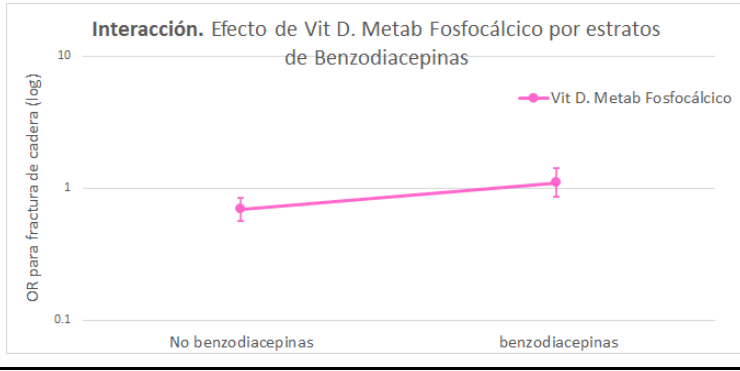
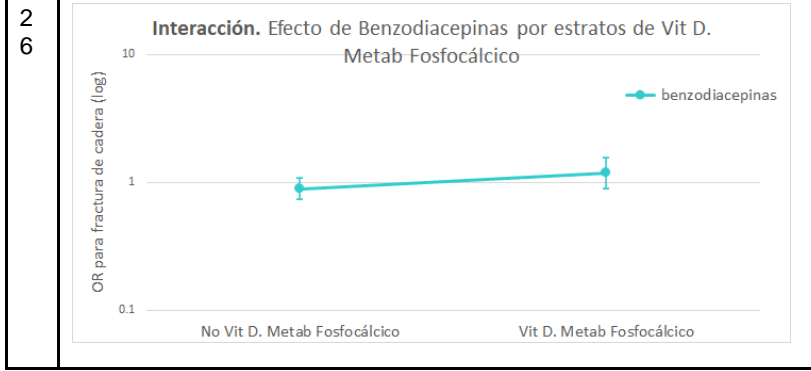
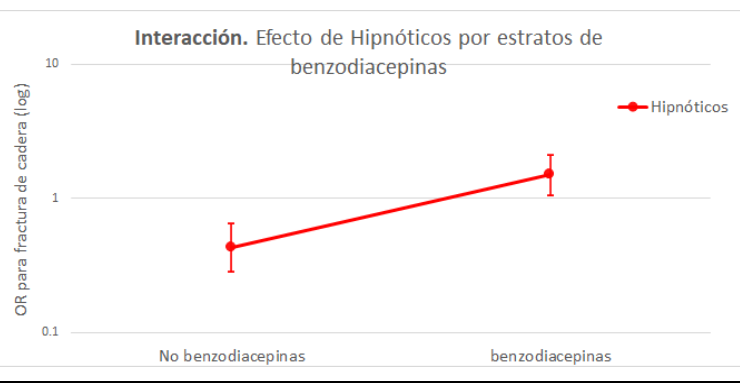
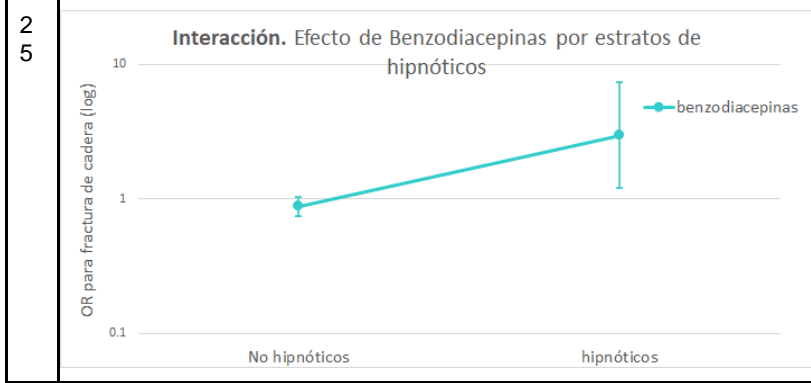
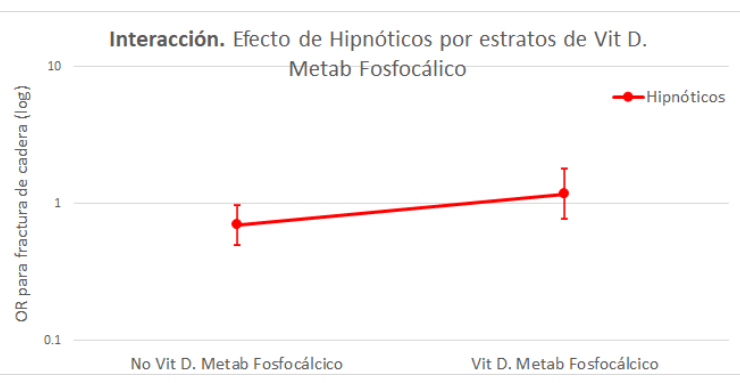
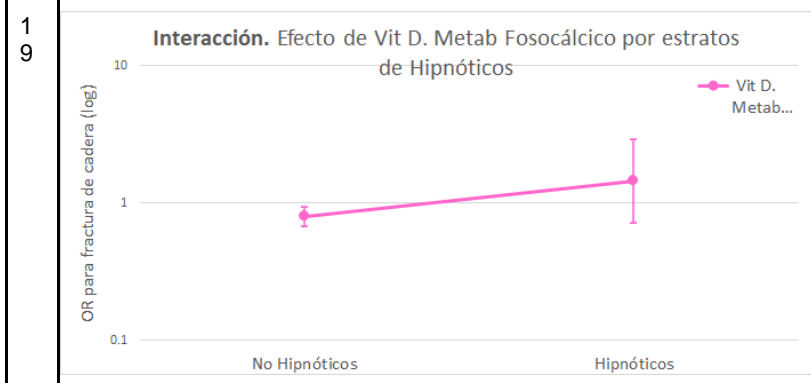
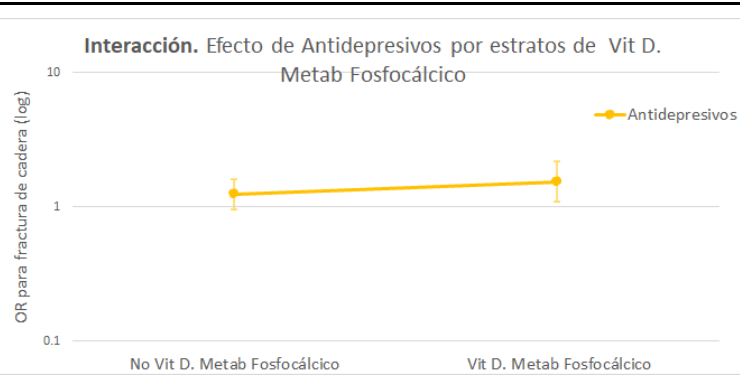
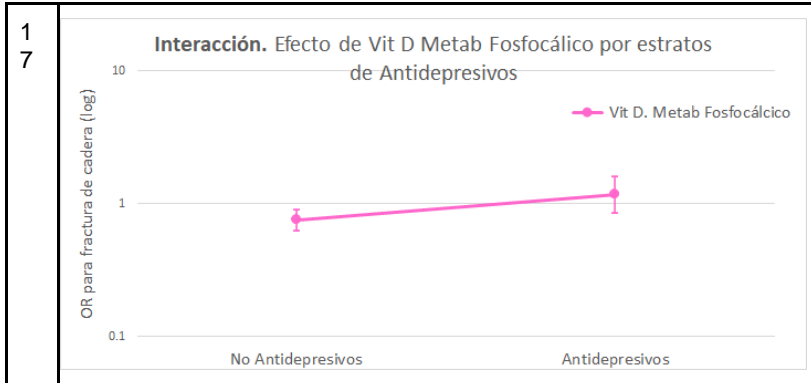


Tabla 13. Efecto crudo de los medicamentos. Análisis por medicación bivariado para fractura de cadera. Se incluyen aquellos medicamentos de los grupos con interacciones significativas en las interacciones ajustadas.

Grupo	Medicación	OR	IC95%	p valor
2.Estatinas	ATORVASTATINA	0,781	0,660- 0,925	0,004
	FLUVASTATINA	0,832	0,100-6,916	0,865
	SIMVASTATINA	0,637	0,494-0,822	0,001
4.Levotiroxina	LEVOTIROXINA SÓDICA	0,927	0,758- 1,134	0,465
17. Antidemencia	GINKGO BILOBA	1		
	MEMANTINA	1		
	DONEPEZILO	0,269	0,064- 1,117	0,071
	RIVASTIGMINA	1		
	IDEBENONA	1		
5. Antihipertensivos	AMILORIDA	0,847	0,505-1,420	0,530
	AMLODIPINA	0,821	0,687-0,981	0,030
	ATENOLOL	0,696	0,569-0,851	<0,001
	BETAXOLOL	1,109	0,239-5,140	0,894
	BISOPROLOL	0,922	0,727-1,170	0,507
	CANDESARTAN	0,870	0,458-1,656	0,674
	CARTEOLOL	0,832	0,100-6,916	0,865
	CARVEDILOL	0,977	0,764-1,250	0,859
	CLORTALIDONA	0,375	0,135- 1,038	0,059
	DILTIAZEM	0,669	0,382- 1,172	0,160
	ENALAPRIL	0,912	0,779- 1,067	0,253

	ESPIRONOLACTONA	1,615	0,960- 2,716	0,071
	FELODIPINA	1		
	FUROSEMIDA	1,231	0,941-1,611	0,129
	HIDROCLOROTIAZIDA	0,633	0,511- 0,785	<0,001
	INDAPAMIDA	0,685	0,405- 1,159	0,159
	IRBESARTAN	0,554	0,070- 4,379	0,576
	LERCANIDIPINA	0,781	0,599-1,018	0,068
	LOSARTAN	0,726	0,604- 0,873	0,001
	METOPROLOL	0,832	0,100- 6,916	0,865
	LISINOPRIL	0,907	0,201- 4,099	0,900
	NEBIVOLOL	0,497	0,296-0,834	0,008
	NIFEDIPINO	0,293	0,039- 2,205	0,233
	NIMODIPINO	0,998	0,288- 3,453	0,998
	PERINDOPRIL	0,814	0,486- 1,363	0,435
	PROPRANOLOL	1,631	0,890- 2,988	0,113
	QUINAPRIL	1		
	RAMIPRIL	0,907	0,201-4,099	0,900
	SOTALOL	1,248	0,264- 5,885	0,779
	TELMISARTAN	0,761	0,423-1,368	0,363
	TIMOLOL	0,670	0,503-0,893	0,006
	VALSARTAN	0,932	0,697- 1,247	0,639
13. Antidepresivo	AGOMELATINA	5,000	1,008- 24,797	0,049

	AMITRIPTILINA	0,845	0,518- 1,378	0,501
	CITALOPRAM	1,207	0,847- 1,719	0,297
	CLOMIPRAMINA	1		
	DESVENLAFAXINA	2,862	1,988- 6,834	0,018
	DULOXETINA	1,135	0,570-2,261	0,717
	ESCITALOPRAM	1,348	1,063- 1,709	0,014
	FLUOXETINA	0,982	0,527-1,828	0,955
	MIRTAZAPINA	1,025	0,652- 1,611	0,912
	PAROXETINA	1,040	0,640- 1,689	0,872
	SERTRALINA	1,236	0,897- 1,702	0,195
	TRAZODONA	2,617	1,299- 5,270	0,007
	VENLAFAXINA	1,301	0,849- 1,993	0,226
30. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico	ACIDO_ALENDRONICO	1,266	0,790- 2,027	0,326
	ACIDO_IBANDRONICO	1,055	0,810-1,373	0,690
	ACIDO_PAMIDRONICO	0,767	0,267- 2,202	0,623
	ACIDO_ZOLEDRONICO	0,693	0,461- 1,041	0,077
	CALCITRIOL	0,479	0,326-0,705	<0,001
	CARBONATO_DE_CALCIO	1,114	0,8777-1,414	0,374
	CITRATO_DE_CALCIO	1,036	0,843- 1,273	0,734
	COLECALCIFEROL	0,860	0,755- 0,981	0,025
	DENOSUMAB	1,024	0,477- 2,196	0,951
	GLUCONATO_DE_CALCIO	4,998	0,703- 0,508	0,108

	ERGOCALCIFEROL	0,749	0,642-0,874	<0,001
	PARICALCITOL	1		
	RANELATO_DE_ESTRONCIO	2,273	0,788- 6,552	0,128
	SEVELAMER	1		
7. Hipnóticos sedativos	ESZOPICLONA	1,135	0,570- 2,261	0,717
	MELATONINA	1,142	0,784- 1,664	0,488
	ZOLPIDEM	0,993	0,713- 1,384	0,971
	ZOPICLONA	0,801	0,395- 1,623	0,539
19. Corticoides	BECLOMETASONA	1		
	BETAMETASONA	0,660	0,484- 0,900	0,009
	BUDESONIDA	0,924	0,645- 1,325	0,671
	CLOBETASOL	1		
	DEFLAZACORT	1		
	DEXAMETASONA	0,937	0,660- 1,331	0,720
	FLUMETASONA	0,415	0,540- 3,199	0,399
	FLUTICASONA	1		
	HIDROCORTISONA	0,644	0,387-1,070	0,090
	MEPREDNISONA	1,268	0,934-1,723	0,127
	METILPREDNISOLONA	1,065	0,711-1,597	0,757
	MOMETASONA	0,607	0,376- 0,981	0,042
	PREDNISOLONA	0,509	0,273- 0,950	0,034
	PREDNISONA	2,498	0,457- 13,652	0,291

	TRIAMCINOLONA	0,765	0,464- 1,261	0,294
6. Benzodicepinas	ALPRAZOLAM	0,885	0,742-1,056	0,177
	BROMAZEPAM	1,055	0,774- 1,438	0,734
	CLOBAZAM	1		
	CLONAZEPAM	0,851	0,700- 1,033	0,104
	DIAZEPAM	0,748	0,316- 1,767	0,508
	LORAZEPAM	1,366	1,080- 1,726	0,009
	MIDAZOLAM	2,142	0,553- 8,292	0,270
	OXAZEPAM	1		
26. Antihistamínicos	CLORFENAMINA	1		
	DIFENHIDRAMINA	1,664	0,173- 16,014	0,659
	HIDROXIZINA	1		
	OXATOMIDA	1		
	PROMETAZINA	1		
29. Varios	SOLIFENACINA	1,305	0,914- 1,864	0,143
	TEOFILINA	1		
	TOLTERODINA	0,860	0,332- 2,226	0,757
	TRIPTOFANO	2,497	0,226- 27,559	0,455

Tabla 14. Efecto ajustado de la interacción entre medicamentos. Análisis ajustado de interacción por droga significativa. Regresión logística múltiple de efectos mixtos con ordenada al origen aleatoria para fractura de cadera. No se incluyen los efectos estratificados dado que ninguna interacción resultó significativa.

	Medicación 1	Medicación 2	Efectos simples (ambos tratamientos juntos)			
Grupo	medicación 1	medicación 2	OR ₀₁ (IC95%)	OR ₁₀ (IC95%)	OR ₁₁ (IC95%)	p interacción
3. Estatinas Antidemencia	ATORVASTATINA	DONEPECILO	0,114 (0,015-0,863) p 0,036	0,850 (0,707-1,022) p 0,085	0,850 (0,083-8,659) p 0,891	0,168
	SIMVASTATINA	DONEPECILO	0,112 (0,014-0,846) p 0,034	0,704 (0,538-0,922) p 0,011	0,876 (0,097-7,915) p 0,906	0,115
8. Antihipertensivos Antidepresivos	AMLODIPINA	AGOMELATINA	7,155 (1,081-47,339) p 0,041	0,880 (0,728-1,063) p 0,185	1	-
	AMLODIPINA	DESVENLAFAXINA	3,618 (1,180-11,093) p 0,024	0,867 (0,717-1,049) p 0,144	3,396 (0,687-16,773) p 0,133	0,937
	AMLODIPINA	ESCITALOPRAM	1,411 (1,060-1,878) p 0,018	0,890 (0,731-1,082) p 0,244	1,058 (0,545-2,052) p 0,867	0,645
	AMLODIPINA	TRAZODONA	1,821 (0,836-3,968) p 0,131	0,887 (0,735-1,072) p 0,217	1	-
	ATENOLOL	AGOMELATINA	7,124 (1,078-47,078) p 0,042	0,822 (0,665-1,016) p 0,070	1	-
	ATENOLOL	DESVENLAFAXINA	3,958 (1,427-10,975) p 0,008	0,819 (0,662-1,013) p 0,067	2,096 (0,213-20,558) p 0,525	0,733
	ATENOLOL	ESCITALOPRAM	1,420 (1,069-1,886) p 0,015	0,830 (0,665-1,036) p 0,100	0,972 (0,488-1,935) p 0,937	0,617
	ATENOLOL	TRAZODONA	1,740 (0,797-3,800) p 0,164	0,828 (0,670-1,023) p 0,081	1	-

HIDROCLOROTIAZID A	AGOMELATINA	6,707 (0,865- 51,991) p0,069	0,758 (0,604- 0,952) p 0,017	2,817 (0,151- 52,276)p0,48 7	0,745
HIDROCLOROTIAZID A	DESVENLAFAXIN A	3,410 (1,270- 9,156) p 0,015	0,760 (0,605- 0,954) p 0,018	4,105 (0,338- 49,754)p0,26 7	0,737
HIDROCLOROTIAZID A	ESCITALOPRAM	1,400(1,059- 1,850) p 0,018	0,779(0,612- 0,979) p 0,033	0,814 (0,387- 2,052) p 0,787	0,667
HIDROCLOROTIAZID A	TRAZODONA	1,371(0,605- 3,104) p 0,449	0,753 (0,600- 0,947) p 0,015	2,806(0,356- 22,064)p0,32 7	0,377
LOSARTAN	AGOMELATINA	5,058 (0,915- 27,948) p 0,063	0,831(0,683- 1,010) p 0,064	1	-
LOSARTAN	DESVENLAFAXIN A	4,314 (1,640- 11,348)p 0,003	0,835 (0,686- 1,015) p 0,072	1	-
LOSARTAN	ESCITALOPRAM	1,360 (1,017- 1,818)p 0,038	0,822 (0,669- 1,009) p 0,062	1,218 (0,662- 2,242) p0,524	0,806
LOSARTAN	TRAZODONA	1,756 (0,804- 3,833) p 0,157	0,837 (0,688- 1,019) p 0,077	1	-
NEBIVOLOL	AGOMELATINA	5,176 (0,936- 28,602 p 0,059	0,539 (0,316- 0,919) p 0,023	1	-
NEBIVOLOL	DESVENLAFAXIN A	3,568 (1,420- 8,965) p 0,007	0,541 (0,317- 0,922)p 0,024	1	-
NEBIVOLOL	ESCITALOPRAM	1,379 (1,055- 1,802) p 0,018	0,569 (0,333- 0,973) p 0,039	1	-
NEBIVOLOL	TRAZODONA	1,525 (0,713- 3,262) p 0,276	0,539 (0,316- 0,920)p 0,023	1	-
TIMOLOL	AGOMELATINA	3,026(0,446- 20,527)p 0,257	0,736(0,545- 0,993) p 0,045	1	-
TIMOLOL	DESVENLAFAXIN A	3,985 (1,56- 10,139)	0,756(0,562- 1,018) p	1	-

			p0,004	0,066		
	TIMOLOL	ESCITALOPRAM	1,402 (1,067-1,841)p 0,015	0,766 (0,563-1,042)p 0,090	0,795 (0,260-2,433) p 0,688	0,617
	TIMOLOL	TRAZODONA	1,602 (0,745-3,440) p 0,227	0,756 (0,562-1,018) p 0,066	1	-
12. Antidepresivos Varios	AGOMELATINA	SOLIFENACINA	1,346 (0,913-1,985) p 0,133	5,347 (0,966-29,594)p 0,055	1	-
	AGOMELATINA	TOLTERODINA	0,808 (0,294-2,219) p 0,680	5,261 (0,951-29,091)p 0,057	1	-
	AGOMELATINA	TRIPTOFANO	1,146 (0,092-14,247) p0,915	5,274 (0,953-29,164) p0,057	1	-
	DESVENLAFAXINA	SOLIFENACINA	1,352(0,917-1,993) p 0,128	3,664 (1,457-9,210) p 0,006	1	-
	DESVENLAFAXINA	TOLTERODINA	0,826(0,300-2,277) p 0,713	3,821(1,501-9,724)p 0,005	1	-
	DESVENLAFAXINA	TRIPTOFANO	1,151(0,092-14,296) p 0,913	3,619 (1,440-9,094) p 0,006	1	-
	ESCITALOPRAM	SOLIFENACINA	1,159 (0,753-1,786) p 0,501	1,298 (0,982-1,714) p 0,066	3,313(1,398-7,853) p 0,007	0,116
	ESCITALOPRAM	TOLTERODINA	0,874(0,291-2,625) p 0,811	1,388(1,062-1,814) p 0,016	0,695 (0,061-7,879) p 0,769	0,682
	ESCITALOPRAM	TRIPTOFANO	1,184 (0,095-14,733) p 0,896	1,380(1,057-1,802) p 0,018	1	-
	TRAZODONA	SOLIFENACINA	1,320 (0,892-1,954) p 0,164	1,447 (0,657-3,185) p 0,358	5,269 (0,304-91,075) p 0,253	0,504
	TRAZODONA	TOLTERODINA	0,633 (0,209-1,916) p 0,419	1,367 (0,625-2,989) p 0,432	1	-
	TRAZODONA	TRIPTOFANO	1,150 (0,092-14,302) p 0,913	1,546 (0,722-3,306) p 0,261	1	-

14. Antidepresivos Vitamina D y metabolismo fosfocálcico	AGOMELATINA	CALCITRIOL	0,500 (0,335- 0,748) p 0,001	5,038 (0,910- 27,887) p 0,064	1	-
	AGOMELATINA	COLECALCIFERO L	0,915 (0,790- 1,060) p 0,238	3,959 (0,494- 31,683) p 0,195	7,992 (0,443- 144,056) p 0,159	0,663
	AGOMELATINA	ERGOCALCIFER OL	0,795(0,672- 0,941) p 0,008	12,215 (1,029- 144,971) p 0,047	1,774(0,132- 23,704) p 0,665	0,352
	DESVENLAFAXINA	CALCITRIOL	0,471 (0,312- 0,713) p< 0,001	3,126 (1,13- 8,597) p 0,027	6,351 (0,513- 78,506)p0,15 0	0,295
	DESVENLAFAXINA	COLECALCIFERO L	0,904 (0,780- 1,048) p 0,181	1,641 (0,415- 6,486) p 0,479	7,658 (2,102- 27,897)p 0,00 2	0,088
	DESVENLAFAXINA	ERGOCALCIFER OL	0,800 (0,676- 0,947) p 0,010	4,471 (1,647- 12,134) p 0,003	1,017 (0,098- 10,481)p0,98 9	0,331
	ESCITALOPRAM	CALCITRIOL	0,515 (0,340- 0,780) p 0,002	1,383 (1,056- 1,812)p 0,018	0,492 (0,105- 2,303) p 0,368	-
	ESCITALOPRAM	COLECALCIFERO L	0,907 (0,778- 1,057) p 0,212	1,329(0,950- 1,859) p 0,096	1,328 (0,883- 1,995) p 0,172	0,716
	ESCITALOPRAM	ERGOCALCIFER OL	0,800 (0,676- 0,947) p 0,010	4,471 (1,647- 12,134) p 0,003	1,017 (0,098- 10,481)p0,98 9	0,887
	TRAZODONA	CALCITRIOL	0,503 (0,337- 0,752) p 0,001	1,564 (0,726- 3,365) p 0,253	1	-
	TRAZODONA	COLECALCIFERO L	0,924 (0,797- 1,071) p 0,296	2,317(0,935- 5,745) p 0,070	0,535 (0,110- 2,598) p 0,439	0,133
	TRAZODONA	ERGOCALCIFER OL	0,804 (0,679- 0,951) p 0,011	2,799 (1,048- 7,474) p 0,040	0,571 (0,153- 2,126) p 0,404	0,100
16. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico Hipnóticos sedativos	CALCITRIOL	ESZOPICLONA	0,920 (0,441- 1,918) p 0,825	0,499(0,334- 0,746) p 0,001	1	-
	CALCITRIOL	MELATONINA	0,965 (0,638- 1,460) p 0,868	0,473 (0,313- 0,716) p< 0,001	1,633 (0,312- 8,540)p 0,561	0,153

	CALCITRIOL	ZOLPIDEM	0,896 (0,619-1,297) p 0,563	0,472 (0,309-0,719) p< 0,001	0,923(0,251-3,391) p 0,905	0,277
	CALCITRIOL	ZOPICLONA	0,938 (0,449-1,955) p 0,865	0,504 (0,337-0,753) p 0,001	1	-
	COLECALCIFEROL	ESZOPICLONA	0,446 (0,127-1,567) p 0,208	0,903 (0,779-1,047) p 0,178	1,545 (0,613-3,890) p 0,356	0,091
	COLECALCIFEROL	MELATONINA	0,837 (0,481-1,459) p 0,532	0,900 (0,775-1,045) p 0,168	1,195 (0,674-2,119) p 0,541	0,256
	COLECALCIFEROL	ZOLPIDEM	0,804 (0,512-1,262) p 0,344	0,899 (0,774-1,045) p 0,168	1,071 (0,606-1,893) p 0,813	0,289
	COLECALCIFEROL	ZOPICLONA	0,629 (0,215-1,842)p 0,398	0,907 (0,782-1,051) p 0,196	1,253 (0,455-3,447) p 0,661	0,297
	ERGOCALCIFEROL	ESZOPICLONA	0,823 (0,347-1,950) p 0,658	0,791 (0,668-0,936) p 0,006	1,079(0,272-4,271) p 0,913	0,541
	ERGOCALCIFEROL	MELATONINA	0,924 (0,565-1,510) p 0,753	0,782 (0,659-0,929) p 0,005	1,054 (0,533-2,082) p 0,879	0,381
	ERGOCALCIFEROL	ZOLPIDEM	0,884 (0,582-1,344) p 0,567	0,787(0,663-0935) p 0,007	0,851(0,443-1,636) p 0,630	0,614
	ERGOCALCIFEROL	ZOPICLONA	0,871 (0,381-1,990) p 0,744	0,793 (0,670-0,939) p 0,007	0,792 (0,163-3,845)p 0,773	0,881
19. Hipnóticos sedativos Corticoides	ESZOPICLONA	BETAMETASONA	0,674 (0,486-0,935) p 0,018	0,889 (0,411-1,921) p 0,766	1,133 (0,107-11,955)p0,917	0,618
	ESZOPICLONA	MOMETASONA	0,679 (0,414-1,114) p 0,126	0,922 (0,443-1,919) p 0,828	1	-
	ESZOPICLONA	PREDNISOLONA	0,630 (0,333-1,192) p 0,156	0,957 (0,457-2,000) p 0,908	1	0,092
	MELATONINA	BETAMETASONA	0,679 (0,488-0,945) p 0,022	1,021 (0,674-1,546) p 0,919	0,296 (0,153-3,466) p 0,692	0,952
	MELATONINA	MOMETASONA	0,691 (0,421-1,134) p	1,026 (0,686-1,536) p	1	0,092

			0,144	0,898		
	MELATONINA	PREDNISOLONA	0,632(0,334-1,196) p 0,159	1,028 (0,687-1,538) p 0,891	1	0,093
	ZOLPIDEM	BETAMETASONA	0,648 (0,462-0,908) p 0,012	0,872 (0,600-1,268) p 0,475	1,254 (0,397-3,951) p 0,699	0,209
	ZOLPIDEM	MOMETASONA	0,611 (0,358-1,043) p 0,071	0,883 (0,610-1,277) p 0,509	1,652 (0,4111-6,644) p 0,479	0,152
	ZOLPIDEM	PREDNISOLONA	0,635 (0,335-1,201)p 0,163	0,928(0,649-1,328) p 0,685	1	0,092
	ZOPICLONA	BETAMETASONA	0,686 (0,496-0,949) p 0,023	0,936 (0,447-1,958) p 0,861	1	-
	ZOPICLONA	MOMETASONA	0,679 (0,414-1,114) p 0,126	0,892 (0,428-1,856) p 0,760	1	-
	ZOPICLONA	PREDNISOLONA	0,568 (0,292-1,103) p 0,095	0,807 (0,373-1,745) p 0,587	5,319 (0,317-89,191)p 0,245	0,108
21. Benzodiazepinas Hipnóticos sedativos	LORAZEPAM	ESZOPICLONA	0,887 (0,411-1,912) p 0,760	1,303 (1,012-1,677) p 0,040	2,433 (0,196-30,172)p 0,489	0,581
	LORAZEPAM	MELATONINA	1,056 (0,686-1,626) p 0,803	1,333 (1,030-1,724) p 0,029	1,008 (0,354-2,871) p 0,987	0,568
	LORAZEPAM	ZOLPIDEM	0,817 (0,552-1,210) p 0,314	1,245 (0,959-1,617) p 0,099	2,313 (0,961-5,565)p 0,061	0,101
	LORAZEPAM	ZOPICLONA	0,906 (0,418-1,961) p 0,803	1,311 (1,019-1,689) p 0,035	1,093 (0,107-11,175)p 0,940	0,947
23. Benzodiazepinas Vitamina D y metabolismo fosfocálcico	LORAZEPAM	CALCITRIOL	0,543 (0,363-0,813) p 0,003	1,344 (1,044-1,732) p 0,022	1	-
	LORAZEPAM	COLECALCIFEROL	0,912(0,78-1,062) p 0,239	1,376(0,999-1,897) p 0,051	1,139 (0,770-1,685) p 0,512	0,710

	LORAZEPM	ERGOCALCIFEROL	0,764 (0,640-0,912) p 0,003	1,211 (0,901-1,627) p 0,203	1,316 (0,833-2,079) p 0,238	0,215
25. Antihistamínicos Corticoides	DIFENHIDRAMINA	SOLIFENACINA	1,341(0,910-1,978) p 0,137	0,984(0,091-10,546)p 0,990	1	-
	DIFENHIDRAMINA	TOLTERODINA	0,804 (0,292-2,210) p 0,673	0,969 (0,090-10,366)p 0,980	1	-
	DIFENHIDRAMINA	TRIPTOFANO	1,138 (0,091-14,151)p 0,920	0,971 (0,090-10,392)p 0,981	1	-

Tabla 15. Características de indicadores sociodemográficos. Se describe el comportamiento de los indicadores entre casos y controles y su efecto sobre la fractura de cadera en un análisis crudo.

Características	Casos (1622)	Controles (8099)	OR (IC95%)	p valor
Porcentaje de población de 65 años y más	18,61 (16,03- 21,61)	18,06 (15,67-20,97)	1,025 (1,012-1,038)	<0,001
Índice de Envejecimiento	128,78 (101,1-170,93)	123,21 (94,66-164,08)	1,001 (1,000-1,002)	0,001
Porcentaje de Mujeres en edad fértil	46,72 (43,72-49,32)	46,78 (43,98- 49,78)	0,985 (0,973- 0,997)	0,017
Porcentaje de población nacida en el extranjero	8,26 (6,47- 10,52)	8,22 (6,38- 10,65)	1,001 (0,990- 1,013)	0,764
Porcentaje de personas con educación superior	46,76 (37,46- 56,34)	45,32 (34,46- 54,685)	1,010 (1,006- 1,015)	<0,001
Porcentaje de población que nunca fue a la escuela	0,54 (0,3-0,87)	0,59 (0,32- 0,96)	0,815 (0,738- 0,900)	<0,001
Porcentaje de hogares con hacinamiento	0,38 (0- 0,8)	0,39 (0- 0,88)	0,920 (0,869- 0,974)	0,004
Porcentaje de hogares con NBI	0,92 (0,39- 3,32)	1,04 (0,45-3,7)	0,983 (0,971- 0,995)	0,006
Índice de Dependencia	50,11 (45,25- 55,84)	50,37 (45,12- 55,17)	1,004 (0,997- 1,010)	0,212
Tasa de Desocupación	3,71 (2,99- 4,66)	3,82 (3,04- 4,84)	0,926 (0,889- 0,965)	<0,001

Las mediciones esta expresadas como mediana (IIC).

Tabla 16. Análisis de sensibilidad con confundidores sociodemográficos. Se presenta la estimación de los efectos simples sobre la fractura de cadera de los grupos que interactúan ajustado por variables confundidoras.

		Efectos Simples (ambos tratamientos juntos)				
	V1	V2	OR ₀₁ (IC95%)	OR ₁₀ (IC95%)	OR ₁₁ (IC95%)	p de interacción
3	1.Estatinas	17.Antidemencia	0,806 (0,585-1,105) p 0,186	0,715 (0,595-0,860) p <0,001	1,109 (0,720-1,709) p 0,636	0,012
5	4. Levotiroxina	1.Estatinas	0,712 (0,589-0,860) p <0,001	0,829 (0,644-1,068) p 0,149	0,987 (0,695-1,403) p 0,945	0,025
7	4. Levotiroxina	9. Bioflavonoides	0,692 (0,497-0,962) p 0,029	0,884 (0,705-1,107) p 0,283	1,245 (0,735-2,110) p 0,414	0,030
8	4. Levotiroxina	7. Hipnóticos sedativos	0,679 (0,497-0,927) p 0,015	0,812 (0,643-1,025) p 0,080	1,785 (1,124-2,836) p 0,014	<0,001
1 2	5. Antihipertensivos	13.Antidepresivos	1,014 (0,717-1,434) p 0,934	0,814 (0,696-0,951) p 0,010	1,193 (0,914-1,557) p 0,192	0,051
1 6	13.Antidepresivos	29.Varios	0,992 (0,557-1,766) p 0,980	1,268 (1,016-1,582) p 0,035	2,875 (1,595-5,180) p <0,001	0,044
1 7	30.Vitamina D y metab.fosfocálcico	13.Antidepresivos	1,141 (0,885-1,472) p 0,306	0,805 (0,667-0,972) p 0,024	1,823 (1,022-1,868) p 0,035	0,035
1 9	30.Vitamina D y metab.fosfocálcico	7.Hipnóticos sedativos	0,727 (0,518-1,022) p 0,067	0,843 (0,710-1,001) p 0,052	1,061 (0,714-1,576) p 0,767	0,039
2 4	6.Benzodiazepinas	7.Hipnóticos sedativos	0,504 (0,332-0,763) p 0,001	0,894 (0,754-1,061) p 0,201	1,316 (0,930-1,863) p 0,121	<0,001
2 6	6.Benzodiazepinas	30.Vitamina D y metab.fosfocálcico	0,785 (0,635-0,970) p 0,025	0,908 (0,750-1,100) p 0,328	0,956 (0,756-1,209) p 0,711	0,066

ajustado por edad, género, diabetes, acv, Insuficiencia Cardíaca, Demencia, Enfermedad Coronaria, IRC, SIDA, Linfoma, Leucemia, Enfermedad Vascul ar periférica, Úlcera Gástrica, Hemiplej ia, Insuficiencia Hepática, Cáncer, número de MPI, osteoporosis secundaria, fractura previa, consulta con el médico de cabecera, consulta con especialista, Densidad Mineral Ósea del cuello del fémur, fractura Previa cadera, fractura Previa muñeca, fractura Previa vértebra, tabaquismo, alcoholismo, diabetes tipo 1, desnutrición, osteogénesis Imperfecta, Artritis reumatoidea, malabsorción, hipogonadismo, hipertiroidismo, menopausia precoz, cirrosis, natremia, ln de eritrosedimentación, ln de creatinina, ln de glucemia, ln de urea, talla, peso, hematocrito, proteínas totales, colesterol total, cantidad de medicamentos diferentes, hipertensión pulmonar, EPOC, cáncer metastásico, diabetes con órgano blanco, otras enfermedades del tejido conectivo, porcentaje de población de 65 años y más, Índice de Envejecimiento, porcentaje de Mujeres en Edad Fértil, porcentaje de población nacida en el extranjero, Porcentaje de personas con educación superior, Porcentaje de población que nunca fue a ala escuela, Porcentaje de hogares con hacinamiento, Porcentaje de hogares con NBI, Índice de Dependencia, Tasa de Desocupación.

10. Referencias bibliográficas

1. Hip Fractures - OrthoInfo - AAOS. [cited 15 Mar 2021]. Available: <https://www.orthoinfo.org/en/diseases--conditions/hip-fractures/>
2. Bhandari M, Swiontkowski M. Management of Acute Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2017;377: 2053–2062.
3. Orthogeriatrics. [cited 15 Mar 2021]. Available: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-48126-1>
4. Sabharwal S, Wilson H. Orthogeriatrics in the management of frail older patients with a fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2015;26: 2387–2399.
5. Rogers M, Brown R, Stanger S. Frailty in orthopaedics: is age relevant? *Injury.* 2020;51: 2402–2406.
6. Archibald MM, Lawless M, Gill TK, Chehade MJ. Orthopaedic surgeons' perceptions of frailty and frailty screening. *BMC Geriatr.* 2020;20: 17.
7. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011;27: 27–37.
8. Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int.* 1987;41: 57–64.
9. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2: 285–289.
10. World Health Organization. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization; 2003.
11. Singer A, Exuzides A, Spangler L, O'Malley C, Colby C, Johnston K, et al. Burden of Illness for Osteoporotic Fractures Compared With Other Serious Diseases Among Postmenopausal Women in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2015;90: 53–62.
12. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011;22: 1277–1288.
13. Kanis JA, on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23: 2239–2256.
14. Rogmark C, Sernbo I, Johnell O, Nilsson J-Å. Incidence of hip fractures in Malmö, Sweden, 1992-1995 A trend-break. *Acta Orthop Scand.* 1999;70: 19–22.
15. Rosengren BE, Björk J, Cooper C, Abrahamsen B. Recent hip fracture trends in

- Sweden and Denmark with age-period-cohort effects. *Osteoporos Int.* 2017;28: 139–149.
16. Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: The MEDOS study. *Osteoporos Int.* 1994;4: 253–263.
 17. Alvarez-Nebreda ML, Loreto Alvarez-Nebreda M, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008;42: 278–285.
 18. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos.* 2010;5: 1–6.
 19. Spivacow FR, Sánchez A. Erratum to: Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos.* 2010;5: 7–7.
 20. Morosano ME, Pezzotto SM, Sánchez A, Tamaño VF, Masoni AM. Incidence rates of osteoporotic hip fracture (HFx) in the six districts of Rosario city (Argentina). *Bone.* 2007;40: S9–S10.
 21. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int.* 1994;4: 332–335.
 22. Ercolano MA, Drnovsek ML, Gauna A. Fractura de Cadera en los hospitales públicos de la Argentina. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012;49: 3–12.
 23. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos Int.* 2015;26: 1331–1339.
 24. Andrea Beratarrechea, María Diehl, Javier Saimovici, Natalia Pace, Adriana Trossero, Luisa Plantalech. Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera. *Actualizaciones en Osteología.* 2011;7: 9–18.
 25. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health.* 1997;87: 398–403.
 26. Guzon-Illescas O, Fernandez EP, Villarias NC, Donate FJQ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res.* 2019;14: 1–9.
 27. Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S, Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR). The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int.* 2004;15. doi:10.1007/s00198-004-1596-3
 28. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al Plan de Salud del

- Hospital Médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. Actual osteol. 2008;4: 57–62.
29. Care of patients with fragility fracture (Blue Book). [cited 2 Apr 2021]. Available: <https://www.bgs.org.uk/resources/care-of-patients-with-fragility-fracture-blue-book>
 30. Sieber CC. [The elderly patient--who is that?]. Internist . 2007;48: 1190, 1192–4.
 31. Crews DE, Zavotka S. Aging, disability, and frailty: implications for universal design. J Physiol Anthropol. 2006;25: 113–118.
 32. Find a Geriatrics Healthcare Professional. [cited 17 Mar 2021]. Available: <https://www.healthinaging.org/find-geriatrics-healthcare-professional>
 33. Welcome to the National Institute on Aging. [cited 17 Mar 2021]. Available: <http://www.nia.nih.gov/node>
 34. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, Committee on Population, Steering Committee for the Workshop on Strengthening the Scientific Foundation for Policymaking to Meet the Challenges of Aging in Latin America and the Caribbean. Strengthening the Scientific Foundation for Policymaking to Meet the Challenges of Aging in Latin America and the Caribbean: Summary of a Workshop. National Academies Press; 2015.
 35. The National Council on Aging. [cited 17 Mar 2021]. Available: <https://www.ncoa.org/healthy-aging/aging-mastery-program/>.
 36. European Trade Union Institute (ETUI) - Dependency ratios and demographic change. The labour market as a key element / European Economic, Employment and Social Policy / Policy Briefs / Publications / Home. [cited 18 Oct 2018]. Available: <https://www.etui.org/Publications2/Policy-Briefs/European-Economic-Employment-and-Social-Policy/Dependency-ratios-and-demographic-change.-The-labour-market-as-a-key-element>
 37. Jubilación Ordinaria | ANSES.gob.ar. [cited 18 Oct 2018]. Available: <https://www.anses.gob.ar/prestaciones/jubilacion/>
 38. World Population Prospects - Population Division - United Nations. [cited 17 Mar 2021]. Available: <https://population.un.org/wpp/>
 39. de la Salud OM. Informe Mundial del envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud; 2015.
 40. Dong X, Milholland B, Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan. Nature. 2016;538: 257–259.
 41. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009;374: 1196–1208.

42. Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, et al. Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12: 16–22.
43. World Health Organization. *World Report on Ageing and Health*. World Health Organization; 2015.
44. Orimo H. [Reviewing the definition of elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2006;43: 27–34.
45. Melton LJ 3rd. Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age. *Bone*. 1996;18: 121S–125S.
46. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7: 178–208.
47. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*. 2000;27: 585–590.
48. NHANES III (1988-1994). [cited 19 Mar 2021]. Available: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes3/default.aspx>
49. Leavy B, Michaëlsson K, Åberg AC, Melhus H, Byberg L. The Impact of Disease and Drugs on Hip Fracture Risk. *Calcif Tissue Int*. 2017;100: 1–12.
50. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: Complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res*. 2013;28: 1701–1717.
51. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JVB, Bech M, Hermann AP, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013;56: 16–22.
52. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92: 743–753.
53. Mitchell PJ, Magaziner J, Costa M, Seymour H, Marsh D, Falaschi P, et al. *Manual clínico de la FFN*. Fragility Fracture Network; 2020. Available: <https://www.fragilityfracturenetwork.org/>
54. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. *Osteoporos Int*. 2014;25: 2359–2381.
55. Cooper C, Javaid K, Elliott M, Stephens D, Tanna N. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. *Guidelines.Co.UK*; 2020 Aug. Available:

https://d3j7puhwqgd8ts.cloudfront.net/Uploads/t/v/t/finalversion_osteoporoticfracturewpg_54331.pdf

56. Lauritzen JB, McNair PA, Lund B. Risk factors for hip fractures. A review. *Dan Med Bull.* 1993;40: 479–485.
57. Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, Giusti A, Marsh D. Orthogeriatric co-management - managing frailty as well as fragility. *Injury.* 2018;49: 1398–1402.
58. Pham AN, Datta SK, Weber TJ, Walter LC, Colón-Emeric CS. Cost-effectiveness of oral bisphosphonates for osteoporosis at different ages and levels of life expectancy. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59: 1642–1649.
59. Kanis JA, World Health Organization. Centre for Metabolic Bone Diseases. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. 2008.
60. World Health Organization. Promoting rational use of medicines : core components. World Health Organization; 2002. Report No.: WHO/EDM/2002.3. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67438>
61. Hardon A, Hodgkin C, Fresle D. How to investigate the use of medicines by consumers. World Health Organization, University of Amsterdam, Royal tropical Institute The Netherlands; 2004.
62. de Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4: 147–154.
63. Gensler LS. Glucocorticoids. *The Neurohospitalist.* 2012;3: 92–97.
64. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011;365: 62–70.
65. Hayashi K, Yamamoto M, Murakawa Y, Yamauchi M, Kaji H, Yamaguchi T, et al. Bone fragility in male glucocorticoid-induced osteoporosis is not defined by bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2009;20: 1889–1894.
66. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17: 144–149.
67. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 3224–3229.
68. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 2013;79: 1–11.
69. Fraser L-A, Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment update and review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2009;1: 71–85.

70. Rodrigues Pereira RM, Freire de Carvalho F, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52: 569–593.
71. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004;328: 680.
72. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169: 1952–1960.
73. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47: 40–50.
74. Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, et al. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50: 1629–1637.
75. Rhalimi M, Helou R, Jaecker P. Medication use and increased risk of falls in hospitalized elderly patients: a retrospective, case-control study. *Drugs Aging*. 2009;26: 847–852.
76. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2010;21: 658–668.
77. Milos V, Bondesson Å, Magnusson M, Jakobsson U, Westerlund T, Midlöv P. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatr*. 2014;14: 40.
78. Thorell K, Ranstad K, Midlöv P, Borgquist L, Halling A. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. *BMC Geriatr*. 2014;14: 131.
79. Sjöberg C, Bladh L, Klintberg L, Mellström D, Ohlsson C, Wallerstedt SM. Treatment with fall-risk-increasing and fracture-preventing drugs before and after a hip fracture: an observational study. *Drugs Aging*. 2010;27: 653–661.
80. Beunza-Sola M, Hidalgo-Ovejero ÁM, Martí-Ayerdi J, Sánchez-Hernández JG, Menéndez-García M, García-Mata S. Study of fall risk-increasing drugs in elderly patients before and after a bone fracture. *Postgrad Med J*. 2018;94: 76–80.
81. Correa-Pérez A, Delgado-Silveira E, Martín-Aragón S, Rojo-Sanchís AM, Cruz-Jentoft AJ. Fall-risk increasing drugs and prevalence of polypharmacy in older patients discharged from an Orthogeriatric Unit after a hip fracture. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31: 969–975.

82. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62: 1172–1181.
83. Ie K, Chou E, Boyce RD, Albert SM. Fall Risk-Increasing Drugs, Polypharmacy, and Falls Among Low-Income Community-Dwelling Older Adults. *Innov Aging.* 2021;5: igab001.
84. Harun A, Agrawal Y. The Use of Fall Risk Increasing Drugs (FRIDs) in Patients With Dizziness Presenting to a Neurotology Clinic. *Otol Neurotol.* 2015;36: 862–864.
85. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, McAvay GJ, Peduzzi P, Gross CP, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med.* 2014;174: 588–595.
86. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff AH, Hunskaar S, Engesæter LB, Engeland A. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatr.* 2015;15: 153.
87. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119: 71.e1–8.
88. Ayus JC, Fuentes NA, Negri AL, Moritz ML, Giunta DH, Kalantar-Zadeh K, et al. Mild prolonged chronic hyponatremia and risk of hip fracture in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31: 1662–1669.
89. Ayus JC, Moritz ML. Bone disease as a new complication of hyponatremia: moving beyond brain injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2010. pp. 167–168.
90. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172: 1739–1744.
91. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R, et al. Psychotropic Medications and Risk for Falls Among Community-Dwelling Frail Older People: An Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60: 622–626.
92. Chan DKY, Gibian T. Medications and Falls in the Elderly. *Aust J Ageing.* 1994;13: 22–26.
93. Daal JO, van Lieshout JJ. Falls and medications in the elderly. *Neth J Med.* 2005;63: 91–96.
94. Maximos M, Chang F, Patel T. Risk of falls associated with antiepileptic drug use in ambulatory elderly populations: A systematic review. *Can Pharm J .* 2017;150: 101–111.

95. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin K-Y. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16. doi:10.3390/ijerph16091571
96. Cardona-Ospina JA, Medina-Morales DA, Rodríguez-Morales AJ, Machado-Alba JE. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. *Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología*. 2016;31: 403–408.
97. Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18: 1043–1053.
98. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2019;15: 214–219.
99. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018;93: 240–246.
100. Care of patients with fragility fracture (Blue Book). [cited 2 Apr 2021]. Available: <https://www.bgs.org.uk/resources/care-of-patients-with-fragility-fracture-blue-book>
101. Falling standards, broken promises: report of the national audit of falls and bone health. 19 Aug 2013 [cited 2 Apr 2021]. Available: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/falling-standards-broken-promises-report-national-audit-falls-and-bone-health>
102. Prasad N, Sunderamoorthy D, Martin J, Murray JM. Secondary prevention of fragility fractures: are we following the guidelines? Closing the audit loop. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88: 470–474.
103. Javaid MK, Sami A, Lems W, Mitchell P, Thomas T, Singer A, et al. A patient-level key performance indicator set to measure the effectiveness of fracture liaison services and guide quality improvement: a position paper of the IOF Capture the Fracture Working Group, National Osteoporosis Foundation and Fragility Fracture Network. *Osteoporos Int*. 2020;31: 1193–1204.
104. Hartholt KA, van Beeck EF, Polinder S, van der Velde N, van Lieshout EMM, Panneman MJM, et al. Societal consequences of falls in the older population: injuries, healthcare costs, and long-term reduced quality of life. *J Trauma*. 2011;71: 748–753.
105. Hartholt KA, Stevens JA, Polinder S, van der Cammen TJM, Patka P. Increase in fall-related hospitalizations in the United States, 2001-2008. *J Trauma*. 2011;71: 255–258.
106. Care of patients with fragility fracture (Blue Book). [cited 2 Apr 2021]. Available: <https://www.bgs.org.uk/resources/care-of-patients-with-fragility-fracture-blue-book>

107. Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1246–1251.
108. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1240–1245.
109. Abolhassani F, Moayeri A, Naghavi M, Soltani A, Larijani B, Shalmani HT. Incidence and characteristics of falls leading to hip fracture in Iranian population. *Bone.* 2006;39: 408–413.
110. Lauritzen JB. Hip fractures: incidence, risk factors, energy absorption, and prevention. *Bone.* 1996;18: 65S–75S.
111. Oliveira A, Vaz C. The role of sarcopenia in the risk of osteoporotic hip fracture. *Clin Rheumatol.* 2015;34: 1673–1680.
112. Yu R, Leung J, Woo J. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15: 551–558.
113. Mastaglia S. Osteosarcopenia: un factor de riesgo para fracturas osteoporóticas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* 2016;50: 357–365.
114. Cedeno-Veloz B, López-Dóriga Bonnardeauxa P, Duque G. [Osteosarcopenia: A narrative review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54: 103–108.
115. Paintin J, Cooper C, Dennison E. Osteosarcopenia. *Br J Hosp Med.* 2018;79: 253–258.
116. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11: 609–618.
117. Lee J, Negm A, Peters R, Wong EKC, Holbrook A. Deprescribing fall-risk increasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11: e035978.
118. Danhof M. Systems pharmacology - Towards the modeling of network interactions. *Eur J Pharm Sci.* 2016;94: 4–14.
119. Subramanian N, Torabi-Parizi P, Gottschalk RA, Germain RN, Dutta B. Network representations of immune system complexity. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2015;7: 13–38.
120. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71: 131–142.

121. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22: 430–437.
122. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30: 367–374.
123. Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010;32: 822–828.
124. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA.* 2002;287: 337–344.
125. Boyle N, Naganathan V, Cumming RG. Medication and falls: risk and optimization. *Clin Geriatr Med.* 2010;26: 583–605.
126. Ziery G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HAP, van der Cammen TJM, Stricker BHC. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61: 218–223.
127. Kuschel BM, Laflamme L, Moller J. The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people--a Swedish case-control study. *Eur J Public Health.* 2014;25: 527–532.
128. Axmon A, Sandberg M, Ahlström G, Midlöv P. Prescription of potentially inappropriate medications among older people with intellectual disability: a register study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18: 68.
129. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151: 1825–1832.
130. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63: 2227–2246.
131. Panel BT 2019 AGSBCUE, By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2019. pp. 674–694. doi:10.1111/jgs.15767
132. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update. *Arch Intern Med.* 1997;157: 1531.
133. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate

- medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60: 616–631.
134. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The Association of Inappropriate Drug Use with Hospitalisation and Mortality. *Drugs Aging.* 2005;22: 69–82.
 135. Karina Sichieri, Adriano R. Baldacin Rodrigues, Juliana A. Takahashi, Silvia Regina Secoli, Moacyr Roberto Cuce Nobre, Martinez Altava Mónica, Fernández Garrido Julio. Mortality Associated with the Use of Inappropriate Drugs According Beers Criteria: a Systematic Review. *Advances in Pharmacology and Pharmacy.* 1: 74–84.
 136. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32: 113–121.
 137. Liew TM, Lee CS, Goh SKL, Chang ZY. The prevalence and impact of potentially inappropriate prescribing among older persons in primary care settings: multilevel meta-analysis. *Age Ageing.* 2020;49: 570–579.
 138. Buck MD, Atreja A, Bruncker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7: 84–92.
 139. Blalock SJ, Byrd JE, Hansen RA, Yamanis TJ, McMullin K, DeVellis BM, et al. Factors associated with potentially inappropriate drug utilization in a sample of rural community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3: 168–179.
 140. Chiapella LC, Montemarani Menna J, Marzi M, Mamprin ME. Prevalence of potentially inappropriate medications in older adults in Argentina using Beers criteria and the IFAsPIAM List. *Int J Clin Pharm.* 2019;41: 913–919.
 141. Bates DW. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract.* 1999;19: 13–17.
 142. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness☆. *J Clin Epidemiol.* 1992;45: 1045–1051.
 143. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol.* 1994;47: 891–896.
 144. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing.* 2008;37: 138–141.
 145. Luo R, Scullin C, Mullan AMP, Scott MG, McElnay JC. Comparison of tools for the assessment of inappropriate prescribing in hospitalized older people. *J Eval Clin Pract.* 2012;18: 1196–1202.

146. Hyttinen V, Taipale H, Tolppanen A-M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Incident Use of a Potentially Inappropriate Medication and Hip Fracture in Community-Dwelling Older Persons With Alzheimer's Disease. *Ann Pharmacother*. 2017;51: 725–734.
147. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
148. Rothman K, Lash TL. *Modern Epidemiology*. LWW; 2020.
149. Wilson T, Holt T, Greenhalgh T. Complexity science: Complexity and clinical care. *BMJ*. 2001;323: 685–688.
150. Plsek PE, Greenhalgh T. Complexity science: The challenge of complexity in health care. *BMJ*. 2001;323: 625–628.
151. Rickles D, Hawe P, Shiell A. A simple guide to chaos and complexity. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61: 933–937.
152. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Ross Maclean J, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2003;163: 2716.
153. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults—Correction. *Arch Intern Med*. 2004;164: 298.
154. Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Ediciones Díaz de Santos; 1987.
155. Szklo M, Nieto J. *Epidemiology*. Jones & Bartlett Publishers; 2012.
156. Daniel L, Paula O, Alejandro LO, Eduardo R, Federico P, Adrián G, et al. Implementación de una Historia Clínica Electrónica Ambulatoria: El Proyecto Itálica. 6to Simposio de Informática en Salud - 32 JAIIO 2003. 2003. Available: <http://dx.doi.org/>
157. Plazzotta F, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Sistemas de Información en Salud: Integrando datos clínicos en diferentes escenarios y usuarios. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32: 343–351.
158. SNOMED International. [cited 28 May 2017]. Available: <http://www.snomed.org/snomed-ct>
159. Franco M, Giussi Bordoni MV, Otero C, Landoni MC, Benitez S, Borbolla D, et al. Problem Oriented Medical Record: Characterizing the Use of the Problem List at Hospital Italiano de Buenos Aires. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216: 877.
160. Luna D, Franco M, Plaza C, Otero C, Wassermann S, Gambarte ML, et al. Accuracy of an electronic problem list from primary care providers and specialists. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192: 417–421.

161. Plazzotta F, Otero C, Luna D, de Quiros FGB. Natural language processing and inference rules as strategies for updating problem list in an electronic health record. *Stud Health Technol Inform.* 2013;192: 1163.
162. Nguyen AN, Truran D, Kemp M, Koopman B, Conlan D, O'Dwyer J, et al. Computer-Assisted Diagnostic Coding: Effectiveness of an NLP-based approach using SNOMED CT to ICD-10 mappings. *AMIA Annu Symp Proc.* 2018;2018: 807–816.
163. HIMSS. In: HIMSS [Internet]. 14 Sep 2018 [cited 19 Apr 2018]. Available: <http://www.himss.org/>
164. Joint Commission International. 13 Sep 2018 [cited 19 Apr 2018]. Available: <https://www.jointcommissioninternational.org/>
165. Benchimol J, Fiorentini F, Elizondo CM, Boietti BR, Carabelli G, Barla J, et al. Institutional Registry of Elderly Patients With Hip Fracture in a Community-Based Tertiary Care Hospital in Argentina (RI AFC). *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2016;7: 121–125.
166. World Health Organization. Methods to analyse medicine utilization and expenditure to support pharmaceutical policy implementation. 2018.
167. Drug Utilization Review. [cited 18 Mar 2021]. Available: <https://www.amcp.org/about/managed-care-pharmacy-101/concepts-managed-care-pharmacy/drug-utilization-review>
168. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: IFAsPIAM List by Argentinian Consensus Panel. *Value in Health Regional Issues.* 2018;17: 38–55.
169. Chiapella L, Mamprin ME, Montemarani Menna J, Marzi M. Medicamentos Potencialmente Inapropiados en adultos mayores de la ciudad de Rosario, Argentina: estudio transversal utilizando los criterios de Beers 2015 y la Lista IFAsPIAM. *Jornadas de jóvenes investigadores AUGM.* 2018 [cited 18 Mar 2021]. Available: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/13091/32-salud-humana-chiapella-luciana-tc-unr.pdf
170. Section 3 - Applying CDS to Medication Management. [cited 18 Mar 2021]. Available: <https://digital.ahrq.gov/ahrq-funded-projects/current-health-it-priorities/clinical-decision-support-cds/chapter-1-approaching-clinical-decision/section-3-applying-cds-medication-management>
171. de la Salud. Comisión Económica para América Latina y el Caribe M de S de COP. Estudio sobre el cálculo de indicadores para el monitoreo del impacto socioeconómico de las enfermedades no transmisibles en Chile. 2015. Available: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/calculo-indicadores-impacto-socioeconomico-ent-chile.pdf>
172. Bisang R, Luzuriaga JP, San Martín M. El mercado de los medicamentos en

- la Argentina. CECE Centro de Estudios para el Cambio Estructural; 2017.
173. WHOCC. WHOCC - ATC/DDD Index. 20 Dec 2017 [cited 14 Sep 2018]. Available: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 174. Elizondo CM, Mozeluk N, Blugerman GA, Giunta DH, Calabró P. Frecuencia de consumo de medicación potencialmente inapropiada de una organización proveedora de salud de pacientes capitados de la Ciudad de Buenos Aires. In: Sociedad Argentina de Medicina, editor. Sociedad Argentina de Medicina; 2019.
 175. Scottish Government. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing. 2018.
 176. Hussain S, Najmi AK, Anil D. Proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: A meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2017;3: S45.
 177. Aubert CE, Floriani C, Bauer DC, da Costa BR, Segna D, Blum MR, et al. Thyroid Function Tests in the Reference Range and Fracture: Individual Participant Analysis of Prospective Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102: 2719–2728.
 178. Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, Engel SS, Lapane K. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging*. 2015;32: 321–327.
 179. Silva AG da, Lazaretti-Castro M. Diabetes melito, tiazolidinedionas e fraturas: uma história inacabada. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54: 345–351.
 180. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, Franchini M, Minno GD. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin Thromb Hemost*. 2015;41: 382–388.
 181. Kaipia A, Riihonen J, Norja H, Huhtala H, Laitinen M. Androgen ablation for low-risk prostate cancer is common among male hip fracture patients. *Scand J Urol*. 2014;48: 189–194.
 182. Koopal C, Janssen-Heijnen ML, van de Wouw AJ, van den Bergh JP. Fracture incidence in pre- and postmenopausal women after completion of adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Breast*. 2015;24: 153–158.
 183. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26: 825–831.
 184. Gomez Ordonez S, Gutierrez Alvarez AM, Valenzuela Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Rev Cienc Salud*. 2007;5: 58–69.
 185. Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th Edition. McGraw Hill Professional; 2017.

186. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40: 373–383.
187. Herramienta de Cálculo. [cited 28 Jan 2021]. Available: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
188. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19: 385–397.
189. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int.* 2005;16: 313–318.
190. Krieger N. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *Am J Public Health.* 1992;82: 703–710.
191. Hatef E, Rouhizadeh M, Tia I, Lasser E, Hill-Briggs F, Marsteller J, et al. Assessing the Availability of Data on Social and Behavioral Determinants in Structured and Unstructured Electronic Health Records: A Retrospective Analysis of a Multilevel Health Care System. *JMIR Med Inform.* 2019;7: e13802.
192. LeCounte ES, Swain GR. Life Expectancy at Birth in Milwaukee County: A Zip Code-Level Analysis. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews.* 2017. pp. 213–220. doi:10.17294/2330-0698.1576
193. Duncan DT, Kawachi I. *Neighborhoods and Health.* Oxford Scholarship Online. 2018. doi:10.1093/oso/9780190843496.003.0001
194. Graham GN. Why Your ZIP Code Matters More Than Your Genetic Code: Promoting Healthy Outcomes from Mother to Child. *Breastfeed Med.* 2016;11: 396–397.
195. Carr D, Adler S, Winig BD, Montez JK. Equity First: Conceptualizing a Normative Framework to Assess the Role of Preemption in Public Health. *Milbank Q.* 2020. doi:10.1111/1468-0009.12444
196. Sills MR, Hall M, Cutler GJ, Colvin JD, Gottlieb LM, Macy ML, et al. Adding Social Determinant Data Changes Children’s Hospitals’ Readmissions Performance. *The Journal of Pediatrics.* 2017. pp. 150–157.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.056
197. Sills MR, Hall M, Colvin JD, Macy ML, Cutler GJ, Bettenhausen JL, et al. Association of Social Determinants With Children’s Hospitals’ Preventable Readmissions Performance. *JAMA Pediatrics.* 2016. p. 350. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4440
198. Wadhvani SI, Beck AF, Bucuvalas J, Gottlieb L, Kotagal U, Lai JC.

- Neighborhood socioeconomic deprivation is associated with worse patient and graft survival following pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020. doi:10.1111/ajt.15786
199. Chrisinger BW, Gustafson JA, King AC, Winter SJ. Understanding Where We Are Well: Neighborhood-Level Social and Environmental Correlates of Well-Being in the Stanford Well for Life Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16. doi:10.3390/ijerph16101786
 200. Brown CE, Engelberg RA, Sharma R, Downey L, Fausto JA, Sibley J, et al. Race/Ethnicity, Socioeconomic Status, and Healthcare Intensity at the End of Life. *Journal of Palliative Medicine*. 2018. pp. 1308–1316. doi:10.1089/jpm.2018.0011
 201. Meddings J, Reichert H, Smith SN, Iwashyna TJ, Langa KM, Hofer TP, et al. The Impact of Disability and Social Determinants of Health on Condition-Specific Readmissions beyond Medicare Risk Adjustments: A Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2017. pp. 71–80. doi:10.1007/s11606-016-3869-x
 202. Consulta de Códigos Postales de la República Argentina. [cited 27 Jan 2020]. Available: <https://codigopostal.com.ar/>
 203. Unidades Geoestadísticas. [cited 9 Dec 2019]. Available: <https://geoservicios.indec.gov.ar/codgeo/index.php?pagina=definiciones>
 204. Cantar L. Qué son los radios censales y para qué sirven. In: Medium [Internet]. Datos Argentina; 20 Dec 2018 [cited 9 Dec 2019]. Available: <https://medium.com/datos-argentina/qu%C3%A9-son-los-radios-censales-y-para-qu%C3%A9-sirven-7c6099735d82>
 205. INDEC, Instituto Nacional de Estadística y Censos de la REPUBLICA ARGENTINA. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. [cited 9 Aug 2019]. Available: <https://www.indec.gob.ar/>
 206. Argentina D. API del Servicio de Normalización de Datos Geográficos de Argentina. [cited 24 Jan 2020]. Available: <https://datosgobar.github.io/georef-ar-api/>
 207. de los proyectos Wikimedia C. Ray casting - Wikipedia, la enciclopedia libre. In: Wikimedia Foundation, Inc. [Internet]. 11 Nov 2015 [cited 24 Jan 2020]. Available: https://es.wikipedia.org/wiki/Ray_casting
 208. Kudyakov R, Bowen J, Ewen E, West SL, Daoud Y, Fleming N, et al. Electronic health record use to classify patients with newly diagnosed versus preexisting type 2 diabetes: infrastructure for comparative effectiveness research and population health management. *Popul Health Manag*. 2012;15: 3–11.
 209. Masica AL, Ewen E, Daoud YA, Cheng D, Franceschini N, Kudyakov RE, et

- al. Comparative effectiveness research using electronic health records: impacts of oral antidiabetic drugs on the development of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22: 413–422.
210. McDonald HI, Thomas SL, Millett ERC, Quint J, Nitsch D. Do influenza and pneumococcal vaccines prevent community-acquired respiratory infections among older people with diabetes and does this vary by chronic kidney disease? A cohort study using electronic health records. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5: e000332.
 211. Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, et al. Long-acting Opioid Use and the Risk of Serious Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68: 1862–1869.
 212. *Secondary Analysis of Electronic Health Records.* Cham (CH): Springer; 2019.
 213. Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, Smeeth L, Hall AJ. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69: 4–14.
 214. Enders CK. *Applied Missing Data Analysis.* Guilford Press; 2010.
 215. Hayati Rezvan P, Lee KJ, Simpson JA. The rise of multiple imputation: a review of the reporting and implementation of the method in medical research. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15: 30.
 216. *Stata Multiple-imputation Reference Manual: Release 12.* Statacorp Lp; 2011.
 217. Schafer JL. *Analysis of Incomplete Multivariate Data.* CRC Press; 1997.
 218. Mack C, Su Z, Westreich D. *Managing Missing Data in Patient Registries: Addendum to Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide, Third Edition.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.
 219. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software.* 2011. doi:10.18637/jss.v045.i03
 220. *STATA MULTIPLE-IMPUTATION REFERENCE MANUAL RELEASE 16.* Stata Press Publication StataCorp LLC College Station, Texas; 2019.
 221. de Mutsert R, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. The effect of joint exposures: examining the presence of interaction. *Kidney Int.* 2009;75: 677–681.
 222. Szklo M, Javier Nieto F. *Epidemiology: Beyond the Basics.* Jones & Bartlett Learning; 2004.
 223. Kalilani L, Atashili J. Measuring additive interaction using odds ratios.

- Epidemiol Perspect Innov. 2006;3: 5.
224. Zou GY. On the estimation of additive interaction by use of the four-by-two table and beyond. *Am J Epidemiol*. 2008;168: 212–224.
 225. Knol MJ, Egger M, Scott P, Geerlings MI, Vandembroucke JP. When one depends on the other: reporting of interaction in case-control and cohort studies. *Epidemiology*. 2009;20: 161–166.
 226. Wall MM. Are you looking for the right interactions? ENAR Biometrics meeting; 2013 Mar; Orlando, Florida, EEUU. Available: <http://www.columbia.edu/~mmw2177/Testing%20for%20additive%20interactions.pdf>
 227. Cordell HJ. Detecting gene-gene interactions that underlie human diseases. *Nat Rev Genet*. 2009;10: 392–404.
 228. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the investigation of drug interactions. European Medicine Agency;
 229. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;12: 485–494.
 230. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11: 83–94.
 231. Causal Inference Book. 19 Oct 2012 [cited 17 Apr 2021]. Available: <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>
 232. Pardo A, Garrido J, Ruiz MÁ, San Martín R. La interacción entre factores en el análisis de varianza: errores de interpretación. *Psicothema*. 2007;19: 343–349.
 233. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol*. 2012;41: 514–520.
 234. SAGE Journals: Your gateway to world-class research journals. [cited 25 Feb 2021]. Available: <https://journals.sagepub.com/action/cookieAbsent>
 235. SAGE Journals: Your gateway to world-class research journals. [cited 25 Feb 2021]. Available: <https://journals.sagepub.com/action/cookieAbsent>
 236. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*. Springer Science & Business Media; 2012.
 237. León OG, Montero I. Cómo explicar el concepto de interacción sin estadística: análisis gráfico de todos los casos posibles en un diseño 2 x 2. *Psicothema*. 2001;13: 159–165.

238. León O, Monetro I. Cómo explicar el concepto de interacción sin estadística: análisis gráfico de todos los casos posibles en un diseño 2 x 2. *Psicothema*. 2001;13: 159–165.
239. Orellana JJ, Kaufman JS, Pino P. [Interaction, synergy and antagonism in prospective epidemiological studies]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30: 687–690.
240. VanderWeele TJ, Knol TJ. A tutorial on interaction. *Epidemiol Method*. 2014;3: 33–72.
241. Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, Zdravkovic S, Ahlbom A. Calculating measures of biological interaction. *Eur J Epidemiol*. 2005;20. doi:10.1007/s10654-005-7835-x
242. Siemiatycki J, Thomas DC. Biological Models and Statistical Interactions: an Example from Multistage Carcinogenesis. *Int J Epidemiol*. 1981;10: 383–387.
243. Knol MJ, VanderWeele TJ, Groenwold RHH, Klungel OH, Rovers MM, Grobbee DE. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposures. *Eur J Epidemiol*. 2011;26: 433–438.
244. Richardson DB, Kaufman JS. Estimation of the relative excess risk due to interaction and associated confidence bounds. *Am J Epidemiol*. 2009;169: 756–760.
245. SAGE Journals: Your gateway to world-class research journals. [cited 25 Feb 2021]. Available: <https://journals.sagepub.com/action/cookieAbsent>
246. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol*. 2008;168: 1073–1081.
247. Greenland S. Model-based estimation of relative risks and other epidemiologic measures in studies of common outcomes and in case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2004;160: 301–305.
248. STATA group. STATA (Release 12) Appendix 1. 2. Available: <https://www.stata-journal.com/>
249. [No title]. [cited 10 Mar 2021]. Available: https://cdn-links.lww.com/permalink/ede/a/ede_26_1_2014_09_17_gebrekristos_ede14-418_sdc1.pdf
250. de Jager DJ, de Mutsert R, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Reporting of Interaction. *NEC*. 2011;119: c158–c161.
251. [No title]. [cited 10 Mar 2021]. Available: https://cdn-links.lww.com/permalink/ede/a/ede_26_1_2014_09_17_gebrekristos_ede14-418_sdc1.pdf

252. Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology*. 1992;3: 452–456.
253. Assmann SF, Hosmer DW, Lemeshow S, Mundt KA. Confidence intervals for measures of interaction. *Epidemiology*. 1996;7: 286–290.
254. Beldeman G, Marco MA, Mozeluck NB, Sergio CT, Pablo, Perman G, et al. Adaptación de los criterios de Beers al ámbito local. *Sociedad Argentina de Medicina*; 2019.
255. Morse LR, Coker J, Battaglini RA. STATINS AND BONE HEALTH: A MINI REVIEW. *Actual osteol*. 2018;14: 31–35.
256. Vangala C, Niu J, Montez-Rath ME, Yan J, Navaneethan SD, Winkelmayr WC. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Hip Fracture Risk Among Patients on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2020;75: 351–360.
257. Moro Álvarez MJ. DRUGS AFFECTING BONE METABOLISM. In: Elsevier, editor. VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM). REEMO; 2001.
258. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133: 516–526.
259. Bokrantz T, Schiöler L, Boström KB, Kahan T, Mellström D, Ljungman C, et al. Antihypertensive drug classes and the risk of hip fracture: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *J Hypertens*. 2020;38: 167–175.
260. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2000;109: 362–370.
261. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA*. 1991;265: 370–373.
262. de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19: 371.e1–371.e9.
263. Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci Rep*. 2012;32: 511–519.
264. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis*. 2006;12: 85–101.

265. Andrade C. Antidepressant Drugs and the Risk of Hip Fracture in the Elderly: Is There More to It Than Confounding by Indication? *J Clin Psychiatry*. 2019;80. doi:10.4088/JCP.19f12999
266. Wysowski DK, Baum C, Ferguson WJ, Lundin F, Ng M-J, Hammerstrom T. Sedative-hypnotic drugs and the risk of hip fracture. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996. pp. 111–113. doi:10.1016/0895-4356(95)00057-7
267. Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70: 873–880.
268. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med*. 2004;164: 1567–1572.
269. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19: 1248–1255.
270. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19: 371.e11–371.e17.
271. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12: e0174730.
272. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1685–1690.
273. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Antihistamine therapy and bone mineral density: analysis in a population-based US sample. *Am J Med*. 2008;121: 1085–1091.
274. Elizondo CM, Mozeluk N, Blugerman GA, Giunta DH, Calabró P. FRECUENCIA DE CONSUMO DE MEDICACIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA EN UNA ORGANIZACIÓN PROVEEDORA DE CUIDADOS DE SALUD DE PACIENTES CAPITADOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. In: Sociedad Argentina de Medicina (SAM), editor.
275. Regueiro M, Mendy N, Cañas M, Farina HO, Nagel P. Uso de medicamentos en adultos mayores no institucionalizados. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2014. doi:10.17843/rpmesp.2011.284.429
276. Lastra G, Caicedo H. Efectos de la hormona tiroidea en dosis fisiológicas sobre la masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Acta médica colombiana*. 2000;25: 188–194.

277. Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, de Vries M, Wermelink AMAT, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19: 372.e1–372.e8.
278. Le B, Bůžková P, Robbins JA, Fink HA, Raiford M, Isales CM, et al. The Association of Aromatic Amino Acids with Incident Hip Fracture, aBMD, and Body Composition from the Cardiovascular Health Study. *Calcif Tissue Int*. 2019;105: 161–172.
279. Cooper AJ. Tryptophan antidepressant “physiological sedative”: fact or fancy? *Psychopharmacology* . 1979;61: 97–102.
280. Dell’Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, Serotonin and Tryptophan. *Curr Pharm Des*. 2016;22: 949–954.
281. Shaw KA, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. doi:10.1002/14651858.cd003198
282. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10: 1299–1307.
283. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32: 725–737.
284. Roson M, Benchimol J, Rodota L, Cabrera P, Carabelli GS, Barla JD, et al. [Effect of nutritional status on mortality and functional recovery in older adults with hip fracture]. *Acta Ortop Mex*. 2020;34: 96–102.
285. Hoggard K, Hart S, Birchall J, Kirk S, Goff I, Grove M, et al. Fracture prevention: a population-based intervention delivered in primary care. *QJM*. 2020;113: 313–319.
286. Comas M, Posso M, Louro J, Espallargues M, Tebe C, Domingo L, et al. PMS46 - COST-EFFECTIVENESS OF PRIMARY PREVENTION FOR OSTEOPOROTIC HIP FRACTURES IN ELDERLY WOMEN. *Value in Health*. 2018. p. S295. doi:10.1016/j.jval.2018.09.1760
287. Redmond P, Grimes TC, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8: CD010791.
288. Serna JCM. Conciliación del tratamiento farmacológico al ingreso y al alta: un reto multidisciplinario. *Atención Primaria*. 2008. pp. 601–602. doi:10.1016/s0212-6567(08)75692-0
289. Hughes RG. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. 2008.

290. Schapira M, Calabró P, Montero-Odasso M, Osman A, Guajardo ME, Martínez B, et al. A multifactorial intervention to lower potentially inappropriate medication use in older adults in Argentina. *Aging Clin Exp Res*. 2020. doi:10.1007/s40520-020-01582-4
291. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*. 2011;11: 79.
292. Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, et al. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006;44: 722–730.
293. Falaschi P, Marsh D. Orthogeriatrics. *Practical Issues in Geriatrics SM*, editor. Springer; 2021.
294. Skrondal A. Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol*. 2003;158: 251–258.
295. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338: b2393.
296. Pedersen A, Mikkelsen E, Cronin-Fenton D, Kristensen N, Pham TM, Pedersen L, et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clinical Epidemiology*. 2017. pp. 157–166. doi:10.2147/clep.s129785
297. Nguyen TV. Individualized Assessment of Fracture Risk: Contribution of “Osteogenomic Profile.” *J Clin Densitom*. 2017;20: 353–359.
298. Nguyen TV, Eisman JA. Genetic profiling and individualized assessment of fracture risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9: 153–161.
299. Herramienta de Cálculo. [cited 30 Jan 2021]. Available: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
300. [No title]. [cited 11 Feb 2021]. Available: <https://redatam.indec.gob.ar/redarg/CENSOS/CPV2010rad/Docs/indicadores.pdf>

Anexo 1. Operacionalización de variables

a. Datos generales/administrativos

a1. **ID (id)**: Numérica. Identificador único de personas según aparece en padrón hospitalario. Padrón.

a2. **caso** (caso) variable categórica dicotómica. Caso cuando el pacientes fuera caso con fractura de cadera codificada=1, control cuando el paciente fuera control sin fractura de cadera=0.

a3. **Número de cluster** (n_orden) cuantitativa discreta. Es el número que identifica cada cluster de pareamiento entre el caso y sus controles.

b. Datos demográficos

b1. **Fecha de nacimiento** (fecha_nac): Fecha corta. Según el DNI. Padrón.

b2. **Edad** (edad): Cuantitativa continua, dos decimales. Calculada con la fecha de evaluación y la fecha de nacimiento, en años. Calculada.

b3. **Sexo** (sexo): Categórica nominal dicotómica. Según el sexo biológico original del paciente. Femenino=0, Masculino=1. Padrón.

b4. **fecha índice** (fecha): fecha corta. Será la fecha del evento fractura de cadera para los casos y la fecha correspondiente al tiempo de pareamiento en los controles.

c. Comorbilidades

c28. **Score de Charlson de comorbilidades (1)**: Cuantitativa discreta. Definido según las definiciones de publicación original (ver definiciones Score de charlson de comorbilidades al final) codificado entre los problemas de la HCE.

Se solicitan los problemas en la HCE como diagnóstico cargado en cualquier diagnóstico principal o secundario de ambulatorio y de la internación en epicrisis, con fecha de diagnóstico. Serán consideradas las comorbilidades positivas cuando figuren en la HCE, las

faltantes serán consideradas como ausencia de comorbilidad. Cada comorbilidad se consignará como presente=1 o ausente=0.

Los problemas considerados en el score de Charlson son

1. Diabetes
para diabetes con órgano blanco presencia de retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética
2. Accidente cerebrovascular
3. Insuficiencia Cardíaca
4. Demencia
5. Enfermedad coronaria o Infarto de miocardio
6. Insuficiencia renal crónica
7. SIDA
8. Linfoma
9. Leucemia
10. Enfermedad vascular periférica
11. Úlcera gástrica
12. Hemiplejía
13. Insuficiencia hepática
insuficiencia hepática moderada severa como presencia de hipertensión portal o sangrado digestivo o varices hemorrágicas
14. Tumor sólido sin y con metástasis agregar metástasis o tumor metastásico o secundarismo.
15. Enfermedad Pulmonar crónica
16. Enfermedad del tejido conectivo: por problema de alguna de las siguientes: lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, artritis reumatoidea)

d. Medicación

d1. Tabla cruda con todos los consumos de cada paciente

d1.nombre droga (d.droga) nombre genérico de la droga consumida por el paciente como figure en la tabla de consumos/ compra de farmacia. Variable categórica nominal.

d2.dosis droga (d.dosis) dosis de la droga según conste en el registro de compra de farmacia. Variable cuantitativa continua.

d3.Unidad dosis (d.unidad) unidad de medida de la dosis recibida por ejemplo mg, mcg, UI. Variable categórica nominal

d4.vía de administración (d.via) vía de administración del fármaco comprado, endovenosa oral subcutánea, como descrita en la tabla de farmacia. Variable categórica nominal.

d5. unidades por caja (d.comp) número de comprimidos en la caja comprada en farmacia o número de ampollas en inyectables. Variable cuantitativa discreta.

d6. Cajas droga (d.caja) número de cajas compradas en una misma transacción de compra. Variable cuantitativa discreta.

d7. fecha compra (d.Fcomp) fecha de la transacción de compra como figure en la tabla de farmacia. Variable fecha.

d8. grupo terapéutico (grupo) variable categórica nominal. Se clasificará cada droga como perteneciente a cada uno de los siguientes grupos: 1.estatinas (estatinas); 2.Aines y aas (aines); 3.inhibidores de bomba de protones (ibp); 4.levotiroxina (levotiroxina); 5.Antihipertensivos (antihipertensivos); 6.benzodiacepinas (benzodiacepinas); 7.Hipnóticos sedativos (hipnoticos); 8.Paracetamol y pirazolonas (paracetamol); 9.Bioflavonoides diosmina (bioflvonoide); 10.Antagonistas alfa adrenérgico (antagonistaalfa); 11.antidiabéticos (antidiabeticos); 12.antipsicóticos (antipsicoticos); 13.antidepresivos (antidepresivos); 14.opioides (opioides); 15 anticoagulantes y antiagregantes (anticoagulantes); 16.antiepilépticos (antiepilepticos); 17.antidemencia (antidemencias); 18.antiparkinsonianos (antiparkinsonianos); 19.corticoides (corticoides); 20.Inhibidores de aromatasas (inhiaromatasas); 21.antiandrógenos (antiandrogenos); 22.antirretrovirales (antirretrovirales); 23.Anticuerpos monoclonales (monoclonales); 24.Inhibidores de la calcineurina (inhcalcineurinas); 25.antibióticos (antibioticos); 26.antihistaminicos (antihistaminicos); 27.Relajantes musculares (relajantemusculus); 28.gastrointestinal (gastrointestinales); 29.Varios (varios); 30.Vitamina D y Metabolismo fosfocálcico (VitDMetab); 31.Antiarrítmicos (antiarritmicos); 32.Vasodilatadores periféricos (vasodilatadorperiferico). Cada grupo será una variable categórica dicotómica sí=1; no=0, entre paréntesis el nombre de la variable específica d1 a d32. cada nombre de droga será consignado como sí=1; no=0 cuando la consuma según la cantidad especificada en la tabla

siguiente de comprimidos y cajas según tiempo 400 días y 30 días previos a la fecha índice, de la lista de consumos de cada paciente.

d9.cuenta de compras (d.cuentacomp) sumatoria de cajas compradas por paciente, será considerado como el número de cajas en un año cuando las compras sean consecutivas (incluye cuatro compras de tres cajas o 12 cajas y las variantes de compras diferentes). Variable cuantitativa discreta. Esta variable se realiza para **cada droga**, ejemplo cuenta haloperidol como la sumatoria de cajas y comprimidos que compro de haloperidol.

d10.toma crónico (d.cronico) será tomador crónico aquel que tenga en cuenta de compras el número específico en la tabla de grupos según los comprimidos y cajas compradas en los 400 días previos a fecha índice será considerado tomador crónico. Variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No. Esta variable se realiza para **cada grupo**, ejemplo toma antipsicóticos crónico sí; no.

d11.toma aguda (d.agudo) será tomador agudo aquel que tenga en cuenta de compras el número específico en la tabla de grupos según los comprimidos y cajas compradas en los 30 días previos a fecha índice será considerado tomador agudo. Variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No. Esta variable se realiza para **cada grupo**, ejemplo toma antipsicóticos agudo si; no.

Expuesto crónico quien consumiera más de 30 o 90 de comprimidos en los últimos 400 días y más de 10 comprimidos en los últimos 30 días. Hay drogas que no serán consideradas en su consumo agudo. Para identificar la variable de exposición como positiva se consideró que hayan tenido consumo crónico o agudo previo a la fx en los casos o a la fecha de control en los controles Los que no tuvieron medicación en estos períodos será no expuesto.

	Grupo	Frecuencia	Beers	Tóxico	Hueso	Caídas	Tiempo
1	Estatinas	x					400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
2	Aines y aas	x	x		x		400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 40 comp

3	Inhibidores de bomba de protones [176]		x	x			400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 40 comp
4	Levotiroxina [177]	x					400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
5	Antihipertensivos	x				x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
6	Benzodiacepinas	x	x			x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
7	Hipnóticos sedativos	x		x		x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
8	Paracetamol y pirazolonas	x					400 días ≥ 90 comp NO AGUDO
9	Bioflavonoides diosmina	x					400 días ≥ 90 comp NO AGUDO
10	Antagonista alfa adrenérgico		x				400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
11	Antidiabéticos [178,179]					x	400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
12	Antipsicóticos		x			x	400 días ≥ 30 comp

							30 días ≥ 10 comp
13	Antidepresivos		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
14	Opioides		x			x	400 días ≥ 20 comp 30 días ≥ 4 comp
15	Anticoagulantes y antiagregantes [180]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
16	Antiepilépticos		x				400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
17	Antidemencia		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
18	Antiparkinsonianos		x			x	400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
19	Corticoides				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
20	Inhibidores de aromatasa [181,182]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
21	Antiandrógenos				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO

22	Antirretrovirales [183]				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
23	Anticuerpos monoclonales				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
24	Inhibidores de la calcineurina				x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
25	Antibióticos			x			400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
26	Antihistamínicos		x			x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
27	Relajantes musculares					x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 4 comp
28	Gastrointestinal	x		x			400 días ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
29	Varios			x			400 ≥ 30 comp 30 días ≥ 10 comp
30	Vitamina D y Metabolismo fosfocálcico	x			x		400 días ≥ 30 comp NO AGUDO
31	Antiarrítmicos			x			400 ≥ 30 comp

							30 días ≥ 10 comp
32	Vasodilatadores periféricos					x	400 ≥ 30 comp 30 días ≥10 comp

d2. Grupos y fármacos específicos de cada grupo

1. Estatinas (estatina): (C10AA -inhibidores de la HMG CoA reductasa). Consumo de alguno de los siguientes: simvastatina (C10AA01), rosuvastatina (C10AA07), atorvastatina (C10AA05), pravastatina (C10AA03), lovastatina (C10AA02), fluvastatina (C10AA04), pitavastatina (C10AA08), cerivastatina (C10AA06); variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No

2. Aines y aspirina (aines) (M01A antiinflamatorios y productos antirreumáticos, no esteroideos- inhibidores de la cox. Consumo de alguno de los siguientes: *d3_1 M01AE derivados del ácido propiónico, d3_2M01AB derivados ácido acético y relacionados, d3_3 M01AC Oxicams, M01AX otros.* Variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No.

d3_1 derivados del ácido Propiónico: M01AE (d3_1_aines_prop) fenilbutazone (M01AA01), mofebutazona (M01AA02), oxifenbutazona (M01AA03), clofezona (M01AA05), kebutzone (M01AA06). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

d3_2 derivados ácido acético y relacionados: M01AB (d3_2_aines_acetic) sustancias: indometacina (M01AB01), sulindac (M01AB02), tolmetina (M01AB03), zomepirac (M01AB04), diclofenac (M01AB05), alclofenac (M01AB06), bumadizone (M01AB07), etodolac (M01AB08), lonazolac (M01AB09), fentiazac (M01AB10), acemetacina (M01AB11), difenpiramida (M01AB12), oxametacina (M01AB13), proglumetacina (M01AB14), ketorolac (M01AB15), aceclofenac (M01AB16), bufexamac (M01AB17), combinaciones de indometacina (M01AB51 y C01EB03), combinaciones de diclofenac (M01AB55). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

d3_3 M01AC Oxicams (d3_3_aines_oxicam) piroxicam (M01AC01), tenoxicam (M01AC02), droxicam (M01AC04), lornoxicam (M01AC05), combinaciones con meloxicam (M01AC06), meloxicam (M01AC56), ibuprofeno (M01AE01), naproxeno (M01AE02), ketoprofeno (M01AE03), fenoprofeno (M01AE04), fenbufeno (M01AE05), benoxaprofeno (M01AE06),

suprofeno (M01AE07), pirprofeno (M01AE08), flurbiprofeno (M01AE09), indoprofeno (M01AE10), ácido tiaprofenico, (M01AE11) oxaprozin (M01AE12), ibuproxam (M01AE13), dexibuprofeno (M01AE14), flunoxaprofeno (M01AE15), alminoprofeno (M01AE16), dexketoprofeno (M01AE17), naproxcinod (M01AE18). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

d3_4 M01AX Aines otros Ácido niflúmico (M01AX02). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

3. Inhibidores de la bomba de protones (d4_ibombaprot) A02BC: Consumo de alguno de los siguientes: Omeprazol (A02BC01), esomeprazol (A02BC05), lansoprazol (A02BC03), rabeprazol (A02BC04), esomeprazol (A02BC05), dexlansoprazol (A02BC06), dexrabeprazol (A02BC07). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

4. Levotiroxina (d5_T4) hormonas tiroideas. H03AA (Thyroid hormones) Consumo de levotiroxina (H03AA01), liotironina sodium (H03AA02), tiratricol (H03AA04). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

5. antihipertensivos (d7_antihta) Consumo de alguno de las siguientes variables *Anti-hipertensivos Inhibidores Enzima Convertidora de Angiotensina (d7_1_ieca)*, *Anti-hipertensivos bloqueantes cálcicos (d7_2_bloqCalcicos)*, *Anti-Hipertensivos Bloqueantes beta (d7_3_betabloq)*, *anti-hipertensivos Alfa y Beta bloqueantes (d7_4_alfbetabloq)*, *Anti-hipertensivos bloqueantes receptor angiotensina II (d7_5_angiotBloqu)*, *anti-hipertensivos Diuréticos (d7_6_diuretico)*. Variable categórica dicotómica 1;Si;0;No

d7_1. Anti-hipertensivos Inhibidores ACE (d7_1_ieca) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (C09A) Consumo de alguno de los siguientes: Enalapril (C09AA02), captopril (C09AA01), lisinopril (C09AA03), perindopril (C09AA04), ramipril (C09AA05), quinapril (C09AA06), benazepril (C09AA07), cilazapril (C09AA08), fosinopril (C09AA09), trandolapril (C09AA10), spirapril (C09AA11), delapril (C09AA12), moexipril (C09AA13), temocapril (C09AA14), zofenopril (C09AA15), imidapril (C09AA16). Variable categórica dicotómica 1;Si;0;No

d7_2. Anti-hipertensivos bloqueantes calcicos (d7_2_bloqCalcicos). C08C (*selective calcium channel blockers with mainly vascular effects*) o C08CA (Dihydropyridina derivatives). Consumo de alguno de los siguientes: amlodipina (C08CA01), felodipina (C08CA02), isradipina (C08CA03), nicardipina (C08CA04), nifedipina (C08CA05), nimodipina (C08CA06), nisoldipina (C08CA07), nitrendipina (C08CA08), lacidipina (C08CA09), nilvadipina

(C08CA10), manidipina (C08CA11), barnidipina (C08CA12), lercanidipina (C08CA13), cilnidipina (C08CA14), benidipina (C08CA15), clevidipina (C08CA16). Variable categórica dicotómica 1;Si;0;No

d7_3. Anti-hipertensivos Bloqueantes beta (d7_3_betabloq) C07A betabloqueantes. Consumo de alguno de los siguientes: betabloqueantes no selectivos: alprenolol (sinonimos alfeprol, alpheprol y alprenololum) (C07AA01), oxprenolol (C07AA02), pindolol (C07AA03), propranolol (C07AA05), timolol (C07AA06), sotalol (C07AA07), nadolol (C07AA12), mepindolol (C07AA14), carteolol (C07AA15), tertatolol (C07AA16), bopindolol (C07AA17), bupranolol (C07AA19), penbutolol (C07AA23), cloranolol (C07AA27). Y los betabloqueantes selectivos practolol (C07AB01), metoprolol (C07AB02), atenolol (C07AB03), acebutolol (C07AB04), betaxolol (C07AB05), bevantolol (C07AB06), bisoprolol (C07AB07), celiprolol (C07AB08), esmolol (C07AB09), epanolol (C07AB10), s-atenolol (C07AB11), nebivolol (C07AB12), talinolol (C07AB13), landiolol (C07AB14). Variable categórica dicotómica 1;Si;0;No

d7_4. Alfa y Beta bloqueantes (d7_4_alfbetabloq) C07AG (Alpha and beta blocking agents) Consumo de alguno de los siguientes: Carvedilol (C07AG02), labetalol (C07AG01). Variable categórica dicotómica 1;Si;0;No

d7_5. Antihipertensivo bloqueantes receptor angiotensina II, (d7_5_angiotBloqu). C09CA (*Angiotensin II receptor blockers*) (ARBs) Consumo de alguno de los siguientes: Losartan (C09CA01), eprosartan (C09CA02), valsartan (C09CA03) irbesartan (C09CA04), tasosartan (C09CA05), candesartan (C09CA06), telmisartan (C09CA07), olmesartan medoxomil (C09CA08), azilsartan medoxomil (C09CA09), fimasartan (C09CA10). Variable categórica dicotómica 1; Si; 0; No.

d7_6. Antihipertensivos Diuréticos (d7_6_diuretico) C03 diuréticos Consumo de alguno de los siguientes cuando sea si en alguna de las siguientes variables: *Diuréticos de asa (d7_6_1diuAsa), Tiazidas (d7_6_2tiazida), diurético ahorradores de potasio (d7_6_3ahorradorK), Inhibidor de la anhidrasa carbónica (d7_6_4_lanhiC), Antagonistas de aldosterona (d7_6_5antagAldos), Otros ahorradores de potasio (d7_6_5otrosahorrK)* Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d7_6_1. Diuréticos de asa (d7_6_1diuAsa) C03A (low-ceiling diuretics) Consumo de alguno de los siguientes: furosemida (C03CA01), torsemida (C03CA04), piretanide (C03CA03), bumetanide (C03CA02). Variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No

d7_6_2. Diurético Tiazidas (d7_6_2tiazida) C03AA (Thiazides), Consumo de alguno de los siguientes: hidroclorotiazida (C03AA03), bendroflumetiazida (C03AA01), hidroflumetiazida (C03AA02), clorotiazida (C03AA04), politiazida (C03AA05), triclormetiazida (C03AA06), ciclopentiazida (C03AA07), methiclotiazida (C03AA08), ciclotiazida (C03AA09), mebutizida (C03AA13). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d7_6_3. Diurético ahorradores de potasio (d7_6_3ahorradorK) C03D Consumo de alguno de los siguientes: amiloride (C03DB01), triamtereno (C03DB02). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D7_6_4. Diurético Inhibidor de la anhidrasa carbónica (d7_6_4_lanhiC) acetazolamida (S01EC01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D7_6_5. Diurético Antagonistas de aldosterona (d7_6_5antagAldos) Consumo de alguno de los siguientes: espironolactona (C03DA01), canrenoato potásico (C03DA02), canrenona (C03DA03), eplerenone (C03DA04). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

6. **Benzodiazepinas** (d8_bzd). N05B anxiolytics, N05BA Benzodiazepine derivatives. Consumo de alguno de los siguientes: alprazolam (N05BA12), clonazepam (N03AE01), lorazepam (N05BA06), diazepam (N05BA01), chlordiazepoxide (N05BA02), medazepam (N05BA03), oxazepam (N05BA04), potassium clorazepate (N05BA05), adinazolam (N05BA07), bromazepam (N05BA08), clobazam (N05BA09), ketazolam (N05BA10), prazepam (N05BA11), halazepam (N05BA13), pinazepam (N05BA14), camazepam (N05BA15), nordazepam (N05BA16), fludiazepam (N05BA17), ethyl loflazepate (N05BA18), etizolam (N05BA19), clotiazepam (N05BA21), cloxazolam (N05BA22), tofisopam (N05BA23), bentazepam (N05BA24). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

7. **Hipnóticos y sedativos** (d10_Hipnotico) N05C hypnotics and sedatives (N05 psycholeptics) N05CA Barbituricos, N05CC Aldehidos y derivados, N05CD Benzodiazepina derivados, N05CE Piperidinediona derivados, N05CF Benzodiazepina relacionados, N05CH agonista receptor Melatonina. Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d10_1. Hipnóticos y sedativos Barbitúricos (d10_1_barbitu) N05CA; pentobarbital (N05CA01), amobarbital (N05CA02), butobarbital (N05CA03), barbital (N05CA04), aprobarbital (N05CA05), secobarbital (N05CA06), talbutal (N05CA07), vinylbital (N05CA08), vinbarbital (N05CA09), cyclobarbital (N05CA10), heptabarbital (N05CA11), reposal (N05CA12), methohexital (N05CA15), hexobarbital (N05CA16), tiopental (N05CA19),

etallobarbitol (N05CA20), allobarbitol (N05CA21), proxibarbal (N05CA22). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d10_2. Hipnóticos y sedativos Aldehidos y derivados (d10_2_alde) chloral hydrate N05CC01, chloralodol (N05CC02), acetylglycinamide chloral hydrate o acetoglicinamida (N05CC03), dichloralphenazone (N05CC04), paraldehyde (N05CC05). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D10_3. Hipnóticos y sedativos Benzodiazepina derivados (d10_3_bzdDeriv) N05CD: flurazepam (N05CD01), nitrazepam (N05CD02), flunitrazepam (N05CD031), estazolam (N05CD04), triazolam (N05CD05), lormetazepam (N05CD06), temazepam (N05CD07), midazolam (N05CD08), brotizolam (N05CD09), quazepam (N05CD10), loprazolam (N05CD11), doxefazepam (N05CD12), cinolazepam (N05CD13). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D10_4. Hipnóticos y sedativos Piperidinediona derivados (d10_4_piperidined) N05CE: glutethimide (N05CE01), methyprylon (N05CE02), pyrithyldione (N05CE03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D10_5. Hipnóticos y sedativos Benzodiazepina relacionados (d10_5_bzdRela) 05CF: zopiclone (N05CF01), zolpidem (N05CF02), zaleplon (N05CF03), eszopiclone (N05CF04). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d10_6. Hipnóticos y sedativosagonista receptor Melatonina (d10_6_melat) N05CH: melatonina (N05CH01), ramelteon (N05CH02), tasimelteo (N05CH03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

8.Paracetamol y pirazolona *Paracetamol y otros analgesicos y antipiréticos (d11_paracetamol)* N02B, N02BE *Anilides*. Consumo de alguno de los siguientes: paracetamol (N02BE01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Otros analgesicos pirazolonas: dipirona o metamizol (N02BB02), Fenazona o antipirina (S02DA03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

9. Bioflavonoides (d12_diosmina) C05CA (cardiovascular system). Consumo de alguno de los siguientes. Diosmina (C05CA03).Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

10. Antagonistas alfa adrenergicos (d13_alfaAntagonista) G04CA Alfa-adrenoreceptor antagonists. Consumo de alguno de los siguientes: Tamsulosina (G04CA02), prazosina

(C02CA01), daxazosina (C02CA04), terazosina (G04CA03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

11. Antidiabéticos Consumo de *alguno de los siguientes cuando sea si en alguna de las siguientes variables: biguanidas (d14_1biguanida), Thiazolidinedinas (d14_2_tiazolidinediona) y sulfonilurea (d14_3_sulfonilurea), sulfonamidas (d14_4_sulfonamida), Antidiabéticos inhibidores de la alfa glucosidasa (d14_5_alfaglicos), Antidiabéticos inhibidores de la 4 dipeptidil peptidasa (d14_6_InDipeptilpep), Antidiabéticos análogos de la 1 péptido glucagon like (d14_7_glucagonlike), Antidiabéticos inhibidores de la sodio glucosa co trasportador 2 (d14_8_inhGlucoTransp), Antidiabéticos otras drogas antidiabéticas (d14_9_otrasAntidiab).* Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_1. Antidiabéticos biguanidas (d14_1_biguanida) biguanidas A10BA. Consumo de alguno de los siguientes: Metformina (A10BA02), fenformin (A10B01) buformin (A10B03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_2. Antidiabeticos Thiazolidinedinas (d14_2_tiazolidinediona) A10BG. Troglitazona (A10BG01), rosiglitazona (A10BG02), pioglitazona (A10BG03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_3. Antidiabeticos sulfonilurea (d14_3_sulfonilurea) A10BB: glibenclamida (A10BB01), clorpropamida (A10BB02), tolbutamida (A10BB03), glibornurida (A10BB04), tolazamida (A10BB05), carbutamida (A10BB06), glipizida (A10BB07), gliquidona (A10BB08), glicazida (A10BB09), metahexamida (A10BB10), glisoxepida (A10BB11), glimepirida (A10BB12), acetohexamida (A10BB31). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_4. Antidiabeticos sulfonamidas (d15sulfonamida) A10BC. Glimidina (A10BC01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_5. Antidiabéticos inhibidores de la alfa glucosidasa (d14_5_alfaglicos) A10BF. Acarbose (A10BF01), miglitol (A10BF02), voglibose (A10BF03). Variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No

D14_6. Antidiabéticos inhibidores de la 4 dipeptidil peptidasa (d14_6_InDipeptilpep) A10BH. Sitagliptina (A10BH01), vildagliptina (A10BH02), saxagliptin (A10BH03), alogliptin

(A10BH04), linagliptin (A10BH05), gemigliptin (A10BH06), evogliptin (A10BH07). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_7. Antidiabéticos análogos de la 1 péptido glucagon like (d14_7_glucagonlike) A10BJ. Exenatida (A10BJ01), liraglutida (A10BJ02), lixisenatida (A10BJ03), albiglutida (A10BJ04), dulaglutida (A10BJ05), semaglutida (A10BJ06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_8. Antidiabéticos inhibidores de la sodio glucosa co trasportador 2 (d14_8_inhGlucoTransp) A10BK: Dapaglifozina (A10BK01), canaglifozina (A10BK02), empaglifozina (A10BK03), ertuglifozina (A10BK04), ipraglifozina (A10BK05). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D14_9. Antidiabéticos otras drogas antidiabeticas (d14_9_otrasAntidiab) A10BX: Guar gum (A10BX01), repaglinida (A10BX02), nateglinida (A10BX03), pramlintida (A10BX05), benfluorex (A10BX06), mitiglinida (A10BX08). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

12. Antipsicóticos (d15antipsic) N05A (*antipsychotics*). Consumo de alguno de los siguientes N05AA Fenotiazina con cadena lateral alifatica (d15_1fenotcadlat), N05AB Fenotiazinas con estructura piperazina (d15_2_fenotpiperazina), N05AC Fenotiazina con estructura piperidina (d15_3_fenotpiperidina), N05AD derivados butirofenonas (d15_4_bufenonas), N05AE derivados Indol (d15_5_indol), N05AF derivados Tioxantenos (d15_6_tioxantenos), N05AG derivados difenilbutilpiperidina (d15_7_difenilbutilpiperidina), N05AH Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas and oxepinas (d15_8_oxepinas), N05AL Benzamidas (d15_9_benzamidas), N05AN Lithium (d15_10_litio), N05AX otros antipsicóticos (d15_11_otroantipsicot). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_1. Fenotiazina con cadena lateral alifatica (d15_1_fenotcadlat) N05AA: clorpromazina (N05AA01), levomepromazina (N05AA02), promazina (N05AA03), acepromazina (N05AA04), triflupromazina (N05AA05), cyamemazina (N05AA06), chlorproetazina (N05AA07). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_2. Fenotiazinas con estructura piperazina (d15_2_fenotpiperazina) N05AB: dixyrazina (N05AB01), flufenazina (N05AB02), perfenazina (N05AB03), proclorperazina (N05AB04), Tiopropazato (N05AB05), trifluoperazina (N05AB06), acetofenazina (N05AB07), tioproperazina (N05AB08), butaperazina (N05AB09), perazina (N05AB10). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_3. Fenotiazina con estructura piperidina (d15_3_fenotpiperidina) N05AC: periciazina (N05AC01), tioridazina (N05AC02), mesoridazina (N05AC03), pipotiazina (N05AC0). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_4. Derivados butirofenonas (d15_4_bufenonas) N05AD: haloperidol (N05AD01), trifluoperidol (N05AD02), melperone (N05AD03), moperone (N05AD04), pipamperone (N05AD05), bromperidol (N05AD06), benperidol (N05AD07), droperidol (N05AD08), fluanisone (N05AD09). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_5. Derivados Indol (d15_5_indol) N05AE: oxipertina (N05AE01), molindona (N05AE02), sertindol (N05AE03), ziprasidona (N05AE04), lurasidona (N05AE05). Variable categórica dicotómica.

D15_6. Derivados Tioxantenos (d15_6_tioxantenos) N05AF: flupentixol N05AF01, clopentiixol (N05AF02), clorprotixeno (N05AF03), tiotixeno (N05AF04), zuclopentixol (N05AF05). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_7. derivados difenilbutilpiperidina (d15_7_difenilbutilpiperidina) N05AG: fluspirileno (N05AG01), pimozida (N05AG02), penfluridol (N05AG03). Variable categórica dicotómica. 1;Si;0;No

D15_8. Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas and oxepinas (d15_8_oxepinas) N05AH loxapina (N05AH01), clozapina (N05AH02), olanzapina (N05AH03), quetiapina (N05AH04), asenapina (N05AH05), clotiapina (N05AH06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_9. Benzamidas (d15_9_benzamidas) N05AL: sulpiride (N05AL01), sultopride (N05AL02), tiapride (N05AL03), remoxipride (N05AL04), amisulprida (N05AL05), veralipride (N05AL06), levosulpiride (N05AL07). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_10. Litio (d15_10_litio) N05AN, N05AN01, D11AX04: litio. Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D15_11. Otros antipsicóticos (d15_11_otroantipsicot) N05AX: protipendil (N05AX07), risperidona (N05AX08), mosapramina (N05AX10), zotepina (N05AX11), aripiprazol (N05AX12), paliperidona (N05AX13), iloperidona (N05AX14), cariprazine (N05AX15), brexpiprazole (N05AX16), pimavanserina (N05AX17). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

13. Antidepresivos (d16antidep) N06A (antidepressants) Consumo de alguno de los siguientes: Antidepresivos ISRS (d16_1_sirs), Antidepresivos IMAO (d16_2_imao),

Antidepresivos IMAOA (d16_3_imaoA), Antidepresivos Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas o triciclicos(d16_4_triciclicos), antidepresivos otro tipo (d16_5_otroantidep). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d16_1. Antidepresivos ISRS (d16_1_sirs) N06AB: Consumo de alguno de los siguientes: Escitalopram (N06AB10), zimeldine (N06AB02), fluoxetina (N06AB03), citalopram (N06AB04), paroxetina (N06AB05), sertralina (N06AB06), alaproclato (N06AB07), fluvoxamina (N06AB08), etoperidona (N06AB09). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d16_2. Antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa IMAO (dd16_2_imao) Consumo de alguno de los siguientes: isocarboxazida (N06AF01), nialamida (N06AF02), fenelzine (N06AF03), tranilcipromina (N06AF04), iproniazida (N06AF05), iproclozida (N06AF06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d16_3. Antidepresivos Monoamina oxidasa tipo A IMAOA (d16_3_imaoA) Consumo de alguno de los siguientes: moclobemida (N06AG02), toloxatona (N06AG03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d16_4. Antidepresivos Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas o Antidepresivos triciclicos. N06AA (d16_4_triciclicos) Consumo de alguno de los siguientes: desipramina (N06AA01), imipramina (N06AA02), óxido imipramina (N06AA03), clomipramina (N06AA04), opipramol (N06AA05), trimipramina (N06AA06), lofepramina (N06AA07), dibenzepin (N06AA08), amitriptilina (N06AA09), nortriptilina (N06AA10), protriptilina (N06AA11), doxepina (N06AA12), iprindole (N06AA13), melitracen (N06AA14), butriptilina (N06AA15), dosulepin (N06AA16), amoxapina (N06AA17), dimetacrina (N06AA18), amineptina (N06AA19), maprotilina (N06AA21), quinupramina (N06AA23). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D16_5. antidepresivos otro tipo (d16_5_otroantidep) N06AX Consumo de alguno de los siguientes N06AX01 oxitriptan, N06AX02 triptofano (*se considera a este como grupo varios), N06AX03 mianserina, N06AX04 nomifensina, N06AX05 trazodona, N06AX06 nefazodona, N06AX07 minaprine, N06AX08 bifemelane, N06AX09 viloxazina, N06AX10 oxaflozana, N06AX11 mirtazapina, N06AX12 bupropion, N06AX13 medifoxamina, N06AX14 tianeptine, N06AX15 pivagabina, N06AX16 venlafaxina, N06AX17 milnacipran, N06AX18 reboxetina, N06AX19 gepirone, N06AX21 duloxetina, N06AX22 agomelatina, N06AX23 desvenlafaxina, N06AX24 vilazodona, N06AX25 Hyperici herba, N06AX26 vortioxetine. Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

14. Opioides (d17opioide) N02A opioides Consumo de alguno de los siguientes: N02AA *alcaloides naturales del opio* (d17_1_alcaloides), N02AB *derivados fenilpiperidina* (d17_2_fenilpiper), N02AC *derivados de difenilpropilamina* (d17_3_difenilprop), N02AD *derivados benzomorfanos* (d17_4_benzomorfono), N02AE *derivados oripravina* (d17_5_oripravina), N02AF *derivados de morfina* (d17_6_morfinicos), N02AX *Otros opioides* (d17_7_opioidesotro). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d17_1. Alcaloides naturales del opio (d17_1_alcaloides) N02AA consumo de alguno de los siguientes: morfina (N02AA01), opio (N02AA02), hidromorfona (N02AA03), nicomorfina (N02AA04), oxicodona (N02AA05), dihidrocodeina (N02AA08), papaveretum (N02AA10), hidromorfona and naloxona (N02AA53), oxicodona and naloxona (N02AA55), oxicodona and naltrexona (N02AA56), dihidrocodeina (N02AA58), codeina (N02AA59). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D17_2. Derivados de difenilpropilamina (d17_3_difenilprop) consumo de alguno de los siguientes: ketobemidona (N02AB01), petidina (N02AB02), fentanilo (N02AB03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D17_3. Derivados de difenilpropilamina (d17_3_difenilprop) N02AC consumo de alguno de los siguientes: dextromoramide (N02AC01), piritramida (N02AC03), dextropropoxifeno (N02AC04), bezitramide (N02AC05), methadone (N02AC52). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D17_4. Derivados benzomorfanos (d17_4_benzomorfono) N02AD: pentazocina (N02AD01), fenazocina (N02AD02). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D17_5. Derivados oripravina (d17_5_oripravina) N02AE: buprenorfina (N02AE01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D17_6. derivados de morfina (d17_6_morfinicos) N02AF: butorfanol (N02AF01), nalbufina (N02AF02). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D17_7. Otros opioides (d17_7_opioidesotro) N02AX: tilidine (N02AX01), tramadol (N02AX02), dezocina (N02AX03), meptazinol (N02AX05), tapentadol (N02AX06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

15. Anticoagulantes (d18_Anticoagulante) B01A Consumo de alguno de los siguientes: B01AA *antagonistas de vitamina K* (d18_1_antagvitK), B01AB *grupo Heparinas* (d18_2_heparinas), B01AC *inhibidores de agregación plaquetaria no heparinas*

(d18_3_antiagreg), B01AD Enzimas (d18_4_anticoagenzima), B01AE inhibidores directos de trombina (d18_5_antitromb), B01AF inhibidores directos del factor Xa (d18_6_antiXa), B01AX Otros antitrombotico (d18_7anticoagotros). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d18_1. antagonistas de vitamina K (d18_1_antagvitK) B01AA: Consumo de alguno de los siguientes: Acenocumarol (B01AA07), dicumarol (B01AA01), fenindiona (B01AA02), warfarina (B01AA03), fenprocumon (B01AA04), etilbiscumacetato (B01AA08), clorindiona (B01AA09), difenadiona (B01AA10), tiocloमारol (B01AA11), fluindione (B01AA12). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D18_2. grupo Heparinas (d18_2_heparinas) B01AB: heparina (B01AB01), antitrombina III (B01AB02), dalteparina (B01AB04), enoxaparina (B01AB05), nadroparina (B01AB06), parnaparina (B01AB07), reviparina (B01AB08), danaparoid (B01AB09), tinzaparina (B01AB10), sulodexide (B01AB11), bemiparina (B01AB12), heparin combinations (B01AB51). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d18_3.inhibidores de agregación plaquetaria no heparinas (d18_3_antiagreg) B01AC: ditazol (B01AC0), cloricromen (B01AC02), picotamida (B01AC03), clopidogrel (B01AC04), ticlopidina (B01AC05), acetylsalicylic acid (B01AC06)

d1. Ácido acetilsalicílico (d1_aas) A01AD05 (alimentary tract), B01AC06 (antithrombotic agents), N02BA01(analgesics and antipyretic). Son sinónimos aspirina y ácido acetilsalicílico. variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No. Lo incluire en la categoría anticoagulantes antiagregantes), dipiridamol (B01AC07), carbasalat de calcio (B01AC08), epoprostenol (B01AC09), indobufeno (B01AC10), iloprost (B01AC11), abciximab (B01AC13), aloxiprina (B01AC15), eptifibatide (B01AC16), tirofiban (B01AC17), triflusal (B01AC18), beraprost (B01AC19), treprostiniil (B01AC21), prasugrel (B01AC22), cilostazol (B01AC23), ticagrelor (B01AC24), cangrelor (B01AC25), vorapaxar (B01AC26), selexipag (B01AC27). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D18_4. Enzimas (d18_4_anticoagenzima) B01AD: estreptoquinasa (B01AD01), alteplase (B01AD02), anistreplase (B01AD03), uroquinasa (B01AD04), fibrinolisisina (B01AD05), brinase (B01AD06), reteplase (B01AD07), saruplase (B01AD08), ancrod (B01AD09), drotrecogin alfa (activado) (B01AD10), tenecteplase (B01AD11), proteina C (B01AD12). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d18_5. inhibidores directos de trombina (d18_5_antitromb) B01AE: desirudina (B01AE01), lepirudin (B01AE02), argatroban (B01AE03), melagatran (B01AE04), ximelagatran

(B01AE05), bivalirudin (B01AE06), dabigatran etexilate (B01AE07). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d18_6. Inhibidores directos factor Xa (d18_6_InhXa) B01AF: rivaroxaban ((B01AF01), apixaban (B01AF02), edoxaban (B01AF03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d18_7. Otros agentes antitrombóticos (d18_7OtrosAntitromb) B01AX defibrotide (B01AX01), dermatan sulfate (B01AX04), fondaparinux (B01AX05), caplacizumab (B01AX07). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d19. Antiepilépticos (d19_antiepileptico) N03A Consumo de alguno de los siguientes: *N03AA Barbituratos y derivados (d19_1_barbi), N03AB derivados de Hidantoina (d19_2_hidantoina), N03AC derivados de Oxazolidina (d19_3_oxazolidina), N03AD derivados de Succinimida (d19_4succinimida), N03AE derivados de Benzodiazepina (d19_5_benzo), N03AF Derivados Carboxamida (d19_6_carboxamida), N03AG derivados ácidos grasos (d19_7_AntiepAcG), N03AX Otros antiepilepticos (d19_8_otroAntiep). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.*

d19_1. Barbituratos y derivados N03AA(d19_1_barbi): metilfenobarbital (N03AA01), fenobarbital (N03AA02), primidone (N03AA03), barbexaclone (N03AA04), metarbital (N03AA30). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d19_2. Derivados de Hidantoina N03AB (d19_2_hidantoina): etotoin (N03AB01), fenitoina (N03AB02), acido amino(diphenylhydantoin) valerico (N03AB03), mefenitoina (N03AB04), fosfenitoina (N03AB05), fenitoina en combinaciones (N03AB52), mefenitoina en combinaciones (N03AB54). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d19_3. N03AC derivados de Oxazolidina (d19_3_oxazolidina): parametadione (N03AC01), trimetaadione (N03AC02), etadione (N03AC03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d19_4. N03AD derivados de Succinimida (d19_4succinimida): ethosuximide (N03AD01), phensuximide (N03AD02), mesuximide (N03AD03), ethosuximide combinations (N03AD51). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

N03AE derivados de Benzodiazepina (d19_5_benzo): clonazepam (N03AE01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

N03AF Derivados Carboxamida (d19_6_carboxamida): carbamazepina (N03AF01), oxcarbazepina (N03AF02), rufinamida (N03AF03), eslicarbazepine (N03AF04). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

03AG derivados ácidos grasos (d19_7_AntiepAcG): valproic acid (N03AG01), valpromide (N03AG02), aminobutyric acid (N03AG03), vigabatrin (N03AG04), progabide (N03AG05), tiagabine (N03AG06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

N03AX Otros antiepilépticos (d19_8_otroAntiep): sultiame (N03AX03), fenacemida (N03AX07), lamotrigina (N03AX09), felbamato (N03AX10), topiramato (N03AX11), gabapentin o derivado de ácido aminobutírico (N03AX12), pheneturide (N03AX13), levetiracetam (N03AX14), zonisamide (N03AX15), pregabalin (N03AX16), stiripentol (N03AX17), lacosamide (N03AX18), carisbamate (N03AX19), retigabine (N03AX21), perampanel (N03AX22), brivaracetam (N03AX23), cannabidiol (N03AX24), beclamide (N03AX30). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

17. Antidemencia Anticolinesterasas, otros antidemencia, antidemencia Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d_20. anticolinestrasa (d20_antidemmenAnticolin) N06DA Anticolinesterasas. Consumo de alguno de los siguientes: Donepecilo (N06DA02), tacrine (N06DA01), rivastigmine (N06DA03), galantamine (N06DA04), ipidacrine (N06DA05). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D20_1 otros antidemencia (d20_1_Ginkgo) Ginkgo Biloba (N06DX02). 1; Si; 0; No.

d20_2 antidemencia (d20_2_memant) memantina (N06DX01), Aniracetam (N06BX11), piracetam (N06BX03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

18. antiparkinsonianos (*d21antiparkins*) N04, Consumo de alguno de los siguientes: N04A anticolinérgicos (*d21_1anticolinergico*) y N04B dopaminérgicos (*d21_2_dopaminerg*), N04BB derivados de Adamantano (*d21_3_adamantano*), N04BD Inhibidor de Monoamine oxidasa B (*d21_4_IMAOB*), N04BC Dopamine agonists (*d21_5_dopamin*) y otros agentes dopaminérgicos (*d21_6_otrosdopa*). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Antiparkinsonianos anticolinérgicos N04A (d21_1anticolinergico) N04AA aminas Terciarias: trihexyphenidyl (N04AA01), biperiden (N04AA02), metixene (N04AA03), procyclidine (N04AA04), profenamine (N04AA05), dexetimide (N04AA08), phenglutarimide (N04AA09), mazaticol (N04AA10), bornaprine (N04AA11), tropatepine (N04AA12). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Otros químicamente relacionados a los antihistamínicos etanautine N04AB (N04AB01), orphenadrine (chloride) (N04AB02), Ethers of tropine or tropine derivatives (N04AC), benztropine (N04AC01), etybenztropine (N04AC30). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Antiparkinsonianos dopaminérgicos N04B (d21_2_dopaminerg) : N04BA Dopa and dopa derivatives: levodopa (N04BA01), levodopa and decarboxylase inhibitor (N04BA02), levodopa (N04BA03), decarboxylase inhibitor and COMT inhibitor, melevodopa (N04BA04), melevodopa and decarboxylase inhibitor (N04BA05), etilevodopa and decarboxylase inhibitor (N04BA06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Antiparkinsonianos derivados de Adamantano N04BB (d21_3_amantadine) amantadine (N04BB01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Antiparkinsonianos Inhibidor de Monoamine oxidasa B N04BD (d21_4_IMAOB), selegiline (N04BD01), rasagiline (N04BD02), safinamide (N04BD03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Antiparkinsonianos agonistas dopaminérgicos (d21_5_dopamin) (N04BC): bromocriptine (N04BC01), pergolide (N04BC02), dihydroergocryptine mesylate (N04BC03), ropinirole (N04BC04), pramipexole (N04BC05), cabergoline (N04BC06), apomorphine (N04BC07), piribedil (N04BC08), rotigotine (N04BC09). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Antiparkinsonianos otros agentes dopaminérgicos (d21_6_otrosdopa) (N04BX). Tolcapone (N04BX01), entacapone (N04BX02), budipine (N04BX03), opicapone (N04BX04). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

19. corticoides (d22_corticoides) D07A. cualquiera de los siguientes: *D07AA corticoides de potencia baja* (d22_1cortiBaja), *D07AB corticoides de potencia media* (d22_2_cortiMedia), *D07AC corticoides potencia alta* (d22_3_cortiAlta), *D07AD corticoides muy potentes* (d22_4_cortiMuyalta). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

corticoides de potencia baja (d22_1cortiBaja) (D07AA): metilprednisolona (D07AA01), hidroclortisona (D07AA02), prednisolone (D07AA03). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

corticoides de potencia media (d22_2_cortiMedia) (D07AB): clobetasona (D07AB01), hidrocortisone butirato (D07AB02), flumetasona (D07AB03), fluocortin (D07AB04), fluperolone (D07AB05), fluorometolone (D07AB06), fluprednidene (D07AB07), desonide (D07AB08), triamcinolone (D07AB09), alclometasone (D07AB10), hydrocortisone buteprate (D07AB11), dexamethasone (D07AB19), clocortolone (D07AB21), combinaciones de corticosteroides (D07AB30). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

corticoides potencia alta (d22_3_cortiAlta) (D07AC): betamethasone (D07AC01), fluclorolone (D07AC02), desoximetasone (D07AC03), fluocinolone acetonide (D07AC04), fluocortolone (D07AC05), diflucortolone (D07AC06), fludroxycortide (D07AC07), fluocinonide (D07AC08), budesonide (D07AC09), diflorasone (D07AC10), amcinonide (D07AC11), halometasone (D07AC12), mometasone (D07AC13), methylprednisolone aceponate (D07AC14), beclometasone (D07AC15), hydrocortisone aceponate (D07AC16), fluticasone (D07AC17), prednicarbate (D07AC18), difluprednate (D07AC19), ulobetasol (D07AC21). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D07AD corticoides muy potentes (d22_4_cortiMuyalta) clobetasol (D07AD01), halcinonide (D07AD02). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

20. inhibidores de la Aromatasa letrozole (L02BG04), aminoglutethimide (L02BG01), formestane (L02BG02), anastrozole (L02BG03), vorozole (L02BG05), exemestane (L02BG06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

21. Antiandrogenos (d26_antiandrogeno) flutamide (L02BB01), nilutamide (L02BB02), bicalutamide (L02BB03), enzalutamide (L02BB04), apalutamide (L02BB05). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

22. Antirretrovirales (d27_antirretrov) J05AP: ribavirin (J05AP01), telaprevir (J05AP02), boceprevir (J05AP03), faldaprevir (J05AP04), simeprevir (J05AP05), asunaprevir (J05AP06), daclatasvir (J05AP07), sofosbuvir (J05AP08), dasabuvir (J05AP09), sofosbuvir and ledipasvir (J05AP51), dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir and ritonavir (J05AP52), ombitasvir, paritaprevir and ritonavir (J05AP53), elbasvir and grazoprevir (J05AP54), sofosbuvir and velpatasvir (J05AP55), sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir (J05AP56), glecaprevir and pibrentasvir (J05AP57), zidovudine and lamivudine (J05AR01), lamivudine and abacavir

(J05AR02), tenofovir disoproxil and emtricitabine (J05AR03), zidovudine, lamivudine and abacavir (J05AR04), zidovudine, lamivudine and nevirapine (J05AR05), emtricitabine, tenofovir disoproxil and efavirenz (J05AR06), stavudine, lamivudine and nevirapine (J05AR07), emtricitabine, tenofovir disoproxil and rilpivirine (J05AR08), emtricitabine, tenofovir disoproxil, elvitegravir and cobicistat (J05AR09), lopinavir and ritonavir (J05AR10), lamivudine, tenofovir disoproxil and efavirenz (J05AR11), lamivudine and tenofovir disoproxil (J05AR12), lamivudine, abacavir and dolutegravir (J05AR13), darunavir and cobicistat (J05AR14), atazanavir and cobicistat (J05AR15), lamivudine and raltegravir (J05AR16), emtricitabine and tenofovir alafenamide (J05AR17), emtricitabine, tenofovir alafenamide, elvitegravir and cobicistat (J05AR18), emtricitabine, tenofovir alafenamide and rilpivirine (J05AR19), emtricitabine, tenofovir alafenamide and bicitegravir (J05AR20), dolutegravir and rilpivirine (J05AR21), emtricitabine, tenofovir alafenamide, darunavir and cobicistat (J05AR22), atazanavir and ritonavir (J05AR23), lamivudine, tenofovir disoproxil and doravirine (J05AR24). Variable categórica dicotómica. 1; *Si*; 0; *No*.

23. Anticuerpos monoclonales L01XC (d28_AcMonoclonal): Rituximab (L01XC02). Variable categórica dicotómica. 1; *Si*; 0; *No*.

24. Inhibidores de la calcineurina L04AD (d29_calcineurina): tacrolimus (L04AD02), ciclosporina (L04AD01), voclosporina (L04AD03). Variable categórica dicotómica. 1; *Si*; 0; *No*.

25. Antibióticos sistémicos (d30_antibioticos) como consumo de alguno de los siguientes: J01 *Macrólidos* (d30_1macrolidos) J01FA01, *Quinolonas* J01MA (d23_2quinolonas), *Antibacteriales glicopeptidos* J01XA (d30_3 glicopeptidos), *Polimixinas* J01XB (d30_4polimixina). Variable categórica dicotómica. 1; *Si*; 0; *No*.

Macrólidos (d30_1macrolidos): eritromicina (J01FA01), espiramicina (J01FA02), midecamycin (J01FA03), oleandomycin (J01FA05), roxithromycin (J01FA06), josamycin (J01FA07), troleandomycin (J01FA08), claritromicina (J01FA09), azitromicina (J01FA10), miocamycin (J01FA11), rokitamycin (J01FA12), dirithromycin (J01FA13), flurithromycin (J01FA14), telithromycin (J01FA15), solithromycin (J01FA16). Variable categórica dicotómica. 1; *Si*; 0; *No*.

Quinolonas (d23_2quinolonas): Fluoroquinolones (J01MA), ofloxacina (J01MA01), ciprofloxacina (J01MA02), pefloxacina (J01MA03), enoxacina (J01MA04), temafloxacina (J01MA05), norfloxacina (J01MA06), lomefloxacina (J01MA07), fleroxacin

(J01MA08),sparfloxacin (J01MA09), rufloxacin (J01MA10), grepafloxacin (J01MA11), levofloxacin (J01MA12), trovafloxacin (J01MA13), moxifloxacin (J01MA14), gemifloxacin (J01MA15), gatifloxacin (J01MA16), rulifloxacin (J01MA17), pazufloxacin (J01MA18), garenoxacin (J01MA19), sitafloxacin (J01MA21), osufloxacin (J01MA22), delafloxacin (J01MA23). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Glicopéptidos antibacteriales J01XA (d30_3 glicopeptidos) vancomicina (J01XA01), teicoplanina (J01XA02), telavancina (J01XA03), dalbavancina (J01XA04), oritavancina (J01XA05). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

Polimixinas J01XB (d30_4polimixina) colistin(J01XB01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

26. Antihistamínicos antihistaminico antagonista receptor h1: clorfenamina (R06AB04), difenhidramina (DO4AA33), cinarizina (N07CA02), doxilamina (R06AA09), carbinoxamina (R06AA08), hidroxizina (N05BB01), prometazina (R06AD02). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

27. Relajantes musculares: oxibutinina (G04BD04), pridinol (M03BX03), clorzoxazona (M03BB03), clonixinato de lisina (N02BG91), ciclobenzaprina (M03BX08), carisoprodo (M03BA02), baclofeno (M03BX01), tolperisona (M02AX10).Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

28. Gastrointestinal: A03A Y A06, glycopyrronium bromide (A03AB), bromuro de otilonio (A03AB06), otilonium bromide, belladonna and derivative (A03B), belladonna alkaloids (A03BB), combinaciones con codeine son clasificadas en N02AA. etilbromuro de homatropina o bromuro de homatropina cuaternaria de amonio de metilhomatropina (A03BB06). aceite mineral (A06AG06), domperidona (A03FA03), bisacodilo (A06AB02), ciproheptadina (R06AX02), cascara sagrada (A06AB57), picosulfato sodico o picosulfato sodio (A06AB08), metoclopramida (A03FA01), pargeverina o propinox (A03Axx), florglucinol (A03AX12), trimebutina (A03AA05), Atropina (A03BA), alcaloides Belladonna tertiary amines (A03BA01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

29. Varios: triptofano (N06AX01), tolterodina -antimuscarínico empleado en el tratamiento de enuresis y en vejiga hiperactiva- (G04BD07), solifenacina -antiespasmódico urinario,

metilfenidato-(G04BE08), metilfenidato -psicoestimulante aprobado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de taquicardia ortostática postural y la narcolepsia- (N06BA04), teofilina (R03DA04). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

30. vitamina D y medicamentos que afectan el metabolismo fosfocálcico: se incluirán *Vitamina D y análogos y medicación que afecta el metabolismo fosfocálcico*. Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

d6. Vitamina D y análogos (d6_vitD) Consumo de alguno de los siguientes: colecalciferol (A11CC05), ergocalciferol (A11CC01), dihidrotaquisterol (A11CC02), alfacalcidol (A11CC03), calcitriol (A11CC04), calcifediol (A11CC06). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

D23. medicación que afecta el metabolismo fosfocálcico. Consumo de alguno de los siguientes: *M05BA bifosfonatos (d23_1bifosfonatos)*, *M05BC proteínas morfofogenéticas del hueso (d23_2_ protmorfog)* *M05BX otras drogas afectan estructura y mineralización ósea (d23_3_otraMineral)*. Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

bifosfonatos M05BA (d23_1bifosfonatos) etidronic acid (M05BA01), ácido clodronico (M05BA02), pamidronic acid (M05BA03), alendronic acid (M05BA04), acido tiludronic (M05BA05), acido ibandronico (M05BA06), acid risedronic (M05BA07), acido zoledronic (M05BA08). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

M05BC Proteínas morfofogenéticas del hueso (d23_2_ protmorfog): dibotetermin alfa (M05BC01), eptotetermin alfa (M05BC02). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

M05BX Otras drogas que afectan la estructura y mineralización del hueso (d23_3_otraMineral): ipriflavone (M05BX01), aluminio cloridrato (M05BX02), ranelato de estroncio (M05BX03), denosumab (M05BX04), burosumab (M05BX05), romosozumab (M05BX06), ranelato de estroncio y colecalciferol (M05BX53). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

31. Antiarrítmicos: quinidina (C01BA13), propafenona (C01BC03), digoxina (C01AA), amiodarona (C01BD01), flecainida (C01BC04). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

32. Vasodilatadores periféricos: C04, Troxerutina (C05CA04), papaverina, dihidroergotamina, dobesilato cálcico, ergotamina, papaverina (A03AD02), troxerutina (C05CA04), pentoxifilina (C04AD03), isoxsuprina (C04AA01). Variable categórica dicotómica. 1; Si; 0; No.

e. Variables de ajuste

Edad por confusión residual (como descripta)

Sexo probablemente ya este ajustado por matcheo perfecto (como descripta)

e1. BMI variable construida por peso/talla²

e2. Talla pedir la talla más cercana a la fecha de cada participante hasta 2 años previos a fecha índice (fecha -2 años) (*e4_talla*): variable cuantitativa en m.

e3. peso el más cercano a la fecha de cada participante hasta 2 años previos a fecha índice (fecha -2 años) (*e5_peso*) variable cuantitativa en kgs.

Laboratorio ambulatorio el valor más cercano en la ventana de 2 años antes de fecha índice:

e4. Hematocrito: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida %.

e5. Eritrosedimentación: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida mm/h.

e6. Creatinina: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida $\mu\text{mol/l}$.

e7. Glucemia: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida mg/dl.

e8. Uremia: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida mg/dl.

e9. Natremia: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida mEq/l.

e9. Proteinemia: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida g/dl.

e10. Colesterol total: valor más cercano a fecha índice, hasta dos años antes de fecha. De no tener valor será considerado un dato perdido y será imputado. Unidad de medida mg/dl.

e11. FxPprevia. Diagnóstico de problema en HCE Fractura previa con cualquiera de los siguientes problemas en la HCE: fractura vertebral, fractura de cadera, fractura de muñeca con fecha previa a fecha índice. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e12. fx_vertebra. Diagnóstico de problema en HCE fractura vertebral con cualquier fecha previa a fecha índice. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e13. fx_muneca. Diagnóstico de problema en HCE fractura de muñeca con cualquier fecha previa a fecha índice. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e14. fx_cadera Diagnóstico de problema en HCE fractura de cadera con cualquier fecha previa a fecha índice. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e15. Tbq. Diagnóstico de problema en HCE Tabaquismo en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e16. Alcoholismo. Diagnóstico de problema en HCE Alcoholismo en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e17. AR. Diagnóstico de problema en HCE Artritis reumatoidea. En cualquier momento de la HCE. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e18. Osteoporosis Secundaria. Para la construcción de Diagnóstico de osteoporosis secundaria por presencia de **diabetes tipo I** (insulino-dependiente), **osteogénesis imperfecta del adulto**, **hipertiroidismo no tratado** durante largo tiempo, **hipogonadismo o menopausia prematura** (<45 años), **malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica**. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **diabetes tipo I** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **osteogénesis imperfecta** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **hipertiroidismo** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **hipogonadismo** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **menopausia prematura** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **malnutrición** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **malabsorción crónicas - malabsorción** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

Diagnóstico de problema en HCE **hepatopatía crónica o hepatopatía o cirrosis** en cualquier momento previo a fecha. variable categórica dicotómica. 1; Si: 0; No

e19. DMO_{num}: Densitometría la más cercana a la fecha hasta 4 años previos a la fecha. fecha de dm y valor DMO de cuello de fémur medida (en g/cm²) ejemplo “La densidad mineral ósea del cuello femoral (0.725 g/cm²)”. Variable cuantitativa. Unidad de medida g/cm²

FRAX tool [299]	Definición, tipo de respuesta
Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente.
Sexo	Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda.
Peso	Deberá introducirse en kg.
Estatura	Deberá introducirse en cm.

Fractura previa	Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Introduzca sí o no (ver también notas sobre factores de riesgo).
Padres con Fractura de Cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca sí o no.
Fumador Activo	Introduzca sí o no, dependiendo de si el paciente fuma tabaco en la actualidad (ver también notas sobre factores de riesgo).
Glucocorticoides	Introduzca sí en caso de que el paciente esté tomando corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticosteroides)(ver también las notas sobre factores de riesgo).
Artritis Reumatoide	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no (ver también notas sobre factores de riesgo).
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí cuando el paciente tiene un trastorno fuertemente asociado a osteoporosis. Ello incluye diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica
Alcohol, 3 o más dosis por día	Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285ml), una copa de licor (30ml), una copa de vino de tamaño

	mediano (120ml), ó 1 copa de aperitivo (60ml) (ver también notas sobre factores de riesgo).
Densidad Mineral Ósea (DMO)	“(DMO) Por favor seleccione la marca del densitómetro DXA y luego introduzca la DMO de cuello de fémur medida (en grs/cm ²). Alternativamente introduzca el score T basado en los valores de referencia NHANES III para mujeres. En pacientes sin datos de DMO, se debe dejar el campo vacío (ver también notas sobre factores de riesgo) (proporcionado por el Centro de Osteoporosis de Oregón).

e20.cantidadfarmacosdiferentes: Número de fármacos diferentes consumidos en los 400 días previos a fecha índice. Variable cuantitativa discreta.

e21. consultamedicocabera. Consulta ambulatoria con médico de cabecera en el último año previo a la fecha índice. variable categórica dicotómica. 1; SI; 0 No.

e22. consultaespecialista. Consulta ambulatoria con médico especialista de alguna de las siguientes endocrinología, neurología, geriatría en el año previo a fecha índice. Variable categórica dicotómica. 1; SI; 0 No.

f. Medicación potencialmente inapropiada

f1. MPI. toma al menos algún MPI en el período. Cuando se consumiera alguno de los medicamentos: aines, ibp, benzodiacepinas, antagonistas alfa adrenérgicos, antipsicóticos, antidepresivos, opioides, antiepilépticos, antidemencia, antiparkinsonianos, antihistamínicos. Variable categórica dicotómica. 1; SI; 0 No.

f.2 MPInum. Número de MPI diferentes por la suma de cada variable consignada como 1 de cada paciente. Fueron consideradas MPI las variables siguientes: aines, IBP, benzodiacepinas, antagonistas alfa adrenérgicos, antipsicóticos, antidepresivos, opioides, antiepilépticos, antidemencia, antiparkinsonianos, antihistamínicos. Si tomara aines=1 y

tomara IBP =1 y no tomara ninguno más de estas medicaciones, entonces el paciente tendría 2 MPI.

g. Indicadores sociodemográficos:

Dominio demográfico

g1. **Porcentaje de población de 65 años y más** (g1_mayores65_ARC): se define como la cantidad de personas de 65 años y más sobre el total de población de un área determinada, por cien. Dicha definición se basa en la definición de indicadores del Censo Nacional de Población, Hogares y viviendas 2010 [300]

g2. **Índice de envejecimiento** (g4_ind_envej_ARC): Se define como la cantidad de personas de 65 y más años por cada cien personas menores de 15 años. Índice de envejecimiento = población de 65 años y más / población de 0 a 14 años x 100. Dicha definición se basa en la definición de indicadores del Censo Nacional de Población, Hogares y viviendas 2010 [300].

g3. **Porcentaje de Mujeres en Edad Fértil** (g5_edad_fertil_ARC). Se define como la cantidad de mujeres de 14 a 49 años sobre el total de mujeres de un área determinada, por cien. Dicha definición se basa en la definición de indicadores del Censo Nacional de Población, Hogares y viviendas 2010 [300].

Dominio vulnerabilidad

g4. **Porcentaje de Población nacida en el extranjero** (g6_extranj_ARC). Se define como la cantidad de personas censadas que nacieron fuera de la Argentina sobre el total de personas censadas en un área determinada en porcentaje. Dicha definición se basa en la definición de indicadores del Censo Nacional de Población, Hogares y viviendas 2010. En la base del INDEC se llama "% pobl nacida extranjero" [300].

Dominio Educación

g5. **Porcentaje de personas con educación terciaria o superior** (g11ab_educacion_superior). Explicativa. Numérica. Continua. Calculada como el cociente entre la sumatoria de personas por radio censal que cursan o cursaron nivel superior no universitario (terciario), universitario o postuniversitario y el total de personas por radio censal que cursa o cursó cualquier nivel (inicial, primario, EGB, secundario, polimodal, superior no

universitario, universitario, postuniversitario o educación especial) sumado a aquellos que nunca asistieron a las escuela (g13c_esc_nunca_asistio_ARC) .

g6. Proporción de personas que nunca asistió a la escuela (g13d_prop_nunca_escuela_ARC). Variable explicativa. Numérica. Continua. Calculada como el cociente entre la variable g13c_esc_nunca_asistio_ARC en numerador y la sumatoria de las variables g13a_esc_asiste_ARC, g13b_esc_asistio_ARC y g13c_esc_nunca_asistio_ARC.

Dominio Social

g7. Porcentaje de hogares con hacinamiento crítico (g15_hogares_hacinam_crit_ARC): Explicativa. Numérica. Continua. Representa el porcentaje de hogares con hacinamiento crítico (según definición de hacinamiento crítico en variable g15_hacinam_crit_ARC). Calculada como el cociente entre: categoría número de hogares con más de 3 personas por cuarto/suma del total de las categorías.

g8. Porcentaje de hogares con necesidades básicas insatisfechas (g22c_porcentaje_hogares_nbi_ARC). Explicativa. Cuantitativa. Numérica. Calculada como el siguiente cociente: hogares con NBI/(hogares con NBI + sin NBI). Expresada en porcentaje.

Dominio Económico

g9. Índice de dependencia potencial (g23_depend_ARC). Se define como el cociente entre la población potencialmente inactiva (grupos de 0 a 14 y 65 años y más) y la población en edades “teóricamente” activas (15 a 64 años). Dicha definición se basa en la definición de indicadores del Censo Nacional de Población, Hogares y viviendas 2010 [300].

g10. Tasa de desocupación (g25_desocup_ARC). Se define como el porcentaje entre la población desocupada y la población económicamente activa. Brinda información sobre la proporción de personas que están demandando trabajo y no lo consiguen. Dicha definición se basa en la definición de indicadores del Censo Nacional de Población, Hogares y viviendas 2010 [300].

Anexo 2. Limitación de las medidas de interacción aditivas. El caso especial del cálculo del Índice S

Las medidas de interacción aditivas fueron concebidas para factores de riesgo, en el contexto de exposiciones preventivas. Se ha propuesto una posible aproximación y realizar una recodificaciones para transformar los factores preventivos en riesgos [243]. En el caso de esta tesis los medicamentos que a priori fueron considerados como protectores fueron la vitamina D y medicamentos para el metabolismo fosfocálcico, por lo cual no se realizó la recodificación de las variables y se presentan las medidas de interacción aditiva enunciando esta limitación para los casos en que las interacciones presentaran el problema del efecto protector.

El índice S es una medida de interacción aditiva que se calcula como un cociente. Conceptualmente corresponde al efecto en el grupo con ambas exposiciones (OR₁₁-1) dividido por la suma de los efectos en los grupos donde hay una única exposición ((OR₁₀-1)+(OR₀₁-1)). Todos los OR consideran al grupo de no expuestos a ninguno de los dos medicamentos como referencia. De esta manera, cuando ambos números son iguales, el índice S es 1 y se interpreta como ausencia de interacción en escala aditiva.

$$\text{Índice S} = (OR_{11} - 1) / ((OR_{10} - 1) + (OR_{01} - 1))$$

Índice S: índice de sinergia

OR₁₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando ambos medicamentos se consumen simultáneamente contra no tomar ninguno de los dos.

OR₁₀: OR estimado por el modelo de regresión cuando se consume la primera y no la segunda del par, contra no consumir ninguna de las dos.

OR₀₁: OR estimado por el modelo de regresión cuando se consume la segunda y no la primera del par, contra no consumir ninguna de las dos.

El valor de S se mueve entre 0 e infinito. Cuando no hay interacción aditiva el índice S es igual a 1. Si S es mayor a 1 se interpreta como que la interacción es positiva o sinérgica y si el S es menor a 1 la interacción es negativa o antagónica [243,251].

El índice S al ser un cociente muestra más evidentemente el caso de inconsistencias entre medidas RERI, AP y S en ciertas situaciones en que los efectos simples sean protectores. En estos casos considerar el efecto positivo o negativo de la interacción aditiva encontrada podría llevar a malas interpretaciones.

Cuando todos los OR aumentan el riesgo, todos estos números son negativos. Cuando todos los OR son protectores o parte de los OR son protectores, el resultado puede ser negativo.

Categoría contrafactual similar	OR₀₁	OR₁₀	OR₁₁	Índice s
sinergismo causal	aumenta riesgo (>1)	aumenta riesgo (>1)	aumenta riesgo (>1)	>1
antagonismo causal	protege (>0 y <1)	protege (>0 y <1)	aumenta riesgo (>1)	<1
sinergismo preventivo	protege (>0 y <1)	protege (>0 y <1)	protege (>0 y <1)	>1
antagonismo preventivo	aumenta riesgo (>1)	aumenta riesgo (>1)	protege (>0 y <1)	<1
proteccion unica mas conjunta	aumenta riesgo (>1)	protege (>0 y <1)	protege (>0 y <1)	>1 si $OR_{10} > OR_{01}$
proteccion unica mas conjunta	protege (>0 y <1)	aumenta riesgo (>1)	protege (>0 y <1)	<0 si $OR_{10} < OR_{01}$

Debido a esta limitación del cálculo del índice con respecto a las diferentes combinaciones de OR que aumentan el riesgo y OR protectores, solo interpretamos el índice cuando todos los OR corresponden aumento de riesgo, no considerando los OR protectores en sus diferentes combinaciones.

En esta tesis se presentan las medidas de interacción aditiva directamente realizada de los cálculos de los modelos de regresión ajustados en su forma natural sin recodificar. Su interpretación queda en el contexto de los efectos observados además de los valores de estas medidas.