

## RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO: Estudio retrospectivo: Inhibidores de la Bomba de Protones y riesgo de incidencia de Enfermedad Renal Crónica y progresión a Enfermedad Renal Terminal.

Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol. 2016 Oct;27(10):3153-3163.

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **anti-H2:** antagonista de los receptores H2 histamínicos; **DE:** desviación estándar; **DM:** diabetes mellitus; **Enf:** enfermedad; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERT:** enfermedad renal terminal; **FGe:** filtración glomerular estimada (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal); **HR:** hazard ratio; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **IQR:** rango intercuartílico; **IRA:** insuficiencia renal aguda, lesión renal aguda; **Mort CV:** mortalidad cardiovascular; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo; **VA:** United States Department of Veterans Affairs

**NOTA:** Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, y calculamos el RR, la RAR y el NNT por incidencias acumuladas cuando el tiempo en el que se produce el evento en cada grupo no afecta al resultado final de la comparación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para una confianza del 95%. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: <https://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/>

### I. INTRODUCCIÓN.

Numerosos estudios observacionales sugieren una asociación entre el tratamiento con IBP y la insuficiencia renal aguda y la nefritis intersticial aguda. Sin embargo, está menos clara la asociación entre los IBP y la enfermedad renal crónica y su progresión a enfermedad renal terminal. Este estudio pretende dar alguna respuesta a esta incertidumbre.

### II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO:** Investigar si los pacientes incluidos en la base de datos del Department of Veterans Affairs de Estados Unidos, a los que se prescribe por primera vez un IBP, tienen más riesgo de: 1) presentar una filtración glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min, 2) desarrollar enfermedad renal crónica, y/o 3) progresar a enfermedad renal terminal, frente a aquellos a los que se prescribe por primera vez un anti-H2.

**Seguimiento planificado:** No se especifica, aunque no es estrictamente necesario cuando la base de datos cuenta con 8,4 millones de usuarios con registros, y la consulta para el seguimiento va desde 2006-2008 hasta 2013.

**B) TIPO DE ESTUDIO:** Estudio de cohortes retrospectivo. Habiendo establecido un nivel alfa 0,05 de significación estadística, para medir la diferencia de las densidades de eventos entre los grupos los investigadores utilizan el modelo de regresión logística de Cox, con expresión de los resultados en Hazard Ratio crudo y ajustado, utilizando para este ajuste las 22 características sociodemográficas y clínicas con las que construyen las condiciones basales de las que parten los pacientes (baseline).

### C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**1º Criterios de inclusión:** Registros de pacientes activos en la base de datos que no habían recibido IBP ni anti-H2 entre el 1-oct-1999 y 30-sep-2006, a los que entre el 1-oct-2006 y 30-sep-2008 se les prescribió un primer IBP o anti-H2, que además tenían una determinación de FGe > 60 ml/min en los 90 días anteriores a la prescripción, y al menos una determinación de FGe después de la misma.

**2º Criterios de exclusión:** Haber recibido tratamiento con IBP previo al inicio del estudio, o tener un FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> antes de la prescripción de IBP o anti-H2.

**D) VARIABLES DE MEDIDA:** Incidencia de: 1) FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 2) enfermedad renal crónica (definida como al menos dos determinaciones de FGe < 60ml/min y separadas al menos 90 días); 3) Duplicación del valor de creatinina en suero; y 4) Caída del FGe > 30%.

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º Personas que fueron a los grupos de expuestos y de no expuestos:** El factor de exposición a estudiar es tomar por primera vez un IBP. En la cohorte de expuestos se incluyeron 173.321 registros de usuarios que reciben su primera prescripción de IBP. Y en la cohorte de no expuestos se incluyeron 20.270 registros de usuarios que reciben su primera prescripción de anti-H2.

**2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio:** Para verlas en extenso, los mostramos en la **tabla 1**.

<b>Tabla 1: Características en el inicio de la cohorte de nuevos usuarios de IBP y nuevos usuarios de anti-H2.</b>			
<b>Características basales</b>	<b>IBP; n= 173.321</b>	<b>anti-H2; n= 20.270</b>	<b>Valor de p</b>
Edad	56,85 (DE 11,85)	55,40 (DE 12,81)	<0,001
FGe (en ml/min/1,73 m2) en el inicio	86,56 (DE 15,67)	86,98 (DE 15,88)	<0,001
Raza blanca	137.174 (79,14%)	15.937 (78,62%)	0,01
Raza negra	32.018 (18,47%)	3.784 (18,67%)	
Otras razas	4.129 (2,38%)	549 (2,71%)	
Varones	161.259 (93,04%)	18.929 (93,38%)	0,07
Mujeres	12,062 (6,96%)	1.341 (6,62%)	
Diabetes mellitus (%)	72.309 (41,72%)	<b>8.923 (44,02%)</b>	<0,001
Hipertensión (%)	136.782 (78,92%)	15.814 (78,02%)	<0,01
Enf pulmonar crónica (%)	66.955 (38,63%)	7.951 (39,23%)	0,1
Enf arterial periférica (%)	31.311 (18,07%)	<b>5.009 (24,71%)</b>	<0,001
Enf cardiovascular (%)	71.807 (41,43%)	8.459 (41,73%)	0,41
Enf cerebrovascular (%)	26.457 (15,26%)	<b>4.596 (22,67%)</b>	<0,001
Demencia (%)	32.380 (18,68%)	<b>5.058 (24,95%)</b>	<0,001
Hiperlipidemia (%)	127.463 (73,54%)	14.785 (72,94%)	0,07
Hepatitis C (%)	<b>14.892 (8,59%)</b>	1.198 (5,91%)	<0,001
VIH (%)	678 (0,39%)	55 (0,27%)	<0,01
ERGE (%)	<b>86.804 (50,08%)</b>	3.767 (18,58%)	<0,001
Hemorragia del tracto gastrointestinal superior (%)	<b>7.898 (4,56%)</b>	246 (1,21%)	<0,001
Enfermedad ulcerosa (%)	<b>26.228 (15,13%)</b>	666 (3,29%)	<0,001
Infección por H. pylori (%)	<b>4.052 (2,34%)</b>	22 (0,11%)	<0,001
Esófago de Barrett (%)	<b>3.207 (1,85%)</b>	15 (0,07%)	<0,001
Acalasia (%)	214 (0,12%)	1 (0,00%)	<0,001
Estenosis (%)	2.299 (1,33%)	33 (0,16%)	<0,001
Adenocarcinoma esofágico (%)	291 (0,17%)	3 (0,01%)	<0,001
Años de seguimiento	5,00 (IQR, 5,00 a 5,00)	5,00 (IQR 5,00 a 5,00)	<0,001
Días de cobertura de la prescripción durante el seguimiento	<b>450 (IQR 90 a 1260)</b>	90 (IQR, 30 a 270)	<0,001

**DE:** desviación estándar; **Enf:** Enfermedad; **IOR:** rango intercuartílico (desde el percentil 25 al 75).

### **3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?**

En el inicio del estudio se aprecian diferencias estadísticamente significativas en todas las características salvo en FGe, edad, raza y comorbilidades, que están equilibradas.

Los investigadores utilizan los métodos estadísticos para ajustar el HR por las 22 características sociodemográficas y clínicas con las que construyen las condiciones basales de las que parten los pacientes (baseline); a saber: edad, FGe, raza, sexo, diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, demencia, hepatitis C, VIH, ERGE, hemorragia del tracto gastrointestinal superior, enfermedad ulcerosa, infección por H. pylori, esófago de Barrett, acalasia, estenosis y adenocarcinoma esofágico.

## **B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.**

### **1º ¿Cómo se midió la exposición en los grupos, y qué validez tiene la medición?**

En el estudio la toma de IBP y anti-H2 se ha equiparado con las prescripciones, que los autores obtuvieron del Veterans Affairs Corporate Data Warehouse Production Outpatient Pharmacy. Sin embargo hay dos limitaciones: 1) Como en Estados Unidos hay venta libre de estos fármacos, puede que algunos pacientes hayan tomado IBP y/o anti-H2 sin prescripción. Ahora bien, debido a que en esta organización la prescripción se financia, este sesgo debe de ser mínimo; y 2) Prescrito no significa inequívocamente que es tomado, y los investigadores no proporcionan una asociación entre prescripción y toma.

Teniendo en cuenta las fortalezas y limitaciones, estimamos que la validez de estos datos como exposición real es BAJA-MODERADA.

### **2º ¿Cómo se midió el resultado en los grupos, y qué validez tiene la medición?**

Los datos de enfermedad renal los obtuvieron de los registros de laboratorio de VA, y no a través de la codificación CIE-9 al alta, lo que mejora la calidad del resultado al evitarse posibles pérdidas en el trasiego de datos. También utilizaron la base de datos del United States Renal System para conseguir los de enfermedad renal terminal y el momento de la utilización de servicios relacionados con la misma.

Utilizaron las bases de datos de VA para la recogida de los datos demográficos y de comorbilidades, en las que también se codifican todos los contactos de los usuarios, tanto ambulatorios como ingresados con sus diagnósticos y procedimientos.

Usaron los archivos del VA Vital Status and Beneficiary Identification Records Locator Subsystem para obtener las características demográficas y para el seguimiento de las defunciones hasta el 30-sep-2013. Las comorbilidades los obtienen desde los diagnósticos y procedimientos codificados en las bases de datos de VA.

Por la combinación de estos factores, estimamos que la validez de estos datos es MODERADA-ALTA.

**3º Tiempo de seguimiento conseguido:** mediana de 5 años [IQR, 5 a 5]. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Sí.

**4º Pérdidas de seguimiento:** No procede en este estudio.

## **C) RESULTADOS.**

### **1º Comparación entre nuevos usuarios de IBP frente a nuevos usuarios de anti-H2.**

**1. Incidencia de FGe < 60 mil/min:** hubo 6,56% eventos/año en los nuevos usuarios de IBP frente a 5,41% eventos/año en los nuevos usuarios de anti-H2; HR 1,22 (1,18-1,26); AAR 1,15% (0,94% a 1,36%); NND 87 (74 a 106) por año, equivalentes a un NND 24 (21 a 30) en 4 años.

**2. Incidencia de Enfermedad Renal Crónica:** hubo 3,28% eventos/año en los nuevos usuarios de IBP frente a 2,57% eventos/año en los nuevos usuarios de anti-H2; HR 1,28 (1,23-1,34); AAR 0,71% (0,58% a 0,86%); NND 141 (116 a 172) por año, equivalentes a un NND 37 (31 a 45) en 4 años.

**3. Enfermedad renal terminal:** hubo 0,05% eventos/año en los nuevos usuarios de IBP frente a 0,03% eventos/año en los nuevos usuarios de anti-H2; HR 1,96 (1,21-3,18); AAR 0,03% (0,01% a 0,06%), NND 3932 (1732 a 17972) por año, equivalentes a un NND 984 (433 a 4495) en 4 años.

Mostramos exhaustivamente éstos y otros datos adicionales en la **tabla 2**.

## **2º Comparación entre nuevos usuarios de IBP frente a no usuarios de IBP.**

**1. Incidencia de FGe < 60 mil/min:** hubo 8,51% eventos/año en los nuevos usuarios de IBP frente a 5,51% eventos/año en los no usuarios de IBP; HR 1,57 (1,54-1,6); AAR 3% (2,85% a 3,16%); NND 33 (32 a 35) por año, equivalentes a un NND 10 (9 a 10) en 4 años.

**2. Incidencia de Enfermedad Renal Crónica:** hubo 4,23% eventos/año en los nuevos usuarios de IBP frente a 2,36% eventos/año en los no usuarios de IBP; HR 1,81 (1,76-1,86); AAR 1,87% (1,76% a 1,98%); NND 53 (50 a 57) por año, equivalentes a un NND 14 (14 a 15) en 4 años.

**3. Enfermedad renal terminal:** Hubo 0,04% eventos/año en los nuevos usuarios de IBP frente a 0,03% eventos/año en los no usuarios de IBP; HR 1,61 (1,26-2,04); AAR 0,02% (0,01% a 0,03%); NND 5941 (3485 a 13938) por año, equivalentes a un NND 1486 (872 a 3486) en 4 años.

Mostramos exhaustivamente éstos y otros datos adicionales en la **tabla 3**.

## **3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?**

Se observa un gradiente entre el tiempo de exposición a IBP y la incidencia de enfermedad renal. Efectivamente, tomando como referencia la incidencia de eventos en el tiempo de exposición de IBP < de 30 días, se observa un gradiente positivo en las incidencias respectivas en los siguientes tiempos de exposición a IBP: durante 31 a 90 días, 91 a 180 días, 181 a 360 días y 361 a 720 días. En el período > 720 días se observa una pequeña disminución, convirtiéndose en supervivientes al evento después de la previa y progresiva eliminación de los susceptibles en los períodos anteriores.

Mostramos en extenso estos resultados en la **tabla 4**.

## **4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?**

**1.** Además de los ajustes realizan dos análisis de sensibilidad: 1) emparejando las 22 condiciones basales de los 173.321 pacientes con IBP con las de otros 173.321 registros de pacientes sin IBP (contenidos en la misma base de datos, para que sirvan de control), obteniendo el mejor emparejamiento posible mediante la técnica propensity score; y 2) lo mismo emparejando los 20.270 con anti-H2 con otros 20.270 registros de pacientes con IBP que sirven de control. En ambos análisis se mantienen los resultados (que no se muestran).

**2.** También realizan otro análisis de sensibilidad controlando (equilibrando) por ocurrencia de lesión renal aguda, a fin de comprobar si la enfermedad renal crónica está asociada a los IBP más allá de la ya conocida asociación de los IBP con la lesión renal aguda. Y también por 1) medida de FGe; 2) uso de AINEs 30 días o más antes y durante el estudio; 3) cociente albúmina/creatinina (en una subcohorte de 29.059 pacientes; 4) medida de bicarbonato sérico; y 5) uso de IECAs y ARA-II 30 días o más antes y durante el estudio. En todos ellos se mantienen (que no se muestran).

## **IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA.**

**1º Conflictos de intereses financieros y no financieros:** Dicen “ninguna” en el apartado de declaraciones.

**2º Factores que pueden aumentar la calidad de un estudio de cohortes retrospectivo:**

**1. ¿Magnitud grande del efecto?:** La magnitud del efecto en la incidencia de FGe < 60 ml/min es alta y en la enfermedad renal crónica es alta-moderada. En la enfermedad renal terminal la magnitud del efecto es muy baja.

**2. ¿Al eliminar (o ajustar) los factores de confusión que reducen el efecto, sigue manteniéndose la dirección de tal efecto?** Sí, como se muestra en el ajuste por 22 covariables con el modelo de Cox. Los 8 análisis de sensibilidad practicados mantienen la consistencia del efecto.

**3. ¿Existencia de gradiente o efecto dosis-respuesta?:** Sí, se observa un gradiente entre el tiempo de exposición a IBP y la incidencia de enfermedad renal.

Sistema GRADE: **Calidad de la evidencia MODERADA-BAJA.** Justificamos el aumento de la calidad por la magnitud grande del efecto, al gradiente dosis-respuesta y al mantenerse el efecto tras los ajustes y análisis de sensibilidad. Este aumento no puede extenderse más por no tener la certeza de que los ajustes estadísticos han eliminado todos los factores pronósticos de confusión que hay entre los grupos al inicio, y por no poder garantizar la extrapolación a otras poblaciones.

## V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR)

**1)** Este estudio retrospectivo sólo evalúa los daños añadidos por los IBP, que no son captados por los ensayos clínicos, ni aún por la notificación espontánea de los sistemas de farmacovigilancia. Los IBP son ampliamente prescritos, sobre todo en personas de edad avanzada. Aunque son bien tolerados, su uso prolongado se ha asociado a efectos adversos graves, como fracturas, hipomagnesemia, infección y colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y neumonía, según las conclusiones de una revisión de estudios observacionales que publicaron Schoenfeld y Grady en febrero de 2016<sup>1</sup>.

**2)** En febrero de 2016 Lazarus y col han publicado un estudio prospectivo en el que, tras seguir a 10.482 pacientes de la cohorte del Atherosclerosis Risk in Communities Study, durante una media de 12 años, relacionaron la toma de IBP autoinformada por el paciente, con un aumento de la incidencia de enfermedad renal crónica. Los datos fueron extraídos de los diagnósticos al alta y los certificados de defunción. En el análisis ajustado existía un incremento del riesgo para los pacientes que utilizaban IBP, frente a los que no lo usaban, con un HR 1,50 (1,11-1,90). En la misma publicación corroboraron los resultados haciendo adicionalmente un estudio retrospectivo con la base de datos del Geisinger Health System de 250 mil usuarios<sup>2</sup>.

**3)** Este estudio, al igual que el anterior de Lazarus, mejora su calidad de evidencia al utilizar como control los registros de pacientes que toman anti-H2, con la intención de disminuir las diferencias pronósticas que pueden existir en los estudios retrospectivos entre usuarios de IBP pluripatológicos y polimedcados frente a no usuarios. Las demás fortalezas ya las hemos resumido en los factores que aumentan la calidad de este estudio retrospectivo. Constituye una limitación adicional a las que ya comentadas la inclusión de un 93% de varones (mayoritarios en la organización VA), con una edad de 55 años (DE 12).

**4)** La prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en España es alta comparada con otros países de nuestro entorno y ha aumentado un 310% en el período 2000-2012<sup>3</sup>. Médicos y pacientes subestiman sus efectos adversos, frecuentemente seducidos por su

<sup>1</sup> Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):172-4.

<sup>2</sup> Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):238-46.

<sup>3</sup> Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el período 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AUL/ V1/15012014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Publicado 27/01/2014]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>

metonímica denominación de “protectores”. Muchas veces se prescriben sin indicación y los tratamientos se prolongan innecesariamente. Un estudio transversal en 2006 que analizó en profundo 412 prescripciones de IBP a pacientes de un Centro de Salud de Madrid encontró que sólo 150 (36,4%) eran adecuadas con las indicaciones y guías, y de las 160 prescritas por tomar AINE fueron adecuadas 131 (79%)<sup>4</sup>. Se estima que los riesgos evitados (beneficios) superan los riesgos añadidos en pacientes con indicación adecuada, y en aquellos cuya utilización crónica no está justificada debe intentar limitarse al menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz, pues no hay pruebas de ensayos clínicos que indiquen que las dosis mayores de 20 mg al día de omeprazol sean más eficaces.

5) Para la práctica caben tres situaciones: **a)** puede evitarse la toma de un antisecretores del ácido gástrico; **b)** no puede evitarse la toma de un antisecretores y éste puede ser distinto a un IBP; y **c)** no puede evitarse la toma de un antisecretores y éste tiene que ser IBP. El presente estudio ayuda a la toma de decisiones en las tres situaciones, especialmente en la primera.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

En pacientes en los que puede evitarse la toma de un antisecretores gástrico, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este estudio, hacemos una **recomendación débil en contra**<sup>5</sup> de añadir un IBP o de mantenerlo si ya se está utilizando.

Justificación:

**A) RIESGOS EVITADOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** Respecto a no tomar IBP o tomar anti-H<sub>2</sub>, la toma de IBP se asocia con una magnitud del daño añadido alta en la incidencia de FGe < 60 ml/min, alta-moderada en la de enfermedad renal aguda, baja en la de duplicación de creatinina sérica y muy baja en la de enfermedad renal terminal.

**B) INCONVENIENTES:** Si el medicamento antisecretores puede evitarse, la no exposición a IBP es más ventajosa que la exposición en las visitas a la farmacia, a la consulta médica y a las pruebas diagnósticas, así como en la autoadministración y adherencia.

**C) COSTES:** La complejidad de un análisis de costes directos e indirectos excede de los medios y objetivos de esta evaluación, aunque es palmario que, si puede evitarse la toma de un antisecretores gástrico, la adición de un IBP, o su mantenimiento si ya se está utilizando, supone considerables costes directos e indirectos.

## VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS CON LAS PERSONAS QUE YO ATIENDO?

**1º ¿Fueron las personas del estudio similares a los que yo atiendo?:** La población del estudio al tratarse de una base de datos de militares jubilados, presenta un porcentaje mayor de varones ancianos, de raza blanca y con pluripatología que la población atendida en nuestras consultas.

**2º ¿Es la exposición similar a la que podrían experimentar las personas a las que yo atiendo?:**  
Sí

<sup>4</sup> De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev Clin Esp. 2006 Jun;206(6):266-70

<sup>5</sup> Una recomendación débil en contra significa que los riesgos añadidos, inconvenientes y costes no son compensados por los beneficios (riesgos evitados). En esta situación una mayoría de pacientes informados no querían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

**Tabla 2:** Pacientes de 55 años (DE 12) con ERGE en un 50% y/o enfermedad ulcerosa o hemorragia gastrointestinal en un 25%, con comorbilidad vascular cardíaca, cerebrovascular o arterial periférica, y/o pulmonar, hepática, demencia o diabetes.

EstRetr, Xie Y. JASNephrol 2016. pii: ASN.2015121377, seguimiento 4 años	Todos los regímenes con IBP	Todos los regímenes con anti-H2	Medidas del efecto por año, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores, tras el ajuste por veintidós covariables (*).			
	Eventos ajustados (*) / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) en 4 años
<b>Asociación entre IBP con riesgo de FGe &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y con riesgo de Enfermedad Renal Crónica</b>						
FGe < 60	6,56%	5,41%	1,22 (1,18-1,26)	-1,15% (-1,36% a -0,94%)	-87 (-106 a -74)	-24 (-30 a -21)
Enf renal crónica	3,28%	2,57%	1,28 (1,23-1,34)	-0,71% (-0,86% a -0,58%)	-141 (-172 a -116)	-37 (-45 a -31)
<b>Asociación entre IBP con riesgo de progresión de Enfermedad Renal y con riesgo de progresión a Enfermedad Renal Terminal</b>						
Duplicación creatinina sérica	1,25%	0,82%	1,53 (1,42-1,65)	-0,43% (-0,53% a -0,34%)	-232 (-293 a -190)	-59 (-75 a -48)
>30% reducción en FGe	5,94%	4,53%	1,32 (1,28-1,37)	-1,41% (-1,62% a -1,23%)	-71 (-81 a -62)	-20 (-22 a -17)
Enf renal terminal	0,05%	0,03%	1,96 (1,21-3,18)	-0,03% (-0,06% a -0,01%)	-3932 (-17972 a -1732)	-984 (-4495 a -433)
Enf renal terminal o >50% reducción en FGe	1,5%	1,02%	1,47 (1,38-1,57)	-0,48% (-0,58% a -0,39%)	-209 (-259 a -173)	-54 (-66 a -44)

**Abreviaturas:** anti-H2: antagonista de los receptores H2 histamínicos; Enf: enfermedad; FGe: filtración glomerular estimada (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); HR: hazard ratio; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo.

(\*) Los ajustes se hicieron por: edad, FGe, raza, sexo, diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, demencia, hepatitis C, VIH, ERGE, hemorragia del tracto gastrointestinal superior, enfermedad ulcerosa, infección por H. pylori, esófago de Barrett, acalasia, estenosis y adenocarcinoma esofágico.



<b>Tabla 3: Comparación entre los 173.000 nuevos usuarios de IBP con 173.000 controles emparejados mediante propensity score</b>						
EstRetr, Xie Y. JASNephrol 2016. pii: ASN.2015121377, seguimiento 4 años	173.000 nuevos usuarios de IBP	173.000 controles NO usuarios de IBP (prop score)	Medidas del efecto por año, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores, tras el ajuste por edad, sexo y otras covariables.			
	Eventos ajustados / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) en 4 años
<b>Asociación entre IBP con riesgo de FGe &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y con riesgo de Enfermedad Renal Crónica</b>						
FGe < 60	8,51%	5,51%	1,57 (1,54-1,6)	-3% (-3,16% a -2,85%)	-33 (-35 a -32)	-10 (-10 a -9)
Enf Renal Crónica	4,23%	2,36%	1,81 (1,76-1,86)	-1,87% (-1,98% a -1,76%)	-53 (-57 a -50)	-14 (-15 a -14)
<b>Asociación entre IBP con riesgo de progresión de Enfermedad Renal y con riesgo de progresión a Enfermedad Renal Terminal</b>						
Duplicación creatinina sérica	1,43%	0,77%	1,86 (1,8-1,93)	-0,66% (-0,71% a -0,61%)	-152 (-163 a -141)	-39 (-42 a -36)
>30% reducción en FGe	7,01%	4,26%	1,67 (1,64-1,7)	-2,75% (-2,87% a -2,63%)	-36 (-38 a -35)	-10 (-11 a -10)
Enf renal terminal	0,04%	0,03%	1,61 (1,26-2,04)	-0,02% (-0,03% a -0,01%)	-5941 (-13938 a -3485)	-1486 (-3486 a -872)
Enf renal terminal o >50% reducción en FGe	1,73%	0,95%	1,83 (1,77-1,89)	-0,78% (-0,84% a -0,72%)	-128 (-138 a -119)	-33 (-35 a -31)



<b>Tabla 4: Asociación entre el tiempo de exposición a IBP con la frecuencia de enfermedad renal.</b>						
	Nuevos usuarios expuestos a IBP durante el tiempo especificado en su línea	Nuevos usuarios expuestos a IBP durante ≤ 30 días	Medidas del efecto por incidencias crudas acumuladas, sin ajustar por covariables.			
	Eventos crudos (%)	Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
<b>FGe &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>						
IBP durante 31 a 90 días	8259/31192 (26,48%)	3536/25912 (13,65%)	1,94 (1,87-2,01)	-12,83% (-13,48% a -12,19%)	-8 (-8 a -7)	100%
IBP durante 91 a 180 días	5929/18889 (31,39%)	3536/25912 (13,65%)	2,3 (2,22-2,39)	-17,74% (-18,52% a -16,96%)	-6 (-6 a -5)	100%
IBP durante 181 a 360 días	7512/20770 (36,17%)	3536/25912 (13,65%)	2,65 (2,56-2,75)	-22,52% (-23,3% a -21,74%)	-4 (-5 a -4)	100%
IBP durante 361 a 720 días	8800/23446 (37,53%)	3536/25912 (13,65%)	2,75 (2,66-2,85)	-23,88% (-24,63% a -23,14%)	-4 (-4 a -4)	100%
IBP durante > 720 días	14135/53112 (26,61%)	3536/25912 (13,65%)	1,95 (1,89-2,02)	-12,97% (-13,53% a -12,41%)	-8 (-8 a -7)	100%
<b>Enf renal crónica</b>						
IBP durante 31 a 90 días	5640/29886 (18,87%)	2449/23621 (10,37%)	1,82 (1,74-1,9)	-8,5% (-9,09% a -7,91%)	-12 (-13 a -11)	100%
IBP durante 91 a 180 días	3803/18338 (20,74%)	2449/23621 (10,37%)	2 (1,91-2,1)	-10,37% (-11,07% a -9,66%)	-10 (-10 a -9)	100%
IBP durante 181 a 360 días	4512/20148 (22,4%)	2449/23621 (10,37%)	2,16 (2,06-2,26)	-12,03% (-12,72% a -11,33%)	-8 (-9 a -8)	100%
IBP durante 361 a 720 días	4734/23293 (20,32%)	2449/23621 (10,37%)	1,96 (1,87-2,05)	-9,95% (-10,6% a -9,31%)	-10 (-11 a -9)	100%
IBP durante > 720 días	5055/58035 (8,71%)	2449/23621 (10,37%)	0,84 (0,8-0,88)	1,66% (1,2% a 2,11%)	60 (47 a 83)	100%
<b>Duplicación creatinina sérica</b>						
IBP durante 31 a 90 días	1393/27234 (5,12%)	822/19602 (4,19%)	1,22 (1,12-1,33)	-0,92% (-1,31% a -0,54%)	-108 (-185 a -76)	99,91%
IBP durante 91 a 180 días	1069/16989 (6,29%)	822/19602 (4,19%)	1,5 (1,37-1,64)	-2,1% (-2,56% a -1,63%)	-48 (-61 a -39)	100%
IBP durante 181 a 360 días	1395/19116 (7,3%)	822/19602 (4,19%)	1,74 (1,6-1,89)	-3,1% (-3,57% a -2,64%)	-32 (-38 a -28)	100%
IBP durante 361 a 720 días	1970/23603 (8,35%)	822/19602 (4,19%)	1,99 (1,84-2,15)	-4,15% (-4,6% a -3,7%)	-24 (-27 a -22)	100%
IBP durante > 720 días	4117/66777 (6,17%)	822/19602 (4,19%)	1,47 (1,37-1,58)	-1,97% (-2,31% a -1,64%)	-51 (-61 a -43)	100%
<b>&gt;30% reducción en FGe</b>						
IBP durante 31 a 90 días	5006/29291 (17,09%)	2209/22751 (9,71%)	1,76 (1,68-1,84)	-7,38% (-7,96% a -6,8%)	-14 (-15 a -13)	100%
IBP durante 91 a 180 días	4084/18209 (22,43%)	2209/22751 (9,71%)	2,31 (2,2-2,42)	-12,72% (-13,44% a -12%)	-8 (-8 a -7)	100%
IBP durante 181 a 360 días	5697/20444 (27,87%)	2209/22751 (9,71%)	2,87 (2,74-3)	-18,16% (-18,88% a -17,43%)	-6 (-6 a -5)	100%
IBP durante 361 a 720 días	8235/24371 (33,79%)	2209/22751 (9,71%)	3,48 (3,33-3,63)	-24,08% (-24,79% a -23,37%)	-4 (-4 a -4)	100%
IBP durante > 720 días	18610/58255 (31,95%)	2209/22751 (9,71%)	3,29 (3,16-3,43)	-22,24% (-22,78% a -21,7%)	-4 (-5 a -4)	100%
<b>Enf renal terminal</b>						
IBP durante 31 a 90 días	26/26469 (0,1%)	18/18529 (0,1%)	1,04 (0,57-1,9)	0% (-0,07% a 0,05%)	-26124 (1848 a -1469)	3,44%
IBP durante 91 a 180 días	29/16649 (0,17%)	18/18529 (0,1%)	1,8 (1-3,25)	-0,08% (-0,15% a 0,01%)	-1306 (14650 a -652)	48,58%
IBP durante 181 a 360 días	37/18792 (0,2%)	18/18529 (0,1%)	2,04 (1,16-3,59)	-0,1% (-0,18% a -0,02%)	-1005 (-5740 a -564)	71,51%
IBP durante 361 a 720 días	70/23500 (0,3%)	18/18529 (0,1%)	3,12 (1,85-5,25)	-0,2% (-0,29% a -0,12%)	-493 (-855 a -349)	99,78%
IBP durante > 720 días	149/69382 (0,22%)	18/18529 (0,1%)	2,25 (1,38-3,68)	-0,12% (-0,18% a -0,07%)	-836 (-1467 a -543)	99,92%
<b>Enf renal terminal o &gt;50% reducción en FGe</b>						
IBP durante 31 a 90 días	1609/27349 (5,88%)	947/19799 (4,78%)	1,23 (1,14-1,33)	-1,1% (-1,51% a -0,69%)	-91 (-144 a -66)	99,99%
IBP durante 91 a 180 días	1284/17105 (7,51%)	947/19799 (4,78%)	1,57 (1,45-1,7)	-2,73% (-3,22% a -2,23%)	-37 (-45 a -31)	100%
IBP durante 181 a 360 días	1703/19248 (8,85%)	947/19799 (4,78%)	1,85 (1,71-2)	-4,06% (-4,56% a -3,56%)	-25 (-28 a -22)	100%
IBP durante 361 a 720 días	2413/23695 (10,19%)	947/19799 (4,78%)	2,13 (1,98-2,29)	-5,4% (-5,89% a -4,92%)	-19 (-20 a -17)	100%
IBP durante > 720 días	4996/66125 (7,56%)	947/19799 (4,78%)	1,58 (1,48-1,69)	-2,77% (-3,14% a -2,42%)	-36 (-41 a -32)	100%

**Abreviaturas:** anti-H2: antagonista de los receptores H2 histamínicos; **Enf:** enfermedad; **FGe:** filtración glomerular estimada (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.