



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

 FACULTAD DE
**CIENCIAS
ECONÓMICAS**

Carrera: Licenciatura en Economía

**ESTIMACIÓN DE LOS COSTOS
SANITARIOS ATRIBUIBLES AL
USO DE BENZODIACEPINAS
DESDE LA PERSPECTIVA DE UN
FINANCIADOR DE SALUD
EL CASO DE LA OBRA SOCIAL DE EMPLEADOS
PÚBLICOS DE MENDOZA**

Trabajo de Investigación

POR

Estanislao del Campo
(estanislaoelcampo91@gmail.com)

Profesor Tutor

María Inés Lara

Mendoza - 2019

RESUMEN

Las benzodiazepinas son medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, sin embargo han sido reportados potencialmente inapropiados por sus efectos adversos, particularmente por aumentar el riesgo de caídas y fracturas en la edad adulta.

Diversos trabajos han encontrado correlación positiva y estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas y caídas, fracturas y fracturas de cadera. Otros han reportado costos hospitalarios significativos atribuidos al uso de benzodiazepinas, con diagnóstico de fractura de cadera como el principal contributivo.

El objetivo de esta investigación es estimar el gasto de la Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza (OSEP) en fracturas de cadera atribuible al uso de benzodiazepinas en los afiliados mayores de 50 años.

Se realiza un estudio cuantitativo. Para ello se explora el problema a través de tres metodologías distintas. Por un lado, se ensaya un estudio epidemiológico de casos-controles; luego un modelo multivariable de regresión logística; y finalmente se estima el efecto causal promedio (ATT) utilizando *propensity score matching* para la determinación del grupo de control.

Se utilizan datos provenientes de registración administrativa provistos por los sistemas de información de la OSEP, respecto a sus afiliados y los servicios utilizados por los mismos durante los años 2018 y 2017.

La razón de probabilidades (odd ratio – OR-) estimada a partir del estudio de casos-controles es 2,16 y el riesgo poblacional atribuible (PAR, por sus siglas en inglés) de 34%, lo que significa que de los 16,1 millones de pesos corrientes erogados en la atención de fracturas de cadera en el año 2018, 5,5 millones de pesos son atribuibles al uso de BZD. El modelo Logit arroja un OR ajustado de 1,7 y un PAR del 24%, lo que permite atribuir 3,8 millones de pesos en fracturas de cadera al uso de BZD. Sin embargo, la estimación del efecto promedio del uso de BDZ sobre las fracturas de caderas en población general (ATE) no resultó estadísticamente significativo.

Únicamente se encontró efecto causal, pequeño pero significativo, entre el uso de BZD y las fracturas de cadera para el grupo de afiliados de entre 50 y 78 años, mientras que en mayores de 78 años este efecto se pierde y deja de ser significativo, probablemente porque entren en juego otras

variables de mayor peso, generando que luego de cierta edad, los ancianos que no usan benzodicepinas se fracturen tanto como los que sí lo hacen.

Por lo tanto, se concluye que, si bien el uso de BDZ y las fracturas de cadera en adultos mayores se encuentran positivamente correlacionados, no hay evidencia estadísticamente significativa de efecto causal. Por esto se recomienda que futuras investigaciones busquen contrastar los resultados correlacionales con evaluaciones de impacto que permitan inferir causalidad.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	5
CAPITULO I: MARCO TEÓRICO.....	8
1. EL MERCADO DE MEDICAMENTOS	8
2. ANTECEDENTES	9
1.1. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS	9
1.2. ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS	10
1.3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS.....	13
1.4. ANTECEDENTES ECONÓMICOS Y DE COSTOS	15
CAPITULO II: METODOLOGÍA.....	17
1. METODOLOGÍA EPIDEMIOLÓGICA.....	17
1.1. DISEÑO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	17
1.2. RIESGO Y COSTO ATRIBUIBLE	20
2. METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN DE IMPACTO	21
CAPITULO III: DATOS.....	23
CAPITULO IV: RESULTADOS	28
1. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES	28
2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE.....	29
3. EVALUACIÓN DE IMPACTO.....	33
4. COSTOS DE TRATAMIENTO EN FRACTURAS DE CADERAS.....	38
COSTOS ATRIBUIBLES	40
5. DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS	43
ANEXOS.....	48

INTRODUCCIÓN

Las benzodiacepinas (BZD) son medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica, fundamentalmente en la adultez. Sin embargo, la literatura los ha clasificado como medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores (Laroche, Charmes y Merle, 2007).

Se ha demostrado la eficacia de las BZD como hipnóticos en el tratamiento de insomnio agudo; como ansiolítico para tratar trastornos de ansiedad; como anticonvulsivante para crisis epilépticas; y como coadyuvantes en inducción anestésica y en el tratamiento de espasmos musculares por sus propiedades miorrelajantes (Danza, Cristiani y Tamosiunas, 2009; y Pagoaga, Maldonado y Barahona, 2016).

Entre las reacciones adversas más frecuentes se pueden destacar, además de adicción por su rápida tolerancia y dependencia, debilidad muscular, sedación, incoordinación motora (Danza y otros, 2009). Estos son factores de riesgo concurrentes para eventos de tipo caídas accidentales en la edad adulta, por lo que las BZD han sido catalogadas como un factor de riesgo mayor en la predisposición a caídas en los adultos mayores.

Dentro de las consecuencias más devastadoras en que puede devenir una caída en la edad adulta se encuentran las fracturas y, dentro de ellas, la fractura de cadera, puesto que tiene la mayor complejidad en términos de morbi-mortalidad, generando mayores costos para el individuo, la sociedad y cualquier institución financiadora de salud que deba cubrir la atención sanitaria. Haentjens y otros (2010) reportaron que el riesgo de morir por cualquier causa, dentro de los tres primeros meses posteriores a una fractura de cadera es entre 3 y 8 veces mayor respecto de quienes no sufrieron en el evento en cuestión.

Este trabajo se focaliza en el análisis de los costos indirectos generados por el uso de BZD en fracturas de cadera desde el punto de vista de un financiador de salud, la Obra Social de los Empleados Públicos de Mendoza (OSEP).

La pregunta problema que se intenta responder es: ¿Qué porcentaje de los costos en fracturas de cadera de la población mayor a 50 años de la OSEP es atribuible al uso de benzodiacepinas? De esta pregunta, se derivan las siguientes preguntas específicas:

- A. ¿Qué correlación existe entre uso de BZD y fracturas de cadera en la población de mayores a 50 años de OSEP?
- B. ¿Cuál es, en promedio, el efecto causal generado por el tratamiento con BZD sobre las fracturas de cadera en esta población?
- C. ¿A cuánto asciende el costo total anual de la OSEP destinado a la asistencia de fracturas de cadera? ¿Cuál es el costo medio de la atención completa de un afiliado que sufrió una fractura de cadera?

Diversos trabajos han encontrado correlación positiva y estadísticamente significativa entre el uso de BZD y caídas (Seppala y otros, -2018-; Leipzig, Cumming y Tinetti, -1999^a-; Hartikainen, Lönnroos y Louhivuori, -2007-). Herings, Stricker, de Boer, Bakker y Sturmans (1995) reportaron a las BZD como un factor de riesgo independiente para caídas que derivan en fracturas de fémur. Danza y otros (2015) y Machado-Duque y otros (2018) encontraron evidencia del riesgo incremental de sufrir una fractura de cadera (producto de una caída) inducido por el uso de BZD. Panneman, Goettsch, Kramarz y Herings (2003) reportaron que el costo médico-hospitalario total anual del año 2000 en lesiones relacionadas a caídas, atribuible al uso de BZD fue de 1,8 billones de Euros, con el diagnóstico de fractura de cadera como principal contributivo.

Bajo un enfoque cuantitativo, se lleva a cabo una investigación de tipo explicativa, con un diseño no experimental, transversal y retrospectivo, mediante la observación documental de datos administrativos de dispensación de medicamentos durante 2017 y 2018. La unidad de análisis son los individuos mayores de 50 años afiliados a la OSEP.

Se espera que esta investigación permita dimensionar en qué medida un uso irracional de medicamentos puede estar derivando en una asignación ineficiente de recursos tanto para la OSEP como para los individuos y la sociedad en general. De esta manera se busca disminuir las asimetrías de información existentes entre la industria farmacéutica, médicos, pacientes y financiadores de salud, contribuyendo con información científica que oriente el diseño de políticas tendientes a mejorar la asignación de los recursos.

El objetivo general que se plantea es estimar el gasto de la OSEP en fracturas de cadera atribuible al uso de BZD en los afiliados mayores de 50 años. Además se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Determinar la correlación existente entre uso de BZD y fracturas de cadera en los afiliados mayores de la OSEP.
- Estimar el tamaño del efecto causal del tratamiento con BZD sobre las fracturas de cadera en la población de afiliados mayores de la OSEP.

- Cuantificar el costo total anual de la OSEP destinado a la asistencia de fracturas de caderas en sus afiliados mayores.

A partir de las preguntas y objetivos explicitados anteriormente se plantean las siguientes hipótesis de trabajo:

- 1) Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre uso de BZD y fracturas de cadera en los afiliados mayores de la OSEP.
- 2) El efecto causal del uso de benzodiazepinas sobre fracturas de cadera es tanto estadística como económicamente significativo.

El trabajo se estructura de la siguiente manera: en un primer capítulo se desarrollará, a través de una revisión de la literatura, el marco teórico sobre el que está comprendida la investigación; en el capítulo II se explica la metodología a utilizar para comprobar o refutar las hipótesis planteadas; el capítulo III detalla los datos sobre los que se trabajará, refiriendo la fuente de la que se obtuvieron y mostrando las estadísticas descriptivas de la población de estudio; en el capítulo IV se presenta los resultados obtenidos. Finalmente se exponen las conclusiones derivadas de la investigación.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1. EL MERCADO DE MEDICAMENTOS

El mercado de medicamentos está fuertemente condicionado por características inherentes a su funcionamiento e idiosincrasia. En la presente sección, se enuncian todas estas características siguiendo a Vassallo, Sellanes y Freylejer (2003).

Por el lado de la oferta se evidencia una limitada competencia de mercado, pocos actores con poder de mercado, y una elevada tasa de innovación, acompañada de la institución de patentes, las cuales son necesarias para incentivar la inversión en investigación y desarrollo en el sector.

La asimetría de la información podría considerarse la falla capital en todo mercado de salud y el mercado de medicamentos no es la excepción. En la relación médico-paciente, el paciente se encuentra en una situación de poco o nulo conocimiento de la materia en comparación con el profesional de la salud, llevando a relaciones de agencia, donde el principal, en este caso el paciente, delega en el agente (médico) la potestad de tomar decisiones sobre su tratamiento, suponiendo que este último actuará de manera moralmente correcta, lo cual implica no sólo el cumplimiento de preceptos éticos, sino también un conocimiento científico lo más completo posible y continuamente actualizado.

A su vez, la anterior relación de agencia se ve en ocasiones afectada por otra situación de información asimétrica muy presente en el mercado de medicamentos. Ésta se da entre médicos y laboratorios; donde los segundos tienen una información más completa en cuanto a beneficios clínicos y riesgos de efectos adversos de los medicamentos que producen respecto de los médicos que luego prescriben. Los fines de lucro que naturalmente persiguen este tipo de empresas privadas pueden, por un lado, llevar a sesgos de publicación que incrementen la asimetría de la información -dado que son ellos mismos quienes suelen financiar gran parte de las investigaciones científicas sobre los productos- y, por otro, generar esquemas de incentivos que atenten contra un buen funcionamiento de la relación de agencia mencionada entre médicos y pacientes.

Por último, también se encuentra información asimétrica entre el financiador o asegurador de salud y el beneficiario, ya que el primero no puede, *a priori*, conocer completamente la situación de

salud de quien pretende contratar sus servicios, generando dificultades para el calculo actuarial de la prima mínima necesaria y llevando a posibles situaciones de selección adversa.

Los seguros de salud, sean públicos o privados, son necesarios debido al alto grado de incertidumbre inherente a la práctica médica, y su presencia incide en gran medida sobre la demanda de salud, aparentando, para el consumidor, una disminución del precio del bien en cuestión en función del porcentaje de cobertura que asume el asegurador, y que podría llevar en algunos casos a un sobreconsumo y a problemas de riesgo moral.

Existe una conocida frase que sintetiza estas asimetrías y dice: “el que elige no consume, el que consume no elige ni paga y el que paga no elige ni consume”. La presencia de todas éstas fallas de mercado atentan contra una asignación eficiente de los recursos, afectando tanto a los consumidores como a los financiadores, comprendidos por los seguros de salud privados o prepagas, la seguridad social en su forma de obras sociales y, en última instancia, al Estado como proveedor de salud pública.

En este sentido, nace un incentivo por parte de los financiadores de salud para corregir estas fallas y aproximar a asignaciones más eficientes de los recursos. La presente investigación constituye un caso concreto de estos incentivos canalizado hacia la generación y publicación de información que tienda a disminuir las asimetrías de información entre médicos, pacientes e industria farmacéutica y sirva como puntapié inicial para el diseño de medidas que apuntalen esa mejora en la asignación de los recursos en cuanto a la temática específica planteada.

2. ANTECEDENTES

1.1. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Hace considerable tiempo que desde organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), se intenta - mediante diversos caminos - promover el “uso racional de medicamentos”, entendiendo al mismo por aquella situación en que “los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad” (Organización Mundial de la Salud, 1985).

Cuando la anterior definición se vea lisiada en cualquiera de sus partes, se está en presencia de un mal uso o uso irracional de medicamentos, que conlleva a una asignación ineficiente de recursos, generando mayores costos, tanto directos como indirectos, para los individuos y la sociedad.

A nivel mundial más del 50% del total de medicamentos se recetan, dispensan o venden de forma inadecuada (Organización Mundial de la Salud, 2002). Dentro de los tipos frecuentes de uso irracional se puede mencionar:

- Uso de demasiados medicamentos por paciente o polifarmacia.
- Uso innecesario de antimicrobianos.
- Automedicación.
- Uso inapropiado de benzodiazepinas en adultos mayores.

El último punto resulta particularmente controversial debido a la alta prevalencia de consumo de estos medicamentos en ese grupo etario; Leiderman, Mugnolo, Bruscoli y Massi (2006) estudiaron la prevalencia de consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires y encontraron que el 12,2% consume benzodiazepinas, pero que su uso aumenta con la edad; por su parte, Marzi, Diruscio, Núñez, Pires y Quaglia (2013) reportaron que la prevalencia de consumo de benzodiazepinas en una comunidad geriátrica Argentina fue del 50,8%.

A su vez, la gran mayoría de las benzodiazepinas son categorizadas por la literatura como Medicamentos Potencialmente Inapropiados (MPI) en adultos mayores, en referencia a aquellos cuyos riesgos de efectos adversos exceden las expectativas de beneficios clínicos, existiendo alternativas más efectivas y seguras (Laroche y otros, 2007).

En la actualidad, las principales guías que buscan promover una mejora en la prescripción de fármacos derivan de los conocidos criterios de Beers y STOPP-START, con sus respectivas adaptaciones (Pastor Cano, Aranda García, Gascón Cánovas, Rausell y Tobaruela Soto, 2015) y actualizaciones (Gallo, Vilosio y Saimovic, 2015). Existe un amplio consenso entre ambos criterios en considerar a las benzodiazepinas como MPI para la población adulta, como también lo hacen Marzi, Pires y Quaglia (2018) en su lista de ingredientes farmacéuticos activos potencialmente inapropiados para adultos mayores, consensuada por expertos de Argentina.

1.2. ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS

La primera benzodiazepina fue sintetizada en el año 1949, por el científico Leo Sternbach (Pagoaga y otros, 2016); luego de la década de los sesenta la prescripción de estos medicamentos tuvo una extensa proliferación, siendo considerados con un amplio rango de seguridad y eficacia farmacológica en contraposición con sus antecesores, los barbitúricos, hasta convertirse en la actualidad en los más prescritos dentro de los psicofármacos (Danza y otros, 2009).

Por su parte, los barbitúricos se encontraban con la dificultad para diferenciar el efecto sedante del ansiolítico, generando dificultades en la toma de decisiones terapéuticas, sumado a todo lo vinculado a la seguridad de los pacientes: elevada frecuencia de intoxicaciones potencialmente mortales; rápida tolerancia y dependencia; interacciones medicamentosas y reacciones adversas

graves (Charney, Mihic y Harris, 2007). En este contexto aparecen las BZD con un mejor perfil de seguridad y una mayor facilidad para diferenciar efectos ansiolíticos de los hipnótico-sedantes, mejorando los criterios terapéuticos para su utilización (Danza y otros, 2009).

Se ha demostrado la eficacia de las BZD como hipnóticos en el tratamiento de insomnio agudo; como ansiolítico para tratar trastornos de ansiedad; como anticonvulsivante para crisis epilépticas; y como coadyuvantes en inducción anestésica y en el tratamiento de espasmos musculares por sus propiedades miorrelajantes (Danza y otros, -2009- y Pagoaga y otros, -2016-).

Las principales diferencias entre las BZD se encuentran en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos (Danza y otros, 2009). Los primeros están relacionados con la metabolización de estos medicamentos, lo que determina su tiempo de acción y eliminación, pudiendo diferenciarse tres grupos en función de la duración: prolongada (mayor a 20 horas); intermedia (entre 6 y 24 horas); y breve (menor a 6 horas).

Cabe aclarar que la farmacocinética de todo medicamento varía con la edad, debido a los cambios fisiológicos que se producen con el paso del tiempo; se observan variaciones significativas en la composición corporal, con aumentos de masa grasa y disminución de la masa muscular y de la cantidad total de agua corporal; mientras que el metabolismo se ve afectado por una reducción del volumen hepático por la menor circulación sanguínea en el hígado (Shi, Mörike y Klotz, 2018). Así, la vida media de eliminación del diazepam de 20 horas aproximadamente en individuos de 20 años puede incrementarse a más de 80 horas en individuos de 80 años con función hepática acorde a su edad (Danza y otros, 2009).

Los aspectos farmacodinámicos determinan la potencia de las BZD, es decir la intensidad del efecto terapéutico. Ambos aspectos en conjunto condicionan tanto el perfil de uso como los efectos adversos. Así, las de menor vida media y mayor potencia pueden generar alteraciones en la memoria y riesgo de dependencia; mientras que en las de mayor duración disminuye el riesgo de dependencia pero aumenta el de deterioro de funciones cognitivas superiores por su acumulación en el organismo (Danza y otros, 2009). En la tabla 1 se resumen estas características para las principales BZD.

Tabla 1 – Propiedades farmacológicas y usos principales de las benzodiazepinas

Fármaco	Vida Media	Potencia	Inicio de Acción	Principales Usos Clínicos
Midazolam	C	A	I	Hipnótico Preanestésico
Alprazolam	I	A	I	Ansiolítico
Lorazepam	I	A	I	Ansiolítico Anticonvulsivante
Clobazam	P	B	I	Ansiolítico
Bromazepam	I	I	R	Ansiolítico
Oxazepam	I	B	L	Ansiolítico
Clonazepam	P	A	I	Ansiolítico Anticonvulsivante
Diazepam	P	B	R	Ansiolítico Anticonvulsivante
Flunitrazepam	P	A	R	Hipnótico

Referencias: C: Corta; I: Intermedia; P: Prolongada; A: Alta; B: Baja; R: Rápida; L: Lenta.

Fuente: (Danza y otros, 2009).

Años más tarde, desde el ámbito científico, se pondría en tela de juicio la percepción de seguridad sobre las BZD sugiriendo, además, abusos a nivel mundial, explicado por el desarrollo de comportamientos adictivos frente a las mismas. De esta manera, surge una corriente de investigaciones tendientes a poner bajo la lupa la relación riesgo/beneficio en estos medicamentos.

El perfil de seguridad y bajo riesgo de las BZD se cumple para el uso agudo¹. De esta manera, a medida que se prolonga el uso de BZD, mayores son los riesgos asociados y menores los beneficios clínicos, puesto que el principio activo pierde eficacia, volviéndose el ratio riesgo/beneficio cada vez menos favorable (Danza y otros, 2009).

Las reacciones adversas más frecuentes varían en función de las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y, por sobre todo, de las dosis empleadas y la duración del tratamiento (Danza y otros, 2015). Se destacan; debilidad muscular, ataxia, sedación, incoordinación motora, deterioro cognitivo, adicción y síndrome de abstinencia ante la discontinuación (Danza y otros, 2009).

¹ Melloni, Dox, & Eisner (1982) definen enfermedad aguda como aquella que persiste por un período de tiempo relativamente corto, en oposición a lo crónico

1.3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

La debilidad muscular, la incoordinación motora, la alteración en la atención y el retraso de respuesta a estímulos generado por la sedación son factores de riesgo concurrentes para eventos de tipo caídas accidentales en la edad adulta, por lo que las BZD han sido catalogadas como un factor de riesgo mayor en la predisposición a caídas en los adultos mayores.

La literatura sobre riesgo de caídas asociado a uso de medicamentos es vasta. Un serie de artículos recientemente publicados bajo el nombre de “Fall-Risk-Increasing Drugs”, en los que diversos autores llevan a cabo una revisión sistemática de la literatura existente, concluyen en que, dentro de los psicotrópicos, los antipsicóticos (OR: 1,54; IC: 1,28-1,85)², los antidepresivos (OR: 1,57; IC: 1,43-1,74) y las benzodiazepinas (OR: 1,42; IC: 1,22-1,65) están consistentemente asociadas con un mayor riesgo de caídas (Seppala y otros, 2018); por el lado de las drogas cardiovasculares sólo se encontró asociación positiva y estadísticamente significativa en algunos medicamentos antiarrítmicos y antihipertensivos particulares, mientras que para la mayoría de los grupos de medicamentos cardiovasculares los resultados fueron inconsistentes (de Vries y otros, 2018); por último, en Seppala y otros (2018) se analizan el resto de las drogas que están bajo la discusión en cuanto a la contribución al riesgo de caídas, y encuentran asociación positiva y significativa en opioides (OR: 1,60; IC: 1,35-1,91) y antiepilépticos (OR: 1,55; IC: 1,25-1,92).

Estos resultados son consistentes con los reportados previamente en los similares meta-análisis de Leipzig, Cumming, & Tinetti (1999a; 1999b). Así mismo, Hartikainen y otros (2007) llegan a conclusiones similares en su revisión crítica.

Dentro de las consecuencias más devastadoras en que puede devenir una caída en la edad adulta se encuentran las fracturas y, dentro de ellas, la fractura de cadera, puesto que tiene la mayor complejidad en términos de morbi-mortalidad. Haentjens y otros (2010) reportaron que el riesgo de morir por cualquier causa, dentro de los tres primeros meses posteriores a una fractura de cadera es entre 3 y 8 veces mayor respecto de quienes no sufrieron en el evento en cuestión.

Por otro lado, las personas de edad son particularmente vulnerable a sufrir fracturas debido a la pérdida de densidad ósea (enfermedad conocida como osteoporosis, u osteopenia cuando el proceso de desmineralización de los huesos se encuentra dentro de los parámetros normales ocasionados por el paso del tiempo, y por lo tanto no patológica); luego, el riesgo de fracturas se

² El parámetro Odd Ratios (OR) es un estimador del riesgo relativo que será explicado con mayor detalle en la sección metodológica junto con su Intervalo de Confianza (IC), calculado a un nivel de significancia estadística del 95%; por el momento basta aclarar que si éste toma valores mayores a uno, la estimación indica asociación positiva entre el factor de riesgo y el evento en cuestión, mientras que si el IC no comprende a la unidad, dicha asociación es estadísticamente significativa.

encuentra fuertemente correlacionado con la edad (Konopka, Jerusel y König, 2009). Este factor de riesgo adicional es más prevalente en la población de mujeres post-menopáusicas, en las que el proceso de descalcificación se ve acelerado.

De aquí se desprenden otras líneas de investigación sobre las BZD en las que la variable de resultado a observar son las fracturas en general y las de cadera en particular. Herings y otros (1995) en un estudio de casos y controles (*case-control study*)³ reportaron a las BZD como un factor de riesgo independiente para caídas que derivan en fracturas de fémur (OR: 1,6; IC: 1,1-2,1) y que, además, es aún mayor cuando se analizan incrementos en las dosis (OR: 3,4; IC: 1,0-11,5) y ante el uso concomitante de más de una BZD (OR: 2,5; IC: 1,3-4,9). Años más tarde Leach, Pratt y Roughead (2015) en un estudio de casos cruzados (*case-crossover study*)⁴ sobre el uso de medicamentos psicoactivos y el riesgo fracturas de cadera, encontraron evidencia para inferir asociación estadísticamente significativa entre el evento y el uso de opioides, antidepresivos y antipsicóticos, pero no para el caso de las BZD.

Otros dos estudios recientes de casos y controles conducidos por Danza y otros (2015) y Machado-Duque y otros (2018), en Uruguay y Colombia respectivamente, encontraron evidencia del riesgo incremental de sufrir una fractura de cadera (producto de una caída) inducido por el uso de BZD.

En el primero de ellos se analizó a 29 casos (fracturados) y 60 controles pareados por edad y género, tomando como factor de exposición (riesgo) el haber consumido una dosis de BZD dentro de los cinco días previos a la fractura; obtuvieron un OR de 5,4 (IC: 1,7-11,6) aunque, al discriminar por género, en mujeres el OR fue de 6,1 (IC: 2,1-17,6) y de 1,44 (IC: 1,0-2,1) en hombres. Se puede criticar en este estudio el reducido tamaño muestral y el no haber controlado por algunas variables observables que podrían haber sido relevadas en la encuesta. Únicamente se controló por consumo de antihipertensivos y, si bien la relación se mantuvo positiva (OR: 3), se observa una disminución en la significancia estadística (IC: 1,0-9,5).

El segundo es quizá más rico en diseño, puesto que propone un modelo multivariable de regresión logística, en el que los odds ratios son ajustados por sexo, edad, ciudad de residencia y uso de otros medicamentos que pueden influir en el riesgo de caídas: antihipertensivos, antipsicóticos y antidemenciales, entre otros, así como polifarmacia y medicamentos antiosteoporóticos. Se estudiaron 287 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de fractura de cadera y 574 controles

³ El estudio de casos-contróles es uno de los diseños de investigación típicamente utilizados en investigaciones epidemiológicas; será desarrollado con mayor detalle en la sección metodológica.

⁴ Los estudios *case-crossover* son un caso particular de los estudios casos-contróles, en los que el grupo control está constituido por los mismos casos pero en otro momento del tiempo en el que no ocurrió el evento o enfermedad bajo análisis.

pareados por edad y género; se consideró exposición el habersele dispensado alguna BZD en el mes previo; el OR ajustado fue de 3,73 (IC: 1,6-8,7).

1.4. ANTECEDENTES ECONÓMICOS Y DE COSTOS

A la hora de cuantificar la carga de costos que genera una enfermedad o lesión se pueden seguir distintos enfoques. Principalmente se pueden medir costos desde la perspectiva del individuo; de la de un tercero pagador o financiador, en el que se tienen en cuenta todos los costos directos asociados a la atención sanitaria; o desde el punto de vista social, en el que se incluirán dentro del análisis los costos indirectos generados por pérdida de productividad de los individuos afectados por la enfermedad así como la pérdida de bienestar de los mismos. Heinrich, Rapp, Rissmann, Becker y König (2010) conducen un meta-análisis, en el que incluyen trabajos con diversos enfoques, con el propósito de revisar la evidencia sobre la carga económica que significan las caídas en la edad adulta y encuentran que esta carga podría rondar entre el 0,85% y el 1,5% del presupuesto de salud de una nación.

El tratamiento de la fractura de cadera suele requerir de la implementación de prótesis ortopédicas a través de procedimientos quirúrgicos, con lo que se deben considerar, a la hora de cuantificar los costos de tratamiento, todos aquellos costos relativos a la cirugía, desde honorarios médicos, anestесias, costos de traslados, medicación y hospitalización pre y post cirugía. Pero además deben tenerse en cuenta que luego de la externación del paciente se seguirán destinando recursos para el tratamiento post operatorio y de rehabilitación. Haentjens, Lamraski y Boonen (2005) estudian la literatura publicada sobre costos asociados a fracturas de cadera y encuentran que las fracturas de cadera continúan generando significativos costos dentro del primer año luego del alta hospitalaria, pero particularmente dentro de los tres primeros meses.

Por el lado de los costos sanitarios de una enfermedad atribuibles a un factor de riesgo, se han llevado a cabo diversos estudios. Por ejemplo, un factor de riesgo muy estudiado es el tabaco; muchas investigaciones han buscado estimar los costos sanitarios atribuibles a la exposición tabáquica en la atención de distintas patologías asociadas al tabaquismo, (Conte Grand, Perel, Pitarque y Sánchez (2003); Reynales-Shigematsu, Juárez-Márquez y Valdés-Salgado (2005); Martínez-Gutiérrez, Vanegas, Reveco, Valenzuela y Arteaga (2008); y Quintana, Guerrero, Jiménez y Reynales Shigematsu (2010) son algunos ejemplos). Herings y Klungel (2001) aproximan la carga económica de las hospitalizaciones por eventos gastrointestinales inducidas por el uso de Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs).

Una particularidad de los cinco estudios citados en el párrafo anterior es que todos utilizan metodologías muy similares para atribuir los costos al factor de riesgo. Bajo la misma línea metodológica, que será desarrollada en la sección homónima, Panneman y otros (2003) llevan a cabo

una estimación de los costos de tratamiento hospitalario de atención de lesiones generadas por caídas en la Unión Europea, atribuibles al uso de benzodiazepinas. Como resultado, reportan que el costo médico-hospitalario total anual del año 2000 en lesiones relacionadas a caídas, atribuible al uso de BZD fue de 1,8 billones de Euros, con un intervalo de confianza al 95% de significancia que va de 1,5 a 2,2 billones de Euros. Además comentan que el 90% de estos costos se deben a personas adultas, con el diagnóstico de fractura de cadera como principal contributivo.

CAPITULO II

METODOLOGÍA

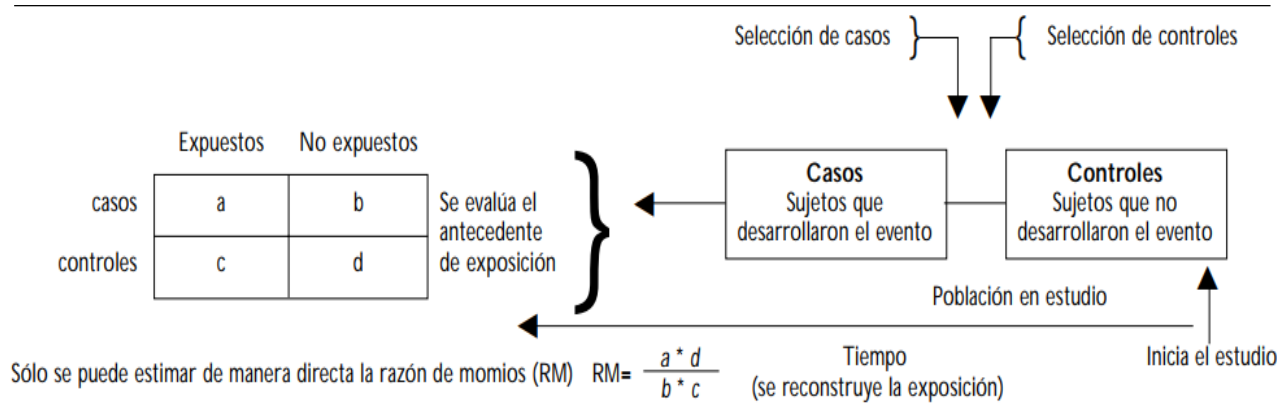
1. METODOLOGÍA EPIDEMIOLÓGICA

1.1. DISEÑO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

La investigación epidemiológica tiene como objetivo, por un lado, describir la distribución de las enfermedades y eventos de salud en una población e intentar caracterizar los factores y causas que explican esa distribución epidemiológica, por otro. De esta manera, la intención se centra en orientar políticas que apunten a mejorar las condiciones sanitarias y, por lo tanto, el bienestar de esa población, por lo es considerada una de las ciencias básicas de la salud pública (Hernández-Avila, Garrido-Latorre y López-Moreno, 2000).

Existe una amplia diversidad de diseños de investigación epidemiológica, cada cual con sus ventajas y limitaciones. Los estudios de tipo casos-controles, a pesar de que no se encuentran entre los predilectos a la hora de inferir causalidad, son muy eficientes en términos de costos y recursos necesarios para su implementación, con lo que han sido ampliamente utilizados en la práctica epidemiológica. Se caracterizan por el criterio de selección de la muestra poblacional, que se basa en la presencia (casos) o ausencia (controles) del evento en estudio y es el investigador quien determina el tamaño de la misma. Posteriormente, estos grupos son comparados en términos de la exposición que tuvieron al factor que se supone causal del evento y se acepta o rechaza la hipótesis de asociación entre el presunto factor de riesgo y el evento. Es decir que se está hablando de un diseño no experimental u observacional y retrospectivo, ya que, como se observa en la figura 1, parte de la consecuencia (evento) y busca la causa en el pasado, intentado reconstruir el factor de exposición (Hernández-Avila y otros, 2000).

Figura 1 – Diagrama diseño de estudios de casos y controles



Fuente: Hernández-Avila y otros (2000).

El principal estadístico que se busca estimar en estos estudios, tal como lo muestra la figura 1, es la Razón de Momios (RM), también conocida como Odds Ratios (OR). Este estadístico, bajo el cumplimiento de ciertos supuestos, constituye un estimador insesgado del Riesgo Relativo (RR) – medida de asociación que tradicionalmente se deriva de los estudios de cohorte y que, por ser los mismos cualitativamente mejores en cuanto a diseño, pues suelen ser experimentales o cuasi-experimentales y prospectivos, gozan de una mejor consideración para inferir causalidad – (Lazcano-Ponce, Salazar-Martínez y Hernández-Avila, 2001).

Los supuestos que debe cumplir un estudio de casos y controles, y que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar tanto los casos como los controles, son los siguientes:

- Representatividad: los casos estudiados deben ser representativos de todos los casos existentes en un tiempo determinado, mientras que los controles seleccionados deben ser representativos de los sujetos que se pueden convertir en casos, es decir, proceder de la misma base poblacional (Lazcano-Ponce y otros, 2001).
- Simultaneidad: “los controles deben obtenerse en el mismo tiempo de donde surgieron los casos” (Lazcano-Ponce y otros, 2001).
- Homogeneidad: “los controles se deben obtener de la misma cohorte de donde surgieron los casos e independientemente de la exposición bajo estudio” (Lazcano-Ponce y otros, 2001).

Pero, además, hay otros que factores pueden introducir sesgos, generando que el OR estimado sobre o subestime el verdadero RR de la exposición si no son tratados correctamente: los factores de confusión (Lazcano-Ponce y otros, 2001). Estos son otros factores de riesgo (o de protección) que se encuentran presentes en la realidad que se intenta modelar. Existen dos formas de tratar este problema: por un lado, se puede seleccionar el grupo de control pareando estos factores o variables observables con los del grupo de casos, por ejemplo seleccionando controles que se asemejen a los

casos en género y edad. El problema de este método se presenta cuando existen muchos posibles factores de confusión, lo cual dificulta el pareamiento. El otro método tiene la ventaja de poder solucionar este problema mediante la inclusión de estos factores como variables de control dentro de un modelo multivariable de regresión logística, con lo que se obtiene un OR ajustado, en el que se depuran los efectos de estas covariables.

En la presente investigación se estimaron los OR con ambos métodos. En el primero se seleccionó aleatoriamente el grupo de control, pareando por edad y género, y se calcularon los parámetros típicos de un estudio de casos y controles, siguiendo lo postulado por Lazcano-Ponce y otros (2001) en la figura 2.

Figura 2 – Diseño clásico de un estudio de casos y controles

	<i>Exposición</i>		<i>Total</i>
	<i>Sí</i>	<i>No</i>	
Casos	a	b	n_1
Controles	c	d	n_0
Total	m_1	m_0	N

Casos: sujetos que desarrollaron el evento (enfermedad)
 Controles: sujetos que no desarrollaron el evento

Resultado

Prevalencia de exposición en los casos:	a / n_1
Prevalencia de exposición en los controles:	c / n_0
Momios de exposición en los casos:	a / b
Momios de exposición en los controles:	c / d
Razón de momios (RM):	$a \cdot d / b \cdot c$
IC 95%:	$e^{\ln(RM) \pm 1.96 \cdot DE}$
Desviación estándar (DE):	$\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$
Riesgo atribuible poblacional (Rap):	$a/n_1(RM - 1) / RM$
Riesgo atribuible en los expuestos (Rae):	$RM - 1 / RM$

Categoría de referencia

- a: sujetos que desarrollaron el evento y estaban expuestos
- b: sujetos que desarrollaron el evento y que *no* estaban expuestos
- c: sujetos que *no* desarrollaron el evento y estaban expuestos
- d: sujetos que *no* desarrollaron el evento y *no* estaban expuestos
- m_1 : total de sujetos expuestos
- m_0 : total de sujetos no expuestos
- n_1 : total de casos
- n_0 : total de controles
- N: total de la población en estudio

In: logaritmo natural

Fuente: Lazcano-Ponce y otros (2001).

Por otro lado, se estimó la probabilidad de desarrollar el evento mediante un modelo de regresión logística en el que se consideró la siguiente ecuación (Bruzzi, Green, Byar, Brinton y Schairer, 1985):

$$Y_i = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha + \beta_1\varphi_i + X'_i\beta_m + \mu_i$$

Donde Y_i es una variable dicotómica que toma valores 1 si el individuo i sufrió una fractura de cadera; β_1 es el principal coeficiente de interés, que indicará la asociación entre fractura de cadera y el factor de exposición; φ_i es una variable que toma valores 1 cuando el individuo i estuvo expuesto al factor de riesgo, en este caso las BZD y 0 en caso contrario; X'_i es un vector de m covariables que se incluyen al modelo para depurar el efecto del factor de riesgo bajo estudio; α es una constante y μ_i una perturbación estocástica; finalmente p es la probabilidad de que ocurra el suceso en estudio en función de las $m + 1$ variables predictoras.

Existe una estrecha relación entre *Odd* y la probabilidad p (Estudio Casos - Controles, s.f.), dada por:

$$\ln(\text{Odd}) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$$

Por lo que puede llegarse algebraicamente a la expresión conocida como Razón de Odds u Odds Ratio:

$$\text{OR} = \frac{p}{1-p} = e^{\alpha + \beta_1\varphi_i + X'_i\beta_m + \mu_i}$$

1.2. RIESGO Y COSTO ATRIBUIBLE

Para estimar los costos del tratamiento de una enfermedad, atribuibles a un determinado factor de riesgo suele utilizarse el Riesgo Atribuible Poblacional (PAR, por sus siglas en inglés) (Herings y Klungel, 2001; Panneman y otros, 2003; Quintana y otros, 2010; Martínez-Gutiérrez y otros, 2008; y Reynales-Shigematsu y otros, 2005). El PAR constituye una estimación de la proporción de una enfermedad que puede ser atribuida a un factor etiológico, siendo que es función de la prevalencia de exposición del factor en la población y del riesgo relativo de este factor como causante de la enfermedad (Herings y Klungel, 2001). La fórmula básica para el cálculo del PAR, plasmada por Cole y MacMahon (1971), tiene la siguiente forma:

$$PAR = \frac{p_e(RR - 1)}{1 + p_e(RR - 1)}$$

Donde p_e es la prevalencia de exposición al factor etiológico en la población y RR el riesgo relativo, el cual puede ser reemplazado por el OR estimado en un estudio de caso-control (Coughlin, Benichou, y Weed, 1994). El denominador de la ecuación representa la totalidad de la enfermedad experimentada por la población, compuesta por dos términos; el primero, que se supone igual a 1, es la carga relativa de la enfermedad no asociada a la exposición; mientras que el segundo, al mismo tiempo que el numerador, representa el monto relativo de la enfermedad que es asociado a la exposición: proporción de población expuesta multiplicada por el exceso de riesgo relativo que genera la exposición (Cole y MacMahon, 1971).

Así, el PAR suele interpretarse como la fracción de enfermedad en la población que podría ser evitada reduciendo o eliminando la exposición al agente etiológico (Coughlin y otros, 1994); luego, Herings y Klungel (2001) concluyen que el PAR también puede utilizarse para estimar la proporción del total de los costos de tratamiento de una enfermedad atribuibles al uso de un medicamento.

2. METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN DE IMPACTO

El problema de los tipos de investigación enmarcados en los modelos anteriores es que su diseño es correlacional, con lo que resultan fundamentalmente descriptivos y no permiten inferir causalidad. Para abordar esto se utilizarán metodologías de evaluación de impacto.

Las evaluaciones de impacto intentan responder preguntas sobre causa y efecto: *cuál es el impacto (o efecto causal) de un programa o tratamiento sobre un resultado de interés* (Gertler, Martínez, Premand, Rawlings, y Vermeersch, 2011), con lo que se busca analizar los cambios en el resultado directamente atribuibles al programa o tratamiento.

Los métodos de evaluación de impacto buscan establecer empíricamente en qué medida cierto tratamiento, y sólo ese tratamiento, ha contribuido a cambiar un resultado, descartando la posibilidad de que cualquier otro factor distinto del programa de interés influya sobre el efecto observado (Gertler y otros, 2011). La formulación básica de esto se aproxima de la siguiente manera:

$$\alpha = (Y|T = 1) - (Y|T = 0)$$

Donde el efecto causal α de un tratamiento T sobre un resultado Y es la diferencia entre el resultado Y con el tratamiento ($T = 1$) y el mismo resultado Y sin el tratamiento ($T = 0$). En este caso, el tratamiento refiere a la exposición a BZD mientras que el resultado es la ocurrencia (o no) de una fractura de cadera. Pero dado que un individuo no puede haber sido tratado y no tratado al mismo

tiempo, no pueden observarse simultáneamente ambos términos de la anterior ecuación. Este es el *problema del contrafactual*, representado por el segundo término de la ecuación ($Y|T = 0$), es decir ¿qué resultado se habría observado si el mismo individuo no hubiera recibido el tratamiento? Esto es lo que buscan resolver las evaluaciones de impacto mediante la *estimación del contrafactual* (Gertler, y otros, 2011), aproximando “grupos de control” que sean válidos para la comparación.

Existen diversos métodos enmarcados dentro de la evaluación de impacto para la estimación del contrafactual, cada uno de ellos con sus ventajas y limitaciones. Dada la naturaleza no experimental, observacional y retrospectiva de la presente investigación es que se optó por un método de *matching* o pareamiento, que consiste básicamente en buscar, para cada individuo tratado, uno o más individuos no tratados que sean lo más parecidos posible al individuo tratado en cuanto a las características observables que pueda influir sobre la variable resultado, suponiendo que los individuos serán también similares en cuanto a las características no observables que puedan influir en la variable resultado.

Dentro de las técnicas de pareamiento se optó por el *Propensity Score Matching* (PSC), desarrollado por Rosenbaum y Rubin (1983). El mismo consiste en dos etapas: en una primera se estima un índice de propensión (*propensity score*) de pertenecer al grupo de tratamiento en función de las características observables mediante un modelo Probit o Logit, regresando la variable tratamiento en función de las covariables que puedan influir en la variable resulta (género, edad, etc.). Luego se busca como pareja para cada individuo tratado al individuo no tratado más cercano (o más parecido) en cuanto a propensity score (*Nearest-Neighbor Matching*) (Becker e Ichino, 2002). Utilizando el módulo para Stata desarrollado por Leuven y Sianesi (2003), se estimó el efecto promedio del uso de BDZ sobre las fracturas de cadera o *Average Treatment Effect* (ATE).

Sin embargo, King y Nielsen (2018) critican la utilización del *propensity score* para el pareamiento aludiendo a que en pequeñas muestras puede aumentar el desbalance entre tratados y no tratados, puesto que la igualdad en *propensity score* entre dos individuos no asegura igualdad en las covariables entre los mismos individuos. Si bien recomienda la utilización de otros métodos de pareamiento, que exceden el alcance de la presente investigación, estos autores concluyen que es posible implementar PSM con ciertos recaudos. Principalmente recomiendan explicitar un ranking de las covariables en función de su importancia en cuanto a relación con la variable resultado según la literatura existente; y en segundo orden plantean que es necesario corroborar y demostrar que el pareamiento mejoró el balanceo en las covariables entre tratados y controles. Se prestará especial atención a estas sugerencias a la hora de estimar la causalidad mediante PSM.

CAPITULO III

DATOS

Las bases de datos con las que se trabajó provienen de los sistemas de información de la OSEP. Los mismos se encuentran desagregados en distintos universos de información de acuerdo con el objeto de registración. Así, existe un universo de medicamentos, en el cual quedan registradas cada una de las dispensaciones realizadas, es decir, cada vez que un afiliado obtiene un medicamento en cualquier farmacia mediante una receta oportunamente prescrita por un médico. Otro universo es el de prácticas, donde se registran todas las prácticas efectivamente recibidas por los afiliados. Hay otro universo para las internaciones; y un universo denominado afiliaciones, donde se registra toda la información socioeconómica de cada individuo de la población en un padrón.

A partir de estos universos, se construyó una base de datos global que condensa la información proveniente de cada uno de ellos. Del universo de afiliaciones se obtuvo el padrón de afiliados mayores de 50 años, donde se identifica a cada individuo por un ID, con las respectivas características socioeconómicas: género, edad, si tiene alguna discapacidad, si tiene alguna otra cobertura de salud, la cuota que aporta el afiliado directo del grupo familiar como variable *proxy* de nivel de ingreso, la cantidad de integrantes en el grupo familiar y la relación vinculante al afiliado directo (hijo/a, cónyuge, progenitor, etc). En el universo de internaciones se detectó a los afiliados que sufrieron fractura de cadera en el año 2018, puesto que cada internación se encuentra registrada con el diagnóstico primario, es decir el causante de la misma. Por último, se obtuvo del universo de medicamentos tanto el uso de BDZ como de otros fármacos asociados al riesgo de caídas, así como los consumos que revelan la presencia de comorbilidades que pueden colaborar con la predisposición a caídas y fracturas, concretamente medicación para la diabetes y la osteoporosis.

El período de tiempo considerado para estudiar la exposición a estos fármacos constituye el lapso de un año, tanto para los no fracturados de cadera (compras de medicamentos realizadas en el 2018) como para los fracturados (compras en el año previo a la fecha de internación).

En función de la revisión de la literatura y en conjunto con un panel de expertos de la OSEP, que reúne, entre otros profesionales, a médicos, farmacéuticos y epidemiólogos, se seleccionaron los medicamentos a incluir en el estudio. Para su identificación se utilizó la clasificación Químico-Anatómico-Terapéutica (ATC, por sus siglas en inglés) establecida por la Organización Mundial de la

Salud. La misma consiste en un sistema de codificación alfanumérico de 7 dígitos que define la composición cualitativa (principio/s activo/s) de cada especialidad farmacéutica comercial (Siles Gutierrez, Ávila Muñoz y Gómez Juanes, 2002).

Como se mencionó, el sistema de información registra el momento en que se adquiere un medicamento. Sin embargo no se conoce el momento preciso en que este es efectivamente utilizado por el individuo, ni en qué dosis fue incorporado ni muchas otras variables no observables que pueden influir sobre la duración de los efectos terapéuticos. Con lo que surge un problema a la hora de identificar si un individuo estuvo, en un momento dado, realmente expuesto a los efectos de un medicamento.

Para solucionar este problema fue necesario definir un criterio bajo algún supuesto que defina la variable exposición. Dado que el período de análisis para el consumo de medicamentos comprende el lapso de un año, se consideró como expuesto a un medicamento a todo individuo que adquirió al menos un envase del mismo durante el período de análisis, quedando representado mediante variables dicotómicas que toman valor 1 ante esta ocurrencia ó 0 en caso contrario, indicando la ausencia de exposición.

La población de OSEP de individuos mayores de 50 años está compuesta por un total de 123.891 afiliados, aproximadamente el 30% de la población total afiliada. Durante el año 2018, 248 individuos de esta población sufrieron una fractura de cadera, lo que revela una tasa de incidencia del 0,2%. En la tabla 2 se comparan las estadísticas descriptivas de la población general con las de los individuos que sufrieron el evento mencionado.

Para las variables continuas se presentan las medidas típicas de tendencia central: la media y el desvío estándar, mientras que las variables categóricas son expresadas como porcentaje, por lo que, en el caso de los medicamentos, lo que figura en la tabla es la prevalencia de exposición en cada grupo.

Tabla 2 – Estadísticas descriptivas de la población de OSEP

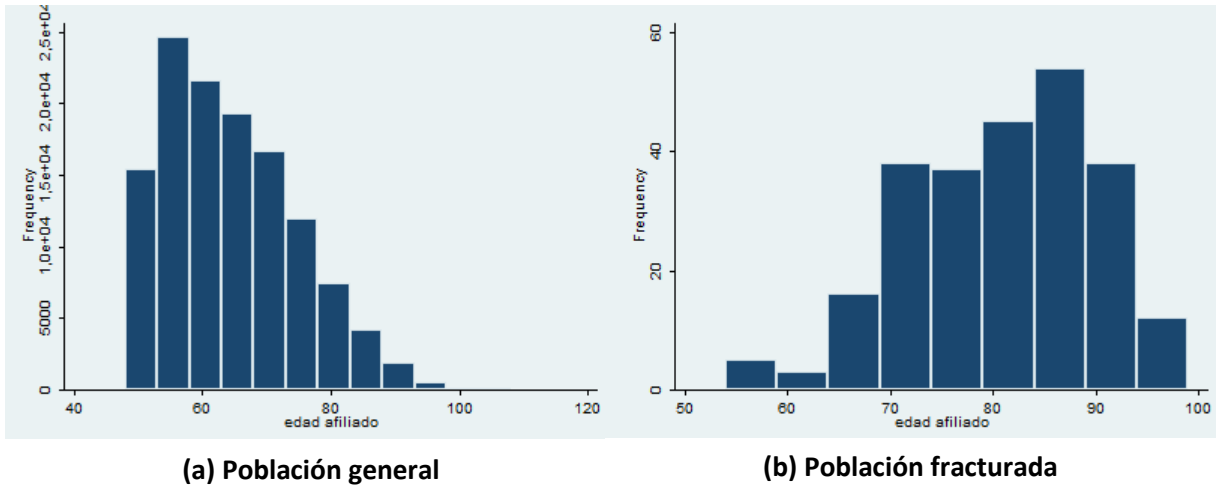
	Población General (Mayores de 50 años)	Subpoblación con Fractura de cadera
Edad	64,05 (10,11)	80,39 (8,90)
Mujeres	56%	81%
Otra cobertura	31%	33%
Discapacitados	4%	14%
Expuestos a Benzodiazepinas	31%	57%
Expuestos a Antiepilépticos	7%	17%
Expuestos a Antiparkinsonianos	1%	4%
Expuestos a Psicodélicos	5%	17%
Expuestos a Psicoanalépticos	16%	40%
Expuestos a Medicamentos de Terapia Cardíaca	3%	8%
Expuestos a Antihipertensivos	1%	1%
Expuestos a Diuréticos	6%	15%
Expuestos a Antihistamínicos de uso Sistémico	14%	13%
Expuestos a Medicamentos para la Diabetes	14%	21%
Expuestos a Antiosteoporóticos	5%	11%
Cuota del afiliado directo	1604,21 (1020,93)	1453,56 (842,47)
Tamaño del grupo familiar	2,78 (2,01)	1,61 (1,20)
Observaciones	123.891	248

Nonta: desvío estandar entre paréntesis.

Fuente: elaboración propia.

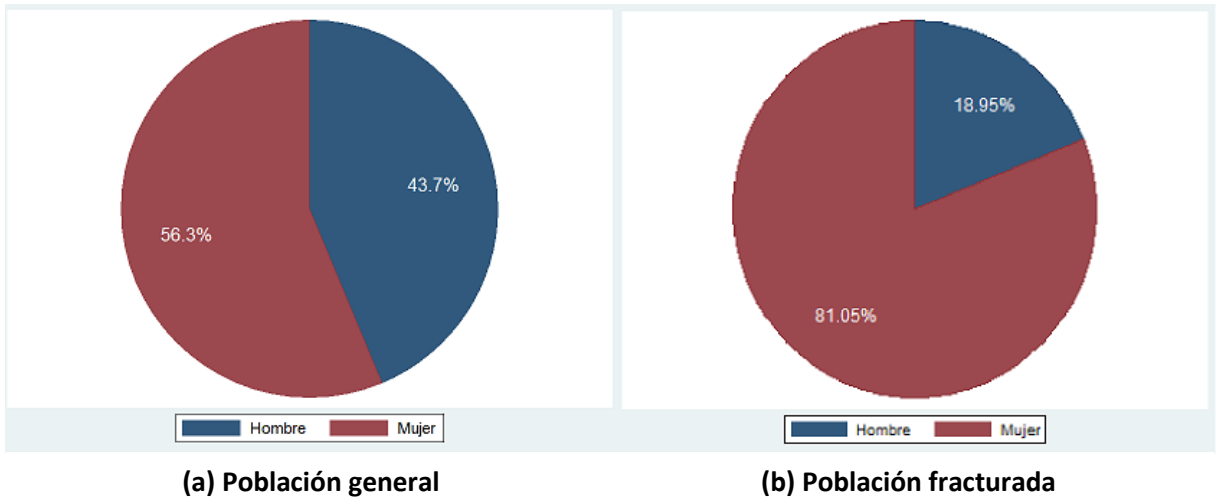
Lo primero que destaca es la diferencia en la edad media de los fracturados (80,4 años) respecto de la población general (64 años). En el gráfico 1 se puede observar esta diferencia a través de los histogramas de cada grupo; la frecuencia de individuos en la población general – panel (a) - tiende a disminuir a mayor edad, mientras que la frecuencia de fracturados de cadera aumenta – panel (b).

Gráfico 1 – Histograma fracturados y población general por edad



La incidencia de fractura de cadera es mayor en mujeres, tal como se ilustra en el gráfico 2. El 56% de la población general - panel (a) - está identificada con género femenino, mientras que esta proporción asciende al 81% en el grupo de fracturados – panel (b). Esto es consistente con lo mencionado en la sección de antecedentes respecto a la mayor prevalencia de osteoporosis en mujeres, por la aceleración en la desmineralización ósea luego de la menopausia.

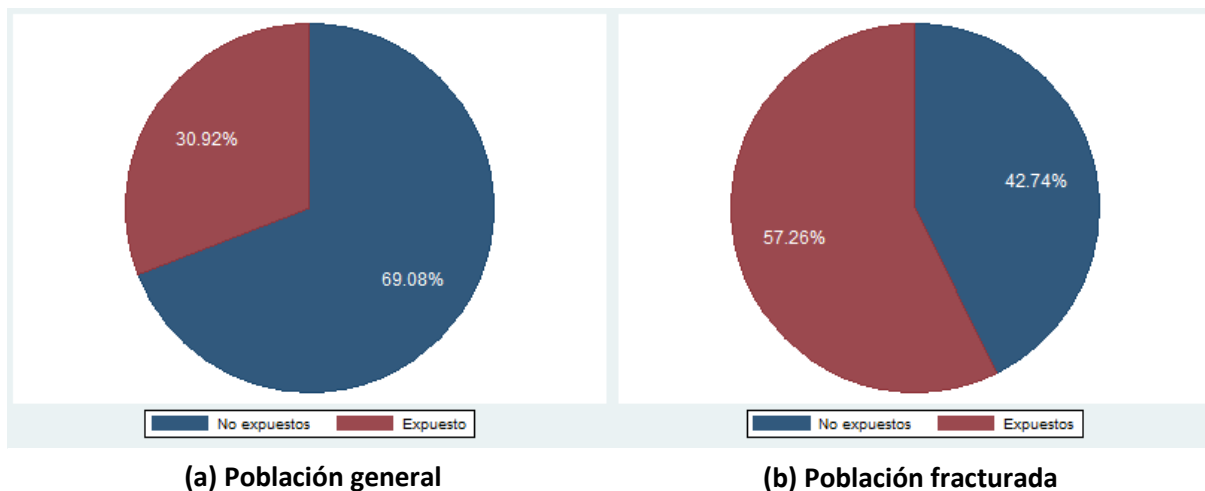
Gráfico 2 – Distribución por género



También se observa un mayor porcentaje de individuos discapacitados en el grupo de fracturados, los cuales se identifican a través del Certificado Único de Discapacidad (CUD). Un 14% del grupo de fracturados posee CUD, mientras que tan sólo un 4% en la población general. Sin embargo, este dato no arroja mucha luz, puesto que no se conoce el tipo de discapacidad.

Con respecto al factor de exposición bajo estudio, es notable la mayor prevalencia que se observa en el grupo de fracturados – panel (b) -, donde alcanza a un 57% en comparación con la prevalencia del 31% en la población general – panel (a).

Gráfico 3 – Prevalencia de exposición a benzodiacepinas



Así mismo, exceptuando a los antihipertensivos, en el resto de los medicamentos incluidos en el estudio se observa una mayor prevalencia de uso en el grupo de fracturados, por lo que se sospecha que también podría haber mayor tasa de polifarmacia. También esto es un indicio de mayor comorbilidad. En este sentido, el mayor consumo de medicamentos para la diabetes y de antiosteoporóticos indica una mayor prevalencia de diabetes y de osteoporosis entre los fracturados.

No se observan diferencias importantes entre los grupos en cuanto al porcentaje de afiliados que poseen otra cobertura de salud.

La cuota del afiliado directo fue incluida como variable proxy del nivel de ingreso de la familia a la cual el afiliado pertenece. El valor promedio de esta asciende a \$1.604 en la población general, mientras que un poco por debajo se encuentra la cuota promedio del grupo de fracturados, con un valor de \$1.454.

Por último, se incluyó la variable tamaño del grupo familiar, que indica el número de integrantes que componen el grupo familiar del afiliado, el cual es de 2,8 personas en la población general, en promedio, y de 1,6 en los fracturados.

CAPITULO IV

RESULTADOS

1. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

En la presente sección se ensaya un estudio clásico de casos y controles, pareado por edad y género. Cabe aclarar que en este primer ensayo se tomó la decisión de desestimar los afiliados identificados con alguna otra cobertura de salud, aparte de OSEP, para evitar sesgos por la utilización de una u otra cobertura, con lo que la población de casos se redujo a un total de 164 afiliados con fractura de cadera.

Se obtuvieron del padrón general de afiliados, mediante selección aleatoria por estratos de género y rangos etarios, 3 controles por cada uno de los casos, lo que determinó un tamaño de muestra de 656 individuos. Luego se reconstruyó el factor de exposición: en el año previo a la fractura para los casos y en el 2018 para el caso de los controles. Con esta información se construyó la tabla de contingencia representada en la tabla 3, donde se indica la frecuencia de expuestos y no expuestos en cada uno de los grupos. Finalmente se obtuvieron, tal como se detalló en la sección metodológica, los parámetros de interés de este tipo de estudios, explicitados a continuación de la tabla de contingencia.

Tabla 3 – Casos-controles: tabla de contingencia y parámetros de resultado

	Benzodiacepinas		Total
	Expuestos	No expuestos	
Casos	105	59	164
Controles	222	270	492
Total	327	329	
prevalencia BDZ en casos		0,64	
prevalencia BDZ en controles		0,45	
momios de casos		1,78	
momios de controles		0,82	
Razón de momios		2,16	
IC 95% p/ razon de momios		(1,50 ; 3,12)	
Riesgo Atribuible Poblacional (RAP)		0,34	
Riesgo Atribuible en Expuestos (RAE)		0,54	
DESVIO ESTANDAR		0,19	

El riesgo relativo estimado mediante la razón de momios u odds ratio toma un valor de 2,16. Esto se interpreta como que el riesgo de sufrir una fractura de cadera es 2,16 veces mayor en los expuestos a BZD en comparación con los no expuestos. El intervalo de confianza calculado a un nivel de significancia del 95%, indica que, si el estudio se repitiera n veces, el OR estimado estaría comprendido entre los valores de 1,50 y 3,12; al no estar incluido el 1 en dicho intervalo, se puede decir además que la asociación es estadísticamente significativa.

El Riesgo Atribuible Poblacional (PAR), calculado a partir del OR, es de 0,34 (IC 95%: 0,21-0,43). Esta fracción mide la proporción de enfermedad que se evitaría si se lograra evitar la exposición (Lazcano-Ponce, y otros, 2001). Es decir que, en la población general, la exposición a BZD es responsable del 34% de las fracturas de cadera.

2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE

La tabla de estadísticas descriptivas del capítulo de datos refleja que la subpoblación de afiliados no difiere de la población general únicamente en edad, género y uso de benzodiazepinas, sino que existe una multiplicidad de otros factores que pueden influir en el riesgo de sufrir una fractura de cadera y, por ende, estar direccionando los resultados obtenidos mediante de la estimación de los OR. En la presente sección se presentan los resultados de la estimación, a través del paquete estadístico Stata, de un modelo de regresión logística (Logit) que incluye todos estos factores como covariables, buscando controlar la influencia de los mismos sobre el OR estimado.

En la tabla 4 se comparan 3 posibles modelos estimados mediante regresión logística. El primero de ellos no condicionado (Modelo 1), es decir se regresa la variable resultado (fractura de cadera) únicamente en función de la variable exposición (BZD). En el segundo se ajusta la misma regresión por edad y género, agregándolas en el modelo como variables explicativas buscando un modelo similar al de casos-controles de la sección anterior (Modelo 2). Finalmente, en el último modelo se incluyen todas las variables que resultaron estadísticamente significativas (Modelo3).⁵

Se observa que la exposición a benzodiazepinas resultó estadísticamente significativa al nivel de 1% de significancia, aún en el modelo condicionado. Lo mismo ocurrió con las variables edad, género, si es discapacitado y si utilizó antiepilépticos no benzodiazepínicos. Mientras que el uso de psicoanalépticos y de medicamentos para la diabetes resultaron significativas para niveles del 5% y 10% de significancia, respectivamente.

⁵ En el anexo A se presenta la tabla resultado de la estimación del modelo con todas las variables observadas, tanto las que resultaron significativas como las que no.

Los signos positivos de los coeficientes indican correlación positiva entre estas variables y las fracturas de cadera; la variable género toma valores 1 en caso de que el individuo sea mujer. Sorprende que el consumo de antiosteoporóticos no resultara significativo, aunque esto puede deberse, a que por un lado genera un efecto protector, mientras que por otro revela prevalencia de osteoporosis u osteopenia, factor de riesgo para fracturas.

Tabla 4 – Probabilidad de sufrir una fractura de cadera. Coeficientes Modelo Logit

VARIABLES	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Exposición a benzodiazepinas	1,10***	0,77***	0,54***
edad		0,13***	0,13***
género		0,86***	0,86***
discapacitado			0,61***
antiepilépticos no benzodiazepínicos			0,54***
psicoanalépticos			0,35**
diabetes			0,31*
Observations	123.891	123.891	123.891
Prob > chi2	0,000	0,000	0,000
Pseudo R2	0,0205	0,176	0,186
edad y genero		SI	SI
otros medicamentos			SI
comorbilidades			SI

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Los coeficientes Logit pueden interpretarse por su signo pero no por su magnitud. Para comparar magnitudes, la tabla 5 presenta los odds ratios de la exposición a BZD que resultan de las estimaciones anteriores. Para el Logit no condicionado se obtiene un OR de 3 (IC: 2,33 – 3,86); en el ajustado por edad y género se puede apreciar un OR muy similar al obtenido en la sección anterior del estudio de casos-controles (2,15; IC: 1,66 – 2,78); por último, el modelo ajustado por todas la variables que resultaron estadísticamente significativas arroja un OR de 1,71 (IC: 1,29 – 2,28).

Cabe destacar que a medida que se incluyen variables de control estadísticamente significativas el OR estimado se mantiene significativo pero disminuye en magnitud, mientras que el valor del Pseudo r^2 aumenta, es decir que el modelo mejora, ajustando con mayor precisión la realidad modelada. Por otro lado, se puede observar que el número de observaciones de estas estimaciones es de 123.891, es decir que la regresión no fue restringida a una muestra poblacional, como en el ejemplo de casos-controles, sino que se llevó a cabo sobre el total de la población, hecho que aumenta su robustez.

Tabla 5 – Probabilidad de sufrir fracturas de cadera. Odds Ratios

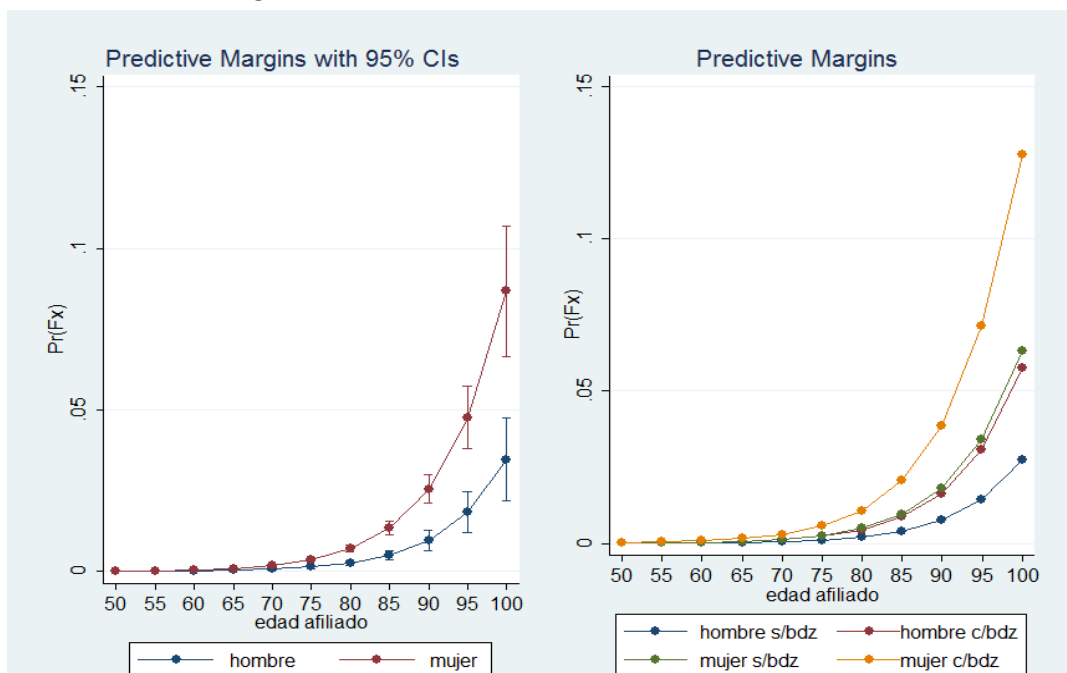
VARIABLES	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Exposición a benzodiazepinas	3,00*** (2,33 - 3,86)	2,15*** (1,66 - 2,78)	1,71*** (1,29 - 2,28)
Observations	123.891	123.891	123.891
Prob > chi2	0,000	0,000	0,000
Pseudo R2	0,0205	0,176	0,186
edad y genero		SI	SI
otros medicamentos			SI
comorbilidades			SI

nota: Intervalo del 95% de confianza entre paréntesis

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Profundizando el análisis con el modelo obtenido, el gráfico 4 ilustra cómo aumenta la probabilidad de sufrir una fractura de cadera con la edad. En el panel (a) se presenta esta evolución desagregada por género, donde puede verse que la evolución exponencial del riesgo de fractura de cadera con el aumento de la edad se ve acelerada en el caso de las mujeres respecto del género masculino. Mientras que en el panel (b) se agrega un nivel más de desagregación, separando entre quienes usan BZD de quienes no lo hacen. Similar a lo que ocurre con el género se observa que la probabilidad estimada de sufrir fractura aumenta con el uso de BZD, consistentemente con los coeficientes estimados en el modelo.

Gráfico 4 – Riesgo de sufrir una fractura de cadera



(a) Por edad y género

(b) Por edad y género, con y sin uso de BDZ

Los modelos Logit de las tablas 4 y 5 buscan predecir la variable binaria de fractura de cadera. Usando los resultados de la estimación del modelo 3, que incluye como covariables a todos los factores de confusión que resultaron estadísticamente significativos, se llevó a cabo en STATA, siguiendo a Newson (2013), una simulación de escenarios para dimensionar el riesgo marginal que adiciona el uso de benzodiazepinas sobre la incidencia de fracturas de cadera.

Los resultados se encuentran en la tabla 6. Concretamente se comparan dos escenarios; el primero representa la situación real, es decir la incidencia en fracturas de cadera dados los valores efectivos que toman cada una de las variables incluidas en el modelo. El segundo escenario supone la ausencia de exposición a benzodiazepinas, mientras que el resto de las covariables permanecen tal cual se encuentran en la realidad, es decir, misma edad promedio, misma proporción de mujeres, misma prevalencia de comorbilidades y proporción de discapacitados, e idéntica prevalencia de uso de medicamentos (a excepción de las BDZ).

En las primeras dos columnas figuran las tasas de incidencia estimada de fracturas de cadera, con sus respectivos intervalos de confianza, para los escenarios estimados; las columnas 3 y 4 presentan los mismos conceptos, pero expresadas no ya en términos porcentuales, sino en cantidades efectivas de casos (pacientes fracturados), es decir que resultan de multiplicar las anteriores por la población total (123.891 afiliados).

Tabla 6 – Análisis de escenarios e incidencia atribuible

	tasa de incidencia estimada	Intervalo de 95% de Confianza	Casos con fractura de cadera en la población	
			Estimados	IC-95%
Escenario real	0,20%	(0,18%-0,23%)	248	(223-285)
Escenario sin BZD	0,15%	(0,13%-0,19%)	190	(161-235)
Incidencia Atribuible a BZD	0,05%	(0,02%-0,07%)	58	(25-87)

En el escenario real, la incidencia de fracturas de cadera es del 0,2%, es decir, 248 casos. Pero en un escenario ficticio en el cual lo único que cambia es que nadie consume BZD, la incidencia disminuiría a un 0,15%, o 190 casos si se multiplica por el total de la población. Esto quiere decir que la diferencia del 0,05% entre las tasas de incidencia de los escenarios o, alternativamente, los 58 casos en que excede el escenario real al ficticio se deberían al uso de BZD, y por lo tanto pueden ser atribuidos a ese factor de riesgo.

El software Stata permite a su vez estimar la Fracción Poblacional Atribuible (PAF) (Newson, 2013). Esta es otra forma de llamar al PAR definido anteriormente siguiendo a otros autores. En la tabla 7 se presenta dicha fracción, la cual puede interpretarse como el porcentaje de enfermedad

atribuible al factor de riesgo. En este caso, se puede decir que el 23,5% de las 248 fracturas de cadera ocurridas en 2018 pueden ser atribuidas al uso de benzodiazepinas.

Tabla 7 – Fracción de riesgo atribuible

	PAF estimado	Intervalo de 95% de Confianza	Casos con fractura de cadera en la población	
			Estimados	IC-95%
Fracción Atribuible	23,48%	10,64%-34,47%	58	(26-85)

Nótese que el PAR aquí estimado con el modelo de regresión logística condicionado es significativamente menor al que resultó del estudio de casos-controles.

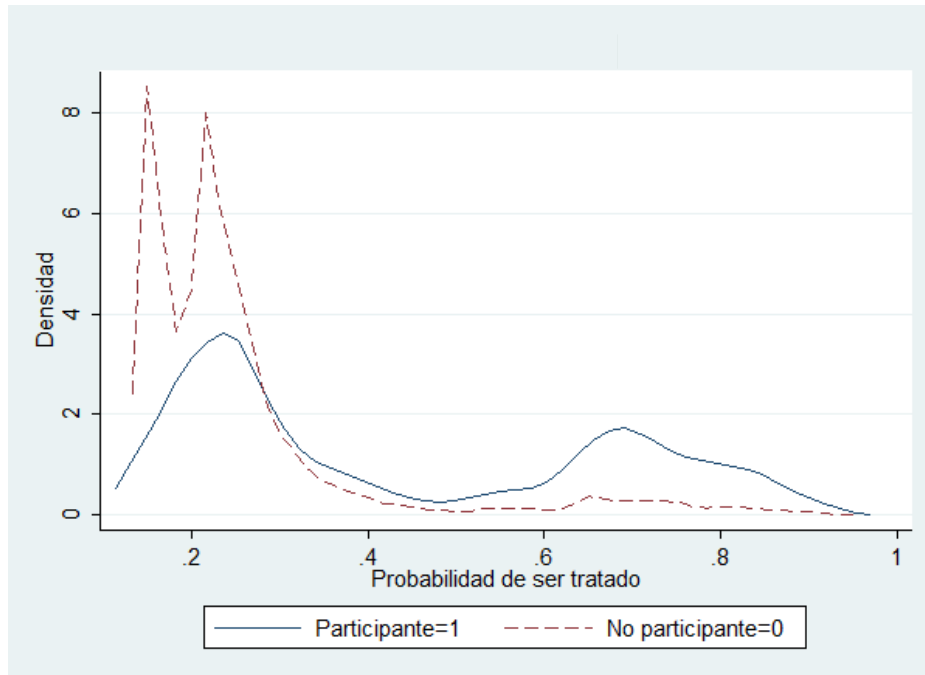
3. EVALUACIÓN DE IMPACTO

Como se mencionó en la sección metodológica, tanto el estudio de casos-controles como el modelo de regresión logística multivariable son de tipo correlacional, por lo que, si bien son muy útiles como primera aproximación al problema, no permiten hacer inferencias causales. En la presente sección se procederá a estimar el efecto causal promedio del tratamiento (ATE) utilizando la metodología de PSM para la definición del grupo de control.

Teniendo en cuenta los recaudos sugeridos por King & Nielsen (2018), y en función de la extensa revisión de la literatura, se puede rankear a la edad y el género en el primer lugar en orden de importancia en cuanto a correlación con fracturas de cadera. A continuación le siguen la osteoporosis y osteopenia, muy correlacionadas con las anteriores y con fracturas de cadera, aunque no resultaron significativas en el análisis debido a la calidad de los datos. Por el lado de la discapacidad no se encontraron referencias en la literatura aunque intuitivamente se puede pensar que podrían influir los tipos de discapacidades que dificulten la movilidad y la motricidad. Luego siguen los psicofármacos, entre los que se encuentran los anticonvulsivantes, los psicodélicos y los psicoanlépticos. Por último se encuentra la diabetes, cuya influencia radica en un envejecimiento prematuro. Se puede profundizar sobre esto en Valdivia Lopez (2019). Entre las variables no observadas en el estudio y que han sido reportadas por la literatura como factor de riesgo se encuentran la osteoporosis (que se intentó capturar mediante el consumo de antiosteoporóticos), los medicamentos opioides y algunas otras características relacionadas con la dificultad para moverse por sus propios medios, como el equilibrio, el uso de bastón o andador, etc.

En el gráfico 5 se ilustran las funciones densidad de los *propensity scores* estimados tanto para tratados como para no tratados. El soporte común corresponde al área comprendida por la superposición de ambas funciones densidad y es la región sobre la cual se definen los estimadores ATE.

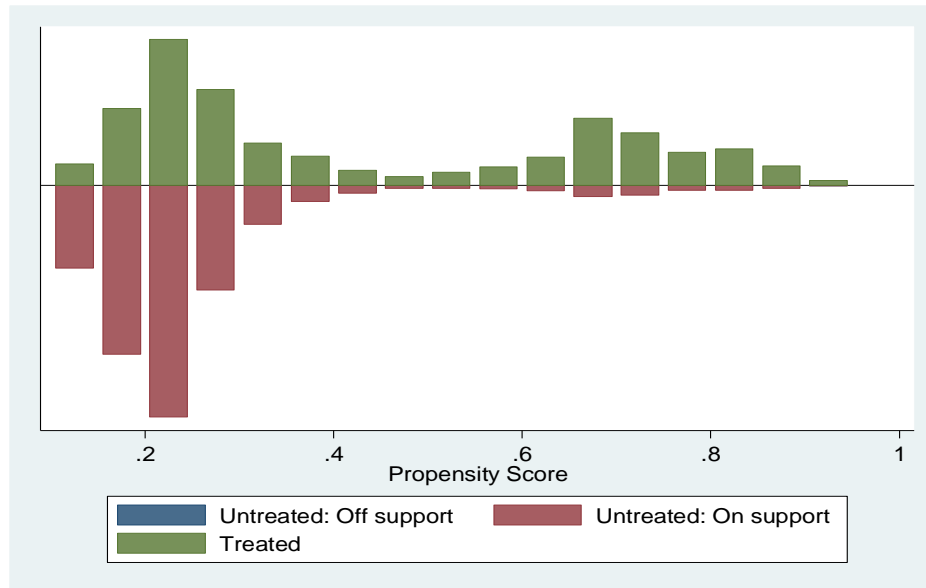
Gráfico 5 – Exploración gráfica del soporte común del propensity score



Mediante la técnica especificada de emparejamiento (*Nearest-Neighbor Matching*) (Becker e Ichino, 2002) se crea una nueva muestra balanceada en el *propensity score*, sobre la cual es posible calcular directamente los efectos del tratamiento. El gráfico 6 constituye una exploración gráfica del balance en *propensity score*. Lo deseable es que las barras de abajo sean lo más parecidas posible a las de arriba, sin embargo, se puede ver que a medida que aumenta el índice de propensión, aumenta la diferencia en el tamaño de las barras.

Pero volviendo a las sugerencias de King & Nielsen (2018), para usar PSM es más importante demostrar que el balance en las covariables entre tratados y no tratados en esta nueva muestra mejora respecto de la muestra sin pareamiento.

Gráfico 6 – Exploración gráfica del balance en *propensity score*



En la tabla 8 se muestra que luego del *matching* no se encuentran diferencias en media en las covariables entre tratados y controles a excepción de la variable discapacidad, aunque incluso en esta variable mejora el balance respecto de la situación sin pareamiento.

Tabla 8 – Balance en covariables entre tratados y controles, con y sin emparejamiento

Variable	Unmatched Matched	Mean		t-test	
		Treated	Control	t	p>t
edad	U	65,83	63,25	41,83	0,000
	M	65,83	65,84	-0,17	0,865
sexo	U	0,666	0,517	49,4	0,000
	M	0,666	0,669	-0,87	0,386
discapacidad	U	0,073	0,032	32,19	0,000
	M	0,073	0,068	2,69	0,007
anticonvulsivantes	U	0,135	0,037	64,29	0,000
	M	0,135	0,135	-0,21	0,833
psicoanalépticos	U	0,374	0,066	148,31	0,000
	M	0,374	0,375	-0,24	0,811
diabetes	U	0,198	0,120	36,28	0,000
	M	0,198	0,194	1,23	0,219

Después de haber corroborado el balance en la nueva muestra, se procede a estimar el efecto promedio del tratamiento. Los resultados de esta estimación se presentan en la primera fila de la tabla 9, donde puede observarse un pequeño tamaño de efecto positivo, aunque no significativo

estadísticamente. Se observa que el límite inferior del intervalo de confianza al 95% toma valores negativos, con lo que este resultado no permite realizar inferencias de tipo causal de un efecto positivo del tratamiento con BZD sobre las fracturas de cadera.

El gráfico 4 de la sección anterior muestra como la probabilidad de sufrir una fractura de cadera comienza a aumentar exponencialmente a partir de los 80 años, lo que puede ser un indicio de la existencia de efectos heterogéneos. Para comprobar esto, se volvió a estimar el ATE pero para las subpoblaciones de mayores 78 y de menores de 79 años por separado; los resultados se incluyen en las siguientes filas de la tabla 9.

Tabla 9 – Efecto promedio del tratamiento estimado

	Observed Coef.	Bootstrap Std. Err.	z	P>z	Normal-based [95% Conf. Interval]	
<i>ATE</i>	0,00037	0,00072	0,52	0,604	-0,0010	0,0018
<i>ATE_{subp≤78}</i>	0,00609***	0,00010	61,69	0,000	0,0059	0,0063
<i>ATE_{subp>78}</i>	-0,00221	0,00760	-0,29	0,771	-0,0171	0,0127

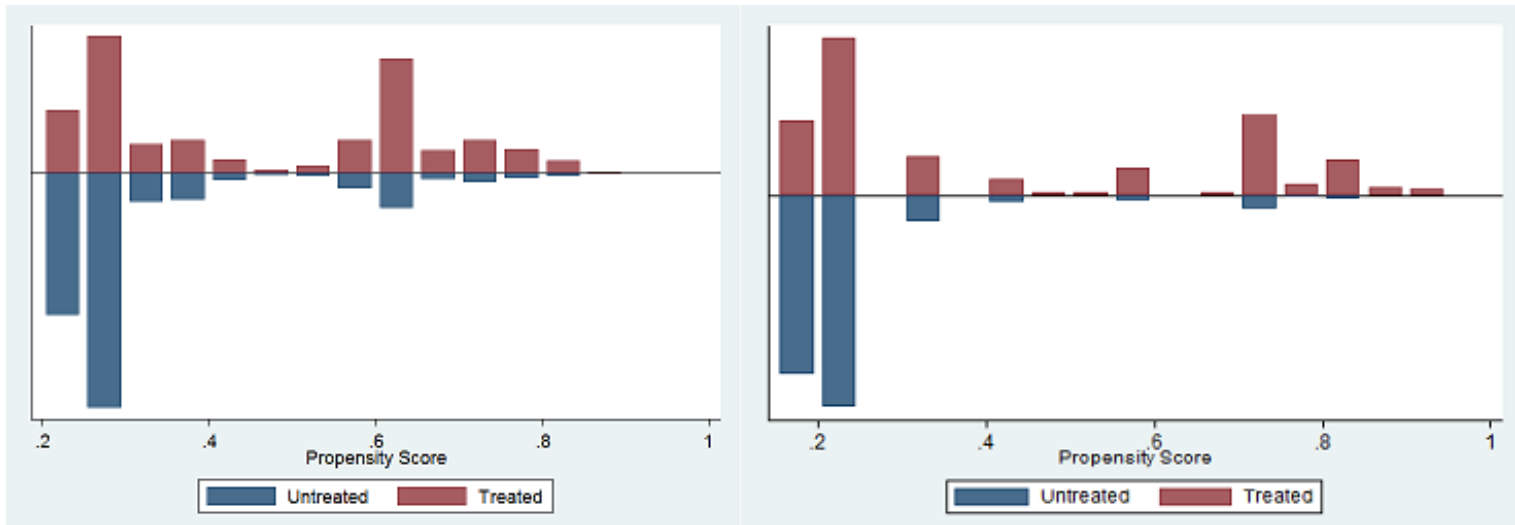
*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

En efecto, se encontraron resultados heterogéneos entre estos dos grupos etarios. Para la subpoblación de menores de 79 el efecto resultó positivo y estadísticamente significativo, lo que puede interpretarse como que, en promedio, el uso de benzodiazepinas aumenta un 0,6% las fracturas ocurridas en ese rango etario. Mientras que en la subpoblación de mayores de 78 años el ATE estimado resultó negativo y estadísticamente no significativo, es decir que no se encontró evidencia suficiente para inferir un efecto causal del uso de BDZ en fracturas de cadera en ese rango etario.

Los resultados obtenidos se pueden interpretar como que existe un efecto causal, pequeño pero significativo, entre el uso de BZD y las fracturas de cadera para el grupo de afiliados de entre 50 y 78 años de edad. En el grupo de mayores de 78 años este efecto se pierde y deja de ser significativo. Probablemente porque entren en juego otras variables no observadas de mayor peso. Es decir que luego de cierta edad, los ancianos que no usan benzodiazepinas se fracturan tanto como los que sí lo hacen.

Se puede pensar que una de las variables que entra en juego con la edad y que pasa a tener tal protagonismo que hace que se pierda el efecto de las BDZ sea la osteoporosis. De hecho, es sabido que en edades avanzadas es difícil conocer, ante una fractura de cadera, si la causa fue la caída o, a la inversa, la caída devino de una fractura previa espontánea.

Gráfico 7 – Exploración gráfica del balance en *propensity score*



(a) Mayores de 78

(b) Menores o iguales a 78

En el gráfico 7 se explora el balance en *propensity score* en los subgrupos diferenciados por edad. El panel (a) corresponde al subgrupo de mayores de 78 años mientras que el (b) al de menores o iguales. Al igual que en la población general, se observa que a medida que aumenta el índice de propensión, aumenta la diferencia en el tamaño de las barras.

Tabla 14 – Balance en covariables entre tratados y controles menores de 79 luego del PSM

Variable	Unmatched Matched	Mean		t-test	
		Treated	Control	t	p>t
edad	U	63,28	61,25	39,39	0,000
	M	63,28	65,37	-28,07	0,000
sexo	U	0,662	0,508	48,06	0,000
	M	0,662	0,662	0,000	1,000
discapacidad	U	0,068	0,029	30,42	0,000
	M	0,068	0,068	0,000	1,000
anticonvulsivantes	U	0,135	0,036	62,37	0,000
	M	0,135	0,135	0,000	1,000
psicoanalépticos	U	0,363	0,058	142,4	0,000
	M	0,363	0,363	0,000	1,000
diabetes	U	0,198	0,120	34,49	0,000
	M	0,198	0,198	0,000	1,000

En las tablas 14 y 15 se presenta el balance en covariables entre los grupos de tratados y controles del análisis de efectos heterogéneos. La tabla 14 corresponde al subgrupo de menores o iguales a 78 años mientras que la 15 al de mayores.

Tabla 15 – Balance en covariables entre tratados y controles mayores de 78 luego del PSM

Variable	Unmatched Matched	Mean		t-test	
		Treated	Control	t	p>t
edad	U	84,00	84,02	-0,260	0,793
	M	84,00	86,21	-23,08	0,000
sexo	U	0,693	0,609	9,400	0,000
	M	0,693	0,693	0,000	1,000
discapacidad	U	0,103	0,061	8,490	0,000
	M	0,103	0,103	0,000	1,000
anticonvulsivantes	U	0,133	0,052	16,00	0,000
	M	0,133	0,133	0,000	1,000
psicoanalépticos	U	0,456	0,145	40,34	0,000
	M	0,456	0,456	0,000	1,000
diabetes	U	0,194	0,121	11,13	0,000
	M	0,194	0,194	0,000	1,000

Se observa en ambos grupos un buen balance en todas las covariables a excepción de la variable edad. Tomando en consideración lo expuesto por King & Nielsen (2018), esto puede ser un problema, por que al aplicar PSM se estan comparando individuos muy parecidos en todas las características observables menos la edad, en la cual los controles tienen, en promedio, aproximadamente 2 años más que los tratados, tanto en menores como mayores de 78. Teniendo en cuenta la importancia de la edad con respecto a la probabilidad de fracturarse la cadera, examinada en la sección 2 del capítulo de resultados, se puede intuir que existe una posibilidad de que el estimador del efecto esté subestimando el verdadero efecto causal. Se recomienda en estos casos intentar otros métodos de *matching* (King & Nielsen, 2018), sin embargo estos requieren de conocimientos que exceden el alcance de este trabajo.

Por último, cabe destacar que también se estudió la presencia de efectos heterogéneos entre otros subgrupos, en particular entre mujeres y hombres y entre discapacitados y no discapacitados, pero no se encontraron resultados estadísticamente significativos más que apenas en el subgrupo de discapacitados a un nivel de significancia del 12%.

4. COSTOS DE TRATAMIENTO EN FRACTURAS DE CADERAS

Como se mencionó previamente, la información de la OSEP se encuentra fragmentada y agrupada en distintos universos por lo que, a la hora de cuantificar los costos, fue necesario obtener y reorganizar toda esa información a nivel individuo.

En una primera instancia se obtuvieron todas las internaciones con diagnóstico primario de “fractura cerrada de la cadera”⁶ con la respectiva información básica del afiliado (ID, edad y género), la fecha de inicio y de alta de la internación y el importe facturado por la institución en que se realizó la internación, donde se incluyen todos los costos de las prácticas clínicas y quirúrgicas realizadas, con los respectivos honorarios médicos, prótesis (en caso de requerirla) e insumos utilizados, y los días de estadía en concepto de hotelería.

A estos se le adicionaron todos los consumos (no incluidos en la internación) registrados con los ID de los afiliados internados durante el período comprendido entre la fecha de inicio y de alta de la internación. De esta manera se identificaron consumos de medicamentos, alimentos, anestesia y compras adicionales que el afiliado tuvo durante la internación pero que estaban excluidos del monto pagado a la institución.

Finalmente se identificaron los costos asociados al diagnóstico luego de la fecha de alta de la internación: cuidados domiciliarios, rehabilitación, traslados y compras⁷. Cabe aclarar que sólo se tuvieron en cuenta para el análisis los costos a cargo de la OSEP en carácter de asegurador, quedando excluidas las cargas asumidas por los afiliados en carácter copago.

La tabla 10 resume los costos en que incurrió la OSEP, en el año 2018, como tercero pagador, en la atención de pacientes mayores de 50 años con fractura de cadera; el costo total, calculado en pesos corrientes de 2018, asciende a \$16.128.521. A su vez se presentan algunas medidas de tendencia central y el valor mínimo y máximo para dimensionar como se distribuyen estos costos a nivel individuo. El costo medio de tratamiento de una fractura de cadera asciende a \$65.034. Sin embargo, se observa un alto grado de dispersión con un desvío estándar de \$50.566 y un rango que varía de \$1.210, para el afiliado que menos recursos insumió, a \$375.553 en el caso del tratamiento del afiliado más complejo.

⁶ El término *cerrada* hace referencia al tipo de fractura, diferenciando de la fractura *abierta o expuesta*. El estudio se circunscribe a este tipo debido a que difícilmente una caída accidental pueda causar una fractura expuesta.

⁷ El concepto de compras refiere a todos aquellos elementos que eventualmente pueda requerir el paciente: sillas de ruedas, andadores, colchones anti escaras, etc.

Tabla 10 – Costos en fracturas de cadera en el año 2018

INTERNACIONES	\$ 15.466.957
REHABILITACION	\$ 420.000
COMPRAS	\$ 220.000
TRASLADOS	\$ 21.564
TOTAL	\$ 16.128.521
MÍNIMO	\$ 1.210
MÁXIMO	\$ 375.553
COSTO MEDIO	\$ 65.034
DESVÍO ESTÁNDAR	\$ 50.566

COSTOS ATRIBUIBLES

La tabla 11 resume los resultados obtenidos con los distintos métodos en las secciones anteriores. Según el estudio de casos-contróles, si se lograra erradicar por completo el uso de BZD, se reducirían un 34% de las fracturas de cadera, es decir 85 casos menos (IC: 53-108). Teniendo en cuenta que, en promedio, la atención de una fractura de cadera le cuesta a la OSEP \$65.034; del total de recursos destinados a la atención de pacientes con fractura de cadera, \$5,5 millones (IC: \$3,4M - \$7,0M) pueden ser atribuidos al uso de benzodicepinas.

Mientras que, según el modelo ajustado de regresión logística, la reducción de casos al erradicar las BZD sería del 23,5%, es decir 58 casos menos (IC: 26-85). Con lo que el monto erogado que se podría atribuir al uso de benzodicepinas ascendería a casi cuatro millones de pesos, y dicho monto se encontrará entre 1,7 y 5,5 millones, según los límites del intervalo del 95% de confianza.

Tabla 11 – Costos atribuibles

	Parámetro estimado	Intervalo de 95% de Confianza	Casos atribuibles a BZD		Costos atribuibles a BZD	
			Estimados	IC-95%	Estimados	IC-95%
Casos-contróles PAR	34,44%	(21,4%-43,5%)	85	(53-108)	5,5M	(3,4M-7,0M)
Logit PAR	23,48%	(10,6%-34,5%)	58	(26-85)	3,8M	(1,7M-5,5M)
ATE	0,04%	(-0,10%-0,18%)				

Sin embargo, estos resultados no son consistentes con la estimación del efecto causal mediante PSM, puesto que el efecto estimado no resulta estadísticamente significativo. Únicamente se observa en el grupo de menores de entre 50 y 78 años un pequeño efecto estadística pero no

económicamente significativo. En dicho grupo se observan 99 casos en el año 2018, de los cuales tan solo podría atribuirse un único caso al uso de BZD según el ATE estimado, que en términos monetarios resultaría en apenas 65 mil pesos.

5. DISCUSIÓN

En la presente investigación se planteó como objetivo estimar los costos de una institución financiadora de salud erogados en fracturas de caderas atribuibles al uso de benzodiazepinas. Este objetivo presupone la existencia de una relación causal que va desde el uso de BZD hacia las fracturas de cadera. Sin embargo, dada la información con la que se trabajó y el grado de exposición que fue posible definir, solo se encontró evidencia de la existencia de una relación causal entre estas variables para una población de entre 50 y 78 años.

El análisis de la relación entre el uso de BDZ y las fracturas cerradas de cadera se llevó adelante utilizando tres métodos distintos, cada uno mejor en términos de capacidad predictiva y explicativa. Los dos primeros permiten demostrar la existencia de correlación, por lo que su importancia es relevante como primera aproximación al problema de estudio, pero no permiten determinar la dirección de la causalidad; es decir, que realmente sean las BZD causantes de fracturas de cadera y no al revés, o que exista un tercer elemento que sea causante de ambas variables y genere correlación espuria entre estas. En la literatura epidemiológica abundan este tipo de estudios.

Mediante el tercer método se buscó comprobar el efecto causal de las BZD sobre las fracturas de cadera pero sin embargo su estimación resultó tanto estadística como económicamente no significativa para la población afiliada mayor de 50 años. Sin embargo, se estima un efecto causal pequeño pero estadísticamente significativo para los afiliados de entre 50 y 78 años. Cabe notar una importante escasez de este tipo de estudios en la literatura.

El mayor aporte de la presente investigación es haber refutado, mediante la estimación de efectos causales, los resultados previamente obtenidos con métodos correlacionales. Por lo que se recomienda que futuras investigaciones contrasten sus resultados correlacionales con evaluaciones de impacto que permitan inferir causalidad.

Otra forma de aproximar esta inferencia causal podría haber sido mediante la utilización de variables instrumentales, que consiste en buscar un “instrumento” altamente correlacionado con la variable de tratamiento pero no relacionada a la variable de resultado; no se intentó este procedimiento por no haber encontrado un instrumento válido en las bases de datos a las que se tuvo acceso.

Por último, otras variables sensibles sobre las que pueden profundizar futuras investigaciones, dado que se intuye la posible existencia de efectos heterogéneos, son la forma de medir el factor de exposición, las dosis y los distintos tipos de BZD utilizadas, así como el tiempo de utilización.

CONCLUSIONES

Se ensayaron 3 métodos para lograr el objetivo planteado en la investigación. En los dos primeros se encontraron resultados consistentes con los de otras investigaciones similares, tales como las de Herings y otros (1995), Danza y otros (2015) y Machado-Duque y otros (2018).

En el estudio de casos-controles se encontró un OR de 2,16 (IC 95%: 1,50-3,12), y un PAR del 34%, lo que podría significar 5,5 millones de pesos en costos atribuibles a BZD (IC: \$3,4M - \$7,0M), de un total de 16,1 millones erogado en la atención de fracturas de cadera en el año 2018, medido a precios corrientes de ese año.

Con el modelo multivariable de regresión logística se arribó a un OR ajustado de 1,7 (IC 95%: 1,29 – 2,28) y un PAR del 24%, lo que permite atribuir 3,8 millones de pesos en fracturas de cadera al uso de BZD (IC: \$1,7M - \$5,5M).

Sin embargo, la estimación del efecto promedio causal (ATE) utilizando la metodología de *Propensity Score Matching* para la determinación del grupo de control, no resultó estadísticamente significativo para la población en general, sino que sólo fue estadística pero no económicamente significativo en menores de 78 años de edad.

Se concluye que el mayor aporte de la presente investigación fue haber refutado, mediante la estimación de efectos causales, los resultados previamente obtenidos con métodos correlacionales. Por esto se recomienda que futuras investigaciones busquen contrastar resultados correlacionales con evaluaciones de impacto que permitan inferir causalidad.

REFERENCIAS

- Becker, S. O., & Ichino, A. (2002). Estimation of average treatment effects based on propensity scores. *The stata journal*, 358-377.
- Bruzzi, P., Green, S. B., Byar, D. P., Brinton, L. A., & Schairer, C. (1985). Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *American journal of epidemiology*, 122(5), 904-914.
- Charney, D., Mihic, S., & Harris, R. (s.f.). Hipnóticos y sedantes. Recuperado el 2007. En Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Prensa Médica Latinoamericana*, 103-107.
- Cole, P., & MacMahon, B. (1971). Attributable risk percent in case-control studies. *British journal of preventive & social medicine*, 24(4), 242- 244.
- Conte Grand, M., Perel, P., Pitarque, R., & Sánchez, G. (2003). Estimacion del Costo Economico de la Mortalidad atribuible al Tabaco en Argentina. *Working Paper-CEMA*.
- Coughlin, S. S., Benichou, J., & Weed, D. L. (1994). Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiologic reviews*, 16(1), 51-64.
- Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Prensa Médica Latinoamericana*, 103-107.
- Danza, Á., Rodríguez Branco, M., López Pampín, M., Agorio, D., Caleri, A., Patiño, I., . . . Díaz, L. (Junio de 2015). Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Revista Medica del Uruguay*, 31(2), 119-126.
- de Vries, M., Seppala, L. J., Daams, J. G., van de Glind, E. M., Masud, T., & van der Velde, N. (2018). Fall-risk-Increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: I. cardiovascular drugs. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 371. e1-371. e9. doi:10.1016/j.jamda.2017.12.013
- Gallo, C., Vilosio, J., & Saimovic, J. (2015). Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evidencia, Actualización en la Práctica Ambulatoria*, 124-129.

- Gertler, P. J., Martínez, S., Premand, P., Rawlings, L. B., & Vermeersch, C. j. (2011). *La evaluación de impacto en la práctica*. Washington DC: The World Bank.
- Haentjens, P., Lamraski, G., & Boonen, S. (2005). Costs and consequences of hip fracture occurrence in old age: an economic perspective. *Disability and rehabilitation*, 27(18-19), 1129-1141. doi:10.1080/09638280500055529
- Haentjens, P., Magaziner, J., Colón-Emeric, C. S., Vanderschueren, D., Milisen, K., Velkeniers, B., & Boonen, S. (2010). Meta-analysis: Excess Mortality After Hip Fracture Among Older Women and Men. *Annals of internal medicine*, 152(6), 380–390. doi:10.1059/0003-4819-152-6-201003160-00008
- Hartikainen, S., Lönnroos, E., & Louhivuori, K. (2007). Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(10), 1172-1181.
- Heinrich, S., Rapp, K., Rissmann, U., Becker, C., & König, H. H. (2010). Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporosis international*, 21(6), 891-902. doi:10.1007/s00198-009-1100-1
- Herings, R. M., & Klungel, O. H. (2001). An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in The Netherlands. *Pharmacoeconomics*, 16(6), 655-665.
- Herings, R. M., Stricker, B. H., de Boer, A., Bakker, A., & Sturmans, F. (1995). Benzodiazepines and the Risk of Falling Leading to Femur Fractures: Dosage More Important Than Elimination Half-life. *Archive Intern Medicine*, 155, 1801–1807.
- Hernández-Avila, M., Garrido-Latorre, F., & López-Moreno, S. (2000). Diseño de estudios epidemiológicos. *salud pública de méxico*, 42(2), 144-154.
- King, G., & Nielsen, R. (10 de November de 2018). Why propensity scores should not be used for matching. *Political Analysis*, 1-33. Obtenido de j.mp/PScore
- Konnopka, A., Jerusel, N., & König, H. H. (2009). The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporosis international*, 1117-1129. doi:10.1007/s00198-008-0781-1
- Laroche, M. L., Charmes, J. P., & Merle. (2007). Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 725-731.

- Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martínez, E., & Hernández-Avila, M. (2001). Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud pública de México*, 43(2), 135-150.
- Leach, M. J., Pratt, N. L., & Roughead, E. E. (2015). Psychoactive medicine use and the risk of hip fracture in older people: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 24(6), 576-582. doi:10.1002/pds.3785
- Leiderman, E., Mugnolo, J. F., Bruscoli, N., & Massi, J. (2006). Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, XVII(66), 85-91.
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., & Tinetti, M. E. (1999a). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1), 30-39. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb01898.x
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., & Tinetti, M. E. (1999b). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1), 40-50. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb01899.x
- Leuven, E., & Sianesi, B. (2003). *PSMATCH2: Stata module to perform full Mahalanobis and propensity score matching, common support graphing, and covariate imbalance testing, Version 3.0*. Obtenido de <http://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s432001.html>
- Machado-Duque, M. E., Castaño-Montoya, J. P., Medina-Morales, D. A., Castro-Rodríguez, A., González-Montoya, A., & Machado-Alba, J. E. (2018). Association between the use of benzodiazepines and opioids with the risk of falls and hip fractures in older adults. *International psychogeriatrics*, 30(7), 941-946. doi:10.1017/S1041610217002745
- Martínez-Gutiérrez, M. S., Vanegas, J., Reveco, S., Valenzuela, R., & Arteaga, O. (2008). Estudio piloto: costos directos atribuibles al tabaquismo en dos hospitales de Santiago. *Revista médica de Chile*, 136(10), 1281-1287.
- Marzi, M., Diruscio, V., Núñez, M., Pires, M., & Quaglia, N. (2013). Análisis de la prescripción de medicamentos en una comunidad geriátrica Argentina. *Rev Med Chile*, 194-201.
- Marzi, M., Pires, M., & Quaglia, N. (2018). Ingredientes Farmacéuticos Activos Potencialmente Inapropiados en Adultos Mayores: Lista IFAsPIAM: Panel de Consenso Argentino. *Value in Health Regional Issues*, 38-55.
- Melloni, B. J., Dox, I., & Eisner, G. (1982). *Diccionario médico ilustrado de Melloni*. Reverté.

- Newson, R. (2013). Attributable and unattributable risks and fractions and other scenario comparisons. *The Stata Journal*, 13(4), 672-698.
- Organización Mundial de la Salud. (1985). The Rational Use of Drugs. *Conferencia de Expertos*. Ginebra.
- Organización Mundial de la Salud. (2002). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. *Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS*. Ginebra.
- Pagoaga, A., Maldonado, D., & Barahona, J. (2016). Benzodiazepinas: Riesgos en su Uso Prolongado. *Revista Hondureña del Postgrado de Psiquiatría*(2), 105-111.
- Panneman, M. J., Goettsch, W. G., Kramarz, P., & Herings, R. M. (2003). The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall Injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs & aging*, 20(11), 833-839. doi:10.2165/00002512-200320110-00004
- Pastor Cano, J., Aranda García, A., Gascón Cánovas, J., Rausell, V., & Tobaruela Soto, M. (2015). Adaptación española de los criterios Beers. *An. Sist. Navar.*, 375-385.
- Quintana, R. H., Guerrero, C., Jiménez, J., & Reynales Shigematsu, L. M. (23 de Marzo de 2010). Costos Atribuibles al Consumo de Tabaco en México. México DF, Instituto Nacional de Salud Pública: Consejo Mexicano Contra el Tabaquismo.
- Reynales-Shigematsu, L. M., Juárez-Márquez, S. A., & Valdés-Salgado, R. (2005). Costos de atención médica atribuibles al tabaquismo en el IMSS, Morelos. *salud pública de méxico*, 47(6), 451-457.
- Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), 41-55.
- Seppala, L. J., van de Glind, E. M., Daams, J. G., Ploegmakers, K. J., de Vries, M., Wermelink, A. M., & van der Velde, N. (2018). Fall-Risk-Increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: III. others. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 372. e1-372. e8. doi:10.1016/j.jamda.2017.12.099
- Seppala, L. J., Wermelink, A. M., de Vries, M., Ploegmakers, K. J., van de Glind, E. M., Daams, J. G., & van der Velde, N. (2018). Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 371. e11-371. e17. doi:10.1016/j.jamda.2017.12.098

Shi, S., Mörike, K., & Klotz, U. (Febrero de 2018). The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(2), 183-199. doi:<https://doi.org/10.1007/s00228-007-0422-1>

Siles Gutierrez, M., Ávila Muñoz, L., & Gómez Juanes, V. (2002). *Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD* (Segunda ed.). Madrid, Subdirección General de Coordinación Administrativa, Área de Estudios, Documentación y Coordinación Normativa: Instituto Nacional de la Salud.

Valdivia Lopez, J. M. (2019). *Prevalencia, riesgo y factores asociados al síndrome de caídas en adultos mayores atendidos en los servicios de consultorio externo del Hospital Goyeneche*. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín De Arequipa, Facultad de Medicina.

Vassallo, C., Sellanes, M., & Freylejer, V. (2003). *Apunte de Economía de la Salud*.

SITIOS WEB CONSULTADOS

- *anmat.gov.ar*. Obtenido de <http://www.anmat.gov.ar/atc/CodigosATC>
- <http://www.estadistica.net/>. Recuperado el 30 de Julio de 2019, de <http://www.estadistica.net/Algoritmos2/casosycontroles>

ANEXOS

ANEXO A: MEDICAMENTOS SELECCIONADOS PARA EL ANÁLISIS

Tabla 12 – Medicamentos seleccionados para el análisis

Código ATC por niveles	DESCRIPCIÓN
A	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
A10	DROGAS USADAS EN DIABETES
A12	SUPLEMENTOS MINERALES
A12A	CALCIO
C	SISTEMA CARDIOVASCULAR
C01	TERAPIA CARDÍACA
C02	ANTIHIPERTENSIVOS
C03	DIURÉTICOS
M	SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
M05	DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ÓSEAS
N	SISTEMA NERVIOSO
N03	ANTIEPILÉPTICOS
N03AE	Derivados de la benzodiazepina
N03AE01	clonazepam
N04	ANTIPARKINSONIANOS
N05	PSICOLÉPTICOS
N05A	ANSIOLÍTICOS
N05BA	Derivados de la benzodiazepina
N05BA12	alprazolam
N05BA62	alprazolam+domperidona+asoc.
N05BA54	beta-alanina+oxazepam
N05BA08	bromazepam
N05BA09	clobazam
N05BA05	clorazepato dipotásico
N05BA01	diazepam
N05BA06	lorazepam
N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES
N05CD	Derivados de la benzodiazepina
N05CD03	flunitrazepam
N05CD08	midazolam
N05CF	Drogas relacionadas a las benzodiazepinas
N05CF02	zolpidem
N05CF01	zopiclona
N05CF04	eszopiclona
N06	PSICOANALÉPTICOS
R	SISTEMA RESPIRATORIO
R06	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO

Nota: elaboración propia en base a anmat.gov.ar

ANEXO B: REGRESIÓN LOGÍSTICA COMPLETA

Tabla 13 – Probabilidad de fractura de cadera

VARIABLES	Logit coeff
consumio al menos un envase de benzodicepinas	0,561*** (0,161)
edad afiliado	0,127*** (0,008)
genero: 1 si femenino	1,014*** (0,201)
discapacitado	0,551** (0,221)
tiene otro seguro de salud, a parte de OSEP	-0,105 (0,152)
consumio antiepiléticos distintos al clonacepan	0,618*** (0,196)
consumio antieparkinsonianos	-0,105 (0,429)
consumio psicolepticos no benzodicepinicos	0,007 (0,223)
consumio psicoanalepticos	0,323* (0,168)
tiene terapia cardiaca	-0,144 (0,287)
consumio antihipertensivos	0,207 (0,59)
consumio diureticos	-0,167 (0,217)
consumio antihistaminicos de usos sistémico	-0,293 (0,214)
consumio medicamentos para la diabetes	0,347* (0,179)
consumio medicamentos para la osteoporosis u osteopenia	0,293 (0,229)
aportes relativos al afiliado directo del grupo familiar	0,000 (0,000)
numero de personas del grupo familiar	-0,0541 (0,064)
Constant	-16,58*** (0,704)
Observations	117392

Standard errors in parentheses

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO




INSTITUTO DE
CIENCIAS
ECONÓMICAS

DECLARACIÓN JURADA RESOLUCIÓN 212/99 CD

El autor de este trabajo declara que fue elaborado sin utilizar ningún otro material que no haya dado a conocer en las referencias que nunca fue presentado para su evaluación en carreras universitarias y que no transgrede o afecta los derechos de terceros.

Mendoza, 29 de Agosto de 2019

 Esteban del Campo

Firma y aclaración

27612

Número de registro

35925928

DNI