



Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 63/2010

Madrid, Diciembre de 2010

ANÁLISIS COSTE-UTILIDAD DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS EN ESPAÑA



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

$\frac{A|e}{I|S}$ Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia e Innovación
Avda. Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 822 20 05
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

[http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/63 Osteoporosis Coste-utilidad farmacos](http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/63%20Osteoporosis%20Coste-utilidad%20farmacos)

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O.: 477-10-074-2

I.S.B.N.: No (Free online version)

Depósito Legal: M-5703-2011

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un informe técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dirección AETS

Antonio Sarriá Santamera

Autores

Iñaki Imaz Iglesia

Beltrán Rubio González

María Eugenia López Delgado

José María Amate Blanco

Pedro Gómez Pajuelo

Jesús González Enríquez

Edición, maquetación y diseminación

Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.

IMAZ IGLESIA I. et al. *"Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en ESPAÑA"* IPE 63/2010. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2010.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

I. RESUMEN	5
Palabras clave	6
Listado de abreviaturas	6
II. SUMMARY	7
III. INDICE DE TABLAS	9
IV. INDICE DE FIGURAS	10
V. INTRODUCCIÓN	11
A. La osteoporosis	11
B. Importancia de la osteoporosis y sus implicaciones sociosanitarias	12
C. Intervenciones para la prevención de las fracturas osteoporóticas	13
1. Medidas no farmacológicas	14
2. Medidas farmacológicas	14
D. Estrategias terapéuticas recomendadas	20
E. Adherencia a las intervenciones terapéuticas	23
F. Justificación del estudio	24
VI. OBJETIVOS	25
A. Objetivo principal	25
B. Objetivos específicos	25
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	26
A. Revisión de la literatura	26
B. Población de estudio	26
C. Modelo	27
D. Información que se ha introducido en el modelo	28
1. Mortalidad	28
2. Incidencia de fracturas en la población general	28
3. Riesgo de fracturas en la población a estudio	29
4. Eficacia de las intervenciones a estudio	30
5. Costes	31
6. Utilidades	33
E. Análisis	33
1. Análisis de sensibilidad	34
VIII. RESULTADOS	35
A. Análisis del caso base	35
B. Análisis de sensibilidad	36
1. Cambios en la edad de inicio del tratamiento	36
2. Cambios en la adherencia al tratamiento	37
IX. DISCUSIÓN	39
X. CONCLUSIONES	44
XI. ANEXO	45
XII. REFERENCIAS	71

I. RESUMEN

Introducción

A pesar del elevado impacto social y sanitario que tiene la osteoporosis no se ha evaluado suficientemente la eficiencia de los tratamientos farmacológicos más utilizados para la prevención de las fracturas osteoporóticas en España. La revisión de la literatura científica no permite identificar un patrón común que facilite priorizar las opciones terapéuticas propuestas teniendo en cuenta tanto sus resultados en salud como sus costes.

Objetivo

Evaluar la relación coste-utilidad del uso de alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio en comparación con calcio y vitamina D o placebo para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas en España.

Métodos

Se ha realizado una evaluación económica para comparar desde la perspectiva social la eficiencia en el contexto español del uso de alendronato 10 mg/día, risedronato 5 mg/día, ibandronato 150 mg/mes, raloxifeno 60 mg/día y el ranelato de estroncio 2 g/día en comparación con calcio y vitamina D o placebo. Los resultados en salud se han medido en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad. El indicador básico de comparación ha sido la razón coste-utilidad incremental. Se ha construido un modelo de Markov de cohortes en el que se han incorporado preferentemente datos españoles. La población de estudio está constituida por mujeres españolas osteoporóticas mayores de 50 años. Los datos de eficacia en la reducción del riesgo de fractura proceden de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorios con seguimientos de uno a tres años.

Se ha asumido una duración del tratamiento de cinco años y una disminución progresiva lineal del efecto en los cinco años siguientes. El horizonte temporal es hasta la muerte o los cien años de edad. Se ha realizado análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la edad de inicio del tratamiento y del grado de adherencia al tratamiento.

Resultados

Asumiendo una adherencia parcial al tratamiento, ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas en comparación con calcio más vitamina D o placebo obtienen razones coste-utilidad incremental aceptables si el tratamiento se inicia antes de los 69 años de edad. Sólo el alendronato, en comparación con calcio más vitamina D o placebo y asumiendo adherencia parcial al tratamiento, obtiene una razón coste-utilidad incremental aceptable cuando la mujer inicia el tratamiento a la edad de 69 o más años de edad.

Tratar con alendronato durante cinco años a las mujeres españolas con osteoporosis con adherencia parcial e iniciando el tratamiento a los 50 años permite ganar un año de vida ajustado por calidad (AVAC) adicional en comparación con el tratamiento con

calcio + vitamina D o placebo, a un coste medio de 287.474 euros por paciente. Manteniendo los mismos niveles de adherencia pero aumentando la edad de inicio del tratamiento el coste por AVAC adicional ganado se reduce, siendo de 26.248 euros cuando la edad de inicio del tratamiento es de 69 años.

En un escenario de adherencia óptima el coste por AVAC adicional ganado disminuye, si bien se mantiene el mismo orden de prioridades en los fármacos evaluados. En un escenario de adherencia óptima, cada AVAC adicional conseguido gracias a la intervención con alendronato en comparación con calcio + vitamina D o placebo tendría un coste de 208.239 euros por paciente cuando la edad de inicio del tratamiento son los 50 años y de 6.683 euros cuando la edad de inicio es de 69 años.

Conclusiones

Asumiendo una adherencia parcial al tratamiento, ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas en comparación con calcio más vitamina D o placebo obtienen razones coste-utilidad incremental aceptables si el tratamiento se inicia antes de los 69 años de edad.

La edad de inicio de tratamiento y la adherencia al mismo influyen de forma relevante en la relación entre coste y utilidad de los tratamientos farmacológicos considerados.

En un escenario de adherencia parcial al tratamiento, más ajustado a la realidad que los escenarios de óptima adherencia contemplados en los ensayos clínicos aleatorios, el alendronato puede considerarse una opción coste-útil en comparación con la administración de calcio + vitamina D o placebo a partir de una edad de inicio del tratamiento igual o superior a los 69 años de edad.

Palabras clave

Osteoporosis, coste-utilidad, coste-efectividad, alendronato, risedronato, ibandronato, ranelato de estroncio, raloxifeno, adherencia terapéutica.

Listado de abreviaturas

AVAC:	Años de Vida Ajustados por Calidad
DE:	Desviación Estándar
DEXA (del inglés Dual energy x-ray absorciometry):	Densitometría Ósea con doble haz de luz
DHD:	Dosis diarias definidas consumidas por 1.000 habitantes
DMO:	Densidad Mineral Ósea
FC:	Fractura de Cadera
FM:	Fractura de Muñeca
FV:	Fractura Vertebral
IC:	Intervalo de confianza
MPR:	Medication Possession Ratio
NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PTH:	Paratohormona u hormona paratiroidea
RR:	Riesgo relativo
UI:	Unidades Internacionales

II. SUMMARY

Cost-utility analysis of pharmacological treatments for the prevention of bone fractures in osteoporotic post-menopausal Spanish women

Author(s): Imaz I, Rubio B, López-Delgado ME, Amate JM, Gómez-Pajuelo P, González-Enríquez J. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Imaz I. **Date:** Dec 2010 **Pages:** 77 **References:** 108 **Price:** 20€ (paper version). **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **NIPO:** 477-10-074-2 **ISBN:** No (Free On-line version) **Technologies:** Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Raloxifene, Strontium ranelate. **MeSH keywords:** Osteoporosis, cost-effectiveness, cost-utility, alendronate, risedronate, ibandronate, strontium ranelate, raloxifene, treatment adherence.

Introduction

Although osteoporosis has an important impact on health-care services and society, efficiency of pharmacological treatments to prevent osteoporotic fractures has not been sufficiently evaluated in Spain. Nowadays it is not possible to identify an evidenced based consensus that allows prioritizing between pharmacological options to prevent osteoporotic fractures.

Objective

To assess cost-utility of alendronate, risedronate, ibandronate, raloxifene, and strontium ranelate for the prevention of bone fractures in osteoporotic post-menopausal Spanish women in comparison with calcium plus vitamin D, or placebo.

Methods

We evaluated the efficiency of alendronate (10 mg/day), risedronate (5 mg/day), ibandronate (150 mg/month), raloxifene (60 mg/day), and strontium ranelate (2 g/day) in preventing bone fractures in Spanish osteoporotic post-menopausal women, as compared to using calcium plus vitamin D, or placebo. The societal perspective was adopted. We calculated the Incremental Cost-Effectiveness Ratio using quality-adjusted life year (QALY) as an outcome measure. We built a Markov model, preferably incorporating Spanish data. The target population is made up of Spanish osteoporotic women over the age of 50. Efficacy data were obtained from systematic reviews of randomized controlled clinical trials which were monitored between one and three years. Both, treatment duration and offset time were five years. The time horizon was until death or 100 years old. To assess the effect of changes in treatment starting age and treatment adherence level a sensitivity analysis was performed.

Results

Assuming partial treatment adherence, none of the evaluated drugs have reasonable incremental cost-utility ratios, in comparison with calcium plus vitamin D or placebo,

for women starting treatment before the age of 69. However, alendronate has a reasonable incremental cost-effectiveness ratio for women starting treatment at an age of 69 or above.

The incremental cost per additional QALY gained from a 5-year intervention period with alendronate compared to calcium plus vitamin D or placebo in Spanish women starting treatment at an age of 50 and with partial adherence was estimated to be 287,474 € per patient. If the adherence level is the same but the starting age increases, the incremental cost per additional QALY gained would decrease, being 26,248 € when women start treatment at 69 years of age.

In an optimal treatment adherence scenario the incremental cost per additional QALY gained decreases but the order of pharmacological treatments, in terms of cost-utility, remains the same. Compared to calcium plus vitamin D or placebo, the incremental cost per QALY gained from a 5-year intervention with alendronate in Spanish women who start treatment at 50 years of age and keep an optimal treatment adherence was estimated to be 208,239 € per patient; and 6,683 € when women start treatment at 69 years of age.

Conclusions

- 1) In comparison with calcium and vitamin D, or placebo, treating with alendronate, risedronate, ibandronate, raloxifene or strontium ranelate do not have reasonable incremental cost-utility ratios for women starting treatment before the age of 69.
- 2) Changes in treatment starting age and treatment adherence level produce relevant changes in the cost-utility relationship of the interventions studied.
- 3) Assuming partial treatment adherence, alendronate is the only one of the evaluated drugs that in comparison with calcium plus vitamin D or placebo, has a reasonable incremental cost-effectiveness ratio for women starting treatment at an age of 69 or above.

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Dosis diarias definidas por mil habitantes (DHD) consumidas en España en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica	15
Tabla 2. Eficacia de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.....	17
Tabla 3. Recomendaciones del NICE británico en relación con la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.....	21
Tabla 4. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de los cuales puede recomendarse el tratamiento con risedronato o etidronato, siempre y cuando no pueda administrarse el alendronato	22
Tabla 5. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de los cuales puede recomendarse el tratamiento con ranelato de estroncio, siempre y cuando no pueda administrarse ni alendronato, ni risedronato, ni etidronato ..	22
Tabla 6. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de los cuales puede recomendarse el tratamiento con risedronato o etidronato, siempre y cuando no pueda administrarse el alendronato	22
Tabla 7. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de los cuales puede recomendarse el tratamiento con ranelato de estroncio o con raloxifeno, siempre y cuando no pueda administrarse ni alendronato, ni risedronato, ni etidronato	22
Tabla 8. Tasas de incidencia de fracturas osteoporóticas en España por 1.000 habitantes.....	29
Tabla 9. Riesgo relativos de fractura de la población de mujeres españolas con un DMO < 2 DE en el índice T-score en comparación con la población general	30
Tabla 10. Costes anuales estimados en España relativos a las fracturas osteoporóticas y sus intervenciones preventivas actualizados al año 2010	32
Tabla 11. Costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas que se inician en mujeres de 50 años con adherencia parcial	35
Tabla 12. Relación entre costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas en mujeres de 50 años con adherencia óptima al tratamiento en comparación con placebo o calcio y vitamina D	37
Tabla 13. Costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas que se inician en mujeres de 50 años a 100 años con adherencia parcial ...	45
Tabla 14. Costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas que se inician en mujeres de 50 años a 100 años con adherencia óptima ...	58

VI. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de Markov adoptado que representa los distintos estados clínicos en relación con la osteoporosis y sus transiciones.....	28
Figura 2. Representación de la frontera de eficiencia para el caso base.....	36
Figura 3. Variaciones en la Razón Coste-Utilidad Incremental según la edad de inicio del tratamiento para el escenario de adherencia parcial	36
Figura 4. RCUI de alendronato en relación a calcio + vitamina D o placebo en función de la edad de inicio en el tratamiento y el escenario de adherencia	38

V. INTRODUCCIÓN

A. LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y se caracteriza por la disminución de la masa ósea y por una alteración de la microestructura del hueso que ocasiona una mayor fragilidad del mismo y, por tanto, un aumento del riesgo de sufrir fracturas, principalmente de cadera (FC), vertebrales (FV) y muñeca (FM).

En los países desarrollados se observa una tendencia al envejecimiento de la población, lo cual supondrá un crecimiento considerable del número de fracturas osteoporóticas. En el año 2000 se estimó el número de nuevas fracturas osteoporóticas en el mundo aproximadamente en 9 millones, correspondiendo principalmente a las siguientes localizaciones: 1,6 millones de FC, 1,7 millones de FM y 1,4 millones de FV con repercusión clínica¹. El resto de las fracturas osteoporóticas tienen una localización mucho más dispersa: proximal de húmero, costillas, pelvis, etc. De todas ellas alrededor de un 51% habrían tenido lugar en Europa y América².

La definición establecida por la OMS en 1994 es todavía considerada de referencia por muchos autores³. Para realizar la clasificación se estudiaron poblaciones de mujeres caucásicas al final de la juventud y en base a la densitometría DEXA (Dual Energy X-ray Absorciometry) se establecieron cuatro categorías diagnósticas. La clasificación debe utilizarse, por tanto, para comparar la masa ósea de una persona determinada con la media del “pico de masa ósea” que se alcanza al final de la juventud (T-score).

- NORMAL: cuando la DMO no presenta más de 1 desviación estándar (DE) de diferencia con respecto a la escala T.
- OSTEOPENIA: DMO entre -1 y -2,5 DE respecto al promedio de referencia de la escala T.
- OSTEOPOROSIS: DMO igual o inferior a -2,5 DE respecto al promedio de referencia de la escala T.
- OSTEOPOROSIS GRAVE O ESTABLECIDA: criterio de osteoporosis más la presencia de fractura.

La osteoporosis es una enfermedad silente por lo que la determinación de las cifras reales de afectados está infravalorada. Según la International Osteoporosis Foundation se estima que alrededor de una de cada tres mujeres y uno de cada cinco varones mayores de 50 años padecerán osteoporosis¹.

La etiopatogenia de la osteoporosis es multifactorial. El envejecimiento empeora la cantidad y calidad de la masa ósea. Se ha observado que alrededor de los 35 años se alcanza el pico máximo de DMO por el equilibrio entre la formación y destrucción de hueso. A partir de esa edad se rompe este equilibrio y se inicia un lento pero continuado declive en la DMO en ambos sexos. Las mujeres son más susceptibles a desarrollar osteoporosis que los hombres, ya que consiguen un menor pico de masa ósea en la juventud y lo pierden más rápidamente. Las mujeres blancas pierden un

tercio de su masa ósea en la cadera entre los 20 y los 80 años, mientras que los hombres pierden solo un cuarto de ella en el mismo periodo de tiempo⁴.

En relación a los principales factores de riesgo relacionados con la osteoporosis, es importante distinguir entre factores de riesgo para osteoporosis y factores de riesgo de fractura osteoporótica. Estos últimos parecen los más adecuados a tener en cuenta para planificar posibles acciones preventivas y/o terapéuticas. Las causas o los factores de riesgo de sufrir una fractura osteoporótica son múltiples y suelen estar relacionados. Algunos autores han establecido modelos que representan los factores clave y sus relaciones, que pueden resumirse en la ocurrencia de una caída a la que se añaden elementos que maximizan las consecuencias de esa caída y que hacen que se produzca la fractura. La American National Osteoporosis Foundation considera un grupo de cinco factores de riesgo especialmente relevante en la prevención de fracturas: la historia personal de fracturas, la historia familiar de fracturas, la densidad mineral ósea, la delgadez y el hábito tabáquico activo⁵. De todos ellos, sólo los tres últimos son modificables.

Entre los factores de riesgo de fractura osteoporótica modificables también están:

1. Sedentarismo.
2. Insuficiente ingesta de calcio y vitamina D.
3. Abuso de alcohol y café.
4. Historia de caídas.
5. Dieta hiper-proteica.
6. Uso de medicamentos como glucocorticoides, inmunosupresores, coagulantes o heparina.

B. IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS Y SUS IMPLICACIONES SOCIOSANITARIAS

La osteoporosis tiene un impacto clínico, social y económico muy importante, el cual es previsible que aumente en los próximos años, dado el progresivo envejecimiento demográfico. El elevado impacto de la osteoporosis procede fundamentalmente de las fracturas por fragilidad, de las que las vertebrales son las más frecuentes⁶, si bien las más relevantes en términos de morbilidad, mortalidad y costes son las Fracturas de Cadera (FC).

En España se estima que la osteoporosis afecta al 35% de las mujeres mayores de 50 años y hasta el 52% de las mayores de 70 años. Asimismo, en España son atribuibles a la osteoporosis una de cada cinco fracturas en las mujeres mayores de 50 años⁶. Adicionalmente, la fractura conlleva una pérdida de calidad de vida a la que se une un aumento del riesgo de sufrir nuevas fracturas.

En comparación con los países de nuestro entorno, España presenta un riesgo bajo de fractura osteoporótica⁷. Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2002 se registraron en España 120.220 nuevos casos de FC⁸. Con esos datos la incidencia anual de FC en personas de 65 o más años fue de 511 por cada 100.000 habitantes (265 en hombres y 688 en mujeres), lo que supone una tasa baja en comparación con otros países desarrollados. La tasa española es el 70% de la observada en EEUU o el 55% de la observada en países del norte de Europa⁹. En la distribución

de la incidencia de fracturas se ha apreciado estacionalidad observándose un incremento de las fracturas en los meses de invierno asociada a factores como las condiciones meteorológicas⁸.

El riesgo de una mujer española de más de 50 años de padecer a lo largo de su vida una FC puede situarse entre el 12-16%. La incidencia de FV es, sin embargo, más difícil de determinar porque alrededor de un 60% de las mismas no son detectadas clínicamente¹⁰. Se estima que uno de cada cuatro pacientes con FV sufrirá una segunda FV durante los dos años siguientes y el 26% sufrirá una fractura no vertebral durante el año siguiente. En la atención hospitalaria española se constata que en más del 60% de los diagnósticos de FV no concurren otras enfermedades crónicas relevantes y que la FV se relaciona con un aumento en la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria¹¹.

La fractura osteoporótica puede cursar de forma asintomática o sintomática. Cuando son clínicamente manifiestas éstas pueden tener una presentación aguda (es el caso de las FC o FM) o crónica más o menos incapacitante (presentación habitual de las FV), con periodos de exacerbación de dolor y limitación en la movilidad¹. La mayoría de los pacientes que sufren una FC precisan una intervención quirúrgica y muchos sufren complicaciones.

Las secuelas de las fracturas osteoporóticas dependen de la situación funcional previa de los individuos y del grado de recuperación, que se ve influenciado por factores demográficos, clínicos, funcionales, mentales, sociales y asistenciales. Entre las fracturas osteoporóticas la FC es la de mayor relevancia clínica, tanto en términos de discapacidad como de mortalidad. Tras una FC entre un 8 y un 20% de los mayores de 64 años se convierten en personas incapaces de caminar en su propio domicilio^{12, 13}.

En algunos casos la consecuencia a corto plazo es la muerte del paciente, lo que apenas ocurre tras FM, es algo más frecuente tras FV y alcanza cifras altas tras FC. Este tipo de fractura presenta una mortalidad inmediata de casi un 10%, aunque las cifras pueden variar en función de los períodos de referencia analizados. Alrededor del 15% de los pacientes con FC morirán entre los 6 primeros meses tras una FC y pasado un año la mortalidad puede estar alrededor del 30%¹⁴. Esta mortalidad puede ser atribuida a la propia FC, a sus complicaciones o a las de la inmovilidad consiguiente², sin olvidar que muchos de los pacientes presentan la FC en edades muy avanzadas.

Por todo ello, aunque las fracturas osteoporóticas no son la única consecuencia clínica de la osteoporosis hemos centrado este estudio en la evaluación de las intervenciones disponibles frente a la osteoporosis según si consiguen evitar fracturas osteoporóticas, como principal indicador de resultado clínicamente relevante para los pacientes. Hemos evitado utilizar indicadores intermedios como el fortalecimiento de la densidad ósea, que sin embargo han sido utilizados por otros estudios. A su vez hemos centrado esta evaluación en la población femenina en edad post-menopáusica y con osteoporosis frente a otros trabajos que estudian la población con osteopenia o sin osteoporosis diagnosticada.

C. INTERVENCIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Toda aquella intervención que disminuya la presencia de los factores de riesgo antes mencionados puede ser en alguna medida efectiva en la reducción de la incidencia de fracturas osteoporóticas. Las intervenciones de prevención de fracturas

osteoporóticas pueden ser farmacológicas o no farmacológicas. Las farmacológicas se orientan hacia el fomento de la osteo-formación ósea o a ralentizar la pérdida de DMO. Las no-farmacológicas se dirigen principalmente a evitar caídas o minimizar las consecuencias de las caídas.

1. Medidas no farmacológicas

Estas medidas se recomiendan independientemente de que se inicie tratamiento farmacológico o no. Las más comunes son una dieta adecuada, la prevención de las caídas, el ejercicio físico adaptado y los protectores de cadera.

No existen dudas acerca de los beneficios de una ingesta calórica y proteica adecuada, dieta equilibrada, rica en vitamina D y en calcio. Los suplementos de calcio asociados o no a vitamina D pueden ser necesarios en caso de que no se mantengan los niveles de ingesta adecuados. Se recomienda una ingesta al día de, al menos, 1 g de calcio, 800 UI de Vitamina D y 1g por kg. de peso de proteínas¹⁵⁻¹⁸.

Es recomendable hacer una evaluación del riesgo de caída y recomendar medidas para la prevención de caídas. Algunas de las que han demostrado efectividad son¹⁹⁻²¹: corregir la deficiencia visual, evitar el alcohol y determinadas sustancias psicotropas, evaluar y reducir elementos arquitectónicos y objetos que incrementen el riesgo de caída en el domicilio. Es de destacar la efectividad conseguida por algunos programas de evaluación de riesgos individual seguida de recomendaciones para la modificación de los factores de riesgo identificados²²⁻²⁵. Estos programas han obtenido buenos resultados, con una reducción del riesgo de entre el 20 y el 40%^{26, 27}.

El efecto del ejercicio físico sobre la DMO está sujeto a debate. Algunos autores consideran la mejora de la fuerza muscular un elemento clave que puede disminuir la presencia de varios factores de riesgo, pero también se advierte de la necesidad de que el ejercicio físico se adapte a las aptitudes de los pacientes, evitando en la medida que sea posible lesiones producidas por el propio ejercicio físico^{20, 28}.

En el caso de pacientes institucionalizados se ha observado beneficio con el uso de protectores de cadera, sobre todo si son pacientes de bajo peso y con antecedentes de caída. Si bien ha de tenerse en cuenta que buena parte de las caídas suelen producirse en el baño o el dormitorio, en situaciones en las que el sujeto no viste los protectores²⁹.

2. Medidas farmacológicas

Entre los tratamientos farmacológicos recomendados para la prevención de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas están los bifosfonatos, el ranelato de estroncio, el raloxifeno, la teriparatida y la calcitonina¹⁶⁻¹⁸.

Los suplementos de calcio y vitamina D se recomiendan en caso de no mantener unos niveles apropiados de ingesta.

La Terapia Hormonal Sustitutiva no se recomienda en la actualidad como tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas, si bien puede ser útil en el tratamiento de otras condiciones asociadas a la menopausia^{15, 17, 18, 30, 31}.

En España los fármacos que más se consumen para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica son los bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato), el raloxifeno y el ranelato de estroncio.

En la tabla 1 se presenta el consumo de los principios activos mencionados en España medido en dosis diarias definidas por mil habitantes (DHD). Se observa cómo el consumo global se ha multiplicado por seis en los últimos diez años.

Tabla 1. Dosis diarias definidas por mil habitantes (DHD) consumidas en España en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica

PRINCIPIO ACTIVO	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Etidronato	54,9	44,4	35,8	26,9	20,8	16,3	12,9	11,0	7,5	4,7
Alendronato	68,0	757,2	1.198,7	1.774,8	2.060,2	2.213,9	2.067,1	1.900,9	1.983,7	2.997,0
Risedronato					1.232,8	1.661,4	1.939,0	2.085,5	2.201,6	2.171,1
Ibandronato								329,1	889,1	1.308
Raloxifeno	538,6	900,1	1.166,2	1.355,0	1.380,2	1.339,7	1.247,0	1.105,8	932,1	780,6
Ranelato							30,3	464,8	465,7	493,7
Calcitonina	612,1	630,2	589,2	540,1	398,9	350,3	318,6	278,8	248,5	222,5
Teriparatida					6,6	35,4	49,4	56,8	3,0	3,5
TOTAL	1.273,6	2.331,9	2.989,9	3.696,8	5.099,5	5.617,0	5.664,3	6.232,7	6.731,2	7.981,1

a) *Bifosfonatos*

Inhiben la resorción ósea e incrementan la DMO mediante la disminución de la actividad de los osteoclastos. La duración del tratamiento no está bien definida, aunque las recomendaciones revisadas sitúan la duración entre cinco y diez años³¹.

Entre los efectos secundarios descritos están los trastornos gastrointestinales (náuseas, dispepsia, y esofagitis), fiebre y síndrome pseudogripal, hipocalcemia, trastornos oculares, osteonecrosis mandibular, y fibrilación auricular. Se han descrito casos de fracturas de bajo impacto subtrocantéreas y de diáfisis femoral con un patrón radiológico característico asociado al uso prolongado de estas sustancias³², lo que ha llevado a la European Medicines Agency a recomendar la suspensión de la terapia con bisfosfonatos en pacientes con fracturas subtrocantéreas hasta evaluar el balance riesgo-beneficio individual del paciente y decidir sus opciones de tratamiento³³.

Por otra parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda las siguientes medidas preventivas buco-dentales en pacientes a los que se prescriba bifosfonatos:

- Antes de comenzar el tratamiento:
 - Se debe realizar una valoración en todos los pacientes del estado de su salud buco-dental.
 - En caso de que se compruebe que el paciente tiene una mala salud buco-dental, debe ser examinado por un odontólogo.
 - En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el uso de bifosfonatos.
- Durante el tratamiento con bisfosfonatos:

- Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

En España los bifosfonatos más empleados son el alendronato y el risedronato (ver tabla 1). El ibandronato se introdujo en el año 2007 con un consumo creciente pero todavía inferior al de los dos anteriores. El etidronato fue el primer bifosfonato que se comercializó. Su consumo ha ido decreciendo y actualmente es un medicamento de bajo consumo. El zoledronato tiene un uso limitado al ser de administración intravenosa y ámbito intrahospitalario.

(1) ALENDRONATO

Las presentaciones disponibles en nuestro país son ambas de administración oral con comprimidos diarios de 10 mg o de 70 mg semanales. Ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas, sin embargo los efectos no son claros para las fracturas de muñeca³⁴. La revisión sistemática publicada en 2008 por la colaboración Cochrane estimó que la dosis de 10 mg en mujeres post-menopáusicas osteoporóticas tras un periodo entre 1 y 3 años de tratamiento en comparación con el grupo control que recibía calcio y vitamina D³⁴, reducía el riesgo de fractura vertebral una media del 45% (RR: 0,55; IC 95%: 0,43-0,69), y del 53% para las fracturas de cadera (RR: 0,47; IC 95%: 0,26-0,85). Sin embargo no encontró un efecto claro en las fracturas de muñeca (RR: 0,50; IC 95%: 0,34-1,73) (ver tabla 2).

La citada revisión incluyó exclusivamente aquellos estudios que cumplían los siguientes criterios en relación con el diagnóstico de osteoporosis: DMO media inferior en al menos 2 DE del pico de masa ósea, o presencia de fractura vertebral por compresión en al menos el 20% de la población base. Cuando no se conocían con exactitud los datos anteriores se consideraron estudios en población con osteoporosis (prevención secundaria) aquellos estudios en los que la media de población era superior a 62 años.

(2) RISEDRONATO

El Risedronato se comercializa en España en presentaciones de administración diaria (5 mg), semanal (35 mg) o mensual (2 comprimidos de 75 mg). El risedronato tras tres años de tratamiento a dosis de 5 mg en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera, pero no así para las de muñeca³⁵ (ver tabla 2). Según la revisión sistemática de la Cochrane³⁵, que mantiene los mismos criterios de inclusión con respecto al diagnóstico de osteoporosis que se plantearon en la revisión del alendronato descrita anteriormente, el risedronato a dosis de 5 mg y en comparación con el calcio y la vitamina D reduce significativamente el riesgo de fractura vertebral, en una media del 39% (RR: 0,61; IC 95%: 0,50-0,76) y de cadera en una media del 26% (RR: 0,74; IC 95%: 0,59-0,94). Sin embargo el efecto en la reducción de fracturas de muñeca no es significativo (RR: 0,67; IC 95%: 0,42-1,07).

Tabla 2. Eficacia de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Fármaco	Meta-análisis	Fracturas	Ensayos Clínicos Aleatorios	Pacientes	Duración	RR	IC 95%
Alendronato 10 mg	Wells 2008 ³⁴	Vertebrales	Black 1996 ³⁶ , Dursun 2001 ³⁷ , Liberman 1995 ³⁸	2.724	1-3 años	0,55	0,43-0,69
Alendronato 10 mg	Wells 2008 ³⁴	Cadera	Black 1996 ³⁶ , Liberman 1995 ³⁸ , Greenspan 1998 ³⁹ , Greenspan 2002 ⁴⁰ , Pols 1999 ⁴¹	5.376	1-3 años	0,47	0,26-0,85
Alendronato 10 mg	Wells 2008 ³⁴	Muñeca	Black 1996 ³⁶ , Liberman 1995 ³⁸ , Greenspan 1998 ³⁹ , Pols 1999 ⁴¹	5.049	1-3 años	0,50	0,34-1,73
Risedronato 5 mg	Wells 2008 ³⁵	Vertebrales	Fogelman 2000 ⁴² , Harris 1999 ⁴³ , Reginster 2000 ⁴⁴	2.812	3 años	0,61	0,50-0,76
Risedronato 5 mg	Wells 2008 ³⁵	Cadera	Harris 1999 ⁴³ , Reginster 2000 ⁴⁴ , McClung 2001 ⁴⁵	11.786	3 años	0,74	0,59-0,94
Risedronato 5 mg	Wells 2008 ³⁵	Muñeca	Harris 1999 ⁴³ , Reginster 2000 ⁴⁴	2.455	3 años	0,67	0,42-1,07
Ibandronato 150 mg	Harris 2008 ⁴⁶	Todas	Chesnut 2005 ⁴⁷ , Eisman 2008 ⁴⁸ , Recker 2004 ⁴⁹ , Reginster 2006 ⁵⁰	8.710	2-3 años	0,73	0,56-0,95
Ibandronato 150 mg	Harris 2008 ⁴⁶	No vertebrales	Chesnut 2005 ⁴⁷ , Eisman 2008 ⁴⁸ , Recker 2004 ⁴⁹ , Reginster 2006 ⁵⁰	8.710	2-3 años	0,66	0,45-0,96
Raloxifeno 60 mg	NICE 2008 ⁵¹	Vertebrales	Ettinger 1999 ⁵² , Lufkin 1998 ⁵³	4.639	1-3 años	0,64	0,54-0,78
Raloxifeno 60 + 120 mg	NICE 2008 ⁵¹	Cadera	Ettinger 1999 ⁵² , Lufkin 1998 ⁵³	7.793	1-3 años	1,12	0,64-1,94
Raloxifeno 60 + 120 mg	-	Muñeca	Ettinger 1999 ⁵²	7.705	3 años	0,88	0,68-1,14
Ranelato 2g	O'Donnell 2007 ⁵⁴	Vertebrales	Meunier 2004 ⁵⁵ , Reginster 2005 ⁵⁶	5.082	3 años	0,63	0,56-0,71
Ranelato 2g	O'Donnell 2007 ⁵⁴	No vertebrales	Meunier 2004 ⁵⁵ , Reginster 2005 ⁵⁶	6.572	3 años	0,86	0,75-0,98

(3) IBANDRONATO

El Ibandronato se comercializa en España en presentaciones mensuales de 150 mg vía oral. La revisión sistemática publicada por Harris et al en 2008⁴⁶ combina cuatro ensayos clínicos que comparan la incidencia de fracturas tras 2-3 años de tratamiento con 150 mg de ibandronato en comparación con placebo^{47-50, 57}. En dos de ellos la población de estudio es de mujeres mayores de 55 años con al menos una fractura vertebral y con una DMO media entre 2 y 5 DE menos que el pico de masa ósea^{47, 49}. Los otros dos ensayos no requirieron la presencia de fractura vertebral y la DMO debía ser entre 2,5 y 5 DE menor que el pico de masa ósea^{48, 50}.

La revisión mencionada estima mediante meta-análisis una disminución del riesgo global de fracturas para el grupo que recibe ibandronato en comparación con el grupo placebo del 27% (RR: 0,73; IC 95%: 0,56-0,95) y una disminución del riesgo de fracturas no vertebrales del 34% (RR: 0,66; IC 95%: 0,45-0,96).

b) Ranelato de estroncio

El estroncio, como sal del ácido ranélico, parece actuar a doble nivel, inhibiendo la resorción y potenciando la formación ósea. Los mecanismos de acción no están plenamente aclarados aunque, conociendo la falta de actividad biológica del ácido ranélico, se estima que los efectos del fármaco se deben a la sustitución parcial en el metabolismo óseo del calcio por el estroncio, debido a la semejanza química de ambos, con mayor tamaño y peso atómico de éste. En España se comercializa en presentaciones diarias de 2 gr. vía oral.

El ranelato de estroncio a dosis de 2 gr. diarios ha demostrado eficacia tras tres años de seguimiento en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0,63; IC 95%: 0,56-0,71), y no vertebrales (RR: 0,86; IC 95%: 0,75-0,98), según la revisión sistemática de O`Donnell⁵⁴ que combina los resultados de dos ensayos clínicos^{55, 56}.

El ranelato de estroncio no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa y debería usarse con precaución en pacientes con riesgo elevado de tromboembolismo venoso. Asimismo se recomienda interrumpir el tratamiento cuando sea necesario administrar tetraciclinas o quinolona¹⁸.

c) Raloxifeno

Es un Modulador Selectivo de los Receptores de Estrógenos que actúa como agonista de los receptores estrogénicos del hueso y como antagonista en mama y endometrio. En España se comercializa en un formato de 60 mg de administración oral y diaria.

El raloxifeno ha demostrado efectos preventivos en la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas, pero no así en las fracturas no vertebrales. Dos ensayos clínicos^{52, 53} sumariados en un meta-análisis⁵¹ mostraron una reducción significativa del 30% de las fracturas vertebrales tras tres años de tratamiento a una dosis de 60 mg diarios (RR: 0,7; IC 95%: 0,5-0,8), sin embargo en el caso de las fracturas no vertebrales los estudios combinan pacientes que reciben 60 mg y 120 mg, no observándose un efecto preventivo significativo ni para las fracturas de cadera (RR: 1,12; IC 95%: 0,64-1,94), ni para las de muñeca (RR: 0,88; IC 95%: 0,68-1,14) (tabla 2).

En general, el tratamiento con raloxifeno es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes descritos han sido sofocos, calambres en miembros inferiores y la

aparición de un leve edema periférico^{58, 59}. También se ha observado un incremento moderado del riesgo de embolismo pulmonar, trombosis venosa y eventos cardiovasculares leves como dolor anginoso, palpitaciones, taquicardia y vasodilatación⁶⁰. Esto ha llevado a que no se recomiende en mujeres con riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa^{18, 31}.

d) Otros

La administración de forma intermitente de **análogos de la hormona paratiroidea** (PTH) proporcionan un efecto anabólico en el tejido óseo. Actualmente se usan dos moléculas recombinantes humanas: la teriparatida (PTH 1-34) y la PTH (1-84), de las cuales la más utilizada es la teriparatida. Ésta se recomienda a una dosis de 20 mcg/día mediante una inyección subcutánea en el muslo o en el abdomen. Se recomienda que el tratamiento dure un máximo de 24 meses, debido a que en modelos animales se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma⁶¹. En España la teriparatida sólo se recomienda en casos de osteoporosis grave^{31, 61}.

La **calcitonina** es una hormona polipeptídica que inhibe la resorción ósea y la actividad de los osteoclastos, además de actuar en el túbulo renal reduciendo la resorción de calcio, fósforo y sodio. La calcitonina de salmón por vía nasal ha demostrado efectos en la reducción de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, pero no así en las fracturas no vertebrales^{61, 62}.

Entre los efectos adversos de la calcitonina nasal es muy común la irritación local de la nariz, rinitis, sinusitis, epistaxis y leve ulceración de la mucosa nasal. En este último caso debe interrumpirse el tratamiento hasta que cicatrice la úlcera. También puede producirse rubor, vértigo y efectos gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal y sabor desagradable)^{61, 63}.

La calcitonina ha dejado de ser un fármaco de elevado consumo debido a sus efectos secundarios y a las ventajas de otras alternativas farmacológicas. Actualmente se considera de utilidad fundamentalmente como analgésico en fracturas vertebrales agudas. La mayoría de las guías consultadas no mencionan la calcitonina entre los tratamientos recomendados para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas^{15, 17, 18, 30}. Otras guías recomiendan la calcitonina nasal sólo en casos donde debido a contraindicaciones, toxicidad o efectos secundarios no se contempla otra opción farmacológica³¹.

Actualmente se están introduciendo nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis como el nuevo modulador selectivo de los receptores de estrógenos de 3ª generación bazedoxifeno o el anticuerpo monoclonal humano denosumab. Este último previene la activación del receptor en la superficie de los precursores de osteoclastos inhibiendo la formación, función y supervivencia de los mismos lo que disminuye la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Sin embargo, a pesar de su reciente aprobación para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con elevado riesgo de sufrir fracturas, todavía no existen suficientes evidencias científicas como para situarlo entre las prioridades terapéuticas en este campo.

D. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS RECOMENDADAS

Existen multitud de guías y revisiones publicadas que abordan la prevención de las fracturas en mujeres post-menopáusicas osteoporóticas, entre las cuales se observa cierto acuerdo en la exclusión de ciertas terapias de la primera línea de tratamiento, como es el caso de la terapia hormonal sustitutiva, la calcitonina o los análogos de la hormona paratiroidea^{15, 17, 18, 30, 31, 64}.

Se observa un cierto grado de consenso en situar al alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio en la primera línea terapéutica para la prevención de fracturas en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis^{15, 17, 18, 30, 31, 59, 64}. Sin embargo, en las citadas guías no se observa consenso a la hora de priorizar entre estas cinco opciones terapéuticas

Entre las guías de práctica clínica identificadas, algunas guías recomiendan exclusivamente el alendronato como primera opción^{15, 17, 18}. Otras recomiendan como primera opción tanto el alendronato como el risedronato⁶⁴. En otros casos, recomiendan como primera opción la teriparatida en pacientes con alto riesgo, el raloxifeno en menores de 65 años y riesgo bajo y el alendronato o risedronato en el resto de los casos⁵⁹. La guía española publicada más recientemente y que forma parte del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad español, recomienda, sin establecer prioridad entre ellas, cualquiera de las cinco opciones terapéuticas consideradas en este informe como tratamiento farmacológico de primera opción en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas³¹.

Las guías de práctica clínica recientemente publicadas por el NICE recomiendan como primera opción el alendronato, siempre que se den una serie de factores de riesgo de fractura, indicadores de baja DMO y edad, y sólo proponen otras opciones en caso de que con el alendronato existan dificultades para cumplir las instrucciones de administración, contraindicaciones o intolerancia^{17, 18}. En la tabla 3 se describen las recomendaciones de las guías del NICE.

Tabla 3. Recomendaciones del NICE británico en relación con la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

	Prevención primaria ¹⁶	Prevención secundaria ¹⁷
Criterios de inclusión	Mujer post-menopáusica con osteoporosis*. Se asume que mantiene unos niveles apropiados de calcio y vitamina D	Mujer post-menopáusica con osteoporosis* y fractura osteoporótica clínicamente manifiesta. Se asume que mantiene unos niveles apropiados de calcio y vitamina D
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Mujer que ha tenido una fractura osteoporótica o - Mujer con DMO normal u osteopenia o - Tratamiento con corticosteroides a largo plazo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mujer con DMO normal u osteopenia o - Tratamiento con corticosteroides a largo plazo.
Factores de riesgo de fractura	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes paterno/maternos de fractura de cadera - Ingesta excesiva de alcohol - Artritis reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes paterno/maternos de fractura de cadera - Ingesta excesiva de alcohol - Artritis reumatoide
Indicadores de baja DMO	<ul style="list-style-type: none"> - IMC < 22 kg/m² - Artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, enfermedad de Crohn u otras condiciones clínicas que puedan provocar inmovilización prolongada - Menopausia prematura sin tratar 	<ul style="list-style-type: none"> - IMC < 22 kg/m² - Artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, enfermedad de Crohn u otras condiciones clínicas que puedan provocar inmovilización prolongada - Menopausia prematura sin tratar
Primera opción terapéutica	<p>ALENDRONATO: Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujer post-menopáusica menor de 65 años con osteoporosis que tiene algún factor de riesgo y al menos un indicador de baja DMO ó - Mujer entre 65 y 69 años de edad, ambos inclusive, con osteoporosis y que tiene alguno de los factores de riesgo mencionados o - Mujer de 70 ó más años con osteoporosis que tiene alguno de los factores de riesgo o de los indicadores de baja DMO mencionados o - Mujer con 75 o más años cuando no se mide la DMO porque su médico no lo considera adecuado o factible, y que tiene dos o más factores de riesgo o indicadores de baja DMO. 	<p>ALENDRONATO: Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujer con osteoporosis*
Segunda opción terapéutica	<p>RISEDRONATO Y ETIDRONATO: Criterios de inclusión:</p> <p>Mujer con dificultades para cumplir las instrucciones de administración o con contraindicaciones o intolerancia** al alendronato, y que cumple la combinación de criterios en cuanto a DMO, edad y factores de riesgo que se especifican en la tabla 4.</p>	<p>RISEDRONATO Y ETIDRONATO: Criterios de inclusión:</p> <p>Mujer con dificultades para cumplir las instrucciones de administración o con contraindicaciones o intolerancia** al alendronato, y que cumple la combinación de criterios en cuanto a DMO, edad y factores de riesgo que se especifica en la tabla 6</p>
Tercera opción terapéutica	<p>RANELATO DE ESTRONCIO: Criterios de inclusión:</p> <p>Mujer con dificultades para cumplir las instrucciones de administración o con contraindicaciones o intolerancia** a alendronato, risedronato o etidronato, y que cumple la combinación de criterios en cuanto a DMO, edad y factores de riesgo que se especifican en la tabla 4.</p>	<p>RANELATO DE ESTRONCIO Y RALOXIFENO: Criterios de inclusión:</p> <p>Mujer con dificultades para cumplir las instrucciones de administración o con contraindicaciones o intolerancia** a alendronato, risedronato o etidronato, y que cumple la combinación de criterios en cuanto a DMO, edad y factores de riesgo que se especifica en la tabla 7</p>

* Se define osteoporosis por la presencia de un T score < 2,5 DE del pico de masa ósea medido mediante densitometría DEXA en cadera y/o vértebra. Cuando no se ha medido la DMO porque el médico no lo ha considerado apropiado o factible se considera osteoporótica a toda mujer de 75 o más años de edad.

** Se considera que existe intolerancia al alendronato, risedronato o etidronato cuando, a pesar de administrarse correctamente, las molestias gastrointestinales que produce impiden continuar con el tratamiento.

*** Se considera respuesta insatisfactoria cuando aparece una nueva fractura osteoporótica a pesar de mantener adherencia completa al tratamiento durante un año y de observarse una disminución de la DMO previa al tratamiento.

**** Se considera intolerancia al ranelato cuando la presencia de náuseas persistentes o diarrea impiden continuar el tratamiento.

Tabla 4. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de los cuales puede recomendarse el tratamiento con risedronato o etidronato, siempre y cuando no pueda administrarse el alendronato.

Edad	Factores de riesgo de fractura en prevención primaria		
	0	1	2
65-69 años	NR	- 3,5	- 3,0
70-74 años	- 3,5	- 3,0	- 2,5
≥ 75 años	- 3,0	- 3,0	- 2,5

NR: No se recomienda tratar ni con risedronato ni con etidronato.

Tabla 5. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de la cual puede recomendarse el tratamiento con ranelato de estroncio, siempre y cuando no pueda administrarse alendronato, risedronato o etidronato.

Edad	Factores de riesgo de fractura en prevención primaria		
	0	1	2
65-69 años	NR	- 4,5	- 4,0
70-74 años	- 4,5	- 4,0	- 3,5
≥ 75 años	- 4,0	- 4,0	- 3,0

NR: No se recomienda tratar con ranelato de estroncio.

Tabla 6. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo la cual puede recomendarse el tratamiento con risedronato o etidronato, siempre y cuando no pueda administrarse alendronato.

Edad	Factores de riesgo de fractura en prevención primaria		
	0	1	2
50-54 años	NR	- 3,0	- 2,5
55-59 años	- 3,0	- 3,0	- 2,5
60-64 años	- 3,0	- 3,0	- 2,5
65-69 años	- 3,0	- 2,5	- 2,5
≥ 70 años	- 2,5	- 2,5	- 2,5

NR: No se recomienda tratar ni con risedronato ni con etidronato.

Tabla 7. Densidad ósea medida mediante el T-score (DE) por debajo de la cual puede recomendarse el tratamiento con ranelato de estroncio o con raloxifeno, siempre y cuando no pueda administrarse alendronato, risedronato o etidronato.

Edad	Factores de riesgo de fractura en prevención primaria		
	0	1	2
50-54 años	NR	- 3,5	- 3,5
55-59 años	- 4,0	- 3,5	- 3,5
60-64 años	- 4,0	- 3,5	- 3,5
65-69 años	- 4,0	- 3,5	- 3,0
70-74 años	- 3,0	- 3,0	- 2,5
≥ 75 años	- 3,0	- 2,5	- 2,5

NR: No se recomienda tratar con ranelato de estroncio ni con raloxifeno.

E. ADHERENCIA A LAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Un aspecto señalado habitualmente en la literatura es la dificultad para incorporar datos reales de efectividad en las evaluaciones económicas. Entre los elementos que condicionan los efectos de las intervenciones sanitarias en circunstancias reales de práctica clínica está la adherencia a esas intervenciones por parte de los propios pacientes.

Se ha demostrado que la falta de adherencia a las intervenciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, tiene serias repercusiones en la salud y en otros aspectos como el socioeconómico⁶⁵⁻⁶⁸. Si bien en los procesos agudos tiene importancia, este factor cobra mayor entidad en los procesos crónicos, donde se han observado tasas de adherencia entre el 50% y el 75,2% en los países desarrollados^{65, 69}.

En 2003, la OMS definió el término adherencia como "grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario"⁶⁵.

La medición de la adherencia terapéutica puede realizarse de diversas formas, pero las medidas más habituales son el cumplimiento o compliance y la persistencia.

En 2008, la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) publicó los resultados del grupo de trabajo sobre adherencia definiendo cumplimiento terapéutico o compliance como el "grado en que un paciente actúa de acuerdo con la pauta posológica prescrita de un medicamento, en términos de dosis e intervalo de administración"⁷⁰. Asimismo, la ISPOR consideró que el cumplimiento terapéutico podía considerarse sinónimo de adherencia en contraste con otros términos como persistencia.

En la misma publicación se definió persistencia terapéutica como el "tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento" que corresponde con el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo de tiempo específico.

Tal y como aconseja la ISPOR en este informe consideramos el cumplimiento terapéutico como sinónimo de adherencia y su medición a través del MPR (Medication Possession Ratio), que se define como el número de dosis dispensadas en relación con las prescritas durante un periodo de tiempo determinado⁷⁰. Habitualmente se expresa en porcentaje y se considera un nivel aceptable cuando el MPR es igual o superior a un 80 %⁷⁰.

En el caso de la osteoporosis hemos considerado un meta-análisis reciente⁶⁷ que combina cinco estudios que suman un total de 234.737 pacientes que tomaron bifosfonatos durante un año. Este estudio observó que el cumplimiento terapéutico medio fue deficiente, estimando un MPR medio de 66,93% (IC 95%: 63,34-70,52). El mismo estudio observa que la falta de cumplimiento terapéutico produce un incremento medio del riesgo de fractura del 46% (IC 95%: 1,34-1,60) cuando se compara la incidencia de fractura entre pacientes adherentes y no-adherentes.

El grado de repercusión de la falta de adherencia varía en función del tipo de incumplimiento, las características de la osteoporosis en cada paciente (gravedad, cronicidad, grado de sintomatología, y pronóstico), y las propiedades del tratamiento

elegido. El incumplimiento puede ocasionarse porque nunca se llegue a iniciar el tratamiento (resultado similar a la evolución natural de la enfermedad) -primary non adherence- o porque se interrumpa el tratamiento -dropout- (variarán los efectos en función del tiempo de cumplimiento correcto y el efecto residual de la intervención).

La farmacocinética y farmacodinámica de las sustancias determinarán el grado de cobertura y de mantenimiento del efecto terapéutico. Los modos de administración y los efectos adversos pueden ser causa de disminución en la adherencia al tratamiento. Diferentes estudios de adherencia en procesos crónicos han concluido que, en general, cuanto más complejo es el régimen terapéutico más difícil es la comprensión de su pauta y, por tanto, su adherencia⁷¹.

F. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar del elevado impacto social y sanitario que tiene la osteoporosis no se ha evaluado suficientemente la eficiencia de los tratamientos farmacológicos más utilizados para la prevención de las fracturas osteoporóticas en España. La revisión de la literatura científica no permite identificar un patrón común que facilite priorizar las opciones terapéuticas propuestas teniendo en cuenta tanto sus resultados en salud como sus costes.

En otros escenarios se han realizado evaluaciones económicas del uso de tratamientos farmacológicos para la osteoporosis, sin embargo no suele incorporarse la adherencia al tratamiento como una variable modificadora del efecto del tratamiento. Este variable juega un papel muy importante en la consecución del objetivo de eficiencia.

Por otra parte los limitados recursos disponibles hacen necesario un uso eficiente de los mismos para lo cual es necesario conocer la relación entre costes y utilidad de las distintas intervenciones que se proponen. La incorporación de la evaluación económica en el circuito de evaluación de medicamentos y otras prestaciones sanitarias se ha reivindicado como una cuarta garantía que puede facilitar el establecimiento riguroso de prioridades en asignación de recursos⁷².

Por todo ello, se ha considerado relevante realizar una evaluación económica de los medicamentos más utilizados en España para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas.

VI. OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la relación coste-utilidad del uso de alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio en comparación con calcio y vitamina D o placebo para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas en España.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la razón coste-utilidad del alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio en comparación con calcio y vitamina D o placebo para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas en España.
- Evaluar el efecto que tiene la edad de inicio del tratamiento sobre la relación coste-utilidad de las alternativas terapéuticas consideradas.
- Evaluar el efecto que tiene la adherencia al tratamiento sobre la relación coste-utilidad de las alternativas terapéuticas consideradas.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una evaluación económica para comparar desde la perspectiva social la eficiencia en el contexto español del uso de alendronato, risedronato, ibandronato, ranelato de estroncio y raloxifeno en comparación con placebo, calcio y vitamina D para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas en España. Los resultados en salud se han medido en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Para medir el efecto económico se han considerado los costes directos e indirectos, excluyendo el coste de los años de vida añadidos. El indicador básico de comparación ha sido la Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI). Se ha construido un modelo de Markov de cohortes en el que se han incorporado preferentemente datos españoles en relación con la incidencia de fracturas, las tasas de mortalidad y los costes.

A. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para actualizar la evidencia científica en relación con los tratamientos preventivos de las fracturas osteoporóticas y para incorporar datos al modelo. Se han consultado las siguientes bases de datos desde el 1 de enero de 1990 hasta julio de 2010:

- MEDLINE, a través de Pubmed.
- EMBASE
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- INAHTA Health Technology Assessment Database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- International Science Index Web of Knowledge
- TRIP Database.
- Cochrane Database of Systematic Reviews

La búsqueda se realizó utilizando texto libre y términos MeSH (Medical Subject Headings): diphosphonate, bisphosphonate, biphosphonate, alendronate, risedronate, risedronic acid, etidronate, etidronic acid, fosamax, actonel, didronel, bonviva, ibandronic, ibandronate, zometa, aclasta, reclast, zoledroni, zoledronate, raloxifene, strontium ranelate, cost-effectiveness, cost-utility, osteoporosis, osteopenia, fracture, metabolic bone diseases, persistence, medication possession ratio, adherence, compliance, persistente, time to discontinue, and discontinuation rate.

B. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población del caso base está constituida por mujeres osteoporóticas mayores de 50 años residentes en España.

Se ha adoptado la definición de osteoporosis que utiliza la colaboración Cochrane para los estudios de prevención secundaria, es decir se han incluido exclusivamente

aquellos estudios que incluían poblaciones con DMO inferior en al menos 2 DE del pico de masa ósea (T-score), o presencia de fractura vertebral por compresión en al menos el 20% de la población estudiada. Cuando no se conocían con exactitud los datos anteriores se consideró población con osteoporosis aquella con una media de edad superior a 62 años^{34, 35}.

Se han incluido exclusivamente ensayos clínicos aleatorios que cumplen los siguientes criterios:

- El grupo de comparación es el tratamiento con calcio y vitamina D o el placebo
- Los niveles de calcio y vitamina D fueran similares entre los grupos de comparación
- Los grupos de comparación no estaban afectados por diferencias relevantes en cuanto a las pérdidas de seguimiento.

C. MODELO

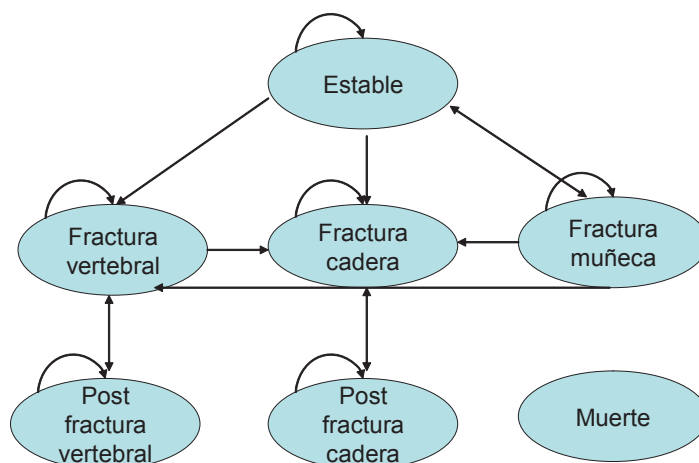
El modelo de simulación utilizado en esta investigación está basado en la metodología de cohortes de Markov⁷³ y se ha apoyado en el modelo validado y utilizado en osteoporosis en población Sueca^{74, 75}. Se ha establecido una duración de un año para cada ciclo y todos los pacientes han sido estudiados a lo largo del modelo hasta que cumplen 100 años o hasta su muerte.

Todos los pacientes de la cohorte están situados inicialmente en el estado denominado “Estable”, dentro del cual cada año tienen una determinada probabilidad de tener una fractura, de morir, o de permanecer en el mismo estado (Figura 1). Si un paciente sufre una fractura, puede moverse a los estados “Fractura de cadera”, “Fractura vertebral” o “Fractura de muñeca”. Después de pasar un año en alguno de los tres estados anteriores, el paciente puede o bien moverse a los estados de “Post-fractura de cadera” o “Post-fractura vertebral” (estados que se justifican debido a que los costes y resultados en salud después de las fracturas de cadera y vertebral duran más de un año), tener una nueva fractura, retornar al estado “Estable” (sólo desde el estado “Fractura de muñeca”) o morir. No se muestran las flechas que llegan al estado “Muerte” para facilitar la representación gráfica del modelo.

Al igual que otros autores⁷⁴⁻⁷⁶, las siguientes transiciones entre estados no se han considerado debido a las bajas probabilidades asociadas:

- Transiciones de fractura de cadera y vertebral al estado estable.
- Transición de fracturas de cadera a fractura vertebral o de muñeca.
- Transición de fractura vertebral a fractura de muñeca.

Figura 1. Modelo de Markov adoptado que representa los distintos estados clínicos en relación con la osteoporosis y sus transiciones.



D. INFORMACIÓN QUE SE HA INTRODUCIDO EN EL MODELO

1. Mortalidad

Debido a las dificultades para conocer las tasas de mortalidad específicas por edad y sexo para la población de estudio, se ha asumido que la mortalidad de nuestra población es similar a la de la población general para esa misma edad y sexo, y que los incrementos relevantes de la probabilidad de muerte se producen en el primer año tras la ocurrencia de una fractura vertebral o de cadera. Se ha asumido que tras fractura de muñeca no existe un incremento significativo de mortalidad^{77, 78}.

Las tasas de mortalidad iniciales de la población se basan en las tasas brutas de mortalidad por grupos de edad para el año 2005 proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística procedentes de los Boletines Estadísticos de Defunción⁷⁹.

La probabilidad de muerte durante el primer año tras fractura de cadera se ha calculado en base a las estimaciones proporcionadas por Oden et al para la población sueca, las cuales suponen incrementos de riesgo que oscilan entre 15.9 para mujeres de 50 años y 2 para mujeres de 85 años⁸⁰. Esos incrementos de riesgo se han ajustado debido a la consideración de que el exceso de mortalidad en esa población no puede atribuirse exclusivamente a la fractura. Diversos autores han tratado este tema llegando a la conclusión de que puede atribuirse un 30% del exceso de mortalidad directamente a la fractura y el resto a la co-morbilidad presente en esa población^{81, 82}.

También de Oden se han obtenido las probabilidades de muerte tras fractura de cadera el segundo año y sucesivos a las que se aplica también el mismo ajuste.

La tasa de exceso de mortalidad asociada al primer año y al segundo y siguientes después de una fractura vertebral proviene de los datos obtenidos por Johnell et al⁸³, que han sido ajustados del mismo modo que las tasas de mortalidad tras fractura de cadera.

2. Incidencia de fracturas en la población general

Las tasas de incidencia de fractura de cadera de la población general se han obtenido de un estudio realizado por la Dirección General de Farmacia y Productos

Sanitarios para la Comunidad de Madrid⁶⁴. Los datos han sido obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), correspondiente a todos los hospitales de Madrid, tanto públicos como privados del año 2005. Se han seleccionado los códigos CIE-9 MC de fractura patológica de cuello femoral con diagnóstico secundario de osteoporosis y fractura traumática cerrada de cuello femoral (para los casos en los que no conste el origen osteoporótico de la fractura). Se han excluido los casos de fracturas de cadera debidas a accidentes, incluyendo caídas. La población para el cálculo de las tasas se obtuvo del padrón continuo de la Comunidad de Madrid.

Los datos de incidencia de fractura vertebral y de muñeca se han obtenido de las estimaciones realizadas para el caso español dentro del estudio internacional de Borgström et al⁸⁴. Dichas estimaciones se apoyan en la alta correlación observada en los países europeos objeto de estudio entre el número de ingresos por habitante por fractura de cadera y vertebral en los países europeos objeto del estudio⁸⁵, así como las correlaciones observadas entre fractura de cadera y muñeca⁸⁴. Se han aplicado las proporciones mencionadas a las tasas de incidencia de fractura de cadera obtenidas para la Comunidad de Madrid para obtener las tasas de fractura vertebral y de muñeca.

En la tabla 8 se presentan las tasas de fractura de cadera, vértebra y muñeca para la población española que se han utilizado en el modelo.

Tabla 8. Tasas de incidencia de fracturas osteoporóticas en España por 1.000 habitantes.

Edad	Cadera	Vertebral	Muñeca
50	0,16	0,25	0,61
55	0,24	0,72	2
60	0,23	0,74	1,58
65	0,79	1,22	2,04
70	2,08	4	5,1
75	5,26	5,93	5,95
80	10,94	11,31	11,27
85	23,04	13,45	12,21
90	24,6	14,06	10,9
95	22,27	14,93	10,39

Fuentes: ^{64, 84}

3. Riesgo de fracturas en la población a estudio

Para obtener las distintas probabilidades de fractura que se representan en el modelo se ha procedido a ajustar las tasas de incidencia de fracturas de la población general obtenidas.

Para calcular el riesgo de fractura de cadera de la población base de nuestro estudio se ha utilizado la propuesta de Black et al⁸⁶, en la que se calcula el riesgo de fractura de cadera por debajo de distintos niveles de T-score basándose en la medición de DMO en cuello femoral para mujeres de 65 y 75 años de edad. Posteriormente, los valores de riesgo relativo obtenidos se ajustan para tener en cuenta la prevalencia de osteoporosis existente en la población base o población general. De esta forma se evita la sobre-estimación del riesgo de fractura que se observa en varios estudios que

no tienen en cuenta que la población general y base de comparación para estos cálculos contiene también a las personas con osteoporosis.

Para las fracturas vertebral y de muñeca no se han identificado estudios que estimaran el riesgo por debajo de distintos niveles de T-score, por lo que las tasas se han estimado a partir de las correlaciones entre fracturas observadas por Marshall et al⁸⁷.

Se han aplicado las relaciones observadas entre fractura de cadera y vertebral, y entre fractura de cadera y muñeca, del estudio de Marshall a los datos de riesgo de fractura de cadera del estudio de Black et al. De esa forma se han obtenido los multiplicadores de riesgo que indican en cuánto aumenta el riesgo de la población base de nuestro estudio en relación a la población general para distintas edades y tipos de fractura (tabla 9).

Finalmente, para asignar el riesgo correspondiente a cada una de las edades de nuestro modelo se ha realizado una regresión exponencial.

Tabla 9. Riesgo relativos de fractura de la población de mujeres españolas con un DMO < 2 DE en el índice T-score en comparación con la población general.

Edad	Cadera	Vertebral	Muñeca
50	2,425	1,659	1,315
55	2,216	1,575	1,279
60	2,025	1,496	1,243
65	1,85	1,42	1,209
70	1,691	1,349	1,175
75	1,545	1,281	1,143
80	1,412	1,216	1,111
85	1,29	1,155	1,08
90	1,179	1,096	1,05
95	1,077	1,041	1,021
100	1	1	1

Los riesgos de nuevas fracturas tras fractura vertebral se han calculado a partir de las estimaciones que Klotzbuecher et al publicaron en un meta-análisis⁸⁸. En este estudio observaron que la existencia de fracturas vertebrales previas provoca un aumento del riesgo de fracturas de cadera, vértebra y muñeca de 2,3; 4,4; y 1,4 respectivamente. Estos valores estaban ajustados por edad pero no por DMO, por lo que, de acuerdo a la recomendación de Borgström et al⁸⁴, se redujeron los riesgos en un 10%.

Se ha asumido que las probabilidades de nuevas fracturas no se modifican tras la ocurrencia de fractura de muñeca.

4. Eficacia de las intervenciones a estudio

Los datos de eficacia en la reducción del riesgo de fractura en la población base se han obtenido de ensayos clínicos aleatorios en los que se comparan los fármacos de interés con un grupo control que recibe calcio y vitamina D, o placebo. Los estudios que incluían el tratamiento con calcio y vitamina D lo realizaron de forma similar tanto en el grupo control como en el grupo de tratamiento. Los estudios

identificados declaran un nivel óptimo de adherencia a los tratamientos. Se han seleccionado los resultados de eficacia que incluían 3 años de seguimiento, si bien en algunos de los estudios no fue posible obtener datos de estudios exclusivamente de 3 años, y se consideraron seguimientos entre 1 y 3 años, o entre 2 y 3 años.

Para incorporar datos de eficacia a nuestro modelo los estudios tenían que ajustarse a nuestra población base. De acuerdo a las propuestas de las revisiones Cochrane identificadas³⁵ se consideró población con osteoporosis cuando: La DMO media es inferior en al menos 2 DE del pico de masa ósea (T-score), o se documenta presencia de fractura vertebral por compresión en al menos el 20% de la población base. Cuando no se conocían con exactitud los datos anteriores se consideró población con osteoporosis aquella en la que la media de la población era superior a 62 años.

En la tabla 2 se presentan los datos de eficacia en la reducción de fracturas de cadera, vértebra y muñeca del alendronato a dosis de 10 mg/día, risedronato 5 mg/día, ibandronato 150 mg/mes, ranelato de estroncio 2 g/día y raloxifeno 60 mg/día y 120 mg/día. No se ha identificado ningún estudio que proporcionara datos de eficacia del raloxifeno a dosis de 60 mg para las fracturas no vertebrales por lo que para esas dos localizaciones se han considerado los datos proporcionados conjuntamente para las dosis de 60 y 120 mg.

Según los datos obtenidos, el alendronato a dosis de 10 mg. consigue una reducción significativa del 45% del riesgo de fractura vertebral y del 53% de cadera pero no es significativa la reducción del riesgo para la fractura de muñeca. El risedronato a una dosis de 5 mg consigue una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral y de cadera del 39% y del 26% respectivamente, pero de nuevo la reducción para la fractura de muñeca no es significativa. El ibandronato a una dosis de 150 mg consigue una reducción del 27% del riesgo de fractura para el conjunto de las localizaciones, y del 34% para las fracturas no vertebrales.

El raloxifeno a dosis de 60 mg. consigue una reducción del 36% del riesgo de fracturas vertebrales. Sin embargo no se han observado reducciones significativas del riesgo de fracturas de cadera y muñeca en las evaluaciones realizadas que han incluido conjuntamente pacientes que tomaban dosis de 60 y de 120 mg. El ranelato de estroncio a dosis de 2 g. consigue una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales del 37%, y del 14% para las no vertebrales.

5. Costes

Las cuantías de los costes considerados en el modelo se encuentran descritas en la Tabla 10. Dado que la evaluación se realiza desde la perspectiva social se han considerado tanto los costes directos como los indirectos. Todos los valores están expresados en euros y han sido actualizados al año 2010 utilizando el Índice de Precios al Consumo de España elaborado por el Instituto Nacional de Estadística⁸⁹.

Debido a que la información disponible sobre costes de fractura en población española no estaba desagregada por tramos de edad, y debido a las grandes diferencias que existen en base a ese factor, se tomaron como referencia los costes de la población sueca⁹⁰, corrigiendo los valores a través del índice de Paridad de Poder Adquisitivo entre Suecia y España extraído del último informe de la OECD⁹¹. Este método ya ha sido utilizado con el mismo objetivo en otros estudios⁹².

Tabla 10. Costes anuales estimados en España relativos a las fracturas osteoporóticas y sus intervenciones preventivas medidos en euros y actualizados al año 2010.

Costes de la fractura de cadera el 1^{er} año	Directos sanitarios	Directos no sanitarios + indirectos	TOTAL
50-64 años	9.685	966	10.651
65-74 años	11.289	117	11.406
75-84 años	12.002	329	12.331
85-100 años	17.837	177	18.014
Costes de la fractura de cadera el 2^o año y sucesivos			
50-54 años			4.415
65-74 años			4.586
75-84 años			4.332
85-100 años			6.639
Costes de la fractura vertebral el 1^{er} año			
50-64 años	3.779	191	3.970
65-100 años	12.947	655	13.602
Costes de la fractura de muñeca el 1^{er} año	1.874	190	2.064
Costes de las intervenciones			
Consulta médica			56
Densitometría			59,16
Alendronato			319,85
Risedronato			452,13
Raloxifeno			448,87
Ranelato			644,27
Ibandronato			421,99

El coste de la fractura se ha dividido en un corto plazo, para el primer año después de la fractura, y un largo plazo, que se extiende durante el resto de la vida del paciente. Se han considerado como costes directos no sanitarios una estimación del valor de los cuidados informales y como costes indirectos la pérdida de productividad consecuencia de la fractura⁹⁰.

El coste de fractura de cadera en el segundo año y sucesivos se ha calculado en base a la proporcionalidad observada por edad entre corto y largo plazo en la población sueca^{93, 94}. Por el contrario, para las fracturas vertebrales y de muñeca y debido a que todos los estudios revisados asumen costes poco relevantes a largo plazo, no se ha asignado coste debido a estas fracturas para el segundo año y sucesivos.

El coste de los fármacos representa el coste que supone el consumo de ese principio activo en España según los precios de venta al público vigentes en junio de 2010, que incluyen el impuesto de valor añadido (IVA). El precio del principio activo se ha calculado ponderando el precio de cada presentación por su consumo durante

el año 2009. El coste anual representa el consumo durante un año entero a la dosis diaria definida para ese fármaco.

Se ha incluido el coste de monitorización de la terapia, que incluye una consulta anual y una densitometría después del segundo año^{75,76}. Estos costes se han obtenido de la base de datos de costes sanitarios en España: Oblikue SA⁹⁵. Los costes del consumo de calcio y vitamina D no se han incluido dado que se asume un consumo equivalente tanto en el grupo control como en el grupo de tratamiento⁷⁵.

6. Utilidades

Los valores que ponderan la utilidad de cada uno de los estados por los que transcurre el modelo se han obtenido de una reciente revisión sistemática que incluye bibliografía entre diciembre de 1990 y diciembre de 2006⁹⁶. Este estudio sintetiza los valores de utilidad obtenidos en 16 estudios que miden la reducción en calidad de vida que se produce a consecuencia de distintas fracturas y con seguimientos de un año. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión (11 de 16) utilizan como método de evaluación de la calidad de vida el método Euroqol de cinco dimensiones (EQ-5D)⁹⁷. Dos estudios incluidos en la revisión utilizan el método Health Utilities Index II⁹⁸, uno el Quality of Well-Being Scale⁹⁹ y dos el juicio de expertos.

Las utilidades propuestas por la revisión sistemática citada para el primer año y siguientes tras fractura de cadera son 0,797 y 0,899 respectivamente. Al primer año tras fractura vertebral se le asigna una utilidad de 0,72 y 0,931 en años subsiguientes. En el caso de fracturas de muñeca se considera una pérdida de calidad de vida de un 6% en el primer año, lo que corresponde con un valor de utilidad de 0,94. Al segundo año y siguientes tras fractura de muñeca no se le asigna ninguna pérdida de calidad de vida, correspondiendo a un valor de 1.

De esta forma el modelo considera clínicamente relevantes los estados de fractura de cadera y de vértebra el primer año, los estados post-fractura de cadera y post-fractura vertebral, pero no así un estado post-fractura de muñeca, tal y como demuestran diversos estudios en los que se observan un menor impacto a medio plazo tras la fractura de muñeca^{90,100}.

E. ANÁLISIS

De acuerdo a lo que se recomienda en otros estudios se ha asumido una duración del tratamiento de cinco años, después del cual el efecto del tratamiento va disminuyendo progresivamente y de forma lineal durante otros cinco años¹⁰¹.

Todas las tasas han sido transformadas en probabilidades para hacer posible su inclusión en el modelo. Para la estimación de tasas donde no existe información puntual se ha recurrido a métodos de extrapolación logística o lineal.

Las tasas de descuento anual para costes y utilidades se han fijado en un 3%, siguiendo las recomendaciones de la Propuesta de Guía para la Evaluación Económica Aplicada a las Tecnologías Sanitarias publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁰².

La amplitud y el número de ciclos de Markov se definieron en función de la evolución y cambios naturales de la osteoporosis. Con la evidencia científica disponible se consideró que la duración adecuada del ciclo era de un año, pues es infrecuente

que se dé más de un evento en ese período de tiempo. El horizonte temporal es hasta la muerte o los cien años de edad.

La resolución se llevó a cabo mediante una simulación con una cohorte hipotética de pacientes calculando costes y utilidades hasta que el modelo alcanzaba el horizonte temporal establecido. Se calcularon los costes, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y el ratio coste-utilidad incremental (RCUI) de cada una de las opciones terapéuticas a evaluar, que expresa el coste medio por AVAC ganado por cada una de las alternativas farmacológicas en relación al grupo control.

1. Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad se han realizado variaciones en la edad de inicio del tratamiento, considerando un rango de edades entre los 50 y los 100 años de edad. De esta forma se observan las consecuencias de iniciar el tratamiento a diferentes edades. Además se ha realizado un análisis diferenciado según niveles de adherencia al tratamiento.

Con el objeto de aproximarnos lo más posible a la realidad en cuanto a los efectos que los tratamientos tienen en la población de estudio (efectividad) se ha ajustado el beneficio anti-fractura que obtienen los fármacos a estudio en los ensayos clínicos teniendo en cuenta la adherencia que se observa en circunstancias reales de aplicación.

En el modelo se ha incorporado la reducción en el efecto del fármaco que se ha observado cuando la adherencia a estos tratamientos es parcial, de tal forma que en el caso base se presentan los resultados para este escenario de adherencia parcial y posteriormente en el análisis de sensibilidad se presentan los resultados para un escenario de adherencia óptima, en el que no se ajusta por adherencia. En este escenario, que hemos denominado de adherencia óptima, los pacientes se benefician completamente del efecto anti-fractura del fármaco.

De acuerdo a las recomendaciones de ISPOR se ha considerado la razón de cumplimiento terapéutico (MPR) como el indicador de medición de la adherencia al tratamiento⁷⁰.

Un meta-análisis publicado en noviembre de 2010 combina datos de cinco estudios que siguen durante un año a un total de 234.737 pacientes en tratamiento con bifosfonatos y obtiene una media de cumplimiento de un 66,93%⁶⁷. El mismo estudio analiza las consecuencias de la falta de adherencia observando un incremento del riesgo de fractura del 46% tras un seguimiento entre 1 y 2,5 años a 171.063 pacientes.

En el caso base, la cohorte de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que inician el tratamiento a los 50 años de edad y lo continúan durante cinco años, mantienen una adherencia media al tratamiento igual que la observada en el meta-análisis citado. Esta falta de adherencia produce una reducción en el efecto anti-fractura de los fármacos de un 46%, tal y como se ha observado en el meta-análisis citado. En el modelo también se han reducido los costes del tratamiento farmacológico en la misma proporción en que se reduce la adherencia (66,93%).

VIII. RESULTADOS

A. ANÁLISIS DEL CASO BASE

Los resultados del análisis coste-utilidad del caso base se presentan en la tabla 11. Este caso corresponde al de mujeres post-menopáusicas con osteoporosis que inician el tratamiento a los 50 años de edad y que presentan una media de adherencia al tratamiento 66,93%⁶⁷. En la tabla 11 se presentan los resultados de costes, utilidades y la relación coste-utilidad incremental de los fármacos evaluados en comparación con placebo o calcio y vitamina D para el caso base.

Tabla 11. Costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas que se inician en mujeres de 50 años con adherencia parcial

Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
Ca + vit D o placebo	8.924		18,321229		
Alendronato	10.161	1.237	18,325531	0,004303	287.474
Ibandronato	10.510	1.586	18,32393	0,002701	Dominado
Risedronato	10.618	1.694	18,324304	0,003075	Dominado
Raloxifeno	10.647	1.723	18,323267	0,002038	Dominado
Ranelato	11.239	2.315	18,323802	0,002573	Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "calcio + vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

En la primera columna de datos se presenta el coste medio hasta el final de la vida o hasta que cumpla 100 años para una mujer con osteoporosis que inicia tratamiento a los 50 años y lo toma durante los cinco siguientes con una adherencia media del 66,93%. Posteriormente se presenta el incremento de costes que supone pasar de la primera opción (calcio + vitamina D o placebo) a cada una de las opciones de comparación. En las dos columnas siguientes se presentan las utilidades medias e incrementales de cada una de las opciones en términos de años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC). Finalmente en la última columna la Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI) expresa el incremento de costes necesario para ganar un año de vida ajustado por calidad en comparación con la intervención del grupo control (calcio + vitamina D o placebo).

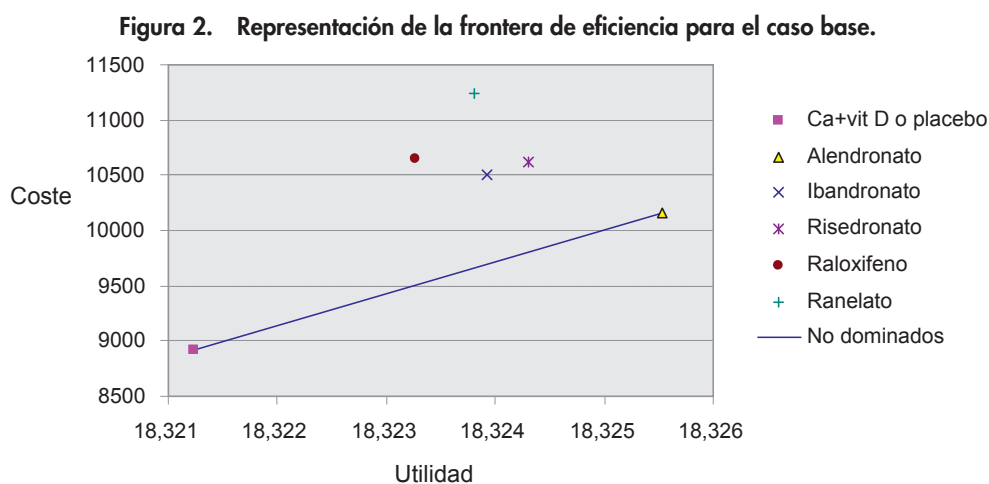
Los resultados de la primera columna nos indican que, después del calcio + vitamina D, el tratamiento más barato sería el alendronato, y el más caro por el contrario el ranelato de estroncio. El coste adicional de tratar con alendronato durante cinco años a una mujer osteoporótica de 50 años en comparación con el coste de tratarla con calcio y vitamina D o placebo se sitúa en una media de 1.237 €. En el extremo opuesto, se sitúa el ranelato con un coste medio adicional de 2.315 €.

En relación con la utilidad media que se consigue con cada uno de los tratamientos, de nuevo es el alendronato el fármaco que consigue mejores resultados. Pasar de un

tratamiento con calcio y vitamina D o placebo a un tratamiento con alendronato permite ganar un promedio de 0,004303 años ajustados por calidad por paciente.

La Razón Coste-Utilidad Incremental indica que cada AVAC adicional conseguido gracias a la intervención con Alendronato tendría un coste de 287.474 € por paciente. El resto de las alternativas consideradas (Ibandronato, Risedronato, Raloxifeno y Ranelato) están dominadas debido a que la opción Alendronato es más barata y, al mismo tiempo, más útil que todas ellas.

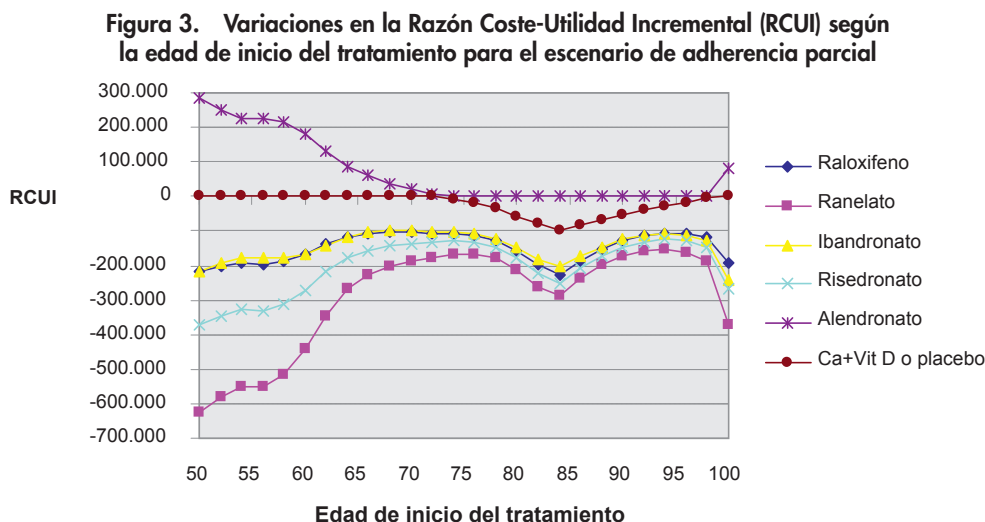
En la figura 2 se representan las posiciones de cada tratamiento en función de su resultado en salud y coste asociado, así como la frontera de eficiencia que forman los dos tratamientos no dominados.



B. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

1. Cambios en la edad de inicio del tratamiento

Se ha modificado la edad de inicio del tratamiento aumentando ésta desde los 50 a los 100 años de edad. En el Anexo 1 se detallan los resultados año por año en términos de costes, utilidades y RCUI de todas las estrategias para el caso base (escenario de adherencia parcial). En la figura 3 se representa la evolución en el RCUI según aumenta la edad de inicio del tratamiento.



En la figura 3 se observa que en una primera fase que abarca de los 50 a los 72 años todas las estrategias se acercan progresivamente al grupo control (calcio + vitamina D o placebo), cuya RCUI es igual a cero. A la edad de inicio de 73 años se produce un cambio debido a que la estrategia Alendronato pasa a convertirse en la nueva unidad de referencia con una RCUI igual a cero, desplazando a la opción calcio + vitamina D o placebo al grupo de las estrategias dominadas. Durante los 11 años siguientes, todas las alternativas dominadas se alejan de la unidad de referencia (Alendronato) debido al progresivo aumento de las tasas de incidencia de fractura. A partir de los 85 años, las tasas de incidencia de fractura comienzan a descender (cadera y muñeca) o frenan considerablemente su crecimiento (vertebral), lo cual se traduce en un nuevo acercamiento de las estrategias dominadas a la unidad de referencia. Finalmente, los últimos cinco años, debido a que la duración del tratamiento no es completa se produce un nuevo alejamiento de los valores de los grupos de tratamiento alternativo frente al grupo control.

2. Cambios en la adherencia al tratamiento

En el caso base se planteaba un escenario de adherencia parcial al tratamiento. A continuación se presentan los resultados para un escenario de adherencia óptima en el que se considera que los pacientes se benefician de forma completa del efecto anti-fractura del fármaco.

En la Tabla 12 se presentan los resultados en el escenario de adherencia óptima para una edad de inicio del tratamiento de 50 años.

Tabla 12. Relación entre costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas en mujeres de 50 años con adherencia óptima al tratamiento en comparación con placebo o calcio y vitamina D

Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
Ca + vit D o placebo	8.924		18,321229		
Alendronato	10.582	1.658	18,32919	0,007962	208.239
Ibandronato	11.115	2.191	18,326215	0,004986	Dominado
Risedronato	11.280	2.356	18,326901	0,005672	Dominado
Raloxifeno	11.338	2.414	18,324989	0,00376	Dominado
Ranelato	12.214	3.290	18,325991	0,004762	Dominado

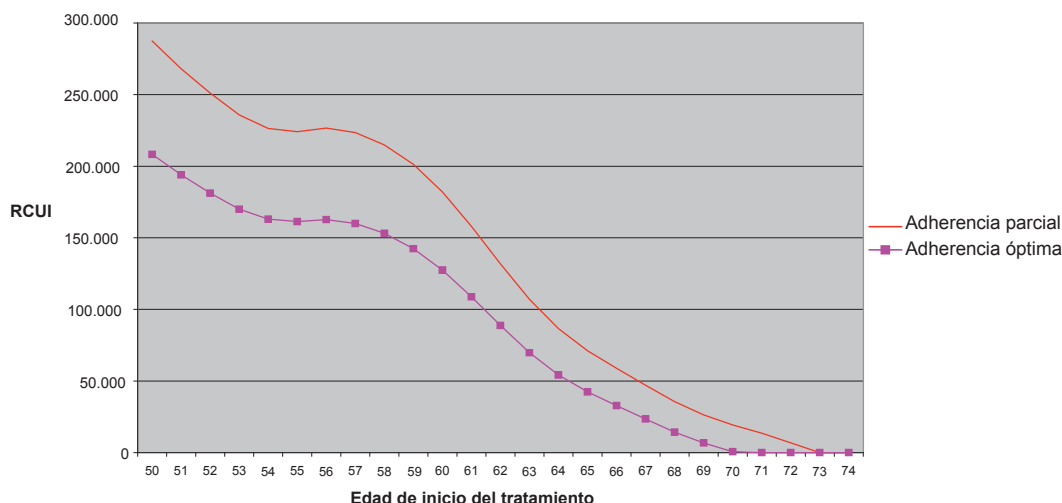
* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "calcio + vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

En comparación con los resultados observados en el escenario de adherencia parcial, cuando se incrementa la adherencia y la paciente se beneficia de forma total del efecto del fármaco el coste por AVAC es menor, si bien se mantiene el mismo orden de prioridades en los fármacos evaluados. Tomando como referencia la opción calcio + vitamina D o placebo, el alendronato domina al resto de los fármacos. En un escenario de adherencia óptima, la Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI) que relaciona el grupo control y el alendronato indica que cada AVAC adicional conseguido gracias a la intervención con alendronato tendría un coste de 208.239 € por paciente cuando la edad de inicio del tratamiento son los 50 años.

La comparación de la evolución del RCUI del alendronato en relación a la alternativa calcio + vitamina D o placebo en función del escenario de adherencia considerado puede observarse en la Figura 4.

Figura 4. Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI) de alendronato en relación a calcio + vitamina D o placebo en función de la edad de inicio en el tratamiento y el escenario de adherencia.



En el escenario de adherencia parcial el alendronato alcanza un coste por AVAC menor a los umbrales de eficiencia propuestos por el NICE británico (20.000 a 30.000 libras, que corresponden a 23.505 – 35.260 €/AVAC(1)) cuando la edad de inicio del tratamiento es de 69 o más años de edad (26.248 €/AVAC). Estas cifras se alcanzan antes en el escenario de adherencia óptima, dado que a los 66 años la RCUI es de 32.858 €/AVAC.

A la edad de 50 años la obtención de un AVAC adicional en el escenario de adherencia óptima costaría 79.235€ menos que en el escenario de adherencia parcial, lo que supone una reducción del 27,56%. A los 73 años la diferencia se anula debido a que en ambos escenarios el tratamiento con alendronato es la opción dominante.

(1) Todas las conversiones de divisas se han realizado según los tipos de cambio vigentes el 17/11/2010

IX. DISCUSIÓN

La investigación llevada a cabo compara los fármacos considerados como primera línea terapéutica y a la vez de mayor consumo en España para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas. Las recomendaciones de tratamiento preventivo de la osteoporosis realizadas en España sitúan al alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio como primera opción terapéutica para la prevención de fracturas en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, en nuestro medio no se han realizado estudios que permitan ponderar estas estrategias según sus costes y resultados en salud.

Nuestra investigación permite comparar en términos de coste-utilidad el alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno, ranelato de estroncio, así como el calcio + vitamina D o placebo para su indicación en mujeres españolas osteoporóticas mayores de 50 años. Como resultado de la investigación se observa, asumiendo una adherencia parcial al tratamiento que ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas en comparación con calcio más vitamina D o placebo obtienen razones coste-utilidad incremental aceptables si el tratamiento se inicia antes de los 69 años de edad.

También se observa que, en un escenario de adherencia parcial al tratamiento, el alendronato puede considerarse una opción coste-útil en comparación con la administración de calcio + vitamina D o placebo a partir de una edad de inicio del tratamiento igual o superior a los 69 años de edad.

Tal y como se ha observado en otros estudios la edad de inicio de tratamiento y la adherencia al mismo influyen de forma relevante en la relación entre coste y utilidad de los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis. En nuestro estudio se observa que, tanto en el escenario de adherencia parcial como en el de adherencia óptima, el incremento en la edad de inicio del tratamiento disminuye de forma relevante el coste por AVAC de todas las intervenciones. El incremento del riesgo de fractura que se produce con la edad determina notablemente todos los resultados.

En el escenario de adherencia parcial, que consideramos más ajustado a la realidad que el escenario de adherencia óptima que procede exclusivamente de los datos de los ensayos clínicos aleatorios, el grupo control presenta una mejor relación coste-utilidad que el resto de las opciones para edades de inicio del tratamiento comprendidas entre los 50 y los 72 años de edad. Sin embargo cuando el tratamiento se inicia en edades superiores (73 o más años de edad) el alendronato domina a todas las opciones terapéuticas consideradas, incluida el tratamiento con calcio + vitamina D o placebo.

Para edades de inicio del tratamiento inferiores a los 73 años, y en el escenario de adherencia parcial, el coste necesario para ganar un AVAC con el alendronato en comparación con el grupo control se sitúa por debajo de los umbrales de eficiencia propuestos por el NICE británico cuando la edad de inicio del tratamiento es de 69 o más años de edad (26.248 €/AVAC cuando se inicia el tratamiento a los 69 años de edad).

La investigación que se ha realizado tiene limitaciones relacionadas con el modelo y la información que se ha incorporado en el mismo. La evaluación de alternativas terapéuticas en enfermedades crónicas como la osteoporosis debe considerar los efectos y los costes a largo plazo lo que ha sido posible gracias a la modelización a través de un modelo de Markov. Sin embargo, la modelización no deja de ser un ejercicio de representación de los eventos relevantes, sus costes y resultados en salud. El modelo construido para este estudio es una adaptación de otro validado y utilizado ampliamente en otras poblaciones^{74,75}, sin embargo tiene limitaciones.

El modelo no incorpora todos los eventos posibles habiendo excluido algunas de las transiciones entre estados. Estas exclusiones pueden llevar a una ligera infraestimación del número de fracturas vertebrales y de muñeca, sin embargo otros estudios también han realizado esas exclusiones debido a las ventajas de simplificación del modelo y justificadas en la baja probabilidad y la escasa información disponible^{75,76}.

Por otra parte, la capacidad analítica del modelo de evaluación depende en gran parte de la información disponible en los estudios de eficacia de los fármacos evaluados. Los ensayos clínicos aleatorios incluidos han comparado grupos en los que los niveles de calcio y vitamina D son óptimos lo que no siempre ocurre en la práctica habitual.

Por otra parte, la definición de osteoporosis utilizada, que se corresponde con la propuesta por las revisiones Cochrane^{34,35}, es una definición amplia en la que se incluyen tanto mujeres con osteoporosis grave como aquellas con osteoporosis más leve. Sería conveniente evaluar también el efecto sobre poblaciones más específicas, con distintos niveles de riesgo. El grado de severidad de la osteoporosis, así como los niveles de calcio y vitamina D pueden condicionar el efecto de las intervenciones evaluadas. Sin embargo, las fuentes de información identificadas no nos permitieron desagregar de forma rigurosa los datos en grupos de población más específicos.

Debido a las dificultades para conocer las tasas de mortalidad específicas por edad y sexo para la población de estudio, se ha asumido que la mortalidad de nuestra población es similar a la de la población general para esa misma edad y sexo, y que los incrementos relevantes de la probabilidad de muerte se producen en el primer año tras la ocurrencia de una fractura vertebral o de cadera.

Nuestro estudio ha incorporado datos españoles siempre que éstos estuvieran disponibles y fueran acordes a las necesidades del estudio. En algunos casos no ha sido posible obtener datos españoles rigurosos para todos los parámetros del modelo y se han obtenido de estudios internacionales, como es el caso de los excesos de mortalidad debido a fractura de cadera y vertebral, y las tasas de riesgo para los distintos tipos de fractura en la población a estudio. No se ha identificado información española sobre los costes de fractura desagregada por edad, por lo que debido a la elevada influencia que tiene la edad, hemos considerado mejor estimar los costes de las fracturas a partir de datos suecos y ajustando la relación de paridad de compra entre Suecia y España, tal y como se ha realizado en otras evaluaciones⁹².

Entre las fortalezas del presente estudio en comparación con otros, están la incorporación de un análisis de sensibilidad por edad de inicio en el tratamiento que facilita el análisis por subgrupos de población en el intervalo de edad comprendido entre los 50 y 100 años.

Por otra parte, es habitual encontrar estudios en los que se presenta el riesgo de fractura para un umbral concreto de T-score y no para toda la población que se sitúa

por debajo de ese nivel, con el consiguiente riesgo de infra-estimación del riesgo de fractura⁸⁶. En nuestro estudio, sin embargo, hemos ajustado los datos de riesgo relativo de fracturas osteoporóticas en la población objeto para incorporar toda la población por debajo del nivel de DMO considerado (< 2 DE del T-score).

También es habitual encontrar en la literatura modelos en los que el riesgo de fractura para la población osteoporótica se obtiene directamente de las comparaciones realizadas con poblaciones sanas. Esta práctica sobre-estima el riesgo de fractura cuando la población de referencia es la población general, la cual incluye también población con osteoporosis⁸⁶. En nuestro modelo la población de referencia es la población general, por lo que para evitar la sobre-estimación mencionada se ha realizado un ajuste de las tasas de incidencia de fractura de la población objetivo.

Por otra parte, hemos presentado un escenario de adherencia parcial más cercano a la efectividad real de estos tratamientos que los escenarios de eficacia presentados por los ensayos clínicos aleatorios. Este análisis de sensibilidad según los niveles de adherencia ha puesto de manifiesto el valor añadido que supondría la consecución de mejoras en la adherencia terapéutica.

También se ha puesto de manifiesto, al igual que en otros estudios, que la edad de inicio del tratamiento puede suponer cambios sustanciales en la eficiencia de la intervención. Borgström y colaboradores observaron como la influencia de la edad determinaba el coste por AVAC ganado en los siete países estudiados, entre los que se encontraba España⁹². Este estudio no realizaba una evaluación entre las distintas opciones terapéuticas sino que realizaba una modelización conjunta para los tratamientos farmacológicos preventivos de fracturas osteoporóticas. La evaluación económica realizada por Stevenson y colaboradores y publicada en 2005 compara etidronato, alendronato, risedronato, teriparatida y raloxifeno, y encuentra importantes disminuciones en la RCUI cuando la edad de inicio del tratamiento aumenta³⁰. Cuando se inicia el tratamiento a los 50 años de edad ninguno de los tratamientos obtiene RCUI por debajo de las 30.000 libras/AVAC propuesta por el NICE (35,260 €). Cuando se inicia el tratamiento a los 60 años de edad sólo el raloxifeno obtiene valores razonables, lo que puede deberse a que este modelo incluye el efecto de reducción del cáncer de mama observado para el raloxifeno. A partir de los 70 años de edad de inicio del tratamiento el alendronato y el risedronato obtienen una RCUI por debajo del umbral de eficiencia propuesto.

Se han identificado tres evaluaciones económicas realizadas en España en relación con los tratamientos farmacológicos para la prevención de las fracturas osteoporóticas. Dos de ellas evalúan únicamente uno de los fármacos en comparación con placebo. La primera de ellas fue publicada en 1999 y compara únicamente alendronato con placebo mediante un modelo basado en un árbol de decisión con análisis coste-efectividad en el que la medida de resultado es el porcentaje de mujeres que durante el tratamiento no presentan fractura de cadera ni reacciones adversas graves al tratamiento¹⁰³. Un segundo estudio, publicado en el año 2005, evaluó el coste-utilidad únicamente del ranelato de estroncio en comparación con placebo para la prevención de fracturas osteoporóticas para una edad de inicio del tratamiento de 75 años. En el citado estudio, realizado mediante un modelo de Markov, el coste incremental del ranelato en comparación con placebo fue de 30.121 €/AVAC¹⁰⁴.

Finalmente, un tercer estudio, publicado en 2002, utilizando un modelo de Markov comparó el alendronato y risedronato frente a placebo. Este estudio encuentra

más coste-útil el tratamiento con risedronato que el tratamiento con alendronato para una edad de inicio del tratamiento de 70 años, tanto en un escenario de adherencia óptima, como en un escenario de adherencia parcial al tratamiento (80% de cumplimiento). Sin embargo el estudio no presenta los cambios en los resultados según se modifica la edad de inicio del tratamiento y se basa en datos de efectividad y costes anteriores al año 2002. Los datos de costes en esa fecha eran muy diferentes a los actuales. En el año 2002 el risedronato era más barato que el alendronato (545,09 € y 577,72 € respectivamente de precio medio anual). Sin embargo los precios en junio de 2010 fueron en promedio de 452,13 € para el risedronato y de 319,85 € para el alendronato.

Entre las evaluaciones económicas realizadas fuera de España que incluyen datos y resultados de nuestro país destacan las realizadas por Borgström et al y por Ström et al. En la primera de ellas, publicada en el año 2006, se llevó a cabo un análisis coste-efectividad para evaluar la eficiencia del risedronato en mujeres postmenopáusicas que inician el tratamiento a los 70 años en 4 países europeos⁸⁴. Comparando con la alternativa de “no intervención” el RCUI del risedronato en España alcanzó un valor de 80.100 €/AVAC. En la segunda evaluación, publicada en el año 2007, se calculó la eficiencia del alendronato a través de un análisis coste-efectividad llevado a cabo en 9 países europeos considerando en el caso base una edad de inicio del tratamiento de 69 años de edad. En el caso español, el RCUI alcanzó un valor de 32.943 €/AVAC en esa edad de inicio, disminuyendo conforme aumenta la edad⁷⁵. Sin embargo este estudio únicamente presenta sus datos en un escenario de adherencia completa.

En la mayoría de los países de nuestro entorno no existe un umbral explícito sobre el que se tomen decisiones de adopción de tecnologías. Sólo el NICE británico ha explicitado un umbral de eficiencia entre las 20.000 y las 30.000 libras esterlinas por AVAC ganado (23.505 – 35.260 €/AVAC). En EEUU la cifra de 50.000 \$/AVAC (36.663 €) ha estado presente de forma continuada en publicaciones y debates relacionados¹⁰⁵. Sin embargo, se han realizado análisis que critican esa cifra y la sitúan entre los 109.000 y los 297.000 \$/AVAC¹⁰⁶, y recientemente se ha publicado una norma que rechaza el establecimiento de un umbral de coste-utilidad para los EEUU¹⁰⁷.

En España tampoco se ha explicitado un umbral de eficiencia en el debate sobre la adopción de tecnologías sanitarias. Una propuesta muy mencionada ha sido la realizada en el año 2002 por Sacristán et al, que sin embargo se refería a años de vida ganados sin ajustar por calidad¹⁰⁸. La propuesta de Sacristán et al, de situar el umbral en 30.000 € por año de vida ganado ha estado presente en numerosos trabajos de evaluación económica en España. Recientemente se han publicado una guía para la realización de evaluación económica de tecnologías sanitarias en España, la cual opta por no explicitar un umbral de eficiencia, sugiriendo que sean los decisores sanitarios los que consideren si una tecnología es eficiente o no.

En la mayoría de los países los umbrales de eficiencia propuestos no son resultado de una decisión por parte de la sociedad o de sus representantes legales sobre cual es la cantidad que estamos dispuestos a pagar por la obtención de un determinado beneficio sanitario. Además, hay que tener muy presente que la decisión sobre si aceptar o no una tecnología no depende exclusivamente del criterio de eficiencia.

A pesar de todo ello, es reseñable que el alendronato es la opción entre las consideradas que obtiene los mejores resultados en términos coste-utilidad. El modelo y los datos empleados tienen limitaciones que podrían afectar a la exactitud de los

resultados proporcionados, pero no parece que puedan modificar la relación de dominancia tan marcada que ofrece el alendronato en relación a los otros tratamientos considerados.

Si bien el alendronato es el fármaco que obtiene los mejores resultados en nuestra evaluación deben tenerse en cuenta las recomendaciones emitidas por las autoridades competentes en cuanto a su consumo y que se han expuesto en la introducción de este informe.

X. CONCLUSIONES

Asumiendo una adherencia parcial al tratamiento, ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas en comparación con calcio más vitamina D o placebo obtienen razones coste-utilidad incremental aceptables si el tratamiento se inicia antes de los 69 años de edad.

La edad de inicio de tratamiento y la adherencia al mismo influyen de forma relevante en la relación entre coste y utilidad de los tratamientos farmacológicos considerados.

En un escenario de adherencia parcial al tratamiento, más ajustado a la realidad que los escenarios de óptima adherencia contemplados en los ensayos clínicos aleatorios, el alendronato puede considerarse una opción coste-útil en comparación con la administración de calcio + vitamina D o placebo a partir de una edad de inicio del tratamiento igual o superior a los 69 años de edad.

Teniendo en cuenta lo anterior, la identificación de los pacientes más susceptibles de beneficiarse de estos tratamientos, permitiría establecer criterios de sostenibilidad de la prestación farmacéutica en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en España.

XI. ANEXO

Tabla 13. Costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas que se inician en mujeres de 50 años a 100 años con adherencia parcial.

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
50	Calcio+Vitamina D	8.924		18,321229		
	Alendronato	10.161	1.237	18,325531	0,004303	287.474
	Ibandronato	10.510	1.586	18,32393	0,002701	Dominado
	Risedronato	10.618	1.694	18,324304	0,003075	Dominado
	Raloxifeno	10.647	1.723	18,323267	0,002038	Dominado
	Ranelato	11.239	2.315	18,323802	0,002573	Dominado
51	Calcio+Vitamina D	9.168		17,983168		
	Alendronato	10.400	1.232	17,987764	0,004597	268.001
	Ibandronato	10.751		17,986052		Dominado
	Risedronato	10.859		17,986486		Dominado
	Raloxifeno	10.890		17,985416		Dominado
	Ranelato	11.480		17,985967		Dominado
52	Calcio+Vitamina D	9.419		17,63687		
	Alendronato	10.647	1.228	17,64176	0,00489	251.125
	Ibandronato	10.999		17,639938		Dominado
	Risedronato	11.107		17,640432		Dominado
	Raloxifeno	11.140		17,639329		Dominado
	Ranelato	11.729		17,639896		Dominado
53	Calcio+Vitamina D	9.681		17,286106		
	Alendronato	10.904	1.223	17,291291	0,005185	235.873
	Ibandronato	11.257		17,289358		Dominado
	Risedronato	11.366		17,289911		Dominado
	Raloxifeno	11.400		17,288776		Dominado
	Ranelato	11.988		17,289359		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
54	Calcio+Vitamina D	9.948		16,930063		
	Alendronato	11.167	1.219	16,935446	0,005384	226.412
	Ibandronato	11.521		16,933439		Dominado
	Risedronato	11.630		16,934035		Dominado
	Raloxifeno	11.665		16,932879		Dominado
	Ranelato	12.252		16,933472		Dominado
55	Calcio+Vitamina D	10.213		16,567791		
	Alendronato	11.428	1.215	16,573211	0,00542	224.170
	Ibandronato	11.783		16,57119		Dominado
	Risedronato	11.892		16,571793		Dominado
	Raloxifeno	11.928		16,570633		Dominado
	Ranelato	12.514		16,571228		Dominado
56	Calcio+Vitamina D	10.481		16,206081		
	Alendronato	11.692	1.211	16,211424	0,005343	226.652
	Ibandronato	12.048		16,209433		Dominado
	Risedronato	12.157		16,210011		Dominado
	Raloxifeno	12.194		16,208848		Dominado
	Ranelato	12.780		16,209445		Dominado
57	Calcio+Vitamina D	10.758		15,834929		
	Alendronato	11.959	1.201	15,840302	0,005373	223.525
	Ibandronato	12.318		15,838301		Dominado
	Risedronato	12.428		15,838855		Dominado
	Raloxifeno	12.469		15,837656		Dominado
	Ranelato	13.052		15,838272		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
58	Calcio+Vitamina D	11.047		15,457066		
	Alendronato	12.232	1.185	15,462579	0,005513	214.946
	Ibandronato	12.597		15,460526		Dominado
	Risedronato	12.707		15,461056		Dominado
	Raloxifeno	12.754		15,459784		Dominado
	Ranelato	13.334		15,460439		Dominado
59	Calcio+Vitamina D	11.348		15,072969		
	Alendronato	12.511	1.163	15,078745	0,005777	201.316
	Ibandronato	12.884		15,076597		Dominado
	Risedronato	12.995		15,077103		Dominado
	Raloxifeno	13.050		15,075716		Dominado
	Ranelato	13.626		15,076432		Dominado
60	Calcio+Vitamina D	11.666		14,685685		
	Alendronato	12.800	1.133	14,691906	0,006221	182.125
	Ibandronato	13.183		14,689596		Dominado
	Risedronato	13.296		14,690086		Dominado
	Raloxifeno	13.363		14,688531		Dominado
	Ranelato	13.932		14,689335		Dominado
61	Calcio+Vitamina D	12.001		14,29339		
	Alendronato	13.095	1.094	14,300315	0,006925	157.978
	Ibandronato	13.491		14,297747		Dominado
	Risedronato	13.607		14,298235		Dominado
	Raloxifeno	13.689		14,296441		Dominado
	Ranelato	14.250		14,29737		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
62	Calcio+Vitamina D	12.346		13,889066		
	Alendronato	13.388	1.042	13,896972	0,007906	131.799
	Ibandronato	13.803		13,894042		Dominado
	Risedronato	13.921		13,894548		Dominado
	Raloxifeno	14.022		13,892446		Dominado
	Ranelato	14.572		13,893536		Dominado
63	Calcio+Vitamina D	12.709		13,480922		
	Alendronato	13.689	980	13,490085	0,009163	106.952
	Ibandronato	14.125		13,48669		Dominado
	Risedronato	14.247		13,487232		Dominado
	Raloxifeno	14.372		13,484752		Dominado
	Ranelato	14.908		13,486041		Dominado
64	Calcio+Vitamina D	13.071		13,069654		
	Alendronato	13.981	911	13,080182	0,010528	86.531
	Ibandronato	14.441		13,076282		Dominado
	Risedronato	14.566		13,076878		Dominado
	Raloxifeno	14.717		13,074004		Dominado
	Ranelato	15.239		13,075501		Dominado
65	Calcio+Vitamina D	13.393		12,653706		
	Alendronato	14.236	842	12,665551	0,011845	71.085
	Ibandronato	14.719		12,661164		Dominado
	Risedronato	14.847		12,661823		Dominado
	Raloxifeno	15.023		12,658579		Dominado
	Ranelato	15.531		12,660271		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
66	Calcio+Vitamina D	13.691		12,232535		
	Alendronato	14.461	770	12,245598	0,013063	58.945
	Ibandronato	14.968		12,24076		Dominado
	Risedronato	15.101		12,241486		Dominado
	Raloxifeno	15.304		12,237906		Dominado
	Ranelato	15.796		12,239774		Dominado
67	Calcio+Vitamina D	14.002		11,798088		
	Alendronato	14.680	679	11,812515	0,014427	47.065
	Ibandronato	15.219		11,807171		Dominado
	Risedronato	15.357		11,807952		Dominado
	Raloxifeno	15.594		11,80398		Dominado
	Ranelato	16.066		11,806054		Dominado
68	Calcio+Vitamina D	14.351		11,370644		
	Alendronato	14.921	569	11,386645	0,016	35.563
	Ibandronato	15.497		11,380718		Dominado
	Risedronato	15.642		11,381546		Dominado
	Raloxifeno	15.922		11,377104		Dominado
	Ranelato	16.370		11,379427		Dominado
69	Calcio+Vitamina D	14.667		10,937429		
	Alendronato	15.122	456	10,954802	0,017373	26.248
	Ibandronato	15.737		10,948371		Dominado
	Risedronato	15.891		10,949201		Dominado
	Raloxifeno	16.216		10,944308		Dominado
	Ranelato	16.638		10,946871		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
70	Calcio+Vitamina D	14.887		10,494328		
	Alendronato	15.238	351	10,512503	0,018174	19.313
	Ibandronato	15.888		10,505786		Dominado
	Risedronato	16.050		10,506541		Dominado
	Raloxifeno	16.417		10,501307		Dominado
	Ranelato	16.815		10,504055		Dominado
71	Calcio+Vitamina D	15.047		10,062491		
	Alendronato	15.300	253	10,081106	0,018615	13.591
	Ibandronato	15.983		10,074243		Dominado
	Risedronato	16.154		10,074849		Dominado
	Raloxifeno	16.560		10,069317		Dominado
	Ranelato	16.935		10,072229		Dominado
72	Calcio+Vitamina D	15.244		9,629282		
	Alendronato	15.376	132	9,648729	0,019446	6.788
	Ibandronato	16.100		9,641575		Dominado
	Risedronato	16.281		9,642014		Dominado
	Raloxifeno	16.737		9,636041		Dominado
	Ranelato	17.084		9,639193		Dominado
73	Alendronato	15.472		9,217906		
	Calcio+Vitamina D	15.486		9,197199		Dominado
	Ibandronato	16.247		9,210305		Dominado
	Risedronato	16.440		9,210564		Dominado
	Raloxifeno	16.955		9,203995		Dominado
	Ranelato	17.268		9,207472		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
74	Alendronato	15.511		8,781178		
	Calcio+Vitamina D	15.673		8,759274		Dominado
	Ibandronato	16.335		8,773158		Dominado
	Risedronato	16.541		8,773241		Dominado
	Raloxifeno	17.115		8,766106		Dominado
	Ranelato	17.394		8,769893		Dominado
75	Alendronato	15.437		8,350256		
	Calcio+Vitamina D	15.729		8,327474		Dominado
	Ibandronato	16.304		8,341941		Dominado
	Risedronato	16.520		8,341852		Dominado
	Raloxifeno	17.145		8,334262		Dominado
	Ranelato	17.393		8,338304		Dominado
76	Alendronato	15.254		7,923226		
	Calcio+Vitamina D	15.674		7,900227		Dominado
	Ibandronato	16.163		7,914858		Dominado
	Risedronato	16.389		7,914658		Dominado
	Raloxifeno	17.064		7,906889		Dominado
	Ranelato	17.282		7,911037		Dominado
77	Alendronato	15.100		7,501126		
	Calcio+Vitamina D	15.693		7,47788		Dominado
	Ibandronato	16.066		7,4927		Dominado
	Risedronato	16.310		7,492414		Dominado
	Raloxifeno	17.056		7,484481		Dominado
	Ranelato	17.231		7,488728		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
78	Alendronato	14.975		7,082418		
	Calcio+Vitamina D	15.792		7,058779		Dominado
	Ibandronato	16.017		7,073877		Dominado
	Risedronato	16.286		7,07353		Dominado
	Raloxifeno	17.125		7,0654		Dominado
	Ranelato	17.246		7,069762		Dominado
79	Alendronato	14.770		6,664407		
	Calcio+Vitamina D	15.823		6,640799		Dominado
	Ibandronato	15.890		6,655904		Dominado
	Risedronato	16.187		6,655526		Dominado
	Raloxifeno	17.129		6,647367		Dominado
	Ranelato	17.188		6,651752		Dominado
80	Alendronato	14.426		6,262168		
	Ibandronato	15.613		6,254062		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.684		6,239592		Dominado
	Risedronato	15.939		6,253722		Dominado
	Raloxifeno	16.972		6,245933		Dominado
	Ranelato	16.976		6,250129		Dominado
81	Alendronato	13.957		5,872109		
	Ibandronato	15.193		5,864597		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.369		5,851132		Dominado
	Risedronato	15.543		5,864303		Dominado
	Ranelato	16.606		5,860978		Dominado
	Raloxifeno	16.648		5,857078		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
82	Alendronato	13.584		5,492379		
	Ibandronato	14.870		5,485254		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.160		5,472455		Dominado
	Risedronato	15.247		5,484973		Dominado
	Ranelato	16.338		5,481814		Dominado
	Raloxifeno	16.428		5,478098		Dominado
83	Alendronato	13.319		5,123071		
	Ibandronato	14.659		5,116109		Dominado
	Risedronato	15.065		5,115803		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.073		5,103612		Dominado
	Ranelato	16.185		5,112695		Dominado
	Raloxifeno	16.329		5,109039		Dominado
84	Alendronato	13.021		4,771134		
	Ibandronato	14.403		4,76427		Dominado
	Risedronato	14.833		4,763946		Dominado
	Calcio+Vitamina D	14.922		4,751988		Dominado
	Ranelato	15.975		4,760871		Dominado
	Raloxifeno	16.164		4,757257		Dominado
85	Alendronato	12.303		4,43242		
	Ibandronato	13.664		4,425152		Dominado
	Risedronato	14.092		4,424619		Dominado
	Calcio+Vitamina D	14.183		4,412214		Dominado
	Ranelato	15.217		4,421276		Dominado
	Raloxifeno	15.409		4,41736		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
86	Alendronato	11.321		4,119084		
	Ibandronato	12.619		4,111545		Dominado
	Risedronato	13.030		4,110874		Dominado
	Calcio+Vitamina D	13.068		4,098199		Dominado
	Ranelato	14.113		4,107357		Dominado
	Raloxifeno	14.280		4,103251		Dominado
87	Alendronato	10.395		3,822303		
	Ibandronato	11.628		3,814488		Dominado
	Calcio+Vitamina D	12.005		3,800731		Dominado
	Risedronato	12.020		3,813699		Dominado
	Ranelato	13.059		3,810015		Dominado
	Raloxifeno	13.202		3,805732		Dominado
88	Alendronato	9.504		3,536061		
	Ibandronato	10.668		3,528079		Dominado
	Calcio+Vitamina D	10.972		3,514095		Dominado
	Risedronato	11.039		3,527195		Dominado
	Ranelato	12.031		3,5234		Dominado
	Raloxifeno	12.146		3,519004		Dominado
89	Alendronato	8.630		3,274351		
	Ibandronato	9.718		3,266191		Dominado
	Calcio+Vitamina D	9.935		3,251959		Dominado
	Risedronato	10.064		3,26523		Dominado
	Ranelato	11.005		3,261328		Dominado
	Raloxifeno	11.088		3,256822		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
90	Alendronato	7.747		3,002368		
	Ibandronato	8.752		2,994327		Dominado
	Calcio+Vitamina D	8.886		2,980345		Dominado
	Risedronato	9.071		2,993337		Dominado
	Ranelato	9.953		2,989477		Dominado
	Raloxifeno	10.006		2,985029		Dominado
91	Alendronato	6.941		2,768393		
	Ibandronato	7.867		2,760522		Dominado
	Calcio+Vitamina D	7.917		2,746862		Dominado
	Risedronato	8.160		2,759534		Dominado
	Ranelato	8.987		2,755752		Dominado
	Raloxifeno	9.008		2,751402		Dominado
92	Alendronato	6.179		2,540798		
	Calcio+Vitamina D	6.998		2,520151		Dominado
	Ibandronato	7.026		2,533243		Dominado
	Risedronato	7.293		2,532292		Dominado
	Raloxifeno	8.054		2,524497		Dominado
	Ranelato	8.063		2,528665		Dominado
93	Alendronato	5.481		2,334537		
	Calcio+Vitamina D	6.148		2,31516		Dominado
	Ibandronato	6.253		2,327445		Dominado
	Risedronato	6.494		2,326562		Dominado
	Raloxifeno	7.172		2,319265		Dominado
	Ranelato	7.210		2,323165		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
94	Alendronato	4.853		2,149806		
	Calcio+Vitamina D	5.371		2,131803		Dominado
	Ibandronato	5.553		2,143219		Dominado
	Risedronato	5.770		2,142418		Dominado
	Raloxifeno	6.368		2,135664		Dominado
	Ranelato	6.437		2,139274		Dominado
95	Alendronato	4.263		1,952697		
	Calcio+Vitamina D	4.638		1,936692		Dominado
	Ibandronato	4.892		1,94685		Dominado
	Risedronato	5.086		1,94613		Dominado
	Raloxifeno	5.606		1,940125		Dominado
	Ranelato	5.702		1,943336		Dominado
96	Alendronato	3.759		1,776864		
	Calcio+Vitamina D	3.993		1,762924		Dominado
	Ibandronato	4.325		1,771785		Dominado
	Risedronato	4.498		1,771132		Dominado
	Raloxifeno	4.948		1,765883		Dominado
	Ranelato	5.073		1,768693		Dominado
97	Alendronato	3.142		1,566254		
	Calcio+Vitamina D	3.278		1,554926		Dominado
	Ibandronato	3.621		1,562141		Dominado
	Risedronato	3.767		1,561596		Dominado
	Raloxifeno	4.137		1,557322		Dominado
	Ranelato	4.265		1,559614		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€)*	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC)*	RCUI (€/AVAC)**
98	Alendronato	2.455		1,315915		
	Calcio+Vitamina D	2.489		1,307683		Dominado
	Ibandronato	2.835		1,312941		Dominado
	Risedronato	2.950		1,31254		Dominado
	Raloxifeno	3.231		1,309438		Dominado
	Ranelato	3.358		1,311107		Dominado
99	Calcio+Vitamina D	1.598		0,9976		
	Alendronato	1.666	68	1,002483	0,004883	13.924
	Ibandronato	1.930		1,00073		Dominado
	Risedronato	2.009		1,000511		Dominado
	Raloxifeno	2.187		0,998699		Dominado
	Ranelato	2.307		0,999677		Dominado
100	Calcio+Vitamina D	570		0,576225		
	Alendronato	688	118	0,577655	0,001429	82.328
	Ibandronato	809		0,577149		Dominado
	Risedronato	845		0,577061		Dominado
	Raloxifeno	908		0,57651		Dominado
	Ranelato	1.003		0,57681		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Tabla 14. Costes y utilidades de los tratamientos para la prevención de fracturas que se inician en mujeres de 50 años a 100 años con adherencia óptima.

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
50	Calcio+Vitamina D	8.924		18,321229		
	Alendronato	10.582	1.658	18,32919	0,007962	208.239
	Ibandronato	11.115	2.191	18,326215	0,004986	Dominado
	Risedronato	11.280	2.356	18,326901	0,005672	Dominado
	Raloxifeno	11.338	2.414	18,324989	0,00376	Dominado
	Ranelato	12.214	3.290	18,325991	0,004762	Dominado
51	Calcio+Vitamina D	9.168		17,983168		
	Alendronato	10.817	1.650	17,991675	0,008508	193.935
	Ibandronato	11.352		17,988494		Dominado
	Risedronato	11.519		17,98929		Dominado
	Raloxifeno	11.579		17,987316		Dominado
	Ranelato	12.453		17,988349		Dominado
52	Calcio+Vitamina D	9.419		17,63687		
	Alendronato	11.060	1.641	17,645923	0,009053	181.266
	Ibandronato	11.597		17,642536		Dominado
	Risedronato	11.765		17,643442		Dominado
	Raloxifeno	11.828		17,641407		Dominado
	Ranelato	12.699		17,642471		Dominado
53	Calcio+Vitamina D	9.681		17,286106		
	Alendronato	11.313	1.632	17,295706	0,0096	170.000
	Ibandronato	11.852		17,292112		Dominado
	Risedronato	12.021		17,29313		Dominado
	Raloxifeno	12.086		17,291033		Dominado
	Ranelato	12.956		17,292127		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
54	Calcio+Vitamina D	9.948		16,930063		
	Alendronato	11.573	1.625	16,940032	0,009969	163.005
	Ibandronato	12.113		16,936299		Dominado
	Risedronato	12.282		16,937395		Dominado
	Raloxifeno	12.350		16,93526		Dominado
	Ranelato	13.218		16,936373		Dominado
55	Calcio+Vitamina D	10.213		16,567791		
	Alendronato	11.832	1.619	16,577827	0,010036	161.319
	Ibandronato	12.374		16,57407		Dominado
	Risedronato	12.542		16,575178		Dominado
	Raloxifeno	12.612		16,573035		Dominado
	Ranelato	13.479		16,574151		Dominado
56	Calcio+Vitamina D	10.481		16,206081		
	Alendronato	12.091	1.610	16,215974	0,009893	162.741
	Ibandronato	12.637		16,212271		Dominado
	Risedronato	12.805		16,213333		Dominado
	Raloxifeno	12.877		16,211188		Dominado
	Ranelato	13.742		16,212308		Dominado
57	Calcio+Vitamina D	10.758		15,834929		
	Alendronato	12.350	1.592	15,844877	0,009948	160.032
	Ibandronato	12.902		15,841156		Dominado
	Risedronato	13.071		15,842172		Dominado
	Raloxifeno	13.150		15,83996		Dominado
	Ranelato	14.011		15,84112		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
58	Calcio+Vitamina D	11.047		15,457066		
	Alendronato	12.610	1.563	15,467272	0,010206	153.145
	Ibandronato	13.172		15,463456		Dominado
	Risedronato	13.342		15,464427		Dominado
	Raloxifeno	13.432		15,46208		Dominado
	Ranelato	14.287		15,463315		Dominado
59	Calcio+Vitamina D	11.348		15,072969		
	Alendronato	12.871	1.523	15,083663	0,010695	142.403
	Ibandronato	13.447		15,079668		Dominado
	Risedronato	13.620		15,080595		Dominado
	Raloxifeno	13.725		15,078037		Dominado
	Ranelato	14.571		15,079384		Dominado
60	Calcio+Vitamina D	11.666		14,685685		
	Alendronato	13.135	1.468	14,697204	0,011519	127.442
	Ibandronato	13.730		14,692905		Dominado
	Risedronato	13.906		14,693799		Dominado
	Raloxifeno	14.032		14,690934		Dominado
	Ranelato	14.867		14,692444		Dominado
61	Calcio+Vitamina D	12.001		14,29339		
	Alendronato	13.396	1.395	14,306215	0,012825	108.772
	Ibandronato	14.017		14,301434		Dominado
	Risedronato	14.198		14,302321		Dominado
	Raloxifeno	14.352		14,299016		Dominado
	Ranelato	15.171		14,300762		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
62	Calcio+Vitamina D	12.346		13,889066		
	Alendronato	13.647	1.301	13,903712	0,014646	88.830
	Ibandronato	14.300		13,898255		Dominado
	Risedronato	14.486		13,899173		Dominado
	Raloxifeno	14.677		13,895297		Dominado
	Ranelato	15.475		13,897351		Dominado
63	Calcio+Vitamina D	12.709		13,480922		
	Alendronato	13.894	1.185	13,497904	0,016982	69.780
	Ibandronato	14.588		13,491578		Dominado
	Risedronato	14.781		13,492562		Dominado
	Raloxifeno	15.015		13,487984		Dominado
	Ranelato	15.788		13,490413		Dominado
64	Calcio+Vitamina D	13.071		13,069654		
	Alendronato	14.128	1.057	13,089176	0,019522	54.144
	Ibandronato	14.866		13,081902		Dominado
	Risedronato	15.065		13,082988		Dominado
	Raloxifeno	15.346		13,077677		Dominado
	Ranelato	16.093		13,08049		Dominado
65	Calcio+Vitamina D	13.393		12,653706		
	Alendronato	14.325	932	12,675685	0,021979	42.404
	Ibandronato	15.107		12,667493		Dominado
	Risedronato	15.313		12,668696		Dominado
	Raloxifeno	15.640		12,662698		Dominado
	Ranelato	16.361		12,665871		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
66	Calcio+Vitamina D	13.691		12,232535		
	Alendronato	14.488	797	12,256791	0,024256	32.858
	Ibandronato	15.316		12,247748		Dominado
	Risedronato	15.530		12,249069		Dominado
	Raloxifeno	15.907		12,242448		Dominado
	Ranelato	16.599		12,245953		Dominado
67	Calcio+Vitamina D	14.002		11,798088		
	Alendronato	14.631	629	11,824894	0,026806	23.465
	Ibandronato	15.516		11,814898		Dominado
	Risedronato	15.741		11,816318		Dominado
	Raloxifeno	16.181		11,808962		Dominado
	Ranelato	16.837		11,812859		Dominado
68	Calcio+Vitamina D	14.351		11,370644		
	Alendronato	14.778	426	11,400394	0,02975	14.319
	Ibandronato	15.734		11,389298		Dominado
	Risedronato	15.973		11,390803		Dominado
	Raloxifeno	16.492		11,382567		Dominado
	Ranelato	17.103		11,386935		Dominado
69	Calcio+Vitamina D	14.667		10,937429		
	Alendronato	14.882	216	10,969752	0,032323	6.683
	Ibandronato	15.912		10,957699		Dominado
	Risedronato	16.167		10,959204		Dominado
	Raloxifeno	16.769		10,950126		Dominado
	Ranelato	17.333		10,95494		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
70	Calcio+Vitamina D	14.887		10,494328		
	Alendronato	14.909	21	10,528161	0,033833	621
	Ibandronato	16.005		10,515559		Dominado
	Risedronato	16.276		10,51692		Dominado
	Raloxifeno	16.956		10,507208		Dominado
	Ranelato	17.476		10,512362		Dominado
71	Alendronato	14.886		10,097159		
	Calcio+Vitamina D	15.047		10,062491		Dominado
	Ibandronato	16.046		10,084272		Dominado
	Risedronato	16.334		10,085348		Dominado
	Raloxifeno	17.088		10,075084		Dominado
	Ranelato	17.565		10,080547		Dominado
72	Alendronato	14.858		9,665512		
	Calcio+Vitamina D	15.244		9,629282		Dominado
	Ibandronato	16.097		9,652074		Dominado
	Risedronato	16.405		9,652833		Dominado
	Raloxifeno	17.251		9,641745		Dominado
	Ranelato	17.675		9,647671		Dominado
73	Alendronato	14.827		9,23579		
	Calcio+Vitamina D	15.486		9,197199		Dominado
	Ibandronato	16.163		9,221508		Dominado
	Risedronato	16.495		9,221924		Dominado
	Raloxifeno	17.451		9,209725		Dominado
	Ranelato	17.813		9,21626		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
74	Alendronato	14.736		8,800101		
	Calcio+Vitamina D	15.673		8,759274		Dominado
	Ibandronato	16.169		8,785028		Dominado
	Risedronato	16.524		8,785113		Dominado
	Raloxifeno	17.591		8,77186		Dominado
	Ranelato	17.890		8,778962		Dominado
75	Alendronato	14.545		8,369926		
	Calcio+Vitamina D	15.729		8,327474		Dominado
	Ibandronato	16.064		8,354306		Dominado
	Risedronato	16.440		8,354071		Dominado
	Raloxifeno	17.602		8,339971		Dominado
	Ranelato	17.845		8,347536		Dominado
76	Alendronato	14.250		7,943039		
	Calcio+Vitamina D	15.674		7,900227		Dominado
	Ibandronato	15.851		7,927353		Dominado
	Risedronato	16.248		7,926908		Dominado
	Raloxifeno	17.504		7,912484		Dominado
	Ranelato	17.691		7,920242		Dominado
77	Alendronato	13.941		7,52109		
	Ibandronato	15.656		7,505329		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.693		7,47788		Dominado
	Risedronato	16.088		7,504731		Dominado
	Raloxifeno	17.477		7,490013		Dominado
	Ranelato	17.585		7,497933		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
78	Alendronato	13.617		7,102634		
	Ibandronato	15.481		7,086712		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.792		7,058779		Dominado
	Risedronato	15.962		7,086004		Dominado
	Raloxifeno	17.528		7,070937		Dominado
	Ranelato	17.533		7,079075		Dominado
79	Alendronato	13.198		6,684493		
	Ibandronato	15.220		6,668707		Dominado
	Risedronato	15.757		6,667952		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.823		6,640799		Dominado
	Ranelato	17.411		6,661034		Dominado
	Raloxifeno	17.515		6,652849		Dominado
80	Alendronato	12.667		6,281264		
	Ibandronato	14.827		6,266284		Dominado
	Risedronato	15.419		6,265616		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.684		6,239592		Dominado
	Ranelato	17.146		6,259049		Dominado
	Raloxifeno	17.350		6,251217		Dominado
81	Alendronato	12.058		5,889766		
	Ibandronato	14.318		5,875937		Dominado
	Risedronato	14.960		5,875372		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.369		5,851132		Dominado
	Ranelato	16.741		5,869311		Dominado
	Raloxifeno	17.027		5,86203		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
82	Alendronato	11.536		5,509112		
	Ibandronato	13.902		5,496017		Dominado
	Risedronato	14.597		5,495493		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.160		5,472455		Dominado
	Ranelato	16.435		5,489744		Dominado
	Raloxifeno	16.809		5,482796		Dominado
83	Alendronato	11.109		5,139428		
	Ibandronato	13.589		5,126623		Dominado
	Risedronato	14.341		5,126063		Dominado
	Calcio+Vitamina D	15.073		5,103612		Dominado
	Ranelato	16.241		5,120404		Dominado
	Raloxifeno	16.710		5,113558		Dominado
84	Alendronato	10.682		4,787297		
	Ibandronato	13.250		4,77463		Dominado
	Risedronato	14.050		4,77404		Dominado
	Calcio+Vitamina D	14.922		4,751988		Dominado
	Ranelato	15.997		4,768425		Dominado
	Raloxifeno	16.547		4,761649		Dominado
85	Alendronato	9.991		4,449625		
	Ibandronato	12.522		4,436123		Dominado
	Risedronato	13.320		4,435137		Dominado
	Calcio+Vitamina D	14.183		4,412214		Dominado
	Ranelato	15.240		4,428999		Dominado
	Raloxifeno	15.793		4,421655		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
86	Alendronato	9.142		4,137027		
	Ibandronato	11.553		4,122924		Dominado
	Risedronato	12.318		4,121665		Dominado
	Calcio+Vitamina D	13.068		4,098199		Dominado
	Ranelato	14.163		4,115173		Dominado
	Raloxifeno	14.665		4,107476		Dominado
87	Alendronato	8.356		3,840982		
	Ibandronato	10.642		3,826275		Dominado
	Risedronato	11.369		3,824781		Dominado
	Calcio+Vitamina D	12.005		3,800731		Dominado
	Ranelato	13.137		3,817952		Dominado
	Raloxifeno	13.587		3,809921		Dominado
88	Alendronato	7.612		3,555212		
	Ibandronato	9.765		3,540111		Dominado
	Risedronato	10.451		3,538427		Dominado
	Calcio+Vitamina D	10.972		3,514095		Dominado
	Ranelato	12.135		3,531364		Dominado
	Raloxifeno	12.529		3,523123		Dominado
89	Alendronato	6.902		3,293979		
	Ibandronato	8.908		3,278479		Dominado
	Risedronato	9.548		3,276637		Dominado
	Calcio+Vitamina D	9.935		3,251959		Dominado
	Ranelato	11.139		3,269352		Dominado
	Raloxifeno	11.468		3,260908		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
90	Alendronato	6.193		3,021755		
	Ibandronato	8.039		3,006433		Dominado
	Risedronato	8.626		3,004527		Dominado
	Calcio+Vitamina D	8.886		2,980345		Dominado
	Ranelato	10.113		2,997303		Dominado
	Raloxifeno	10.378		2,988969		Dominado
91	Alendronato	5.556		2,787406		
	Ibandronato	7.249		2,772373		Dominado
	Risedronato	7.786		2,770464		Dominado
	Calcio+Vitamina D	7.917		2,746862		Dominado
	Ranelato	9.174		2,763374		Dominado
	Raloxifeno	9.374		2,755225		Dominado
92	Alendronato	4.959		2,559064		
	Ibandronato	6.499		2,544617		Dominado
	Risedronato	6.986		2,542771		Dominado
	Calcio+Vitamina D	6.998		2,520151		Dominado
	Ranelato	8.273		2,535962		Dominado
	Raloxifeno	8.412		2,528161		Dominado
93	Alendronato	4.420		2,351689		
	Ibandronato	5.815		2,338122		Dominado
	Calcio+Vitamina D	6.148		2,31516		Dominado
	Risedronato	6.252		2,336404		Dominado
	Ranelato	7.443		2,330021		Dominado
	Raloxifeno	7.520		2,322729		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
94	Alendronato	3.944		2,165726		
	Ibandronato	5.202		2,153135		Dominado
	Calcio+Vitamina D	5.371		2,131803		Dominado
	Risedronato	5.592		2,151574		Dominado
	Ranelato	6.695		2,145667		Dominado
	Raloxifeno	6.711		2,138926		Dominado
95	Alendronato	3.503		1,966823		
	Ibandronato	4.624		1,955664		Dominado
	Calcio+Vitamina D	4.638		1,936692		Dominado
	Risedronato	4.969		1,954261		Dominado
	Raloxifeno	5.942		1,943027		Dominado
	Ranelato	5.982		1,949018		Dominado
96	Alendronato	3.138		1,789132		
	Calcio+Vitamina D	3.993		1,762924		Dominado
	Ibandronato	4.137		1,779459		Dominado
	Risedronato	4.444		1,778192		Dominado
	Raloxifeno	5.283		1,768386		Dominado
	Ranelato	5.381		1,773623		Dominado
97	Alendronato	2.654		1,576183		
	Calcio+Vitamina D	3.278		1,554926		Dominado
	Ibandronato	3.494		1,568374		Dominado
	Risedronato	3.750		1,56732		Dominado
	Raloxifeno	4.439		1,559352		Dominado
	Ranelato	4.558		1,563616		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Edad	Tratamiento	Coste medio (€)	Coste Incremental (€) *	Utilidad media (AVAC)	Utilidad Incremental (AVAC) *	RCUI (€/AVAC) **
98	Alendronato	2.110		1,323094		
	Calcio+Vitamina D	2.489		1,307683		Dominado
	Ibandronato	2.770		1,317469		Dominado
	Risedronato	2.970		1,316698		Dominado
	Raloxifeno	3.492		1,310927		Dominado
	Ranelato	3.627		1,314025		Dominado
99	Alendronato	1.475		1,006712		
	Calcio+Vitamina D	1.598		0,9976		Dominado
	Ibandronato	1.927		1,003413		Dominado
	Risedronato	2.062		1,002993		Dominado
	Raloxifeno	2.394		0,999632		Dominado
	Ranelato	2.538		1,001444		Dominado
100	Calcio+Vitamina D	570		0,576225		
	Alendronato	662	92	0,578886	0,002661	34541
	Ibandronato	864		0,577939		Dominado
	Risedronato	924		0,577771		Dominado
	Raloxifeno	1.040		0,576752		Dominado
	Ranelato	1.170		0,577307		Dominado

* Todos los valores incrementales toman como referencia la estrategia "Calcio + Vitamina D o placebo"

** RCUI: Razón coste-utilidad incremental

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. *OSTEOPOROSIS IN THE EUROPEAN UNION IN 2008. Ten years of progress and ongoing challenges*. Nyon (Switzerland): International Osteoporosis Foundation, 2008. www.iofbonehealth.org.
2. JOHNNELL O, KANIS JA. *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures*. Osteoporosis International, 2006; 17: 1726-33.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Technical Report Series, n° 843. Geneva: WHO, 1994.
4. LOOKER AC, WAHNER HW, DUNN WL, CALVO MS, HARRIS TB, HEYSE SP. *Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults*. Osteoporosis International, 1988; 8 (5): 468-9.
5. NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington: National Osteoporosis Foundation, 2003. <http://www.nof.org/professionals/clinical.htm>.
6. NAVES M, DÍAZ JB, GÓMEZ C, ALTADIL A, RODRÍGUEZ A, CANNATA J. *Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento*. Med Clin (Barc), 2000; 115: 650-3.
7. KANIS JA, MCCLOSKEY EV, JOHANSSON H, ODEN A, STROM O, BORGSTROM F. *Development and use of FRAX in osteoporosis*. Osteoporosis International, 2010; 21 (2): 407-13.
8. ALVAREZ-NEBREDA ML, JIMÉNEZ AB, RODRÍGUEZ P, SERRA JA. *Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain*. Bone, 2008; 42 (2): 278-85.
9. HERNÁNDEZ JL, OLMOS JM, ALONSO MA, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ CR, MARTÍNEZ J, PAJARÓN M ET AL. *Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population*. Osteoporosis International, 2006; 17 (3): 464-70.
10. COOPER C, ATKINSON EJ, O'FALLON WM, MELTON LJ, III. *Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989*. J Bone Miner Res, 1992; 7: 221-7.
11. BOUZA C, LÓPEZ T, PALMA M, AMATE JM. *Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: Analysis of the national hospital discharge registry*. Osteoporos Int, 2007; 18 (5): 649-57.
12. BARNES B. *Ambulation outcomes after hip fracture*. Phys Ther, 1984; 64: 317-23.
13. KOVAL KJ, SKOVRON ML, AHARONOFF GB, MEADOWS SE, ZUCKERMAN JD. *Ambulatory ability after hip fracture: a prospective study in geriatric patients*. Clin Orthop, 1995; 310: 150-9.
14. ZUCKERMAN JD. *Hip fracture*. The New England Journal of Medicine, 1996; 334: 1519-25.
15. COMPSTON J, COOPER A, COOPER C, FRANCIS R, KANIS JA, MARSH D ET AL. *Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK*. Maturitas, 2009; 62: 105-8.
16. BROWN JP, JOSSE RG, ET AL. *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada*. CMAJ, 2002; 167 (10 S): S1-S34.
17. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). *NICE, editores. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women*. Technology appraisal guidance, n° 161. London: 2008.
18. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). *NICE, editores. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women*. Technology appraisal guidance, n° 160. London: 2008.
19. CHANG JT, ET AL. *Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials*. BMJ, 2004; 328 (7441): 680.
20. MARKS R, ALLEGRANTE JP, MACKENZIE CR, LANE JM. *Hip fractures among the elderly: causes, consequences and control*. Ageing Res Rev, 2003; 2: 57-93.
21. TINETTI ME. *Preventing Falls in Elderly Persons*. The New England Journal of Medicine, 2003; 348 (1): 42-9.

22. CLOSE J, ELLIS M, HOOPER R, GLUCKSMAN E, JACKSON S, SWIFT C. *Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial*. Lancet, 1999; 353: 93-7.
23. GILLESPIE LD, GILLESPIE WJ, ROBERTSON MC, LAMB SE, CUMMING RG, ROWE BH. *Intervenciones para la prevención de caídas en las personas ancianas (Revisión Cochrane traducida)*. La Cochrane Library Plus 2005 n° 1. Oxford: Update Software Ltd, 2005.
24. TINETTI ME, BAKER DI, MCAVAY G, ET AL. *A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community*. The New England Journal of Medicine, 1994; 331: 821-7.
25. WAGNER EH, LACROIX AZ, GROTHAUS L, ET AL. *Preventing disability and falls in older adults: a population-based randomized trial*. Am J Public Health, 1994; 84: 1800-6.
26. LIZAU-UTRILLA A, MONTOZA JM, GUTIÉRREZ P. *Incidencia específica por edad y sexo de las fracturas proximales del fémur*. Rev Ortop Traum, 1989; 33 (3): 300-4.
27. TINETTI ME, SPEECHLEY M, GINTER SF. *Risk factors for falls among elderly persons living in the community*. The New England Journal of Medicine, 1988; 319 (26): 1701-7.
28. CUMMINGS SR, NEVITT MC. *A hypothesis: the causes of hip fractures*. J Gerontol, 1989; 44: M108-M111.
29. PARKER MJ, GILLESPIE LD, GILLESPIE WJ. *The Cochrane Collaboration, editores. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly*. The Cochrane Library, n° Issue 3. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
30. STEVENSON M, LLOYD JM, DE NIGRIS E, BREWER N, DAVIS S, OAKLEY J. *A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis*. Health Technol Assess, 2005; 9 (22): 1-160.
31. GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE OSTEOPOROSIS Y PREVENCIÓN DE FRACTURAS POR FRAGILIDAD. *Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guías de Práctica Clínica en el SNS, n° AATRM N° 2007/02*. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social; Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM), 2010.
32. LENART BA, NEVIASER AS, LYMAN S, CHANG CC, EDOBOR-OSULA F, STEELE B ET AL. *Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study*. Osteoporos Int, 2009; 20 (8): 1353-62.
33. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTIES. *Alendronic acid and the risk of stress fractures of the proximal femoral shaft. n° CMDh/PhVWP/004/2009*. London: European Medicines Agency, 2009. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Alendronic/CMDh-PhVWP-004-2009-Rev0_April09.pdf.
34. WELLS GA, CRANNEY A, PETERSON J, BOUCHER M, SHEA B, ROBINSON V ET AL. *Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008.
35. WELLS G, CRANNEY A, PETERSON J, BOUCHER M, SHEA B, ROBINSON V ET AL. *Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008.
36. BLACK DM, ET AL. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. Lancet, 1996; 348 (9041): 1535-41.
37. DURSUN N, DURSUN E, YALCIN S. *Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis*. Int J Clin Pract, 2001; 55 (8): 505-9.
38. LIBERMAN UA, WEISS SR, BROLL J, MINNE HW, QUAN H, BELL NH ET AL. *Effect of Oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis*. The New England Journal of Medicine, 30-11-1995; 333 (22): 1437-44.
39. GREENSPAN S, PARKER R, FERGUSON L, ROSEN H, MAITLAND-RAMSEY L, KARP D. *Early Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover Predict the Long-Term Response to Alendronate Therapy in Representative Elderly Women: A Randomized Clinical Trial*. Journal of Bone and Mineral Research, 24-9-1998; 13 (9): 1431-8.
40. GREENSPAN S, FIELD-MUNVES E, TONINO R, SMITH M, PETRUSCHKE R, WANG L ET AL. *Tolerability of Once-Weekly Alendronate in Patients With Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. Mayo Clin Proc, 2002; 77: 1044-52.
41. POLS HAP, FELSEBERG D, HANLEY DA, STEPÁN J, MUÑOZ-TORRES M, WILKIN TJ ET AL. *Multinational, Placebo-Controlled, Randomized Trial of the Effects of Alendronate on Bone Density and Fracture Risk in*

- Postmenopausal Women with Low Bone Mass: Results of the FOSIT Study*. Osteoporosis International, 1999; 9 (5): 461-8.
42. FOGELMAN I, RIBOT C, SMITH R, ETHGEN D, SOD E, REGINSTER JY. *Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial*. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85 (5): 1895-900.
 43. HARRIS S, WATTS N, GENANT H, MCKEEVER C, HANGARTNER T, KELLER M ET AL. *Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 13-10-1999; 282 (14): 1344-52.
 44. REGINSTER JY, MINNE HW, SORENSEN OH, HOOPER M, ROUX C, BRANDI ML ET AL. *Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis*. Osteoporosis International, 20-1-2000; 11 (1): 83-91.
 45. MCCLUNG MR, GEUSENS P, MILLER PD, ZIPPEL H, BENSON WG, ROUX C ET AL. *Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women*. The New England Journal of Medicine, 1-2-2001; 344 (5): 333-40.
 46. HARRIS ST, BLUMENTALS WA, MILLER PD. *Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies*. Curr Med Res Opin, 2008; 24 (1): 237-45.
 47. CHESNUT CH, ETTINGER MP, MILLER PD, BAYLINK DJ, EMKEY R, HARRIS ST ET AL. *Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE*. Curr Med Res Opin, 2005; 21 (3): 391-401.
 48. EISMAN JA, CIVITELLI R, ADAMI S, CZERWINSKI E, RECKNOR C, PRINCE R ET AL. *Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study*. J Rheumatol, 2008; 35 (3): 488-97.
 49. RECKER R, STAKKESTAD JA, CHESNUT CH, CHRISTIANSEN C, SKAG A, HOISETH A. *Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis*. Bone, 2004; 34 (5): 890-9.
 50. REGINSTER JY, ADAMI S, LAKATOS P, GREENWALD M, STEPAN JJ, SILVERMAN SL ET AL. *Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1-5-2006; 65 (5): 654-61.
 51. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). NICE, editores. *Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline: "Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk"*. London (UK): 2008.
 52. ETTINGER B, BLACK DM, MITLAK BH, KNICKERBOCKER RK, NICKELSEN T, GENANT HK ET AL. *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 1999; 282: 637-45.
 53. LUFKIN EG, WHITAKER MD, NICKELSEN T, ARGUETA R, CAPLAN RH, KNICKERBOCKER RK ET AL. *Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial*. J Bone Miner Res, 1998; 13: 1747-54.
 54. O'DONNELL S, CRANNEY A, WELLS G, ADACHI JD, REGINSTER JY. *Ranelato de estroncio para la prevención y el tratamiento osteoporosis postmenopáusicas*. Cochrane Database Syst Rev. Oxford: Update Software Ltd., 2007.
 55. MEUNIER PJ, ROUX C, SEEMAN E, ORTOLANI S, BADURSKI JE, SPECTOR TD ET AL. *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis*. The New England Journal of Medicine, 2004; 350 (5): 459-68.
 56. REGINSTER JY, SEEMAN E, DE VERNEJOU C, ADAMI S, COMPSTON J, PHENEKOS C ET AL. *Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90 (5): 2816-22.
 57. CHESNUT III CH, SKAG A, CHRISTIANSEN C, RECKER R, STAKKESTAD JA, HOISETH A ET AL. *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. J Bone Miner Res, 2004; 19 (8): 1241-9.
 58. SCHACHTER HM, CLIFFORD TJ, CRANNEY A, BARROWMAN NJ, MOHER D. *Raloxifene for Primary and Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women: A Systematic Review of Efficacy*

- and Safety Evidence*. Technology Report, nº 50. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005. <http://www.ccohta.ca>.
59. SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA LA INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL. *Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón*. Rev Clin Esp, 2008; 208 (S 1): 1-24.
 60. MACLEAN C, NEWBERRY S, MAGLIONE M, MCMAHON M, RANGANATH V, SUTTORP M ET AL. *Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis*. Annals of Internal Medicine, 5-2-2008; 148 (3): 197-213.
 61. BROWN JP, FORTIER M, FRAME H, LALONDE A, PAPAIOANNOU A, SENIKAS V ET AL. *Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update*. J Obstet Gynaecol Can, 2006; 28 (2 Suppl 1): S95-S112.
 62. MCCARUS DC. *Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options*. Obstet Gynecol Surv, 2006; 61 (1): 39-50.
 63. THE SOWERBY CENTRE FOR HEALTH INFORMATICS AT NEWCASTLE (SCHIN). *Osteoporosis -treatment and prevention of fragility fractures*. Newcastle upon Tyne (UK): Clinical Knowledge Summaries (CKS), 2006.
 64. DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS (COMUNIDAD DE MADRID). *Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid*. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, 2007.
 65. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Adherence to long term therapies: evidence for action*. Washington DC: Panamerican Health Organization, 2003.
 66. LEKKERKERKER F, KANIS JA, ALSAYED N, BOUVENOT G, BURLET N, CAHALL D ET AL. *Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study*. Osteoporosis International, 2007; 18 (10): 1311-7.
 67. IMAZ I, ZEGARRA P, GONZALEZ-ENRIQUEZ J, RUBIO B, ALCAZAR R, AMATE JM. *Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis*. Osteoporos Int, 2010; 21 (11): 1943-51.
 68. HILIGSMANN M, RABENDA V, GATHON HJ, ETHGEN O, REGINSTER JY. *Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications*. Calcif Tissue Int, 2010; 86: 202-10.
 69. DI MATTEO MR. *Variations in patients adherence to medical recommendations; a quantitative review of 50 years of research*. Med Care, 2004; 42 (3): 200-9.
 70. CRAMER JA, ROY A, BURRELL A, FAIRCHILD CJ, FULDEORE MJ, OLLENDORF DA ET AL. *Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions*. Value in Health, 2008; 11 (1): 44-7.
 71. STRÖM O, BORGSTÖM F, KANIS JA, JÖNSSON B. *Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis*. Osteoporos Int, 2009; 20: 23-34.
 72. PUIG-JUNOY J, OLIVA J. *Evaluación económica de intervenciones sanitarias: el coste de oportunidad de no evaluar*. Reumatología clínica, 2009; 6: 241-3.
 73. SONNENBERG FA, BECK JR. *Markov models in medical decision making: a practical guide*. Med Decis Making, 1993; 13 (4): 322-38.
 74. KANIS JA, BORGSTROM F, JOHNNELL O, JONSSON B. *Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2004; 15 (11): 862-71.
 75. STRÖM O, BORGSTRÖM F, SEN S, BOONEN S, HAENTJENS P, JOHNNELL O ET AL. *Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries - an economic evaluation based on the fracture intervention trial*. Osteoporosis International, 1-8-2007; 18 (8): 1047-61.
 76. BORGSTRÖM F, JÖNSSON B, STRÖM O, KANIS JA. *An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting*. Osteoporosis International, 1-12-2006; 17 (12): 1781-93.
 77. CAULEY JA, THOMPSON DE, ENSRUD KC, SCOTT JC, BLACK D. *Risk of Mortality Following Clinical Fractures*. Osteoporosis International, 20-8-2000; 11 (7): 556-61.
 78. CENTER JR, NGUYEN TV, SCHNEIDER D, SAMBROOK PN, EISMAN JA. *Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study*. Lancet, 13-3-1999; 353 (9156): 878-82.
 79. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA (INSTITUTO DE SALUD CARLOS III). *Mortalidad de España y sus Comunidades Autónomas* [En línea]. Página web del Instituto de Salud Carlos III, 2010. <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/mortalidad.jsp>.
 80. ODEN A, DAWSON A, DERE W, JOHNNELL O, JONSSON B, KANIS JA. *Lifetime Risk of Hip Fractures is Underestimated*. Osteoporosis International, 20-11-1998; 8 (6): 599-603.

81. KANIS J, ET AL. *Excess Mortality after vertebral fracture*. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, 2002.
82. POOR G, ET AL. *Determinants of reduced survival following hip fractures in men*. Clin Orthop, 1995; 319: 260-5.
83. JOHNNELL O, KANIS JA, ODEN A, SERNBO I, REDLUND-JOHNELL I, PETTERSON C ET AL. *Mortality after osteoporotic fractures*. Osteoporos Int, 2004; 15 (1): 38-42.
84. BORGSTROM F, CARLSSON A, SINTONEN H, BOONEN S, HAENTJENS P, BURGE R ET AL. *The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective*. Osteoporos Int, 29-3-2006.
85. JOHNNELL O, GULLBERG B, KANIS JA. *The hospital burden of vertebral fracture in Europe: A study of national register sources*. Osteoporosis International, 1-3-1997; 7 (2): 138-41.
86. BLACK DM, PALERMO L, GRIMA DT. *Developing Better Economic Models of Osteoporosis: Considerations for the Calculation of the Relative Risk of Fracture*. Value in Health, 2006; 9 (1): 54-8.
87. MARSHALL D, JOHNNELL O, WEDEL H. *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. BMJ, 18-5-1996; 312 (7041): 1254-9.
88. KLOTZBUECHER CM, ROSS PD, LANDSMAN PB, ABBOTT TA, III, BERGER M. *Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis*. J Bone Miner Res, 2000; 15 (4): 721-39.
89. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. *Índice de Precios de Consumo*. 2010; <http://www.ine.es>.
90. BORGSTRÖM F, ZETHRAEUS N, JOHNNELL O, LIDGREN L, PONZER S, SVENSSON O ET AL. *Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden*. Osteoporosis International, 2006; 17 (5): 637-50.
91. ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *Prices and Purchasing Power Parities (PPP)*. 2010; <http://www.oecd.org>.
92. BORGSTRÖM F, JOHNNELL O, KANIS JA, JÖNSSON B, REHNBERG C. *At what hip fracture risk is it cost-effective to treat?* Osteoporosis International, 1-10-2006; 17 (10): 1459-71.
93. ZETHRAEUS N, BORGSTÖM F, STRÖM O, KANIS JA, JÖNSSON B. *Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis - a review of the literature and a reference model*. Osteoporos Int, 2007; 18: 9-23.
94. STRÖM O, ZETHRAEUS N, BORGSTÖM F, JOHNNELL O, JÖNSSON B, KANIS JA. *Cost-effectiveness model for Sweden*. Background document. Stockholm: European Health Economics, 2007. <http://www.iofbonehealth.org>.
95. OBLIKUE SA. *Base de Datos de Costes Sanitarios*. 2010; <http://www.oblikue.com/>.
96. HILIGSMANN M, ETHGEN O, RICHY F, REGINSTER JY. *Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature*. Calcif Tissue Int, 2008; 82 (4): 288-92.
97. BROOKS R. *EuroQol: the current state of play*. Health Policy, 1996; 37 (1): 53-72.
98. TORRANCE GW, FURLONG W, FEENY D, BOYLE M. *Multi-attribute preference functions*. Health Utilities Index. Pharmacoeconomics, 1995; 7 (6): 503-20.
99. KAPLAN RM, ATKINS CJ, TIMMS R. *Validity of a quality of well-being scale as an outcome measure in chronic obstructive pulmonary disease*. J Chronic Dis, 1984; 37 (2): 85-95.
100. DOLAN P, TORGERSON D, KAKARLAPUDI TK. *Health-related quality of life of Colles' fracture patients*. Osteoporos Int, 1999; 9 (3): 196-9.
101. JONSSON B, KANIS J, DAWSON A, ODEN A, JOHNNELL O. *Effect and Offset of Effect of Treatments for Hip Fracture on Health Outcomes*. Osteoporosis International, 20-9-1999; 10 (3): 193-9.
102. LÓPEZ-BASTIDA J, OLIVA J, ANTOÑANZAS F, GARCÍA-ALTÉS A, GISBERT R, MAR J, PUIG-JUNOY J. *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias (Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies)*. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, nº 2006/22. Madrid: Plan Nacional para el SNS, Ministerio de Sanidad y Consumo, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud, 2008.
103. RODRÍGUEZ ESCOLAR C, FIDALGO GARCÍA ML, RUBIO CEBRIÁN S. *Análisis coste-efectividad del alendronato frente a placebo en la prevención de fractura de cadera*. Aten Prim, 1999; 24 (7): 390-6.
104. CANNATA J, DÍEZ A, LÓPEZ JM. *Estudio de coste-efectividad de Protelos en la prevención de fracturas osteoporóticas*. Rev Esp Econ Salud, 2005; 4 (3): 146-52.

105. EICHLER HG, KONG SX, GERTH WC, MAVROS P, JONSSON B. *Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?* Value Health, 2004; 7 (5): 518-28.
106. BRAITHWAITE RS, MELTZER DO, KING JT JR, LESLIE D, ROBERTS MS. *What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule?* Med Care, 2008; 46 (4): 349-56.
107. NEUMANN PJ, WEINSTEIN MC. *Legislating against use of cost-effectiveness information.* The New England Journal of Medicine, 14-10-2010; 363 (16): 1495-7.
108. SACRISTÁN JA, OLIVA J, DEL LLANO J, PRIETO L, PINTO JL. *¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?* Gaceta Sanitaria, 2002; 16: 334-43.