

INAHTA



International Network of Agencies for Health Technology Assessment

Efectividad de la Medida de Densidad Ósea y de los tratamientos asociados en la prevención de fracturas

David Hailey, Laura Sampietro-Colom, Deborah Marshall, Rosa Rico, Alicia Granados, José Asua, Trevor Sheldon

1996

ALBERTA HERITAGE
FOUNDATION FOR
MEDICAL RESEARCH



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUK SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD



Agència d'Avaluació
de Tecnologia Mèdica

CATALAN AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

NHS

**Proyecto INAHTA sobre la efectividad de la densitometría ósea y los
tratamientos asociados en la prevención de fracturas**

Documento - Base Uno

**Métodos utilizados en la medida de la
densidad mineral ósea**

**David Hailey
Alberta Heritage Foundation for Medical Research**

Julio 1996

© Copyright Alberta Heritage Foundation for Medical Research 1996

Publicado en nombre de la Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias por:

Alberta Heritage Foundation for Medical Research
3125 ManuLife Place
10180 - 101 Street
Edmonton
Alberta T5J 3S4
CANADA

ISBN 0-9697154-8-X
Depósito Legal: B - 31.829 - 97

Traducido al castellano por:

Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, Catalunya (AATM)

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias/Osteba. Dpto. de Sanidad, Gobierno Vasco

El borrador inicial de este documento se elaboró en el marco del programa de tecnologías sanitarias del Instituto Australiano de Salud y Bienestar Social en Canberra. El documento se actualizó y completó en la Fundación Alberta Heritage para la Investigación Médica, en Edmonton.

El autor agradece a Pierre Durieux, Hellen Gelband, David Henry, Olof Johnell y Deborah Marshall sus valiosos comentarios a los anteriores borradores.

Índice

Introducción.....	1
Definiciones.....	1
Tipos de métodos de medida de DMO.....	2
Características de los métodos de medida de DMO.....	5
Selección del lugar de medida.....	7
Implicaciones de la capacidad de medida.....	7
Necesidad de un control de calidad.....	10
Coste de las pruebas.....	11
Otros planteamientos.....	11
Algunas consideraciones sobre el uso clínico de los métodos de medida de DMO.....	12
Conclusiones.....	13
Referencias Bibliográficas.....	15

Tablas

Tabla 1: Métodos utilizados en la medida de densidad ósea.....	3
Tabla 2: Características de los métodos de medida de DMO utilizados habitualmente.....	6
Tabla 3: Intervalos requeridos para detectar con fiabilidad la pérdida de masa ósea a lo largo del tiempo.....	9
Tabla 4: Datos sobre costes de las pruebas de medida de DMO en EE.UU.....	11

Introducción

El bajo nivel de masa ósea ha sido asociado a un incremento en el riesgo de fracturas.¹ La medida de la densidad mineral ósea (DMO) se considera, en general, como uno de los indicadores objetivos de riesgo de fracturas más útil. Sin embargo, el bajo nivel de DMO es sólo uno entre varios de los factores de riesgo que también poseen una parecida capacidad para predecir fracturas.

Se han desarrollado varias alternativas para medir la DMO, basadas en la absorción de la radiación por el esqueleto, que ofrecen medidas cuantitativas de la masa ósea. La fortaleza del hueso también depende de la distribución geométrica del tejido óseo y de las propiedades de los materiales que lo componen. Aunque algunas tecnologías son capaces de ofrecer información sobre la estructura del hueso, todavía no han conseguido una aplicación en el diagnóstico de rutina y en la evaluación del riesgo de fracturas.

Definiciones

El término masa ósea indica la cantidad de tejido mineralizado (hidroxiapatita) en el hueso. El término densidad ósea indica la masa de hueso en relación con la longitud (g/cm), área (g/cm^2) o volumen (g/cm^3). La elección de la unidad depende de las especificaciones del equipo utilizado. Sin embargo, la unidad g/cm^3 es generalmente la preferida y tiene la ventaja de ser independiente de las dimensiones óseas, eliminando una de las fuentes de error de medida.

Ya que la hidroxiapatita es insoluble y es difícil efectuar *phantoms* homogéneos, se han utilizado algunas otras sustancias para calibrar los instrumentos de medida de la DMO. El material generalmente más utilizado es el fosfato de hidrógeno de dipotasio, pero también se han utilizado otros materiales, por lo que es difícil comparar las medidas. Para obtener unos resultados comparables deberían calibrarse los distintos equipos de medida ósea con la misma sustancia.

Muchos informes de evaluación sobre tecnologías para la medida de la DMO han analizado su capacidad en términos de precisión y exactitud. Una buena precisión significa un bajo error aleatorio, de forma que exista una variación pequeña entre los resultados de medidas sobre la misma muestra. Una buena exactitud significa que el error sistemático es bajo, de forma que la media de una serie de medidas sobre la misma muestra se halla próxima al verdadero valor. Tanto la precisión como la exactitud de los métodos de medida de la DMO a menudo se expresan como coeficientes de variación.

Las medidas de precisión deberán llevarse a cabo "in vivo", de forma que sean adecuadas al medio en el cual debe utilizarse el aparato. Sin embargo, un informe emitido por el Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)² señala que para medir la precisión de los métodos de densitometría ósea a largo plazo (de 6 meses a varios años) se han utilizado *phantomss* ya que la

variación biológica es demasiado grande para permitir unas medidas "in vivo" fiables. La mayoría de los datos disponibles se refieren a medidas efectuadas en un período corto.

La exactitud de los métodos de medida de DMO ha sido habitualmente validada utilizando estudios de cenizas. En un estudio de cenizas se valora la densidad de los huesos intactos. A continuación, los huesos se reducen a cenizas para eliminar el carbono y después se pesan los residuos. La exactitud se expresa en términos de diferencia entre los contenidos medidos y los reales de hidroxapatita.

A continuación se ofrece una información más amplia de estas técnicas analíticas de medida.

Tipos de métodos de medida de DMO

Se han utilizado varias técnicas para medir la densidad ósea. Su adopción en los sistemas sanitarios ha dependido de varios factores, que incluyen no sólo los juicios sobre su capacidad analítica, el coste y la sencillez de uso sino también la política de pagos de aseguradoras y de otras organizaciones.³

Una de las primeras técnicas ampliamente utilizadas para la medida de DMO ha sido la densitometría fotónica de energía simple (DFS), basada en la medida de la radiación desde una fuente de radioisótopos, una vez atravesado el antebrazo o la muñeca. La densitometría fotónica de energía dual (DFD), es una técnica que utiliza dos energías de radiación, es menos precisa pero ofrece la posibilidad de efectuar medidas en el fémur y en la columna.

Actualmente los métodos basados en rayos-X son más utilizados. Tal vez el más popular sea la densitometría dual con fuente de rayos-X (DEXA) que posee una mejor exactitud y precisión que los métodos anteriores. La densitometría simple con fuente de rayos-X (SEXA), el equivalente rayos-x de la DFS, se ha adoptado en algunos sistemas sanitarios. La tomografía computadorizada cuantitativa (TCC) también ha sido aplicada ampliamente. Puede ofrecer medidas de la densidad ósea en la columna, e información sobre la estructura ósea, pero es menos exacta que la DEXA, consume más tiempo y descarga una dosis radiactiva más elevada.

Cada vez con más frecuencia se efectúan medidas con tecnología de ultrasonidos en el talón y, más recientemente, en otras localizaciones, aunque los datos sobre la precisión, exactitud y el valor predictivo de estos métodos todavía son relativamente limitados.

En la Tabla 1 se ofrece un resumen de los métodos de medida de la DMO, mostrando los principios de funcionamiento y su utilización.

Además de la atención suscitada por las tecnologías de medida de la DMO, existe un gran interés en la medida de la formación/resorción del hueso

utilizando marcadores del metabolismo óseo en orina y en suero. ² Tales estudios todavía están en fase experimental o de desarrollo y pueden ser importantes en la evaluación del riesgo de fracturas, tanto si son utilizados solos como si se combinan con técnicas de densitometría ósea.

Tabla 1: Métodos utilizados en la medida de la densidad ósea

Método	Principio	Estado
Densitometría fotónica de energía simple (DFS)	Basada en la medida de la radiación gamma desde una fuente de radioisótopos una vez atravesado el antebrazo o muñeca.	Ha sido ampliamente utilizada Limitada a la medida de las extremidades/ muñeca/ talón. Reemplazándose ahora por métodos basados en rayos-X
Densitometría fotónica de energía dual (DFD)	Medida de la radiación en dos niveles de energía desde una fuente con uno o dos isótopos radioactivos	También ampliamente utilizada. Capaz de medir la parte axial del esqueleto. Más cara y con una exactitud menor que la DFS. Actualmente de uso limitado, preferiéndose los métodos basados en rayos-X
Fotodensitometría	Medida de la absorción de la imagen ósea de rayos-x	No es muy utilizada, sujeta a interferencias a causa de los tejidos blandos y al sistema de procesado de la película
Densitometría simple con fuente de rayos-X (SEXA)	Medida de la radiación desde una fuente de rayos-X en partes periféricas del esqueleto. Parecido al DFS	Utilizada en varios sistemas sanitarios. Comparativamente de popularidad limitada, debido posiblemente a la mayor versatilidad de la DEXA
Densitometría dual con fuente de rayos-X (DEXA).	Parecido al DFD, pero utiliza un tubo de rayos-x en lugar del radioisótopo como fuente de radiación	Ampliamente utilizada; en la actualidad es el método habitualmente utilizado en varios países para las indicaciones comunes de la DMO
Tomografía computadorizada cuantitativa (TCC)	Utilización del escáner CT para medir la absorción de rayos-X. Desarrollados los métodos de energía dual y simple	El método de energía simple se aplica bastante en algunos países y se sigue usando en atención rutinaria. El método de energía dual es poco utilizado en el trabajo habitual

Tabla 1: (continuación)

Método	Principio	Estado
Ultrasonidos	Generalmente mide la atenuación de la energía de los ultrasonidos y la velocidad del sonido en el hueso del talón. Más recientemente se ha aplicado en los huesos de la pierna.	Existe una disponibilidad comercial amplia y un aumento en su utilización. Necesita una validación posterior de su funcionamiento
Imágenes de resonancia magnética (IRM)	Medida de los tiempos de relajación T2 de determinados elementos en imágenes axiales	En fase de investigación. Es probable que continúe siendo costosa y que permanezca en el campo de la investigación.
Biopsia	Extirpación de tejido para el estudio de los cambios metabólicos	Importante en el diagnóstico de la osteomalacia y no aplicable a la osteoporosis
Análisis de activación de neutrones	Medida de radiación gamma producida en el calcio tras la radiación del cuerpo con neutrones	Coste más elevado, método en fase de investigación
Dispersión del conto	Medida de fotones dispersos, generalmente utilizando una fuente radioisotópica	En fase experimental, no utilizada en la atención rutinaria

Fuentes: Referencias 2, 4

Características de los métodos de medida de la DMO

En la Tabla 2^{2, 4-10} se presentan algunas de las características de las tecnologías que han sido ampliamente utilizadas en la medida de la DMO. Los datos sobre exactitud y precisión proceden de diversos tipos de estudio con distintos tamaños de muestras. Los datos tienden a reflejar más la eficacia que la efectividad.

Una consideración importante es que la precisión de un método a largo y a corto plazo será distinta. Esto no siempre se manifiesta en los resúmenes incluidos en algunas de las evaluaciones. En el informe SBU² los datos indican que muchos estudios fueron efectuados en un período de semanas o pocos meses. La precisión a largo plazo será de mayor utilidad en las aplicaciones clínicas habituales, siendo una deficiencia la ausencia de datos "in vivo". Únicamente se ha realizado un limitado número de estudios sobre exactitud. Éstos generalmente han utilizado tamaños de muestra pequeños y se han basado en medidas "in vitro" (estudios de cenizas). Por lo que no está clara la relación de tales estudios con la exactitud real de los métodos DMO en el medio clínico.

Este resumen ilustra la mejora en la precisión de la DEXA y SEXA en comparación con otros métodos, y la limitada exactitud de todas las modalidades. Serán necesarios nuevos estudios para definir el valor de los métodos de ultrasonidos, cuya capacidad predictiva es aún incierta.¹¹

Un estudio retrospectivo ha demostrado que la densidad ósea medida por ultrasonidos en el calcáneo es tan buena en la predicción de la fractura de cadera como las medidas DFS y DEXA en la cadera.¹² Sin embargo, Massie y col.¹³ al comparar la DEXA de la columna y la cadera con la medición de ultrasonidos en el talón descubrieron que el sistema de ultrasonidos era un mal predictor de la DMO de la columna y la cadera. Un informe más reciente¹⁴ indicaba que las correlaciones entre la medición ultrasónica del calcáneo y la DEXA de la columna y fémur proximal no son lo suficientemente elevadas como para pronosticar con fiabilidad la DMO en la columna o fémur a partir de los resultados de ultrasonidos. El estudio concluía que la utilidad de los ultrasonidos tendrá que ser todavía definida en su totalidad, y que sería prematuro su uso en aplicaciones de cribado.

Tabla 2: Características de los métodos de medida de la DMO utilizados habitualmente.

Método	Exactitud (CV %)	Precisión (CV %)	Tiempo de scan (min)	Radiación dosis (mrad)	Comentarios
DFS	2 - 8	2 - 5	5 - 15	2-5	Sencillo, relativamente barato, baja exposición a la radiación. El deterioro de la fuente afecta al rendimiento
DFD	3-10	2 - 6	20 - 45	5 - 20	Generalmente utilizado para las medidas de la columna y cadera. Un poco lento. El deterioro de la fuente afecta al rendimiento
SEXA	5	1	10 -20	5 -10	El equivalente rayos-X de la DFS; generalmente menos popular que la DEXA
DEXA	2 - 10	1 - 3	3 - 10	3 -5	Fuente de rayos-X simple con dos energías. Mayor flujo fotónico que las fuentes radionúclidas; configuración del detector perfeccionada
TCC	5 - 15	2 - 6	10 - 15	200 - 1500	Capaz de medir la estructura ósea. Necesita medir las normas de calibración simultáneamente con el paciente
Ultrasonido	20	2-4	5	Nil	Potencial para medir la estructura ósea

Fuente: referencias 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Selección del lugar de medida

El coste del equipo necesario y el grado de exposición a la radiación son consideraciones que pueden influir en la elección del lugar de medida, sin embargo el aspecto más importante es la capacidad para indicar el riesgo de fractura. ⁴ No existen suficientes datos de tipo longitudinal para establecer qué técnica o qué zona esquelética es la mejor para cuantificar la masa ósea o medir las tasas de pérdida ósea.

Todavía existe la polémica sobre si es necesario medir la densidad ósea en una zona específica para predecir el riesgo de fractura en esa zona. El Center for Health Care Technology (CHCT) cita varios estudios en los que se concluye que el riesgo de fractura de columna o cadera puede ser pronosticado por medio de la densitometría ósea en las extremidades.⁴ El informe CHCT plantea que la posibilidad de medir la densidad ósea de una única zona y utilizarla como evaluación del riesgo general de fracturas para el resto de localizaciones es de gran importancia práctica. Tal planteamiento podría eliminar las medidas en múltiples localizaciones realizadas por algunos médicos, e insistir menos en la habilidad de la técnica para medir en una zona concreta.

Según un meta-análisis realizado por SBU ¹¹ las medidas en la cadera para predecir fracturas de cadera, y en la columna para pronosticar fracturas vertebrales ofrecen mayores riesgos relativos que las medidas en otros lugares. La significación práctica de tales hallazgos requiere una consideración más amplia.

Implicaciones de la capacidad de medida

Algunos de los informes de evaluación que tratan la DMO mencionan que es necesaria una buena precisión si se va a utilizar una técnica para medidas en serie y una buena exactitud si un método debe diagnosticar adecuadamente un caso concreto, y en las aplicaciones de cribado. Este punto merece una mayor atención. En el marco clínico, la decisión para el manejo de un paciente será tomada generalmente sobre la base de un único resultado a partir de un examen de DMO (ignorando la contribución del diagnóstico clínico). En la práctica, habrá que tener en cuenta tanto la exactitud como la precisión del método para que el resultado de una única medida clínica sea aceptablemente fiable.

El hecho de que no se disponga de datos de precisión y exactitud "in vivo" durante períodos prolongados de ningún método de uso habitual, hace que se planteen dudas en cuanto a la verdadera fiabilidad en el medio clínico. Los datos disponibles ofrecen una base razonable para elegir entre los distintos métodos, pero no dejan de ser estimaciones optimistas sobre su capacidad diagnóstica en situaciones de rutina.

Las tecnologías de medida de la DMO, distan mucho de ser ideales como instrumentos de medida, especialmente si se contemplan para la realización de un cribado. Un informe australiano efectuado por el Consejo Asesor de Tecnología para la Sanidad Nacional ⁵ sugería como improbable que la DFS detectara con una sensibilidad o especificidad superior al 75% a aquellas personas con riesgo de fractura de columna o cadera. Para una población de 80.000 (cifra aproximada de mujeres australianas de 50 años de edad), de las que 10.000 mostraban una densidad ósea lo suficientemente baja como para indicar la terapia, la DFS no pudo identificar una densidad ósea baja en 2.000 personas y además clasificó de forma incorrecta a 18.000 personas como mujeres que podrían beneficiarse de una terapia. La técnica debería tener una sensibilidad del 87,5% para que la mitad de las identificadas como de riesgo estuvieran de hecho en esa categoría. La sensibilidad estimada de los métodos actuales es notablemente inferior a esa cifra ¹¹.

Otra de las limitaciones de las diversas técnicas, en términos de su capacidad analítica, es el hecho de que no sea factible hacer un seguimiento con las pruebas de DMO durante períodos cortos de tiempo. Varias agencias de evaluación de tecnologías sanitarias han resaltado este aspecto.

ANDEM en su informe de 1991 ⁸ apuntaba que el mejor resultado disponible ofrecía una reproductibilidad del 1%, lo cual implicaba un intervalo mínimo de 1,4 años entre las pruebas para detectar una pérdida ósea del 2% (correspondiente a la media de pérdida anual en mujeres normales al comienzo de la menopausia). En la revista "Effective Health Care" (UK)¹⁵ se indicaba que "debido a que el margen de error ofrecido en la medida de la masa ósea por la DEXA es de la misma magnitud que la tasa anual de pérdida ósea, obtener estimaciones razonablemente precisas de la tasa de pérdida para la totalidad de la población requeriría realizar el seguimiento durante aproximadamente cuatro años". Un estudio más reciente que trata la TCC ha sugerido que un seguimiento adecuado para el hueso trabecular requiere intervalos de al menos tres a cinco años para diferenciar entre las distintas tasas de pérdida. ¹⁶

En la Tabla 3 se enumeran varias estimaciones publicadas por agencias de evaluación. Éstas ilustran las limitaciones de la DMO en el marco clínico. Los intervalos mínimos serán más amplios en la práctica que los sugeridos por estos datos. Según sugiere el Center for Health Care Technology, ⁴ intervalos como los mostrados en la Tabla 3 se calculan partiendo de que la exactitud del aparato es invariable. No es probable que éste sea el caso, especialmente cuando se está considerando el empleo de un instrumento de medida a lo largo de un período de tiempo prolongado. La exactitud se verá afectada por los cambios en el funcionamiento del aparato, por la actuación del personal y por las características fisiológicas. (Además, los controles consecutivos podrían ser realizados en distintos establecimientos).

Según se indica en la Tabla 2, la exactitud de los métodos de medida de la DMO no es alta. El informe SBU ² sugiere que los métodos de medida utilizados en la actualidad tienen una exactitud en torno al 10% (CV). Esta exactitud debería ser superior a un 2-4% para identificar a las personas con riesgo de fractura.

La desviación estándar del error total de un método de medida de DMO, teniendo en cuenta tanto la precisión como la exactitud, podría ser en la práctica una medida más útil. Tal información no parece estar fácilmente al alcance. Los métodos basados en el seguimiento de personas durante un largo período de tiempo se complicarán debido a los cambios de la concentración mineral ósea y de la distribución de grasa durante ese período. ⁶ Una alternativa sería medir el rendimiento de una técnica (precisión, exactitud y desviaciones estándar del error total) en diversos centros, en vez de apoyarse en datos procedentes de estudios que incluyen un único aparato de medida de DMO.

Tabla 3: Intervalos requeridos para detectar con fiabilidad la pérdida de masa ósea a lo largo del tiempo (a)

Agencia (b)	Coefficiente de variación (CV, %)	Pérdida ósea estimada (%)	Intervalo del seguimiento de la medida (años)
SBU	1	3	1,0
CHCT	1	3	0,9
ANDEM	1	2	1,4
CHCT	1	1	2,8
SBU	5	3	4,7
CHCT	5	3	4,4
CHCT	5	1	13,3

(a) Estimaciones en base a que la exactitud sea constante

(b) Fuentes: Referencias 2, 4, 8

(c) Planificación del tiempo para un seguimiento fiable de la medida de masa ósea

El informe OHTA de 1986 describía como factores desfavorables para el rendimiento de la DFD, la distribución desigual del tejido adiposo alrededor de la columna y el partir de una situación de base inadecuada (un error en las medidas de columna vertebral de un 20% o más). Otros factores que también son aplicables a otros métodos son la variación en la posición de los pacientes (mencionado en algunas evaluaciones), una calibración inadecuada y el hecho de que los controles de calidad no son muy buenos.

En un informe elaborado por un grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estimó que los requisitos que se exigían para medir la DMO en un cribado utilizando un único test, que incluían la rapidez, fiabilidad, baja dosis radiactiva y un bajo error en la exactitud, eran ampliamente satisfechos por la DFS y DEXA, y en menor grado por la DFD y la TCC.¹⁷ A partir de los datos disponibles en el presente análisis, tales conclusiones parecen optimistas.

Necesidad de un control de calidad

Los informes del Grupo Consultor de Tecnología Sanitaria Nacional australiano^{5, 7} plantean la necesidad de un perfecto control de calidad de los servicios de medida de la DMO, y sugieren la necesidad de alguna forma de acreditación (alternativa que hasta la fecha no se ha adoptado). El control de calidad debería incluir unos procesos diarios de estandarización y calibrado, un mantenimiento regular y una atención cuidadosa en la colocación del paciente. El Centro para la Tecnología Sanitaria⁴ indica también la necesidad de un estricto control de calidad, incluyendo los procedimientos de estandarización y calibrado y el consenso en cuanto a los métodos de colocación. Quienes publiquen resultados y clasificaciones normalizadas deberían describir minuciosamente la técnica utilizada. Gluer y col.¹⁸ han esbozado un concepto de control de calidad en el contexto de los ensayos clínicos que podría ser de gran ayuda en las aplicaciones más habituales de medida de la DMO.

El calibrado y estandarización de los aparatos para medir la DMO es una empresa compleja que requiere mayor atención ya que entre los fabricantes existe poco acuerdo. Incluso con los instrumentos calibrados según las instrucciones de los fabricantes, los valores aportados por la DFD o la DEXA a partir de las imágenes de la columna han diferido hasta en un 16% debido a diferencias tanto en la masa ósea como en la zona ósea de más del 8%.^{4, 19} No existe una normativa industrial ampliamente aceptada que favorezca una comparación de máquina a máquina. Los usuarios de los aparatos de medida de la DMO deben adoptar un procedimiento uniforme para calibrar y estandarizar los aparatos, con métodos de control de calidad que utilicen una prueba de

referencia aceptada. En la actualidad se ha utilizado el European Spine Phantom para calibrar el equipo en varios experimentos con medicamentos y puede que llegue a ser más útil gracias a su uso habitual. Pearson y col.²⁰ han descrito su uso en un procedimiento de calibrado cruzado de aparatos de densitometría ósea, indicando que en algunas máquinas (una minoría) se observa una importante inestabilidad con el paso del tiempo.

Un problema que se acrecienta con el uso de máquinas portátiles de menor coste es la falta de disponibilidad de medios técnicos adecuados para el control de calidad en centros más pequeños, incluidas las consultas de médicos.

Coste de las pruebas

Las diferencias entre países en cuanto a políticas de financiación y reembolso de las pruebas de medida de la DMO, hacen difícil comparar los datos sobre costes entre los diversos sistemas de atención sanitaria. En la Tabla 4, se describen los datos sobre costes citados por el Centro para la Tecnología Sanitaria en EE.UU.

La DFS y la DEXA tienden a ser más baratos que la DFD y la TCC. Los aparatos de ultrasonidos también pueden ser baratos, con un coste de adquisición del orden de \$25.000.

En el caso de la TCC, la utilización del aparato para funciones diferentes a las de la densitometría ósea podría ser un factor que complicara el cálculo de los costes.

Tabla 4: Datos de los costes para pruebas de medida de DMO en EE.UU.

Método	Coste equipo (\$US '000)	Costes de exploración (\$ US)
DFS	20-30	50-150
DFD	30-65	150-300
TCC	5-15 ^a	150-400
DEXA	60-100	150-300

a. Adaptación de un escáner CT ya existente; los costes se refieren al software y *phantoms*.

Fuente: referencia 4

Otros planteamientos

Ultimamente se están utilizando los ultrasonidos para medir preferentemente la tibia y no el talón. La fragilidad se evalúa midiendo la velocidad del sonido a lo largo de la capa cortical del hueso. En publicaciones recientes se ha descrito una precisión superior al 1% y una buena capacidad para diferenciar a mujeres posmenopáusicas sanas y con osteoporosis, con alrededor de un 20% de falsos

positivos. Un análisis preliminar de esta tecnología realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad de Alberta ²¹ sugería que sería necesario realizar investigaciones sobre la efectividad para el diagnóstico y control de la osteoporosis realizando ensayos aleatorizados, durante períodos más largos y utilizando un mayor número de sujetos.

Actualmente se dispone de versiones tanto de la DEXA como de la TCC, para su utilización en extremidades, tanto en medidas del antebrazo como del talón. Aunque los fabricantes defienden su alta reproductibilidad, se necesitan más datos sobre su comportamiento a partir de estudios adecuadamente diseñados. Las medidas realizadas en antebrazo con cualquiera de las dos técnicas serían, por ahora, de dudosa utilidad para evaluar la densidad ósea de otras zonas clínicamente más importantes.

Algunas consideraciones sobre el uso clínico de los métodos de medida de DMO

Según lo indicado por el CHCT, "existe una tendencia creciente a definir la osteoporosis en términos de un "continuo de densidad ósea", con mayor riesgo de fracturas en aquellas personas con valores de densidad absoluta más bajos, en vez de considerar la existencia de osteoporosis dentro de la dicotomía fractura/sin fractura" ⁴. Además, cuando la medida de DMO se realiza en la práctica cotidiana de los servicios sanitarios los resultados se comparan con unos valores deseables que reflejan una masa ósea mínima aceptable.

Incluso con buenos rendimientos técnicos, en la práctica clínica habitual hay constancia de cifras importantes de falsos positivos y falsos negativos. El valor predictivo de las medidas de DMO estará influido por la capacidad analítica de los métodos, y por la asignación de muchas mujeres a categorías erróneas con respecto a su riesgo de fracturas.

Tales dificultades se verán incrementadas debido a las diferencias en los valores medios poblacionales de masa ósea entre los grupos étnicos y entre otros grupos de personas. Por ejemplo, Tobias y col. ²² presentaron un informe en el que se indicaba que la DMO en la población asiática era inferior a la de referencia obtenida para la población caucásica. Sugerían que la evaluación del riesgo de fracturas en mujeres asiáticas si se comparaban con la DMO de esa población de referencia podía tener una validez limitada debido a la influencia del tamaño del esqueleto en dichas medidas.

Las consecuencias que podrían derivarse de las limitaciones analíticas en las decisiones a tomar con los pacientes podrían ser importantes y requerirían mayor atención. Un punto a tener en cuenta es si todas las usuarias de estas tecnologías conocen las limitaciones técnicas de estos métodos, y por tanto su capacidad para efectuar una diferenciación clínicamente útil.

En general, sería útil una información más amplia sobre la relación de los datos de medida de DMO con las decisiones clínicas que se toman ante los pacientes. Parece que existen algunas incertidumbres en relación al peso atribuido a los resultados de la DMO en comparación con el que tiene el examen y el juicio clínicos.

Conclusiones

Según la revisión de los informes de evaluación y de la literatura reciente que ha sido realizada en la preparación de este documento, deben destacarse los siguientes puntos.

- **Actualmente, la DEXA es un método ampliamente extendido para medir la densidad ósea, y es asimismo el método más comúnmente utilizado para este propósito en diversos sistemas sanitarios.**
- **Los métodos de ultrasonidos están experimentando un creciente uso, pero su capacidad analítica requiere todavía una mejor validación.**
- **La información sobre la estructura del hueso todavía no ha encontrado aplicación en la utilización clínica habitual de la medida de la DMO.**
- **Es fundamental un escrupuloso control de calidad en los servicios de medida de la DMO. Los usuarios deben estar informados de la falta de estándares en la industria.**
- **La capacidad analítica de todos los métodos está poco definida en el marco de la práctica clínica habitual. Los datos publicados sobre precisión y exactitud suelen obtenerse de estudios limitados en centros con gran experiencia en la DMO. Probablemente ofrecen apreciaciones optimistas sobre la capacidad diagnóstica de los métodos de medida de la DMO en la atención sanitaria habitual.**
- **Dadas las limitaciones en su capacidad analítica, las usuarias de las tecnologías de medida de la DMO deberían estar informadas de la gran cantidad de falsos positivos y falsos negativos que se producirán si las mujeres son evaluadas frente a un valor de referencia de densidad ósea mínima aceptable. Tales dificultades se verán agravadas si no se tienen en cuenta los distintos valores de referencia que se precisan para algunos grupos étnicos.**
- **El intervalo mínimo entre las mediciones de control de densidad ósea en mujeres con una tasa normal de pérdida ósea es al menos de un año, y quizás de dos años en la mayoría de los casos habituales.**
- **Convendría profundizar en un trabajo más amplio con el fin de establecer el rendimiento de los métodos de medida de la DMO en la práctica habitual, teniendo en cuenta tanto la precisión como la exactitud. Asimismo sería deseable para las usuarias que se definieran los niveles**

necesarios de actuación analítica en cada una de las distintas aplicaciones de las medidas de DMO.

- Se debería conceder mayor atención a la relación entre los resultados de la DMO y las decisiones posteriores en la gestión de los pacientes. En muchas situaciones clínicas el papel de la medida de la DMO podría ser bastante limitado.

Referencias Bibliográficas

- 1 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al., Risk factors for hip fracture in white women. *New Engl. J Med.* 1995; 332: 767-73.
- 2 Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Mätning av bentäthet.* Stockholm, November 1995.
- 3 Marshall D, Hailey D, Jonsson E. Health policy on bone density measurement technology in Sweden and Australia. *Health Policy* 1996; 35:217-28.
- 4 Center for Health Care Technology. *Bone densitometry: patients with end stage renal disease.* Rockville, Maryland, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996.
- 5 National Health Technology Advisory Panel. *Bone mineral assessment and osteoporosis.* Commonwealth Department of Health, Canberra, October 1986.
- 6 Office of Health Technology Assessment. *Dual photon absorptiometry for measuring bone mineral density.* Rockville, Maryland, National Center for Health Services Research, 1986.
- 7 National Health Technology Advisory Panel. *Bone mineral assessment - an update.* Australian Institute of Health, Canberra, October 1989.
- 8 Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. (ANDEM). *Evaluation of bone density measurement.* Paris, October 1991.
- 9 Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A. *Bone densitometry assessment.* Barcelona, Catalan Agency for Health Technology Assessment, 1993.
- 10 Asua J, Rico R, Baile MA, Gutierrez MA.. *Actuación ante la Osteoporosis en el País Vasco.* Osteba. Vitoria-Gasteiz, Junio 1994.
- 11 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312:1254 -9
- 12 Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC et al. Association between quantitative ultrasound and recent fractures. *J Bone Miner Res* 1993; 9: S153.

- 13 Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1,000 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1993; 3:107-10.
- 14 Pocock NA, Noakes KA, Howard GM et al. Screening for osteoporosis: what is the role of heel ultrasound? *Med J Aust* 1996;164: 367-70.
- 15 School of Public Health, University of Leeds and Centre for Health Economics, University of York. Screening for osteoporosis to prevent fractures: should population based screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? *Effective Health Care* 1992: 1: (1):1-12.
- 16 Reuther G, Doren M, Peters PE. Diagnostic value and interpretation of imaging bone densitometry based on quantitative CT. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1994; 161: 99-105.
- 17 World Health Organization. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group* Geneva, . WHO Technical Series 843, 1994.
- 18 Gluer CC, Faulkner KG, Estilo MJ, et al.. Quality assurance for bone densitometry research studies: concept and impact. *Osteoporos Int* 1993; 3: 227-35.
- 19 Vainio P, Ahonen E, Leinonen K, et al. Comparison of instruments for dual-energy x-ray bone mineral densitometry. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 252-5.
- 20 Pearson J, Dequeker J, Henley M et al. European semi-anthropomorphic spine phantom for the calibration of bone densitometers: assessment of precision, stability and accuracy. The European Quantitation of Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1995; 5:174-84.
- 21 Pallard CM. *A preliminary review of speed of sound ultrasound of the tibia for the diagnosis and monitoring of osteoporosis*. Edmonton, Alberta Health, December 1994.
- 22 Tobias JH, Cook DG, Chambers TJ, Dalzell N. A comparison of bone mineral density between Caucasian, Asian and Afro-Caribbean women. *Clin Sci (Colch)* 1994 ; 87:587-91.

**Proyecto INAHTA sobre la efectividad de la densitometría ósea y los
tratamientos asociados en la prevención de fracturas**

Documento - Base Dos

Valor predictivo de la densitometría ósea

**Deborah Marshall
Consejo Sueco para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

**Trevor Sheldon
Centro del NHS para las Revisiones y la Divulgación**

Julio 1996

© Copyright Alberta Heritage Foundation for Medical Research 1996

Publicado en nombre de la Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias por:

Alberta Heritage Foundation for Medical Research
3125 ManuLife Place
10180 - 101 Street
Edmonton
Alberta T5J 3S4
CANADA

ISBN 0-9697154-9-8
Depósito Legal: B - 31.831 -97

Traducido al castellano por:

Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya. AATM

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias/Osteba. Dpto. de Sanidad, Gobierno Vasco

El primer borrador de este documento fue elaborado por el Consejo Sueco para la Evaluación de Tecnologías en la Atención Sanitaria, de Estocolmo, Suecia, y posteriormente actualizado en la Fundación Alberta Heritage para la Investigación Médica, de Edmonton, Canadá.

Los autores agradecen a David Hailey, Olof Johnell, Hans Wedel y a los que han revisado el borrador del informe INAHTA sus valiosos comentarios y sugerencias.

Contenido

Antecedentes.....	1
Informes sobre las aplicaciones de la medida de densidad mineral ósea.....	2
Evaluación del riesgo de fractura	3
Riesgo presente de fractura.....	4
Evaluación del riesgo de futuras fracturas.....	6
Medida de la densidad ósea en la prevención primaria.....	8
Conclusiones.....	11
Tabla 1 : Densidad ósea (en cadera) de mujeres suecas de edades comprendidas de entre 20-89 años.....	13
Tabla 2 : Resumen de estudios de caso-control de fracturas de cadera recientes en mujeres (desde 1990).....	14
Tabla 3 : Características de poblaciones de estudio de cohorte prospectivo incluidas en la revisión.....	15
Tabla 4 : Resumen de los resultados del meta-análisis en mujeres.....	17
Tabla 5 : Características de la medida de densidad ósea en fracturas de cadera. Cálculo teórico para 10.000 mujeres medidas.....	18
Tabla 6 : Impacto potencial del cribado de la MDO y tratamiento con la THS en la prevención de fracturas de cadera en una población de 20.000 mujeres menopáusicas.....	19
Figura 1: Distribución de la densidad mineral ósea en el cuello femoral para mujeres con y sin fracturas.....	20
Figura 2: Vía causal del cribado para la osteoporosis utilizando la medida de densidad ósea.....	21
Referencias Bibliográficas.....	22

Antecedentes

La osteoporosis desde un punto de vista histológico significa "hueso poroso". Esa situación se da cuando el tejido óseo es relativamente normal pero se halla en poca cantidad.¹ En la práctica, la osteoporosis se define generalmente como un estado caracterizado por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que conduce a un incremento de la fragilidad ósea y consecuentemente a un aumento en el riesgo de fracturas futuras.² Recientemente, en un informe editado por un grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se sugería que la osteoporosis fuera definida como un valor para la densidad mineral ósea (DMO) o para el contenido mineral óseo (CMO) de 2,5 más desviaciones estándar (DS) por debajo de la media de adultos jóvenes, y la osteopenia como un valor para la DMO o CMO de más de 1 DS por debajo de la media de adultos jóvenes, pero menos de 2,5 DS por debajo de este valor.³

Cualquiera que sea la definición de osteoporosis la aparición de fracturas va a depender de otros factores, como la cantidad de pérdida ósea, la frecuencia y tipo de caídas y la esperanza de vida.⁴ Cuando la osteoporosis se manifiesta clínicamente como fractura, pasa a ser un problema de salud importante. Las fracturas de cadera son las más graves y son la consecuencia más importante y costosa de la osteoporosis (en términos de morbilidad, de mortalidad y económicos). La Oficina Estadounidense de Evaluación de Tecnologías estimó que en 1991 se habían producido en su país, cerca de 300.000 casos de fractura de cadera con un coste total asociado en torno a los 5 billones de dólares americanos, que incluían la atención domiciliaria y los servicios de atención sanitaria públicos y privados.⁵ Cooper y col. estimaron que la cifra de fracturas de cadera que anualmente se produce en el mundo aumentará desde 1,66 millones en 1990 a 6,26 millones hacia el año 2050.⁶

La osteoporosis es un problema particularmente importante en mujeres menopáusicas. Después de la menopausia existe un acusado descenso en la densidad mineral ósea, con el consiguiente aumento en el riesgo de fracturas. Se piensa que esta pauta está relacionada con la reducción de los niveles de estrógenos en estas mujeres y no exclusivamente con la edad, ya que el patrón de descenso de la masa ósea es distinto para los hombres durante las mismas edades.⁷

Es difícil asegurar cuántas mujeres pueden ser consideradas osteoporóticas. Una aproximación para conocer la prevalencia de osteoporosis sería el número de fracturas producidas por traumatismos ligeros. Otra forma de hacerlo es adoptar un punto de corte concreto para la densidad mineral ósea por debajo del cual las mujeres sean identificadas como osteoporóticas. En Suecia se producen anualmente unas 18.000 fracturas de cadera en mujeres de más de 50 años, pero es más bien improbable que todas ellas sean el resultado de la osteoporosis. La utilización de valores umbral de densidad ósea para

definir la osteoporosis, según lo indicado en el informe de la OMS, tiene unas implicaciones profundas ya que puede definir qué parte de la población ha de ser considerada como osteoporótica y, por tanto, potencialmente elegible para una intervención. Utilizando los datos oficiales suecos que describen los valores de densidad ósea en la cadera, el número de mujeres en Suecia en edades comprendidas entre 40 y 89 años que podría catalogarse con una baja densidad mineral ósea varía entre cerca de 300.000 (14% de mujeres entre 40 y 89 años) y más de 1.000.000 (52% de mujeres entre 40 y 89 años), dependiendo del valor del punto de corte especificado. (Tabla 1)⁸

Informes sobre las aplicaciones de la medida de densidad mineral ósea

En los últimos diez años, diversas organizaciones de todo el mundo han publicado varios informes que analizan el uso de la medida de densidad ósea (MDO). Se ha estudiado su uso en diversas aplicaciones como el diagnóstico de la osteoporosis, el control y seguimiento en mujeres con un diagnóstico ya confirmado de osteoporosis, el control a pacientes que están siendo tratadas con medicamentos que pueden alterar el metabolismo óseo, como los corticoesteroides, o a personas con problemas de salud que puedan alterar la masa ósea, como la anorexia nerviosa o el hiperparatiroidismo. También se ha utilizado para identificar a personas con baja densidad ósea y con alto riesgo de fracturas.

Se ha realizado una encuesta entre las organizaciones de distintos países que han elaborado informes respecto a las aplicaciones de la densitometría ósea y sus resultados han sido resumidos en otras publicaciones.^{8,9} Asimismo se han identificado un total de 24 informes en la literatura y a través de contactos personales, entre los que se incluyen informes de síntesis producidos por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, informes de conferencias de consenso y análisis de grupos de expertos. En este caso se pidió a cada encuestado que especificara la organización que elaboraba el informe así como datos sobre el propio estudio con respecto a la metodología, la fuente de datos y el objetivo principal.

Analizadas las respuestas obtenidas en la encuesta (N=22), no se apreciaba un claro consenso respecto a las distintas aplicaciones de la densitometría ósea. Al considerar las respuestas conjuntamente, la aplicación de la densitometría ósea para el diagnóstico de la osteoporosis fue apoyada por 11 informes (65%). Siete de ellos (44%) apoyaban la aplicación de la MDO en el control y seguimiento de las pacientes a las que previamente se les había diagnosticado la enfermedad y 10 informes (59%) respaldaban su uso en el control y seguimiento de las pacientes que recibían un tratamiento que pudiera afectar a su densidad ósea.

Las recomendaciones sobre las aplicaciones de cribado de la MDO variaban en función del grupo de población objeto del estudio. Ninguno de los informes respaldaba la

densitometría ósea para el cribado en la población general de personas asintomáticas con la finalidad de identificar a aquéllas que tuvieran una baja densidad ósea y un alto riesgo de sufrir fracturas. Sin embargo, 5 informes (25%) apoyaban su uso en el cribado de mujeres menopáusicas asintomáticas para identificar a aquéllas que tuvieran una baja densidad ósea. Ocho informes (57%) apoyaban la aplicación de la MDO en el cribado de mujeres menopáusicas asintomáticas con múltiples factores de riesgo para la osteoporosis (además del hecho de ser menopáusicas) para identificar a aquéllas que tuvieran una baja densidad ósea y un riesgo elevado de sufrir fracturas. Doce informes (71%) respaldaban el uso de la MDO para el cribado de mujeres que dudan en someterse a la terapia hormonal sustitutiva y que aceptarían el tratamiento en el caso de que se les determinara una baja densidad ósea.

En general, las conclusiones de los informes producidos por las agencias gubernamentales y agencias públicas sin ánimo de lucro son más conservadoras respecto a las aplicaciones de la densitometría ósea (ej., pocos informes apoyan aplicaciones concretas) que las conclusiones de otro tipo de organizaciones. Debido al pequeño número de encuestados, esta tendencia solamente alcanzó niveles de significación en relación a la elección de mujeres para tratarse con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) ($p < 0,05$). Asimismo, las conclusiones tienden a ser más conservadoras en los informes que han sido definidos como revisiones sistemáticas (aunque los métodos no estuvieran especificados en los informes) en comparación con las revisiones narrativas o informes de grupos de expertos o conferencias de consenso. Estas diferencias alcanzaron niveles de significación estadística en relación a la monitorización de pacientes que reciben THS, en relación al cribado de mujeres menopáusicas y en el cribado de las que dudan en someterse al THS ($p < 0,05$).

Evaluación del riesgo de fractura

Es importante distinguir entre la densitometría ósea como un medio diagnóstico o como una herramienta que sirva para establecer un pronóstico.^{3,10} Como herramienta de diagnóstico, la densitometría ósea ofrece información sobre la presencia o ausencia de la osteoporosis, sea cual fuere su definición. Las medidas tradicionales de sensibilidad (proporción de personas que la densitometría ha identificado como enfermas entre las que verdaderamente tienen la enfermedad), especificidad (proporción de personas que la densitometría ha identificado como sanas entre la que no tienen la enfermedad) y valor predictivo positivo (proporción de personas que verdaderamente están enfermas entre las que han sido identificadas como tales por la densitometría) podrán ser utilizadas para calificar la exactitud de la densitometría ósea.¹¹ Generalmente, estos resultados se representan en una tabla de dos por dos, en la que se muestran las cifras de los hallazgos positivos y negativos (verdaderos y falsos) que son generadas por la prueba. A partir de esa tabla se puede calcular el valor predictivo o la razón de verosimilitud.

Sin embargo, la MDO como herramienta para la predicción, depende de la probabilidad de los futuros acontecimientos adversos (fracturas) que están relacionados con los valores actuales de DMO. En esta situación, las características de sensibilidad y especificidad de la prueba no se refieren a la presencia o ausencia de la enfermedad en el momento de la prueba, sino más bien a la proporción de personas que en el futuro tendrán o no fracturas. La sensibilidad será la proporción de personas que tendrán fracturas y que han sido correctamente identificadas por la prueba; la especificidad será la proporción de personas que no tendrán fracturas y que han sido correctamente identificadas por la prueba; y el valor predictivo positivo será la proporción de personas identificadas como de alto riesgo y que tendrán fracturas en ausencia de intervención. La razón de verosimilitud indica la probabilidad de hallar un valor bajo de densitometría ósea en una persona que en el futuro tendrá fracturas comparada con la de otra persona que en el futuro no las tendrá.

La densidad ósea es uno más de entre los distintos factores de riesgos de fracturas¹². Es asimismo una variable relativamente fácil de medir, y en los estudios de cohorte y en los casos y controles prospectivos se ha demostrado una relación inversa entre la DMO y el riesgo de fracturas. No obstante, la DMO es una variable de distribución continua, y su relación con el riesgo es logarítmica. Los valores umbrales de densidad ósea por debajo de los cuales se producirán fracturas o que permiten identificar a una mujer como de alto riesgo para sufrir fracturas son inciertos.¹⁰

La fractura es la principal medida de resultados para valorar la osteoporosis y la efectividad de las intervenciones asociadas en su manejo. La DMO se utiliza como un indicador de la osteoporosis y para ello se requiere la definición de un valor por debajo del cual una mujer pueda ser identificada como osteoporótica.

Por otra parte, no hay evidencia alguna de que la pérdida ósea en sí misma vaya a producir necesariamente ningún síntoma, y algunas personas con baja densidad ósea nunca sufrirán ninguna fractura.³

Riesgo presente de fractura

El riesgo de sufrir una fractura en un período muy corto de tiempo viene determinado por el estado actual de la fragilidad esquelética y por la probabilidad de que se produzca un traumatismo, principalmente producido por caídas.¹ El estado actual de la fragilidad esquelética puede, en alguna medida, ser evaluado directamente utilizando la densitometría ósea y más indirectamente teniendo en consideración otros factores como el aumento de la edad, la baja actividad física, las fracturas anteriores o el hipertiroidismo. Es importante indicar que la MDO es una medida del CMO, que es considerado como una dimensión más de la fuerza ósea, aunque importante. El riesgo de caídas depende de varios factores tales como la reducción de la percepción visual, el descenso auditivo y el

uso de medicamentos. Aunque el riesgo de caídas aumenta con el número de factores de riesgo, no se ha establecido una relación cuantitativa clara.^{12, 13, 14}

Se ha valorado la relación entre el riesgo actual de fracturas y la densidad ósea utilizando estudios de casos y controles en los que se ha comparado la densidad ósea de los casos de fractura con la de los controles. Una revisión efectuada por Law y col.¹⁵ en 1991 tenía en cuenta los estudios de casos y controles de mujeres con fracturas de cadera comparados con controles apareados por edad, donde se midió la densidad ósea dentro de los 14 días siguientes a la fractura. Law y col. manifestaban que el mejor lugar de medida para distinguir entre los casos y controles era el cuello del fémur, pero la diferencia de la media ponderada entre los casos y los controles era sólo de 0,5 DS. Esto significa que existe un solapamiento considerable entre la distribución de los valores de la densidad ósea para las personas con fractura de cadera y las personas sin fracturas, aunque la "odds ratio" asociada sea de 1,7. Asumiendo una distribución Gaussiana de los valores de densidad ósea, los resultados de Law y col. se traducen en una tasa de detección del 30% y una tasa de falsos positivos del 15% utilizando un valor de punto de corte de 1DS por debajo de la media para los controles ¹⁵. Este trabajo indica que la exactitud de la MDO en la identificación de las personas que ya han sufrido una fractura es baja.

El Consejo Sueco para la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias ha realizado una revisión similar⁸ de los estudios de casos y controles más recientes (desde 1990). Los resultados se muestran en la Tabla 2 y se ilustran en la Figura 1. Con un método parecido al de Law y col., la diferencia media ponderada entre los casos y los controles medidos en el cuello del fémur fue de 0,9 DS, lo que sugiere una mejor separación entre la masa ósea de las personas con o sin fractura. Si se efectuara un análisis similar al esbozado más arriba, con un punto de corte de 1 DS por debajo de la media de los que no tienen fracturas daría como resultado una tasa de detección del 46% con una tasa de falsos positivos del 16%. De igual forma, para un punto de corte de 2DS, la tasa de detección sería del 14% y la tasa de falsos positivos del 3%. La capacidad de la MDO para diferenciar a las personas con o sin fractura es mejor que la indicada por los resultados de Law y col., debido posiblemente a una mejora en la capacidad técnica de los aparatos de densitometría ósea en los últimos estudios. Sin embargo, la capacidad para distinguir a las personas que han sufrido una fractura de aquéllas que no la han sufrido es todavía baja.

Las valoraciones sobre las características de la prueba de MDO, que proceden de estudios de casos y controles, poseen un valor limitado para concluir acerca de la relación entre la densidad ósea y las futuras fracturas porque las medidas se realizan después de la fractura y de ese modo no se puede establecer una secuencia temporal de los acontecimientos¹⁶. También existe un sesgo potencial por la forma en que tanto los casos como los controles son reclutados para el estudio. Puede que también exista un sesgo a la hora de notificar valores más bajos en los casos de fracturas debido a la inmovilización que sigue a la fractura y que tiende a disminuir la densidad ósea.

Evaluación del riesgo de futuras fracturas

Con el fin de evaluar la capacidad de la densitometría ósea en la predicción del riesgo de futuras fracturas, se necesitan datos de estudios de cohorte prospectivos para hacer un seguimiento a un grupo de personas después de establecer una MDO de situación de partida.

En un reciente meta-análisis de los estudios de cohorte prospectivos que incluían una única densitometría ósea en situación de partida y un posterior seguimiento de las fracturas, se identificaron 12 poblaciones de estudio (11 de las cuales eran de mujeres), constituyendo aproximadamente unas 90.000 personas-año de período de seguimiento.^{8,17} Sólo se incluyeron en el análisis los estudios publicados entre 1985 y 1995 que tenían un protocolo prospectivo y cuya cohorte era de mujeres. Se excluyeron los estudios anteriores a 1985 ya que la tecnología de la densitometría y los métodos de análisis evolucionaron considerablemente a partir de aquel año. Las características de estos estudios vienen resumidas en la Tabla 3.

El tamaño de la cohorte a la que se hizo un seguimiento y la extensión de dicho período varía sustancialmente entre estos estudios. Por ejemplo, la población de estudio de la Universidad Creighton incluía a 191 mujeres con una media de seguimiento de 24 años, mientras que el Estudio de Fracturas Osteoporóticas abarca a unas 9.000 mujeres con una media de seguimiento en torno a los cinco años. El período medio ponderado de seguimiento de estos estudios es relativamente corto, de 5,8 años.

La combinación de los datos procedentes de los distintos estudios planteó diversos problemas metodológicos. Las poblaciones incluidas en las cohortes se seleccionaron de distinta manera, y los criterios de exclusión e inclusión no fueron los mismos. En la mayoría de los casos, se excluyó a las mujeres que no podían andar sin ayuda, a las que habían sufrido fracturas anteriores o a aquéllas con unos problemas de salud que podrían afectar al metabolismo óseo. Los métodos de densitometría ósea en los estudios incluían la densitometría fotónica de energía simple (DFS), la densitometría dual con fuente de rayos-X (DEXA) y los ultrasonidos. Al comparar los estudios, también ha de tenerse en cuenta la evolución técnica a lo largo del tiempo, incluso cuando dichos estudios utilizan el mismo método de medida.

No todos los estudios expresaron sus resultados en términos de una disminución de 1DS en la densidad ósea, por lo que en algunos casos los resultados tuvieron que volver a calcularse para hacerlos comparables. Algunas veces fue difícil establecer si en los resultados se expresaba el número de fracturas o el de personas con fracturas. En algunos casos, hubo que valorar el número de personas con fracturas a partir de los resultados totales de fracturas que se indicaban. Es importante distinguir entre estas dos medidas ya que, en un contexto clínico, el resultado clave es saber si una persona concreta sufrirá una fractura o no. Debido al hecho de que las personas con un alto riesgo tienden a sufrir más

de una fractura, la utilización de número de fracturas en vez de número de personas con fracturas sobreestimaría el valor predictivo de la prueba.¹⁸

Los resultados confirman una relación entre la disminución de la densidad ósea y el incremento en el riesgo de fracturas, con un riesgo relativo del 1,5 para una disminución de 1DS en la densidad ósea comparándolo con el valor medio de la cohorte para todo tipo de fracturas medidas en cualquier lugar (Tabla 4). Esto significa que una mujer con una densidad ósea de 1DS inferior a la media de la población tiene un riesgo 1,5 veces mayor de sufrir fracturas que una mujer con una densidad ósea que se corresponderá con esa media, suponiendo que los demás factores sean idénticos.

Las medidas en la cadera y la columna revelan riesgos relativos más altos en fracturas de cadera y columna (RR = 2,6 y 2,3 respectivamente). Las medidas en cadera y columna para otros tipos de fracturas y las medidas en otros lugares además de la cadera y columna para cualquier tipo de fractura indican un riesgo relativo similar, en torno al 1,5.

La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de la densitometría ósea para futuras fracturas podrán calcularse partiendo de estos resultados (Tabla 5). Utilizando el riesgo relativo de 2,6 para la fractura de cadera y suponiendo una distribución Gaussiana de los valores de DMO, las características de la prueba pueden circunscribirse a una cohorte teórica de mujeres de 50 años de edad con un riesgo de fractura en el curso de sus vidas del 15%¹⁹. Un valor de punto de corte de 1 DS produce una sensibilidad del 38%, una especificidad del 88% y un valor predictivo positivo del 36%. Si en su lugar se utiliza un valor de punto de corte de 2 DS, la especificidad (99%) y el valor predictivo positivo (56%) mejoran, pero a costa de una sensibilidad drásticamente disminuida (9%).

Dos nuevos estudios en mujeres perimenopáusicas, publicados con posterioridad a este meta-análisis, han proporcionado valores similares. Para cualquier tipo de fractura estas estimaciones son : para la disminución de 1DS en la DMO de la columna vertebral RR=1,50; 95%IC, 1,27-1,76 ²⁰ y un OR=1,6; 95% IC, 1,16-2,34, ²¹ y para una disminución de 1 DS en la DMO en el cuello del fémur,²⁰ RR=1,41; 95% IC, 1,21-1,64. Sin embargo, los períodos de seguimiento fueron cortos (alrededor de 2 años).

Los resultados de este meta-análisis deben interpretarse con cautela. Los estudios observacionales son susceptibles a sesgos y su combinación puede dar lugar a estimaciones sesgadas sobre la asociación entre la masa ósea y el riesgo de fracturas. ²²

Aunque el análisis se basa en estudios de cohorte prospectivos con gran cantidad de participantes, pocos de ellos tienen períodos de seguimiento largos y la edad media de las cohortes varía considerablemente. Por ejemplo, la población de cohorte más amplia es la del Estudio de Fracturas Osteoporóticas, pero el período de seguimiento es inferior a los 5 años. La edad media al inicio de estos estudios de cohorte oscila entre los 57 y 83 años. Por tanto, no queda claro cómo se pueden generalizar los resultados partiendo de una situación en la que se utiliza la densitometría ósea en mujeres en torno a los 50 años para

predecir fracturas que generalmente se producen en edades de 70 y 80 años (20 a 30 años más tarde). En mujeres de edad más avanzada también serán importantes otros factores de riesgo de fracturas (riesgo de caídas).

Habría que ser prudentes en la aplicación de los resultados de este meta-análisis a subgrupos específicos de la población. La mayoría de estos estudios implica a mujeres menopáusicas sin un historial anterior de fracturas, con buena movilidad y que no tienen problemas de salud que puedan afectar al metabolismo óseo. Por tanto, los resultados podrían no aplicarse a subgrupos concretos que por diversas razones clínicas tienen un riesgo creciente de fracturas.

Medida de la densidad ósea en la prevención primaria

Tal vez la mayor polémica ha sido generada por la sugerencia de usar la densitometría ósea en un contexto de prevención primaria junto con intervenciones como el THS. Esta aplicación de la densitometría ósea se justifica por la posible disminución de fracturas que se produciría si se identificara a las mujeres con una baja densidad ósea (y, por tanto, sometidas a un creciente riesgo de futuras fracturas) y se las tratara con una intervención eficaz que disminuyera la pérdida ósea. Esta secuencia o vía causal de acontecimientos se ilustra en la Figura 2.^{10,23}

Idealmente un programa de cribado con densitometría ósea debería basarse en evidencia científica derivada de ensayos controlados aleatorizados de mujeres participantes en un programa de cribado o en uno que no sea de cribado, realizado en la edad de la menopausia (alrededor de los 50 años), y a las que posteriormente se les hiciera un seguimiento de al menos 20-30 años para comparar la incidencia de fracturas (enlace causal 1). Este tipo de estudio no se ha realizado. En Gran Bretaña se está realizando un programa piloto de cribado dirigido a un amplio grupo de población, pero actualmente sólo se disponen de resultados preliminares.^{24,25} A falta de estos datos, es preciso adoptar un abordaje escalonado a la secuencia causal, donde la evidencia para cada enlace causal (en la Figura 2 señalado con 2, 3 y 4) se considera por separado y se combina para proporcionar la evidencia sobre el enlace causal global 1. No obstante, este abordaje puede conducir a resultados irrealizables ya que la estimación de cada enlace está sujeta a algunos sesgos e incertidumbres, que pueden complicar el modelo al combinar los enlaces con objeto de ofrecer una estimación global.

La evidencia más fuerte para el enlace causal 2 procede del meta-análisis de los estudios de cohorte prospectivos (comentado anteriormente). El riesgo relativo general para cualquier tipo de fractura ha sido señalado como de 1,5 para una disminución de 1DS en la DMO (95% IC 1,4-1,7) medida en cualquier lugar.^{8,17}

También hay evidencia para apoyar el enlace causal 3 a partir de ensayos controlados aleatorizados que comparan a un grupo de tratamiento al que se ha prescrito estrógenos sólo o en combinación con otro medicamento, con un grupo control. Los ECA de THS utilizados como prevención primaria o secundaria indican que hay efectos positivos gracias a la atenuación o inversión de la pérdida de masa ósea posmenopáusica cuando es medida en la columna vertebral y el antebrazo, pero no todos los estudios han mostrado este efecto al medir la masa ósea en la cadera.²² Esto se explica con más detalle en el *Documento de trabajo número 3*.²⁶

La evidencia para apoyar la última fase en la secuencia, el enlace causal 4, puede derivarse de los estudios de casos y controles en las que la densidad ósea de los casos de fractura se compara con la de los controles.^{8,17} En ellos se observa que si la DMO puede ser aumentada, el riesgo de fracturas, al menos las relacionadas con la densidad ósea, disminuirá. Esto también podría deducirse de los estudios de cohorte prospectivos y de los ensayos sobre THS.

Existe sólo un ensayo controlado aleatorizado que ha estudiado el efecto del tratamiento con estrógenos midiendo fracturas como resultados, y esto se relaciona con el enlace causal 5 en la Figura 2. Este estudio demuestra un descenso del 37% en el número de personas con nuevas fracturas vertebrales.²⁷ Un meta-análisis realizado por Grady y col.²⁸ indica una estimación agregada del riesgo relativo para la fractura de cadera del 0,75 (95% IC 0,68-0,84) al comparar el uso de estrógenos en alguna ocasión y el no haberlos utilizado nunca. Esto corresponde a una disminución en torno al 2% (15,3% a 12,8%) de la probabilidad de sufrir fractura de cadera a lo largo de la vida en una mujer de raza blanca y 50 años de edad tratada con la terapia hormonal sustitutiva a largo plazo²⁸. Puesto que los resultados de los estudios de cohorte son menos susceptibles a los sesgos que los estudios de casos y controles, sería prudente observar que al ser analizados por separado, el RR agregado es de 0,85 (95% IC, 0,68-1,07) sólo para los estudios de cohorte y el OR es de 0,57 (95% IC, 0,48-0,67) sólo para los estudios de casos y controles.²² Estos resultados se indican con más detalle en el *Documento de trabajo número 3*.²⁶

Mientras no contemos con suficiente evidencia directa sobre el impacto de un programa de cribado de la MDO, pueden obtenerse algunas indicaciones a partir de la combinación de los resultados para cada enlace. En la Tabla 6 se presentan varios escenarios para un programa de cribado de la MDO unido al THS en una cohorte hipotética de 20.000 mujeres menopáusicas.^{8,10, 17, 19, 22, 28, 29, 30}

El impacto potencial general de un programa de cribado de MDO sería de un descenso del 2% de fracturas de cadera esperadas (53 fracturas reales) suponiendo una captación del programa de cribado del 50%, una sensibilidad de la densitometría ósea del 38% para un punto de corte de 1DS, un descenso en el riesgo de fracturas del 30% que persiste durante toda la vida de la mujer, y un cumplimiento de por vida al THS en un 30% de las mujeres. Esto supone que para prevenir una fractura de cadera, sería preciso cribar a 393 mujeres menopáusicas.

Incluso si desde los ensayos controlados aleatorizados contáramos con una buena evidencia científica para apoyar un programa de cribado con densitometría ósea, la efectividad del cribado debería tener en cuenta otros muchos factores. Estos serían:

- a) *A quién seleccionar y a quién tratar* : un programa de cribado sólo debería establecerse en un contexto con planes de acción claramente definidos respecto a qué mujeres deberían ser cribada y cuáles de las mujeres identificadas como de alto riesgo de padecer la enfermedad deberían ser tratadas. Existen diversos tipos de cribado, tales como el cribado poblacional en que todas las mujeres son examinadas; o un cribado en el que son examinadas las mujeres con ciertas características, en este caso por estar expuestas a otros factores de riesgo. Ambos tienen en común el hecho de que las mujeres examinadas son asintomáticas y por tanto se deberán aplicar unos requisitos estrictos para poder obtener evidencia de que existe beneficio.³¹

No existe un valor umbral establecido que esté basado en la evidencia que sirva para definir la osteoporosis. Así, el cribado podría estar limitado a mujeres menopáusicas con múltiples factores de riesgo de osteoporosis y el tratamiento podría reservarse a aquellas personas con una densitometría ósea por debajo de 1DS de la media. Las consecuencias de los distintos planteamientos deben ser evaluadas. Existen otros muchos factores de riesgo, como la historia familiar de fracturas de cadera y la existencia de fracturas previas después de los 50 años de edad, que también pueden desempeñar un papel importante en la definición de los criterios para identificar a las personas con un alto riesgo de sufrir fracturas.¹²

- b) *Riesgos y beneficios potenciales*: el daño potencial que pueden sufrir las personas incorrectamente clasificadas como de alto riesgo de osteoporosis por medio del cribado de la MDO (falsos positivos) deberá ser minuciosamente evaluado, ya que a esas personas se podrían prescribir tratamientos e indicar pruebas adicionales que serían innecesarios, sufrirían ansiedad y se producirían nuevos costes añadidos.³² Por ejemplo, en el escenario descrito anteriormente, las 1.024 mujeres que no sufrirían fracturas habrían sido incorrectamente clasificadas como de densidad ósea baja y se les habría suministrado el tratamiento. De este modo, casi dos tercios de las mujeres a las que se aconsejaría THS basándose en los resultados de sus densitometrías óseas, tomarían medicación innecesariamente. Por otra parte, utilizando este punto de corte, 948 mujeres serían clasificadas incorrectamente como sin baja densidad ósea (falsos negativos) y podrían, sin embargo, sufrir fracturas. Así, cerca de los dos tercios de las mujeres que podrían sufrir fracturas habrían sido incorrectamente tranquilizadas al respecto.

Además, existen otros beneficios y costes potenciales relacionados con el THS que han de tenerse en cuenta, como pueden ser la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, el riesgo de cáncer de mama y de endometrio y la reaparición de la menstruación.^{33, 34}

- c) *Aspectos prácticos del cribado:* para que un programa de cribado tenga impacto en la salud pública, es importante conseguir un buen nivel de captación y cumplimiento al tratamiento propuesto. Basándose en la experiencia del primer año, el programa de cribado de Aberdeen conseguía un cumplimiento de tan sólo el 50%.²¹ Las estimaciones de cumplimiento para 10 años sugerían que tan sólo el 30% de las mujeres continuarían con el THS.^{10, 25, 30} Otros aspectos adicionales en relación al THS se discuten en el *Documento de trabajo número 3*.²⁶
- d) *Planteamientos alternativos:* debería considerarse el beneficio relativo de hacer un planteamiento basado en el alto riesgo para la prevención de la osteoporosis a través de un programa de cribado de MDO y un posterior tratamiento, frente a un planteamiento basado en la población con el fin de aumentar la media de la densidad ósea de toda la población por medio de actividades de prevención primaria. Las estrategias alternativas incluirían intervenciones preventivas potencialmente más coste-efectivas como el ejercicio físico, los suplementos de vitamina D y la prevención de caídas en personas de edad avanzada.⁴

Antes de que los verdaderos efectos de un programa de cribado con MDO puedan ser valorados con seguridad, se necesitan más datos sobre el número de fracturas previstas por tipos, el número de fracturas que son simplemente atrasadas, los costes netos de la intervención y el coste por aumento en la calidad de vida. Todos los datos existentes se basan en distintos modelos y asunciones y están, por ello, no exentos de incertidumbres importantes.

Conclusiones

Basándonos en varios informes de evaluación y en la literatura revisada en este documento, destacan los siguientes puntos:

- Las fracturas son un problema importante debido a su alta incidencia y a la morbilidad y mortalidad asociadas, especialmente las fracturas de cadera y particularmente en mujeres. La densidad ósea es sólo uno de los factores de riesgo en la incidencia de fracturas. Otros incluyen ser el riesgo de caídas.
- La densidad ósea es una variable continua. No existen valores umbrales claros de la densidad ósea por debajo de las cuales se producirán fracturas o por la que una mujer pueda identificarse como de especial alto riesgo para sufrirlas.
- Una encuesta a diversas organizaciones que anteriormente habían publicado informes sobre la medida de la densidad ósea indica que no existe un acuerdo claro sobre las aplicaciones de esta tecnología.

- Existe un solapamiento considerable de las distribuciones de la DMO entre las personas con y sin fracturas. Como resultado de ello, aunque la densitometría ósea pudiera ser considerada como la mejor prueba disponible, sigue siendo una prueba con importantes limitaciones para establecer el riesgo de fractura presente ya que no puede diferenciar claramente entre las pacientes con fracturas (no traumáticas) y aquéllas sin fracturas.
- Para evaluar el riesgo futuro de fractura, un meta-análisis de estudios de cohorte prospectivos muestra un riesgo relativo de fractura de 1,5 para una disminución de 1DS en la densidad ósea. Esto es parecido en todas las localizaciones y en todo tipo de fracturas, salvo cuando se mide en la cadera para las fracturas de cadera (RR = 2,6) y cuando se mide en la columna para las fracturas de columna vertebral (RR = 2,3). La DMO no puede identificar con exactitud a aquellas personas que en el futuro sufrirán una fractura, pero puede identificar a las de alto riesgo. El valor predictivo positivo de la medida de densidad ósea para las futuras fracturas es del 36% (basado en el RR = 2,6, punto de corte de 1DS y riesgo del 15% durante toda la vida).
- No se han finalizado los ensayos controlados aleatorizados sobre la efectividad de los programas de cribado que utilicen la densitometría ósea en la prevención de fracturas. Tampoco se dispone de buenos datos sobre el impacto de la aplicación de dichos programas.
- Partiendo de hipótesis realistas, se estima que un programa de cribado óseo conduciría a la prevención de sólo 2% de las fracturas en mujeres menopáusicas. (captación de cribado del 50%, sensibilidad del 38%, descenso del riesgo de fracturas del 30% con THS y cumplimiento durante toda la vida del THS del 30%).

Tabla 1 : Densidad ósea (cadera) de mujeres suecas con edades comprendidas entre 20-89 años

Rango de Edad (años)	MDO en cuello de fémur		Número de mujeres (1992)	Definición OMS "Osteopenia" para 1<DS<2,5 por debajo de la media de la población sana*	Definición OMS "Osteoporosis" para valores >2,5 DS por debajo de la media de la población sana*	Cuantificación del grupo apareado por edad	Para 1 DS por debajo de la media apareada por edad
	Media MDO	DS					
20-29	1,01	0,13	599.597				
30-39	0,95	0,11	567.580				
40-49	0,99	0,15	629.054	120.904 (19%)	12.078 (2%)	157.264 (25%)	100.649 (16%)
50-59	0,89	0,14	458.964	191.296 (42%)	30.659 (7%)	114.741 (25%)	73.434 (16%)
60-69	0,79	0,14	436.904	302.119 (69%)	93.847 (22%)	106.726 (25%)	69.905 (16%)
70-79	0,74	0,12	407.160	342.544 (84%)	125.609 (31%)	101.790 (25%)	65.146 (16%)
80-89	0,75	0,19	220.534	158.564 (72%)	78.444 (36%)	55.134 (25%)	35.285 (16%)
Total 40-89			2.152.616	1.115.427 (52%)	304.637 (14%)	535.655 (25%)	344.419 (16%)

* La DMO para la media de la población sana se obtiene de la media para los dos grupos de edades 20-29 y 30-39 años.

Fuente: referencia 8.

Tabla2 :Resumen de estudios de casos y controles de fracturas de cadera recientes en mujeres (desde 1990)

Lugar de la medida	Diferencia de media ponderada entre casos y controles (estandarizado)*	OR
Cuello del fémur	-0,90	2,68
Trocánter	-0,97	2,79
Triángulo de Ward	-0,68	2,10
Vértebrae lumbares	-0,57	1,81

* Expresado en términos de DS (desviación estándar) del valor medio para los controles

Fuente: referencia 8.

Tabla 3 : Características de las poblaciones de los estudios de cohorte prospectivos incluidas en la revisión

Población de estudio	Tamaño del grupo tratado	Edad media al ingreso	Media de años de seguimiento	Lugar medida	Tipo de fractura
Centro Médico Indiana Indiana, Estados Unidos	386 población flotante 135 residentes	57	6,7	Radio proximal	Antebrazo Cadera Todas que no son de columna
Hospital General Malmö Lund, Suecia	1.076	63	15,0	Radio proximal Radio distal	Cadera Vertebral Fragilidad
Hospital General Malmö Lund, Suecia	654 (homb.)	57	11,0	Radio distal Radio proximal	Fragilidad
Centro Médico Kuakini Honolulu, Estados Unidos	1.098	63	4,7	Radio distal Radio proximal Calcáneo Vértebra lumbares Columna Calcáneo	Vertebral
Universidad de California San Francisco, Estados Unidos	9.704	74	4,9	Radio medio Radio distal Calcáneo Fémur proximal Vértebra lumbares	Cadera Vertebral Antebrazo Todas que no sean las de columna Todo

Tabla 3 (continuación)

Población de estudio	Tamaño del grupo tratado	Edad media al ingreso	Media de años de seguimiento	Lugar medida	Tipo de fractura
Clínica Mayo & Fundación Mayo Rochester, Estados Unidos	304	60	8,3	Vértebra lumbares Fémur proximal Cuello de fémur Radio distal Radio medio	Antebrazo distal Fémur proximal Vertebral Todo
Hospital Royal Adelaide Adelaide, Australia	492	5,0	Sin especificar	Antebrazo	Todo
Universidad de Carolina del Norte Chapel Hill, Estados Unidos	383	4,0	Sin especificar	Antebrazo	Muñeca Cadera
Universidad de la Facultad de Medicina Aberdeen, Gran Bretaña	1.414	2,0	83	Calcáneo	Cadera
Hospital St. Vincent's Sydney, Australia	1.080	3,2	69	Cuello femoral	Todo
Universidad de Jyväskylä Jyväskylä, Finlandia	320	2,8	76	Calcáneo	Todo
Universidad de Creighton Omaha, Estados Unidos	191	24,0	-	Radio proximal	Todo

Fuente: referencia 8

Tabla 4 : Resumen de los resultados del meta-análisis en mujeres

Riesgo relativo (95% IC) de fractura para una disminución de 1 DS en la densidad ósea por debajo de la media ajustada de edad

Lugar medida	Tipo de fractura			
	Antebrazo	Cadera	Vertebral	Todo
Radio proximal	1,8 (1,5 - 2,1)	2,1 (1,6 - 2,7)	2,2 (1,7 - 2,6)	1,5 (1,3 - 1,6)
Radio distal	1,7 (1,4 - 2,0)	1,8 (1,4 - 2,2)	1,7 (1,4 - 2,1)	1,4 (1,3 - 1,6)
Cadera	1,4 (1,4 - 1,6)	2,6 (2,0 - 3,5)	1,8 (1,1 - 2,7)	1,6 (1,4 - 1,8)
Vértebrae lumbares	1,5 (1,3 - 1,8)	1,6 (1,2 - 2,2)	2,3 (1,9 - 2,8)	1,5 (1,4 - 1,7)
Calcáneo	1,6 (1,4 - 1,8)	2,0 (1,5 - 2,7)	2,4 (1,8 - 3,2)	1,5 (1,3 - 1,8)
Todo	1,6 (1,5 - 1,7)	2,0 (1,7 - 2,4)	2,1 (1,9 - 2,3)	1,5 (1,4 - 1,6)
Calcáneo Medido por ultrasonidos	-	2,2 (1,8 - 2,7)	1,8 (1,5 - 2,2)	1,5 (1,4 - 1,7)

Las estimaciones agregadas (ponderadas) del riesgo relativo han sido calculados utilizando un modelo de efectos fijos.

Fuente: referencias 8 y 17.

**Tabla 5 : Características de medida de densidad ósea en fracturas de cadera
Cálculo teórico para 10.000 mujeres medidas**

Estos cálculos se han basado en las siguientes hipótesis:

Riesgo de por vida en torno al 15% para las fracturas de cadera en mujeres de 50 años de edad (referencia 19).

Distribución Gaussiana de los valores de densidad ósea en la población.

Distribución logística del riesgo.

Utilizando un valor de punto de corte de 1 DS por debajo de la media

Sensibilidad: 38%

Especificidad: 88%

Valor Predictivo Positivo: 36%

El riesgo relativo es de 2,6 para una disminución de 1DS en la MDO (por tanto el riesgo relativo en la tabla es de 3,2 y la **odds ratio** es de 4,4)

	Verdadero+	Verdadero -	Total
< 1 DS MDO	576	1.024	1.600
> 1 DS MDO	948	7.453	8.400
Total	1.524	8.476	10.000

Con un valor de punto de corte de 2DS por debajo de la media

Sensibilidad: 9%

Peculiaridad: 99%

Valor Previsible Positivo: 56%

El Riesgo Relativo es de 2,6 para una disminución de 1DS en la MDO (por tanto el riesgo relativo en la tabla es de 3,9 y la razón de posibilidades es de 7,5).

	Verdadero +	Verdadero -	Total
< 2 DS MDO	135	108	243
> 2 DS MDO	1.387	8.370	9.757
Total	1.522	8.478	10.000

Fuente: referencia 8.

Tabla 6 :Impacto potencial del cribado de la MDO y tratamiento con la THS en la prevención de fracturas de cadera en una población de 20.000 mujeres menopáusicas

(Bajo hipótesis realistas)^{a b c d e}

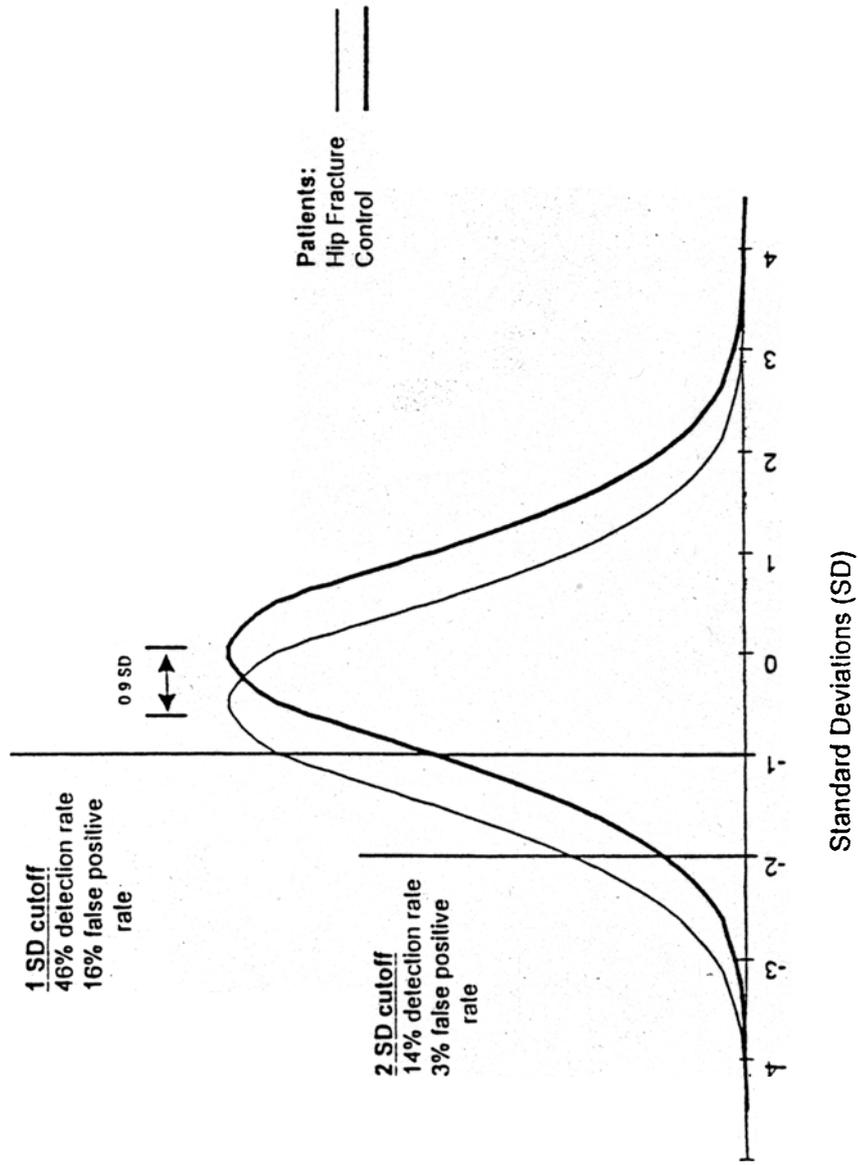
Disminución del riesgo de fractura debido a THS	Cumplimiento = 30% ^g N fracturas cadera evitadas %fracturas cadera evitadas N que se necesita invitar al cribado por fractura de cadera evitada	Cumplimiento = 50% ^g N fracturas cadera evitadas % fracturas cadera evitadas N que se necesita invitar al cribado por fractura cadera evitada
Captación cribado 50%^h N falsos negativos=948 N falsos positivos=1024 N a las que hay que ofrecer THS=1600		
15% (RR=0,85)	27 0,9% 803	44 1,5% 474
30% (RR=0,70)	53 1,7% 393	87 2,9% 234
50% (RR=0,50)	87 2,9% 234	145 4,8% 140
Captación cribado = 70%^h N falsos negativos=1327 N falsos positivos=1434 N a las que hay que ofrecer THS=2240		
15% (RR=0,85)	38 1,2% 560	62 2,0% 334
30% (RR=0,70)	74 2,4% 278	122 4,0% 166
50% (RR=0,50)	122 4,0% 166	203 6,7% 100

Estos escenarios han sido calculados utilizando las siguientes hipótesis:

- Suponer que una cohorte de 20.000 mujeres menopáusicas haya sido citada a un programa de cribado de MDO y que a las que se determinó una densidad ósea >1DS por debajo de la media adulta sana se les trata con THS.
- Que los valores de la densidad ósea siguen una distribución Gaussiana en la población.
- Que el riesgo durante toda la vida de sufrir fracturas de cadera es del 15,25% para las mujeres de más de 50 años de edad
- a) RR de fractura de cadera = 2,6 para un descenso de 1DS en BMD por debajo de la media ajustada de edad
- b) Para aquellas mujeres que cumplen el tratamiento, el cumplimiento se mantiene el resto de sus vidas (alrededor de 30 años)
- c) No existe una disminución en el efecto protector del THS a lo largo del tiempo
- d) No se tienen en cuenta los efectos secundarios
- e) No se tiene en cuenta la reducción del efecto beneficioso en aquellas mujeres que serían tratadas debido a que algunas estarían siguiendo THS por otros motivos.
- f) El rango estimado para la disminución del riesgo de fractura es del 15-50%
- g) El rango estimado de cumplimiento del tratamiento es del 30-50%
- h) El rango estimado de seguimiento del programa de cribado es del 50-70%

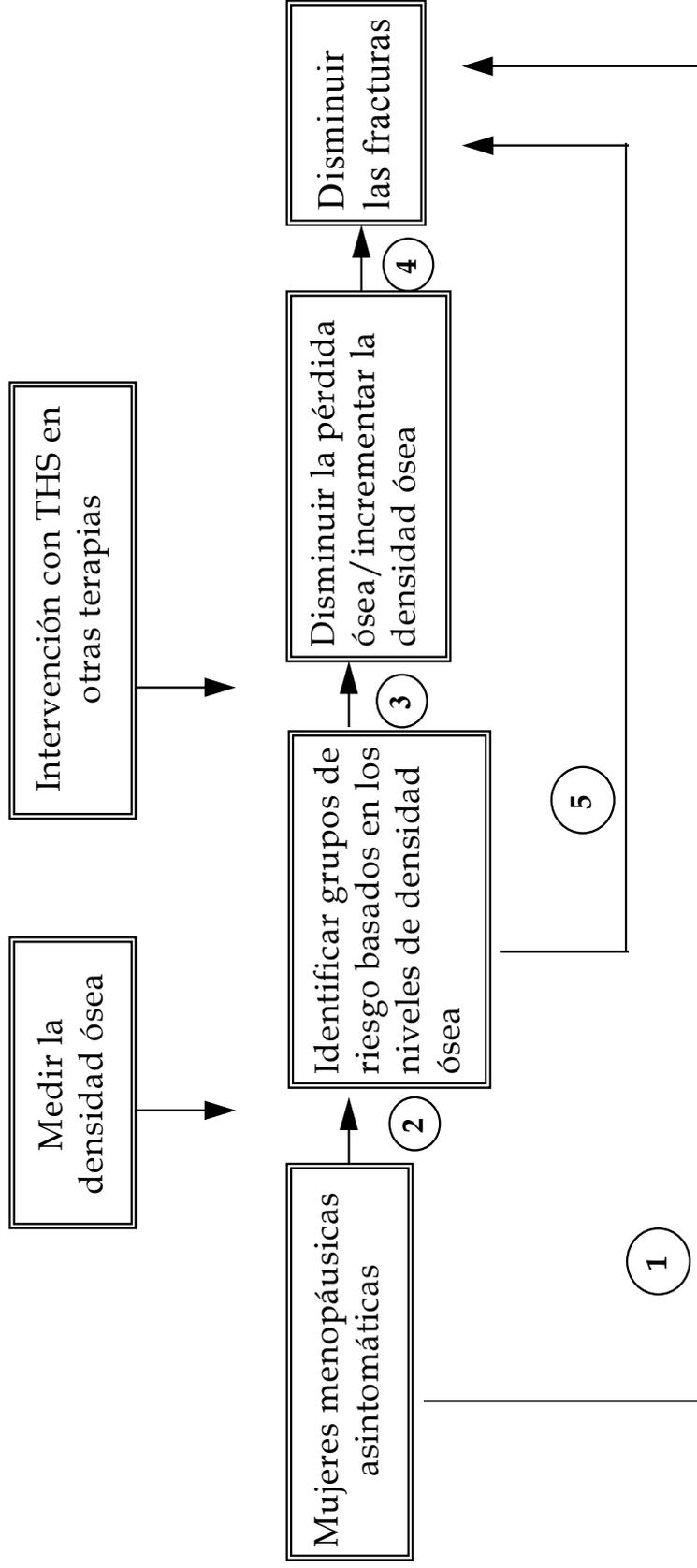
Fuente: referencias 8, 10, 17, 19, 21, 22, 24, 26, 28, 29, 30, 34

Figura 1: Distribución de la DMO en el cuello femoral de mujeres con o sin fracturas



Fuente: datos de estudios de caso-control recientes; adaptados de las referencias bibliográficas 8 y 15.

Figura 2: Vía causal del cribado de osteoporosis mediante la medida de densidad ósea



Fuente: Adaptada de la Referencia Bibliográfica 23

Referencias Bibliográficas

- 1) Melton LF III. Epidemiology of osteoporosis: Predicting who is at risk. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:295-306.
- 2) Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1994; 94:646-650.
- 3) World Health Organization Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. *Assessment of fracture risk and its application in screening for postmenopausal osteoporosis*. Geneva:World Health Organization, 1994. (World Health Organization technical report series; 843).
- 4) NHS Centre for Reviews and Dissemination and Nuffield Institute for Health. Preventing falls and subsequent injury in older people. *Effective Health Care* 1996;2(4):1-16.
- 5) Anonymous. *Hip fracture outcomes in people age 50 and over - background paper*. Washington, D.C.: U.S. Congress, Office of Technology Assessment, 1994. OTA-BP-H-120.
- 6) Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992 Nov; 2(6):285-9.
- 7) Thomsen K, Gotfredsen A, Christiansen C. Is postmenopausal bone loss an age-related phenomenon? *Calcif Tissue Int* 1986;39:123-7.
- 8) Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Mätning av bentäthet*. Stockholm, November, 1995.
- 9) Marshall D, Sheldon TA, Jonsson E. Recommendations for the application of bone density measurement - What can you believe? *Int J Technol Assess Health Care*. In press.
- 10) School of Public Health, University of Leeds and Centre for Health Economics, University of York. Screening for osteoporosis to prevent fractures: should population based screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? *Effective Health Care* 1992; 1: (1):1-12.
- 11) Sackett D, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown & Company, 1985.

- 12) Cummings SR, Nevitt MC, Browner SW, Stone K, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995 Mar; 332(12):767-73.
- 13) Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988 Dec;319(26):1701-7.
- 14) Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989 Apr;320(16):1055-9.
- 15) Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *Br Med J* 1991 Aug;303(6800):453-9.
- 16) Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990;46:149-61.
- 17) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312:1254-9.
- 18) Windeler J, Lange S. Events per person year - a dubious concept. *Br Med J* 1995;310: 454-6.
- 19) Melton LJ III, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL. Lifetime fracture risk: An approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J Clin Epidemiol* 1988;41(10):985-94.
- 20) Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, et al. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1995 Feb;10(2):302-6.
- 21) Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996 Feb;11(2):293-7.
- 22) Henry D, Robertson J, Gillespie W, O'Connell D, Cumming R. *Estrogen treatment - Results of published trials and epidemiological studies, assessment of study quality and public health implications*. Newcastle: University of Newcastle, 1995.
- 23) Battista RN, Fletcher SW. Making recommendations on preventive practices: methodological issues. *Am J Prevent Med* 1988;4(4):53-67.
- 24) Department of Health. *Advisory Group on Osteoporosis*. London, 1994.
- 25) Torgerson DJ, Donaldson C, Reid DM. Using economics to prioritise research: a case study of randomised trials for the prevention of hip fractures due to osteoporosis. *J Health Serv Res Policy* 1996;1(4):141-6.

- 26) Sampietro-Colom L, Rico R, Granados A, Asua J. *Background Paper Three. A review of the evidence of hormone replacement therapy and calcitonin in reducing bone loss and fractures.* Barcelona, Spain. Sept, 1996.
- 27) Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Int Med* 1992 Jul, 117(1):1-9.
- 28) Grady D, Rubin S, Petitti DB, Fox CS, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992 Dec; 117(12): 1016-37.
- 29) Torgerson DJ, Donaldson C, Russell IT, Reid DM. Hormone replacement therapy: compliance and cost after screening for osteoporosis. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1995 Mar; 59(1): 57-60.
- 30) Pitt F, Lloyd-Jones M, Brazier JE, McGrother CW, et al. *The costs and benefits of screening and preventing osteoporosis in Trent Region.* Nottingham: A report of the Trent Regional Osteoporosis Working Party. November, 1990.
- 31) Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *Br Med Bull* 1971 Jan;27(1):3-8.
- 32) Rubin SM, Cummings SR. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann Int Med* 1992; 116:990-995.
- 33) Whittington R, Faulds D. Hormone replacement therapy. II Pharmacoeconomic appraisal of its role in the prevention of postmenopausal osteoporosis and ischaemic heart disease. *Pharm Econ* 1994;5(6):513-54.
- 34) Anonymous. *Evaluation de l'osteodensitometrie.* Paris: Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, 1991.

**Proyecto INAHTA sobre la efectividad de la densitometría ósea y los
tratamientos asociados en la prevención de fracturas**

Documento - Base Tres

**Revisión de la evidencia sobre reducción de la
pérdida de masa ósea y fracturas mediante el
uso de la terapia hormonal sustitutiva y la
calcitonina**

**Laura Sampietro - Colom, Alicia Granados
Agencia Catalana para la Evaluación de Tecnologías
Sanitarias**

**Rosa Rico, José Asua
Oficina Vasca para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Setiembre 1996

© Copyright Alberta Heritage Foundation for Medical Research 1996

Publicado en nombre de la Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias por:

Alberta Heritage Foundation for Medical Research
3125 ManuLife Place
10180 - 101 Street
Edmonton
Alberta T5J 3S4
CANADA

ISBN 1-896956-00-9
Depósito Legal: B - 31.831 - 97

Traducido al castellano por:

Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya. AATM

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias/Osteba.
Dpto. de Sanidad, Gobierno Vasco

Se han elaborado unos Apéndices a este documento que ofrecen de forma resumida los resultados de la evidencia científica revisada para la elaboración de este documento. Puede solicitarse una copia de éstos en versión inglesa a las siguientes direcciones: SBU - Box 16158, S-10324, Stockholm, Sweden; AHFMR: 3125 ManuLife Place, 10180 - 101 Street, Edmonton, Alberta T5J 3S4 Canadá.

Agradecimientos

Al Dr. David Henry por toda la documentación referente a la THS.

Al Dr. J. Blanch, Dr. A. D Rez, Dr. J. Foz, Dr. J.M. Segur del grupo de trabajo catalán de la calcitonina por su colaboración en el documento de la AATM sobre la calcitonina.

A todos los miembros de la AATM por su ayuda en el proceso de análisis y en la elaboración del documento, especialmente a la Sra. Isabel Parada por su contribución en las tareas administrativas.

Contenido

Introducción.....	1
Definiciones.....	3
Material y métodos.....	4
El papel de la terapia hormonal sustitutiva y de la calcitonina en la prevención de pérdida de masa ósea.....	6
Resultados.....	8
A. THS.....	9
B. CTS (N).....	18
Discusión.....	23
Conclusiones.....	33
Tablas.....	38
Referencias bibliográficas.....	48
Glosario.....	62

Índice de tablas

Tabla 1. Evidencia del efecto del THS/CT (N) en la masa ósea.....	39
Tabla 2. Evidencia del efecto del THS/CT(N) en la aparición de fracturas....	39
Tabla 3. Magnitud del efecto en la prevención primaria de pérdida de masa ósea de diferentes regímenes de THS en varios lugares de medida.....	40
Tabla 4. Efecto de la edad y del THS en la respuesta de la masa ósea.....	40
Tabla 5. Magnitud del efecto del tratamiento en la prevención secundaria...	41
Tabla 6. Efecto del THS en diferentes lugares de medida.....	41
Tabla 7. Efecto del THS en la masa ósea después del cese del tratamiento.....	42
Tabla 8. Riesgo relativo en la aparición de fracturas de acuerdo con la edad	43
Tabla 9. Riesgo de fractura de cadera de acuerdo con la ingesta pasada o presente.....	44
Tabla 10. Escala de evaluación de la evidencia de la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya.....	45
Tabla 11. Recomendaciones basadas en la escala de evaluación de la evidencia científica de la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya.....	46

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis ha sido definida como una enfermedad metabólica caracterizada por una disminución de la masa ósea que compromete la integridad biomecánica del esqueleto y conduce a un aumento en el riesgo de aparición de fracturas.¹ Sin embargo, la pérdida de masa ósea es un proceso natural derivado de los cambios fisiológicos acaecidos durante el envejecimiento y su presencia no es más que uno de los 16 factores de riesgo independientes identificados para la aparición de fracturas.²

Desde un punto de vista fisiológico la densidad ósea de las mujeres es, en general y a cualquier edad, inferior a la de los hombres.³ La pérdida de masa ósea es superior durante los 3 a 6 años posteriores al inicio de la menopausia (2% cada año), descendiendo exponencialmente a partir de este momento (1% cada año). La pérdida de masa ósea, tanto para mujeres como para hombres, se produce principalmente a nivel del hueso trabecular (50% y 30%, respectivamente).⁴ El hueso trabecular se encuentra presente en mayor cuantía en la columna vertebral y en los extremos de los huesos largos.

Diversos estudios han mostrado una relación inversa entre la densidad de la masa ósea y el riesgo de aparición de una fractura. Las fracturas en el fémur proximal, vértebras y antebrazo se relacionan a menudo con la presencia de una masa ósea disminuida. Por este motivo, se han diseñado estrategias dirigidas a mantener la masa ósea con el objeto de prevenir la aparición de fracturas. Dichas estrategias incluyen la promoción de intervenciones sanitarias dirigidas a obtener un pico de masa ósea máximo en el adulto joven y a la prevención de la pérdida de masa ósea durante la menopausia y en edades avanzadas. Es por ello que la mayoría de las opciones terapéuticas farmacológicas para la prevención de la pérdida progresiva de masa ósea se han centrado bien en la disminución de la resorción ósea o bien en el incremento de su formación. Entre los fármacos que disminuyen la resorción ósea se encuentran los estrógenos, la calcitonina (CT), el calcio, los bifosfonatos y el calcitriol.⁴ Entre los fármacos que aumentan la formación ósea se incluye el fluoruro de sodio, la hormona paratiroidea y los factores de crecimiento.⁵ Estos agentes farmacológicos se encuentran, en la actualidad, en distintas fases de investigación clínica. Los fármacos que incrementan la formación ósea, se hallan en las fases iniciales de investigación clínica. Asimismo, se están experimentando nuevos tipos de difosfonatos (como el pamidronato, alendronato) y el calcitriol.

En las últimas décadas se está prescribiendo el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en mujeres menopáusicas con el objeto de prevenir la pérdida de masa ósea. El THS se realiza por medio de la indicación de estrógenos, conocida como "terapia sin oposición", o a través de la conjunción de estrógenos más progestágenos, también llamada "terapia con oposición". La CT también se ha empezado a prescribir durante los últimos años con el mismo propósito que el THS. \

El abordaje farmacológico de la osteoporosis se fundamenta en la hipótesis de que si la pérdida de masa ósea está relacionada con el riesgo de fracturas, la estabilización o incremento de la masa ósea reduciría la incidencia de fracturas. Sin embargo, aunque la presencia de una masa ósea baja sea uno de los factores de riesgo para las fracturas, no se puede asumir "a priori" que un tratamiento que mantenga o aumente la masa ósea reducirá, por él mismo, la incidencia de fracturas. De hecho, varias publicaciones ponen de manifiesto el origen multifactorial de las fracturas, como se ha mencionado anteriormente.^{2,6-11} Esta observación es especialmente relevante considerando que el objetivo final del tratamiento farmacológico ha de ser la prevención de fracturas, especialmente las de cadera. Aunque las fracturas vertebrales son frecuentes entre mujeres menopáusicas, las fracturas de cadera en mujeres y hombres son un problema creciente e importante en poblaciones en proceso de envejecimiento asociándose a su vez a un impacto socioeconómico considerable en los países desarrollados. Por todo ello, la fractura de cadera es el resultado clínico de mayor impacto desde el punto de vista de la salud pública.

Este documento revisa el estado actual de conocimiento científico sobre los efectos (eficacia y/o efectividad) del THS y la calcitonina de salmón inhalada (CTS(N)) en el mantenimiento de la masa ósea y en la disminución de la incidencia de futuras fracturas. La elección de estos dos tratamientos responde a una serie de razones. En cuanto al THS, existe una gran cantidad de evidencia científica en la que fundamentar el análisis. Adicionalmente, en la actualidad existe cierta polémica en la comunidad científica internacional sobre su efecto real en la prevención de fracturas en los estados más avanzados de la vida. Finalmente, es importante realizar un análisis sobre uno de los beneficios potenciales atribuidos al THS, considerando que esta terapia puede a su vez tener otros efectos beneficiosos y también riesgos sobre otras condiciones patológicas (p. ej., enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama). Con relación a la CTS(N), hay que destacar que durante los últimos cinco años este fármaco se ha prescrito en gran medida para la osteoporosis en algunos países del área mediterránea, observándose un consumo de recursos económicos elevado.¹²⁻¹⁴

DEFINICIONES

Las medidas de resultado utilizadas han sido la eficacia y la efectividad del THS y de la CTS (N), en la prevención primaria y secundaria, para mantener la masa ósea y evitar la aparición de fracturas.

La prevención primaria se dirige a mujeres con menopausia natural o quirúrgica con una masa ósea adecuada y sin antecedentes de fracturas. La prevención secundaria se dirige a mujeres con menopausia natural o quirúrgica, con una o más fracturas no traumáticas o con masa ósea por debajo de una o dos desviaciones estándar (DE) con respecto al pico de masa ósea de la población adulta joven y/o al grupo de la misma edad y sexo.

Un inicio del tratamiento temprano o tardío se refiere al inicio del tratamiento durante o después de los primeros 10 años posteriores al inicio de la menopausia.

La eficacia se define como la obtención del beneficio clínico esperado en una población muy seleccionada y en condiciones ideales de uso [generalmente estudiado a través de ensayos controlados aleatorizados (ECA)].

La efectividad se diferencia de la eficacia en que los beneficios esperados se obtienen bajo condiciones reales de indicación (generalmente estudiado por otros diseños de investigación; no obstante, los ECA multicéntricos también se consideran una medida de efectividad).¹⁵

En cuanto a la magnitud del efecto (medida que resume el efecto del tratamiento en la masa ósea), se encuentra representada por el número de unidades de DE en que disminuye anualmente la masa ósea en el grupo control respecto al grupo de tratamiento. Una cifra positiva indica que el descenso es mayor en el grupo de control que en el grupo tratado. La DE es estadísticamente significativa para un nivel alfa de 0,05 si el intervalo de confianza del 95% no incluye el 0.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) THS: búsqueda bibliográfica

Se han revisado distintos documentos, realizados por organizaciones miembros de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnología Médica (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, INAHTA), que analizan el tema del THS en la osteoporosis.¹⁶⁻¹⁹ Se ha llevado a cabo una extracción de los datos presentados en las matrices descriptivas incluidas en algunos de los informes de evaluación mencionados. Asimismo, se llevó a cabo una actualización de la evidencia científica publicada durante los años 1993-1994 en la base de datos MEDLINE. Adicionalmente, se han seleccionado artículos relevantes aparecidos hasta mayo de 1995.

b) CT intranasal: extracción de datos en la literatura

Se ha identificado un único documento de evaluación.²⁰ La identificación de artículos se llevó a cabo en las bases de datos MEDLINE y EMBASE (1990-1993). Se incluyeron artículos publicados en lengua inglesa, francesa, italiana y castellana. Para completar la sección sobre CTS (N), se ha llevado a cabo la actualización de publicaciones aparecidas en la base de datos MEDLINE durante el período 1993-1994. De forma adicional, se identificaron otros estudios a través de la revisión de capítulos de libro y del apartado de bibliografía de los artículos de revisión.

c) Criterios de inclusión

Se han seleccionado estudios originales en humanos. Se han incluido todos los artículos identificados en la búsqueda. Además, se han considerado los resultados derivados de los documentos de evaluación elaborados por los miembros INAHTA (literatura gris).

d) Criterios de exclusión

No se han incluido los estudios que estudian parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo. No se ha realizado el análisis exhaustivo de los estudios que trataban el efecto del THS en otras condiciones clínicas como son la patología coronaria, el cáncer de mama, el cáncer de endometrio, los trastornos de la vesícula biliar o el cáncer de colon y recto.

En cuanto a la CT inhalada, se han excluido dos estudios atendiendo al tipo de CT utilizada: la calcitonina humana (CTh)²¹ y la elcatonina (ECT).²²

e) Análisis y síntesis de datos

Los estudios tanto del THS como de la CTS (N) incluidos en el análisis son de distinta calidad metodológica, abarcando desde ECA hasta estudios de tipo observacional. Sin embargo, las conclusiones se han elaborado considerando su nivel de calidad según la taxonomía mencionada en el apartado de métodos.²³ Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica tanto para el THS como para la CT inhalada, clasificando los estudios según su diseño. En lo

referente al THS, todos aquellos estudios identificados a través de la actualización de la bibliografía, y que no fueron incluidos en la lista de los estudios sujetos al análisis de calidad llevado a cabo por Henry y col. en su metaanálisis,¹⁹ han sido objeto de un análisis de su calidad. Este análisis se ha basado en las tablas de valoración de calidad utilizadas por Henry y col.¹⁹ y en los criterios de calidad propuestos por Chalmers/Jadad.²⁴ En cuanto a la CTS (N) se han utilizado los criterios de calidad de Chalmers/Jadad.

EL PAPEL DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y DE LA CT EN LA PREVENCIÓN DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

a) Efectos de los estrógenos en la masa ósea

Los estrógenos son agentes que inhiben la resorción ósea y, por ello, pueden actuar bien disminuyendo el desequilibrio ocasionado por una resorción ósea elevada y una formación ósea normal o disminuida, bien disminuyendo el ritmo de remodelación ósea, principalmente cuando éste es elevado, o bien mediante ambos mecanismos.⁵ El efecto de los estrógenos es mayor en el hueso trabecular que en el cortical.²⁵ Este hecho es importante ya que el hueso trabecular tiene un ritmo de remodelación ósea mucho más elevado que el hueso cortical, debido a la deficiencia estrogénica, y por tanto responde más a los cambios hormonales.²⁶

La pérdida de masa ósea durante la menopausia se asocia a una remodelación ósea elevada y a un desequilibrio negativo en esta remodelación, es decir, la resorción de la masa ósea es mayor que su formación. La pérdida de masa ósea se encuentra más acelerada en el período comprendido entre los tres y los seis años inmediatamente posteriores a la aparición de la menopausia. El ritmo de pérdida disminuye de forma exponencial a lo largo del tiempo.⁵

El efecto principal del THS en mujeres postmenopáusicas es la reducción de la remodelación ósea, de forma que ésta sea menor que la formación ósea. De esta forma, un agente antireabsortivo aumentará la masa ósea. Sin embargo, ese incremento sólo se mantiene hasta que se llega a un nuevo estado en la masa ósea. En estado estable, no obstante, la disminución en la resorción ósea va unida a una disminución en la formación ósea de forma que la masa ósea se mantiene, no se incrementa. A los dos años de tratamiento se alcanza el valor máximo de masa ósea permaneciendo posteriormente estable durante el resto del período de tratamiento.^{25,27} Por este motivo, el efecto final del tratamiento estrogénico en la masa ósea difiere en las distintas etapas de la mujer postmenopáusica.

b) Efecto de la CT en la masa ósea

La CT inhibe la actividad osteoclástica (resorción ósea inducida por la hormona paratiroidea), y desciende las concentraciones de calcio en plasma cuando la remodelación ósea es elevada. Esta propiedad hace que la CT sea potencialmente útil en los trastornos del metabolismo óseo caracterizados por una resorción ósea excesiva, como es el caso de la osteoporosis postmenopáusica.^{28,29}

Hasta la fecha se han utilizado cuatro tipos de CT en humanos: la porcina (CTp), la humana (CTh), la de salmón (CTS) y la elcatonina (ECT). Hasta hace algunos años, sólo se disponía de presentaciones inyectables (subcutáneas o intramusculares). No obstante, durante los últimos tres a cuatro años se ha introducido en la práctica clínica la presentación nasal. La presentación rectal se halla en investigación.^{30,31}

La posología de la CT puede ser continua o intermitente (administración diaria/meses y la interrupción de la misma).³²

La primera indicación terapéutica de la CT fue el tratamiento de la enfermedad de Paget. Desde que se asoció la CTp a la formación de anticuerpos y se comprobó que la CTh se asociaba a efectos secundarios, a un mayor coste y a un control de calidad más complicado, la CTS se convirtió en Norteamérica en el tratamiento de elección de la enfermedad de Paget. Su comercialización interestatal fue aprobada por la *Food and Drug Administration* en 1978. La CTS fue autorizada para la comercialización como tratamiento de la osteoporosis en 1984.³³

Parece ser que la CTS es la más eficaz de entre todos los tipos de CT. Tiene un ritmo de aclaramiento (clearance) muy bajo y una elevada afinidad de receptor-ligando. Su uso prolongado puede llevar a un incremento en el número de anticuerpos que puede provocar una disminución a la respuesta de la masa ósea.³⁴

RESULTADOS

A. THS

a.1. Efecto del THS en la masa ósea

- a.1.1. Masa ósea y duración del tratamiento
- a.1.2. Inicio temprano del THS después de la menopausia
- a.1.3. Inicio tardío del THS después de la menopausia
- a.1.4. Efecto del THS en distintas localizaciones anatómicas
- a.1.5. Presentación o vía de administración del THS
- a.1.6. Efecto del THS al finalizar su administración

a.2. Efecto del THS en relación al riesgo de aparición de fracturas

- a.2.1. Fracturas en cualquier localización
- a.2.2. Fracturas de cadera
- a.2.3. Fracturas vertebrales
- a.2.4. Fracturas del antebrazo y muñeca
- a.2.5. Fracturas según la edad
- a.2.6. Según la duración y el uso pasado o reciente del tratamiento
- a.2.7. Según el tiempo transcurrido desde la finalización del

tratamiento

B. CTS(N)

b.1. Efecto de la CTS (N) en la masa ósea

- b.1.1. Duración del tratamiento
- b.1.2. Inicio temprano de la CTS (N) después de la menopausia
- b.1.3. Inicio tardío de la CTS (N) después de la menopausia
- b.1.4. Efecto de la CTS (N) en distintas localizaciones anatómicas
- b.1.5. Efecto de la CTS (N) a distintas dosis y pautas de administración

b.2. Efecto de la CTS (N) en relación al riesgo de aparición de fracturas

A. THS

a.1. EFECTO DEL THS EN LA MASA ÓSEA

Un gran número de ECA (n=55) han demostrado que el THS, utilizado solo o en combinación con progestágenos y/o calcio, disminuye la resorción y/o mantiene la masa ósea en mujeres postmenopáusicas, tanto en el caso de la prevención primaria (n=43/^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,184,190,196,197,198,200}) como en la prevención secundaria (n=12/^{72,73,74,75,76,77,78,79,80,189,191,194})

a.1.1. Masa ósea y duración del tratamiento

La mayoría de los estudios que tratan sobre el efecto de la THS en la masa ósea tienen un período de seguimiento inferior a 24 meses. La mayor parte de estos estudios a corto plazo^a muestran un incremento en la masa ósea del antebrazo y columna cuando las mujeres fueron tratadas con distintas dosis y presentaciones de THS. Se ha identificado un solo ECA de cuatro años de duración que muestra un efecto positivo tanto en la masa ósea de la columna como en la del fémur.¹⁸⁴ A su vez, se han identificado dos ECA,^{36,54} y una serie de casos⁸¹, en prevención primaria, de 36 meses de duración. En estos estudios se ha observado un incremento en la densidad mineral ósea (DMO) del antebrazo y vértebras en el grupo de tratamiento cuando se comparan con el grupo de control, siendo sólo estadísticamente significativo en los dos EAC.

En lo referente a la prevención primaria, se ha identificado un estudio cohorte prospectivo de una duración de 25 años.⁸² Este estudio pone de manifiesto un efecto positivo en la columna y el antebrazo, observándose un mayor incremento a nivel del hueso cortical [DMO antebrazo-cortical=aumento 12,0% (p<0,02); DMO columna-cortical=816,5% (p<0,03); DMO columna-trabecular=810,4-17,4% (no significativo)]. En un estudio de casos y controles, anidado en una cohorte, se analizaron mujeres con antecedentes de ingesta de estrógenos durante un período de uno a diez años (n=670, edad media:68 años). Las mujeres que tomaron estrógenos al menos durante 7 años o más, tenían valores más elevados de DMO en el cuello femoral, columna y antebrazo que las mujeres que no habían sido tratadas (<75 años=11,2% (p<0,001); >75 años=3,2% (sólo estadísticamente significativa en la diáfisis del radio, p<0,01)).

A mayor duración del tratamiento, mayor fue el incremento de masa ósea observado. Sin embargo, se necesitaron diez años para que el THS tuviera algún efecto en el cuello del fémur y en el radio (diáfisis y ultradistal) (p<0,05). El efecto positivo del THS en la DMO del trocánter, triángulo de Ward y vértebras sólo se

^a La Food and Drug Administration y la European Foundation Osteoporosis and Bone Disease han establecido un seguimiento mínimo de 2-3 años para evaluar adecuadamente el efecto de algún fármaco en la masa ósea.

observó al cabo de 7 a 9 años de tratamiento, al compararlo con mujeres que no fueron tratadas.⁸³

a.1.2. Inicio temprano del THS después de la menopausia

En varios EAC se ha observado que al iniciar el THS inmediatamente después de la menopausia (dentro de los 10 años siguientes a la última menstruación) mantenía o incrementaba la masa ósea en los cinco primeros años posteriores a la menopausia.^{35, 37,38,39,40,41,42,43,45,46,47,48,49,50,51,52,53,55,58,59,61,62,67,70,79,81,84,85,190,191,194}

Los incrementos observados en la masa ósea oscilaban entre el 1,2% y el 5% en el antebrazo y el 3% y el 6% en las vértebras, dependiendo de los estudios. En dos estudios de cohorte prospectivos, en los que se incluía a mujeres que solicitaban el THS, se observó un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) del 3%⁸⁶ al 4%⁸⁷ en la masa ósea de la cadera en las mujeres tratadas en comparación con los controles y valores basales de masa ósea, respectivamente. En la mayoría de estos estudios se analizó el THS en la prevención primaria, realizándose un seguimiento inferior a tres años tras iniciarse el tratamiento.

El metaanálisis de ECA llevado a cabo por Henry y col.¹⁹ pone de manifiesto que el THS (opuesto o no opuesto), con o sin calcio, prescrito en la prevención primaria tras iniciarse la menopausia, tiene un impacto positivo en la disminución de la pérdida de masa ósea en la columna y antebrazo. En la Tabla 3 se describe la magnitud del efecto de los distintos tipos de THS en la prevención primaria. En cuanto a la masa ósea de la cadera, se ha identificado un ECA dirigido a la prevención secundaria.³³ Los resultados de este estudio muestran un efecto positivo estadísticamente significativo en mujeres tratadas en comparación con el grupo placebo o con el grupo de mujeres que tomaba calcio.

En el análisis llevado a cabo por la Oficina Americana de Evaluación de Tecnologías (*Office of technology Assessment, OTA*),¹⁸ se han identificado tres estudios que incluyen a mujeres que iniciaron el tratamiento en el período postmenopáusico inicial y fueron seguidas durante más de diez años.⁸⁸⁻⁹⁰ Estos estudios muestran que el THS mantiene la masa ósea o disminuye su ritmo de pérdida en mujeres postmenopáusicas en mayor medida que el placebo. Uno de ellos, el único ensayo clínico a largo plazo publicado sobre el THS frente al placebo, señalaba que después de 10 años, las mujeres que habían iniciado el THS en los tres primeros años de la postmenopausia tenían un ligero incremento en la masa ósea metacarpiana al compararla con la obtenida en el grupo placebo.^b En el grupo de mujeres que iniciaron el tratamiento después de tres años de haberse iniciado la menopausia, se observó un descenso en la masa ósea estadísticamente significativo.^c Las mujeres del grupo placebo mostraban una disminución sustancial de la masa ósea.^{d,90} Los resultados del estudio de cohorte retrospectivo, de un período medio de

^b Tiempo transcurrido desde la menopausia (Tm) <3 años= 8,67%; $p < 0,001$

^c TM > 3 años= 0,5%; $p < 0,001$

^d TM > 3 años= 9% / Tm > 3 años= 11,29%; no se muestran las p respecto a los valores basales

seguimiento de 6 años, no mostraron cambios estadísticamente significativos ni en la masa ósea ni en el grosor del hueso cortical alcanzado en el grupo de mujeres con menopausia natural al compararlos con sus valores basales (81,12% NS); mientras que las mujeres no tratadas mostraban un descenso en la masa ósea y en el grosor del hueso cortical estadísticamente significativo al compararlos con los valores basales (96,30%, $p < 0,05$).⁸⁸ Por último, el estudio de prevalencia realizado en mujeres que habían empezado la terapia en los primeros 5 años tras el inicio de la menopausia y que continuaron por un período mínimo de 10 años, mostró una diferencia significativa en la DMO de la columna entre el grupo de tratamiento con estrógenos a largo plazo (1,219g/cm²) y el grupo sin tratamiento (1,092g/cm²), controlando por edad y tipo de menopausia.⁸⁹

Un estudio de casos y controles sobre el efecto del tratamiento con estrógenos durante el período postmenopáusico en la DMO de 670 mujeres de raza blanca pertenecientes a la cohorte de Framingham, pone de manifiesto que las mujeres menores de 75 años de edad que habían tomado estrógenos durante más de 7 años en el pasado tenían una densidad ósea del 11,2% mayor que las mujeres que nunca habían recibido estrógenos, considerando el valor medio de todas las localizaciones anatómicas estudiadas.⁸³ Se observó un efecto positivo en el radio (diáfisis, y porción ultradistal), en el triángulo de Ward y en el trocánter ($p < 0,001$); así como en el cuello femoral (7,6%; $p < 0,004$) y en la columna lumbar (8%; $p < 0,018$). La DMO fue un 3,2% superior en las mujeres de edad igual o superior a los 75 años, bajo el mismo tratamiento y duración de éste, que en aquellas mujeres que nunca habían tomado estrógenos. Sin embargo, los efectos positivos sólo fueron estadísticamente significativos en la diáfisis del radio (88,5% $p < 0,02$).

El efecto a largo plazo del THS iniciado alrededor del comienzo de la menopausia o durante los primeros años del período postmenopáusico no se ha estudiado mediante ECA.

a.1.3. Inicio tardío del THS después de la menopausia

Diversos ECA,^{56,72,74,76,48,60} tres ensayos controlados no aleatorizados (EcnA),^{193,195,199} dos estudios de cohorte retrospectivos,^{91,75} un estudio de casos y controles⁸³ y un estudio transversal⁹²; han puesto de manifiesto que el THS es capaz de disminuir, o posiblemente invertir, la pérdida de masa ósea, incluso cuando se retrasa el comienzo del tratamiento años después de haberse iniciado la menopausia. Estos resultados se han observado generalmente en la prevención secundaria.^{72,92,83,74,76,48,60,93,193}

El metaanálisis realizado por Henry y col.,¹⁹ pone de manifiesto un efecto protector bajo del tratamiento con estrógenos por vía oral en la DMO de la columna en la prevención secundaria. Sin embargo, cuando se añadió calcio a los estrógenos, se observó un efecto positivo importante en la DMO de la columna (2,27 DE; 95%IC: 1,17-3,37). Al analizarse los efectos de la edad en la respuesta del esqueleto, estos autores concluyeron que con la evidencia disponible no existían datos para apoyar la

afirmación de que el incremento en la edad disminuya la respuesta a los estrógenos.^{94,95} En la Tabla 4 se muestra el efecto de la edad y la respuesta de la masa ósea a la THS. En la Tabla 5 se describe la magnitud del efecto de distintos THS en la prevención secundaria.

a.1.4 Efecto del THS en distintas localizaciones anatómicas

Al analizar diferentes estudios de forma aislada se observa que los incrementos en la masa ósea fueron superiores en la zona de columna lumbar que en la del antebrazo o cadera. Sin embargo, al utilizarse las técnicas metaanalíticas, el efecto parece ser superior en el antebrazo que en columna^e.¹⁹ No obstante, los autores mencionan que aunque los resultados del metaanálisis muestren un efecto ligeramente superior en el antebrazo que en la columna, los intervalos de confianza del 95% son amplios y se superponen^f, sugiriendo que puede que no haya una diferencia real entre la DMO alcanzada en las distintas localizaciones anatómicas.¹⁹

Cuando se analiza el efecto del tratamiento sobre la DMO de la cadera, a través de los resultados de cuatro ECA^{74,80,73,78} realizados en prevención secundaria, se observa un efecto positivo moderado (diferencia con los controles: 0,92 DE; 95%IC:0,34-1,50).¹⁹ Cabe resaltar que cada uno de los estudios, analizados de forma aislada, presentaba de forma consistente magnitudes de efecto dos veces superiores para la masa ósea de la columna que para la de la cadera. En la Tabla 6 se muestra el efecto del THS en distintas zonas anatómicas de medida.

En un estudio de cohorte retrospectivo en prevención secundaria,⁹³ en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte⁸³ y en un estudio transversal en prevención primaria,⁹² se apreciaron incrementos en la masa ósea del área trocantérica superiores a los de la masa ósea femoral, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

a.1.5. Presentación o vía de administración del THS

Cualquiera que sea el tipo de tratamiento hormonal (estrógenos y/o progestágenos), la pauta de administración (secuencial o continua) o la vía de administración elegida (oral o transdérmica), se ha puesto de manifiesto que el THS disminuye la pérdida de masa ósea.^{19,18}

a.1.6. Efecto del THS al finalizar su administración

^e Prevención primaria: número de estudios=8 / magnitud del efecto: A)columna=1,17 (0,63-1,70); b) antebrazo=1,38 (0,93-1,84).

^f La superposición de los intervalos de confianza de varios resultados de un metaanálisis sugiere la ausencia de significación estadística en las diferencias observadas.

Un ECA,⁵⁴ un estudio de cohortes retrospectivo¹⁹² y dos estudios de series de casos,^{96,97} han mostrado que después de finalizar el tratamiento vuelve a iniciarse la pérdida de masa ósea hasta alcanzar un ritmo y proporción de pérdida equivalente a la de las mujeres que no fueron tratadas. El ECA estudió el efecto del THS en la masa ósea del antebrazo de mujeres sanas, en el período comprendido entre los seis meses a tres años de inicio de la menopausia, durante su administración y después de su retirada. Durante los tres años de administración de THS la masa ósea aumentó (3,7%, $p < 0,001$); sin embargo el porcentaje anual de pérdida de masa ósea después de la interrupción del THS fue idéntico al observado en el grupo placebo.⁵⁴ El estudio de cohortes retrospectivo muestra una aceleración en la pérdida de masa ósea entre el grupo de mujeres que interrumpieron el tratamiento con estrógenos, observándose un incremento anual de 0,35 a 0,60%.¹⁹² Uno de los estudios de series de casos pone de manifiesto que transcurridos ocho años desde el inicio del tratamiento, no había diferencias en la masa ósea entre las mujeres tratadas durante cuatro años y las mujeres que habían recibido placebo durante los 8 años del estudio.⁹⁷ El otro estudio de serie de casos puso de manifiesto un porcentaje de pérdida de masa ósea parecido entre aquellas mujeres con antecedentes de toma de estrógenos e interrupción del tratamiento al alcanzar los 65 años y el grupo de mujeres de edades comprendidas entre 56 y 70 años que nunca fueron tratadas ($> 2,5\%$ pérdida/anual; $p < 0,05$).⁹⁶ En la Tabla 7 se resumen los resultados de estos estudios.

a.2. EFECTO DEL THS EN RELACIÓN AL RIESGO DE APARICIÓN DE FRACTURAS

a.2.1. *Fracturas en cualquier localización*

En el metaanálisis llevado a cabo por Henry y col.,¹⁹ en el que se incluían los estudios observacionales utilizados por Grady y col. en su metaanálisis,⁹⁸ se incluyeron en total siete estudios de cohortes,⁹⁹⁻¹⁰⁵ y once estudios de casos y controles¹⁰⁶⁻¹¹⁶ realizados en el período comprendido entre 1979 y 1993. En todos estos estudios, excepto en uno de ellos,¹⁰³ se puso de manifiesto una disminución en el riesgo de aparición de fracturas en cualquier localización consideradas como osteoporóticas.

Un estudio de casos y controles que analizaba los factores de riesgo asociados a la aparición de fracturas entre un grupo de 3.140 mujeres perimenopáusicas, concluyó que el THS actúa como un factor protector.¹⁸⁵ Para cualquier tipo de localización, las mujeres perimenopáusicas con historia pasada o presente de ingesta de THS veían disminuido su riesgo en un 30% respecto a las que nunca habían ingerido el tratamiento (OR=0,70; 95%IC:0,50-0,96). De entre los casos de mujeres fracturadas, 44 (28%) tomaban THS en el momento de la fractura.

a.2.2. Fracturas de cadera

Los estudios identificados son de tipo observacional. Todos estos estudios, salvo una cohorte prospectiva,¹⁰¹ muestran una tendencia descendente en el riesgo de aparición de fracturas de cadera ante el THS. Sin embargo, cuatro estudios de cohorte^{99,102,103,117} y seis estudios de casos y controles^{107,108,111,112,114,115} no muestran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de aparición de fracturas de cadera entre las usuarias habituales de THS y las que no lo usan.

Un estudio realizado en una cohorte de 23.000 usuarias suecas (edad media=53,7 años), con un período de seguimiento de 5,7 años, puso de manifiesto un mayor efecto protector del THS para las fracturas de cadera de tipo trocantérico (RR=0,60; 95%IC:0,35-0,96) que para las fracturas de cadera de localización cervical (RR=0,73; 95%IC:0,55-0,95).¹⁰⁰

El estudio de cohorte que presenta un seguimiento a más largo plazo (cerca de 30 años) muestra una tendencia decreciente en el riesgo de sufrir fracturas periféricas (RR=0,23; 95%CI:0,06-0,97). Se observaron doce pacientes con fracturas periféricas por 1000 pacientes-año en el grupo de control (n=11), tres de ellas fracturas de cadera, y ninguna fractura entre las pacientes en el grupo del THS. Aunque se observe una disminución en el riesgo relativo, el límite superior del intervalo de confianza casi alcanza el 1, pudiéndose sospechar que se llegaría a un resultado estadísticamente no significativo.

Dos metaanálisis han analizado la relación entre el THS y la disminución en el riesgo de fractura.^{19,98} Grady y col., incluían en sus metaanálisis once estudios epidemiológicos⁸ realizados entre 1979 y 1991.⁹⁸ Todos estos estudios, salvo uno,¹⁰¹ indicaban una disminución en el riesgo de fractura de cadera. La estimación realizada al agregar los riesgos relativos asociados a la aparición de fracturas de cadera procedentes de la comparación de mujeres que habían tomado estrógenos en algún momento de su vida con las que nunca los habían tomado, indicaba una disminución del riesgo en torno al 25% (RR=0,75; 95%IC:0,68-0,84). Este resultado se tradujo en una disminución del 2% en la probabilidad que tiene a lo largo de su vida una mujer de raza blanca de 50 años de aparición de una fractura de cadera.

Un metaanálisis más reciente¹⁹ pone de manifiesto una reducción del riesgo de fractura de cadera en torno al 15% en mujeres que habían tomado en algún momento de su vida THS al compararlas con las que nunca lo habían hecho para los estudios de cohortes (estimación agregada de RR=0,85; 95% IC:0,68-1,07), y alrededor del 43% para los estudios de casos y controles (estimación agregada de OR=0,57; 95%IC:0,48-0,67). Sin embargo, al analizar los estudios de casos y controles según su calidad, los de calidad superior mostraban un riesgo relativo cercano a los presentados por los estudios de cohortes.¹⁹

⁸ Caso-control= 6 (106-110,118); cohortes= 5 (99-101,105,117)

a.2.3. Fracturas vertebrales

Se ha identificado un sólo ECA.⁸⁰ En este estudio se analizó el efecto de los estrógenos transdérmicos (0,1 mg de 17-b-estradiol más acetato de medroxiprogesterona) en 75 mujeres postmenopáusicas (edad: 45-75 años) con una o más fracturas vertebrales clasificadas como de origen osteoporótico. Tras el tratamiento se observó una disminución del 61% en la aparición de nuevas fracturas vertebrales (RR=0,39; 95%CI: 0,16-0,95). Se produjeron ocho fracturas nuevas en 7 mujeres en el grupo de estrógenos, mientras que aparecieron 20 en 12 mujeres en el grupo de control.

En dos estudios de cohorte prospectivos identificados, también se analizó la aparición de fracturas vertebrales con el tratamiento. Uno de ellos mostró una disminución en las deformaciones en cuña de las vértebras,(119) mientras que el otro estudio mostró una tasa de fracturas vertebrales menor en el grupo tratado frente a los controles (181/1.000 personas-año frente a 834/1.000 personas-año, respectivamente).¹²⁰

a.2.4. Fracturas del antebrazo y muñeca

Los estudios que analizan el efecto del tratamiento en el antebrazo, pusieron de manifiesto la presencia de una disminución en el riesgo de fractura, pero este efecto no siempre fue estadísticamente significativo [cohortes;^{99,103,104} casos y controles ^{106,115}].

Un metaanálisis de estudios observacionales ¹⁹ ha analizado el impacto del THS en el riesgo de aparición de fracturas de muñeca y antebrazo a partir de una serie de estudios de cohortes^{99,103,104}. Este metaanálisis pone de manifiesto una disminución en el riesgo de fracturas del 30% en las mujeres que habían tomado alguna vez el tratamiento (estimación agregada RR= 0,70; 95%IC:0,52-0,93). Al examinar los estudios de casos y controles^{106,109,115} también se observó una disminución significativa del 40% en el riesgo de aparición de fracturas para las mujeres que en algún momento de su vida habían tomado estrógenos (estimación agregada de OR=0,58; 95% IC:0,42-0,79).

a.2.5. Fracturas según la edad

Algunos de los estudios incluidos en el metaanálisis anteriormente mencionado^{19,98} muestran una disminución en el posible efecto protector del THS a medida que aumenta la edad y en edades avanzadas para la fractura de cadera. Cabe resaltar que en las edades avanzadas es cuando se producen más fracturas de cadera. En este momento de la vida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fracturas entre las mujeres que habían tomado THS en algún momento de su vida y las que nunca lo habían tomado (cohorte^{100,101,117}; casos y controles¹¹³).

Un estudio de cohortes prospectivo (N=9.704 mujeres de raza blanca en régimen ambulatorio) pone de manifiesto que las mujeres de edad superior a 75 años que tomaban estrógenos lograban un efecto protector en el riesgo de fracturas de cadera (RR=0,18; 95%IC:0,04-0,77). Sin embargo, las mujeres de 75 años de edad o más jóvenes, que se encontraban bajo tratamiento estrogénico, no presentaban el efecto protector frente al riesgo (RR=0,94; 95%IC:0,52-1,69), ambos resultados comparados con mujeres que nunca habían utilizado estrógenos.¹²¹ En la Tabla 8 se resume el riesgo relativo asociado a la fractura de cadera en distintas edades.

a.2.6. Según la duración y el uso pasado o reciente del tratamiento

En un estudio de cohortes prospectivo se muestra la ausencia de relación entre la duración del tratamiento con estrógenos y la disminución en el riesgo de fractura de cadera (historia de ingesta de estrógenos: RR=1,02; 95%IC:0,81-1,27).¹⁰¹

En cuanto al efecto en relación a la duración del tratamiento, los riesgos relativos estimados por este estudio fueron de 1,19 (95%IC:0,89-1,60) cuando existía historia de tratamiento durante 3 años o menos; de 0,89 (95%IC:0,63-1,23) cuando el período de tratamiento oscilaba entre 4-14 años y de 0,88 (95%IC:0,63-1,24) cuando era de 15 años o más, comparándolo con las que nunca habían estado bajo tratamiento estrogénico.¹⁰¹

Un estudio de cohortes prospectivo¹²¹ analiza la relación entre la duración del tratamiento a corto plazo (<10 años) y a largo plazo (>10 años) en mujeres de 65 años que habían tomaban THS en el momento del estudio o lo habían tomado en el pasado. En las mujeres usuarias del tratamiento en el momento del estudio, la duración del tratamiento a corto plazo se asoció a una disminución del riesgo de todo tipo de fracturas no vertebrales del 30% (RR=0,67; 95%IC:0,49-0,92), mientras que en aquéllas que lo tomaron a largo plazo esta disminución en el riesgo fue del 40% (RR=0,60; 95%IC:0,45-0,83). En cuanto a las fracturas de cadera, se observó una disminución en su riesgo de aparición del 19% entre las usuarias del tratamiento a corto plazo en el momento del estudio (RR=0,81; 95%CI:0,40-1,65) y del 73% para las usuarias a largo plazo (RR=0,27; 95%IC:0,08-0,85).

Sin embargo, cabe resaltar que la historia de ingesta a largo plazo en el pasado se asoció a una disminución en el riesgo de aparición de fracturas de cadera (RR=1,67; 95%IC:0,92-3,10), de muñeca (RR=0,90; 95%IC:0,50-1,64) o de otro tipo de fracturas no vertebrales (RR=1,00; 95%IC:0,75-1,35). Este resultado también se evidenció en mujeres con historia de tratamiento a corto plazo (<10 años) en el pasado. La Tabla 9 resume los datos de los estudios que analizan el efecto del uso pasado y reciente del tratamiento y sus años de duración en el riesgo de aparición de fracturas.

En el metaanálisis llevado a cabo por Henry y col., la agregación de los resultados de cuatro estudios de casos y controles^{107,113,115,116} que analizan la relación entre el uso prolongado de estrógenos (5 años) y el riesgo de fractura de cadera comparado con la ausencia total de ingesta de estrógenos, estima una tendencia a una disminución

del 66% en el riesgo de aparición de fractura de cadera (OR=0,34; 95%IC:0,20-0,55). Cuando se compara con un período de duración del tratamiento más corto (0-60 meses) la razón de odds estimada en la agregación es superior, es decir, la disminución en el riesgo de aparición de una fractura de cadera fue del 61%, inferior a la cifra anterior (OR=0,39; 95%IC:0,25-0,62).

Al agregar los resultados de los distintos estudios de cohortes^{99,103,104} en los que se incluyen grupos con una duración del tratamiento superior a 5 años, la disminución en el riesgo de aparición de fracturas de muñeca y antebrazo era cercana al 15% (RR=0,85; 95%IC:0,73-0,99). Esta cifra no difería significativamente de la obtenida en el grupo de mujeres que nunca estuvieron bajo tratamiento.¹⁹

a.2.7. Según el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento

Un estudio de cohortes prospectivo¹⁰¹ pone de manifiesto que no existe diferencia en el riesgo de fractura de cadera entre las mujeres que tomaron alguna vez THS y las que nunca lo tomaron, fuera cual fuese la duración del tratamiento (desde menos de 3 años a más de 15 años) y el tiempo desde la última ingesta de THS (desde menos de dos años a más de 15).

Al agregar los resultados de dos estudios de cohortes^{101,102} no se han observado diferencias estadísticamente significativas en el efecto protector del riesgo de aparición de la fractura de cadera, una vez transcurridos 2-14 años desde la última ingesta, entre las mujeres que tomaron en el pasado el tratamiento frente a las que no lo tomaron nunca (RR=0,88 (95%IC:0,67-1,15)). El riesgo relativo fue superior cuando habían transcurrido 15 años o más desde la última toma (RR=1,07 (95%IC:0,85-1,34)). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de aparición de fracturas de cadera entre aquellas mujeres con historia de THS y las que nunca lo tomaron (RR=0,73; 95%IC:0,5-1,07).¹⁹

B. CTS (N)

b.1. EFECTO DE LA SCT(N) EN LA MASA ÓSEA

Diferentes estudios han demostrado que la CTS(N) tiene un efecto positivo en la disminución de la pérdida de masa ósea y/o mantenimiento de la masa ósea tanto en la prevención primaria (ECA^{122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,187}) como en la secundaria (ECA^{26,133,134,135,136,137,138,188}; ECA+series de casos^{139,140}; observacionales+ECA¹⁴²) en mujeres postmenopáusicas, o ante una menopausia natural o quirúrgica (ECA^{143,144}). De todos ellos, sólo tres estudios en prevención primaria,^{128,129,187} cuatro en prevención secundaria^{133,134,136,137} y uno ante la menopausia quirúrgica¹⁴³ poseían una calidad buena.

b.1.1. Duración del tratamiento

La mayoría de los estudios identificados analizaron el efecto de la CTS (N) tras un período de seguimiento menor o igual a dos años, tanto en el caso de iniciarse el tratamiento en el momento de la menopausia como cuando se inició a edades más avanzadas. En el caso de la prevención primaria, se han identificado dos ECA que presentan un período de seguimiento de 36 meses.^{123,130} Los dos estudios aleatorizaron a un grupo de mujeres al inicio del período menopáusico (Tm=3-36 meses) a dos grupos de tratamiento (uno de ellos recibió una pauta de 50 mg de CTS(N) más 500 mg Ca y el otro 500 mg Ca). Los resultados de ambos estudios mostraron un aumento estadísticamente significativo de la masa ósea vertebral en el grupo tratado con CTS (N) en comparación con el grupo tratado únicamente con calcio ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Otro ECA realizado en la prevención primaria, de 5 años de duración,¹³¹ también muestra un incremento en la masa ósea vertebral a los 42 meses de duración del tratamiento. Sin embargo, este aumento no mostraba significación estadística al finalizar los 5 años de seguimiento.

b.1.2. Inicio temprano de la CTS (N) después de la menopausia

Se observa un incremento o mantenimiento de la masa ósea al iniciarse el tratamiento con CTS (N) en el período inicial de la menopausia. En el ECA de seguimiento más largo identificado (5 años), se asignó de forma aleatoria un grupo de pacientes un tratamiento de 50 UI CTS (N) de forma cíclica (5 días a la semana) más 500 mg de calcio ($n_{\text{final}}=42$) y 500 mg de calcio a otro grupo ($n_{\text{final}}=45$)¹³¹ Este estudio puso de manifiesto un efecto en la masa ósea de las vértebras lumbares del 7,8% en el grupo tratado con CTS(N) comparado con el de las mujeres que solamente recibieron calcio, concluyendo que la administración irregular de CTS (N) a bajas dosis previene la pérdida de masa ósea postmenopáusica en la columna cuando se utiliza durante los primeros cinco años posteriores al inicio de la menopausia. Sin embargo, los autores del estudio señalaron que, durante los últimos dos años de seguimiento, el grupo que recibió tratamiento sólo con calcio no experimentó

pérdidas de masa ósea, llegando a sugerir que el calcio podría tener un posible efecto protector ante la pérdida de masa ósea trabecular en los años inmediatamente posteriores al inicio de la menopausia.¹³¹

No existen datos sobre los efectos de la SCT (N) en la masa ósea de mujeres en períodos tardíos a la postmenopausia (cuando la remodelación ósea es más baja) en el caso de que la terapia se iniciara en una fase precoz de la postmenopausia.

b.1.3. Inicio tardío de la CTS (N) después de la menopausia

Diferentes estudios identificados que analizan el impacto de la CTS (N) en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas que iniciaron el tratamiento tiempo después de haberse iniciado el período menopáusico ponen de manifiesto un efecto positivo en la masa ósea estadísticamente significativo, principalmente en la columna (ECA^{134,136}; ECA+serie-caso^{140,139}). Todos estos estudios tuvieron un período de seguimiento igual o inferior a 2 años. No se ha identificado evidencia científica que muestre el efecto del tratamiento en la masa ósea de mujeres de edad igual o superior a los 75 años, considerada como la época de la vida en la cual el riesgo de fractura de cadera es superior.¹⁴⁵

b.1.4. Efecto de la CTS (N) en distintas localizaciones anatómicas

Diferentes estudios que analizan el efecto de la CTS (N) en la masa ósea vertebral y del antebrazo, tanto en la prevención primaria (ECA^{125,131}) como en la secundaria (ECA^{134,136,137}; ECA+series de casos¹⁴⁰), muestran un mayor incremento en la DMO a nivel vertebral. Sin embargo, otros estudios no mostraron diferencias en la masa ósea entre los grupos tratados y los controles, ni en la prevención primaria (ECA¹²⁹) como en la secundaria (ECA^{133,188}).

Tres estudios analizan el efecto de la CTS (N) en la masa ósea de la cadera en la prevención secundaria. Dos de ellos, ECA multicéntricos (n=9 centros), analizan el efecto de 100 UI SCT(N) (n=75) en el cuello del fémur y el trocánter comparando con 10 (n=68) o 20 mg (n=72) de alendronato o placebo (n=71) después de uno²⁶ y dos¹⁸⁸ años de seguimiento. En el primer estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de incremento de masa ósea en cadera (cuello femoral y trocánter) con respecto a los niveles basales y al placebo al utilizar la CTS(N) durante un año.²⁶ El segundo estudio mostró los mismos resultados.¹⁸⁸

Un ECA, llevado a cabo en mujeres con recambio de masa ósea normal y elevada (perdedoras rápidas),¹⁴² puso de manifiesto que, tras dos años del tratamiento [pauta previa de 200 UI de CTS(N)] las mujeres osteoporóticas perdedoras rápidas presentaban un incremento superior de masa ósea en la columna que el mismo tipo de mujeres tratadas con 100 UI de CTS(N) (p<0,005). La diferencia observada fue

menor a nivel de la diáfisis del fémur, aunque ésta seguía siendo estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

Otro estudio (ECA+series de casos)¹³⁹ que analiza el tratamiento discontinuo de CT en mujeres osteoporóticas, señala que las pacientes con una remodelación ósea inicialmente elevada (fosfatasa alcalina sérica y FuHpr/Cr) y una masa ósea baja a nivel del antebrazo presentaban una respuesta ósea superior que aquéllas que inicialmente presentaban un ritmo de remodelación ósea más baja y una masa ósea elevada ($p < 0,02$) (datos no indicados en el estudio).

b.1.5. Efecto de la CTS (N) a distintas dosis y pautas de administración

Los estudios sobre el efecto de distintas dosis de CTS(N) en la masa ósea vertebral, han mostrado un efecto positivo, estadísticamente significativo, tanto cuando se administra el tratamiento a dosis altas (200 UI) (ECA^{134,137}) como a dosis bajas (50 UI) (ECA^{123,130,131}), por un período de tiempo inferior a los 3,6 años. Las dosis de 200 UI se suministraron en la prevención secundaria mientras que para la prevención primaria se prescribió la dosis de 50 UI.

Varios ECA compararon distintas dosis de CTS (N) en mujeres osteoporóticas de edad avanzada (ECA^{134,136}; observacional+ECA¹⁴²) y en mujeres postmenopáusicas jóvenes sanas (y sin historia de fracturas) (ECA¹²⁵). En el primer grupo de estudios, y después de un año de tratamiento con 100 UI de CTS(N)¹³⁴ o a los dos años de tratamiento con 200 UI de CTS(N)^{136,142}; no se observó un aumento estadísticamente significativo en la masa ósea vertebral. En uno de estos estudios se observó que la respuesta a la CTS (N) se relacionaba con la dosis suministrada; por cada 100 UI de SCT (N) se observaba un incremento de masa ósea del 1% (0,2-1,7%; $p = 0,008$).¹³⁶ En otro de los estudios, también se observó un efecto positivo en la masa ósea de la diáfisis del fémur a los dos años del tratamiento dependiendo de la dosis suministrada ($p < 0,05$ 100 UI vs 200 UI).¹⁴² Sin embargo, uno de los ECA¹³⁴ muestra un descenso en la masa ósea vertebral durante los últimos 3 meses de tratamiento utilizando una dosis de 200 UI de CTS(N).

En el grupo de mujeres postmenopáusicas sanas también se observaron incrementos estadísticamente significativos en la masa ósea vertebral a dosis de 200 UI después de dos años de tratamiento (aumento del 3%, $p = 0,003$).¹²⁵ Un ECA que comparó la administración de CTS (N) a bajas dosis (50 UI/5d/s) más calcio con un la administración de calcio (500 mg) mostró un efecto positivo en la masa ósea vertebral después de 42 meses de tratamiento, sin observarse la aparición de resistencias al tratamiento (82,5%; $p < 0,01$ vs niveles basales); no obstante, no se observó ningún aumento en la masa ósea a los 5 años de tratamiento (81,1 % respecto a los valores basales, NS). Los dos grupos de pacientes mostraron diferencias estadísticamente significativas al compararse los niveles de masa ósea durante el período de seguimiento ($p < 0,001$)¹³¹

En cuanto a la pauta de administración de CTS (N) de forma intermitente, se han identificado dos estudios en prevención primaria (ECA^{131,124}) y cuatro en prevención secundaria (ECA^{143,138}; ECA+ series de casos¹³⁹). Sólo uno de los ECA incluido en este último grupo ha comparado la pauta de administración continua frente a la intermitente. Este estudio no observa diferencias estadísticamente significativas a los dos meses de tratamiento en relación a los niveles basales de masa ósea para los dos grupos.¹⁴³

En la prevención primaria, sólo un estudio ha mostrado un incremento estadísticamente significativo en la masa ósea vertebral después de 42 meses de tratamiento con 50 UI de CTS (N) ($p < 0,01$ vs niveles basales).¹³¹ En la prevención secundaria, dos estudios mostraron un efecto estadísticamente significativo en la masa ósea vertebral cuando se suministró 200 UI de CTS(N) de forma intermitente (ECA+serie-caso^{139,140}). Uno de ellos concluía que la respuesta óptima a nivel de la masa ósea del antebrazo se alcanzaba al administrar la pauta de tratamiento intermitente.

b.2 EFECTO DE LA CTS (N) EN RELACIÓN AL RIESGO DE APARICIÓN DE FRACTURAS

Se han identificado tres ECA en la prevención secundaria^{133,135,146} y dos estudios de casos y controles^{113,147} que analizan el efecto del tratamiento con CT en la aparición de fracturas. Dos de ellos se refieren a la CTS (N)^{133,135} mientras que el otro estudiaba la CTS (IM)¹⁴⁶. Todos ellos estudiaron el efecto del tratamiento en la aparición de fracturas vertebrales.

Uno de los ECA, que analiza el efecto de la CTS (N) en mujeres osteoporóticas en la fase tardía de la postmenopausia, mostró un descenso en el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en las pacientes que utilizaron salcatonina (RR=0,23 (95%IC:0,07-0,77) y en la proporción de nuevas fracturas (RR=0,37 (95%IC:0,14-0,95) comparando con las no tratadas.¹³⁶ Los resultados del otro ECA no muestran diferencias en la aparición de fracturas a los tres años de tratamiento.¹³³

Los resultados del estudio de Rico y col.,¹⁴⁶ muestran una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de aparición de nuevas fracturas vertebrales en el grupo tratado con CT (60%) al comparar con el grupo de pacientes tratado sólo con 500 mg de calcio (35%; $p < 0,025$ entre grupos), al finalizar dos años de tratamiento.

Dos estudios de casos y controles mostraron el riesgo de aparición de una fractura de cadera entre mujeres con antecedentes de tratamiento con CT de cualquier tipo y las que nunca se habían tratado con éste fármaco.^{113,147} Estos estudios indican que la historia de ingesta de CT disminuye el riesgo de aparición de una fractura de cadera. Los resultados del Estudio Mediterráneo sobre la Osteoporosis¹¹³ indican una reducción en el riesgo de fractura de cadera entre un 29% (RR=0,71; 95%CI:0,52-0,9), al ajustar por historia de ingesta de estrógenos) y un 31% (RR=0,69; 95%CI:0,51-0,92),

al ajustar por el centro sanitario, la edad, el índice de masa corporal y la presencia de historia de fractura no traumática). El otro estudio¹⁴⁷ observó un descenso del 53% en el riesgo de aparición de una fractura de cadera (RR=0,47; 95%CI:0,30-0,74) ante la historia de ingesta de CT más el calcio.

DISCUSIÓN

Los fármacos con función antiresortiva, como el THS y la CT, se indican para mantener o reducir la pérdida de masa ósea. El objetivo final de estos tratamientos es disminuir la incidencia de futuras fracturas, especialmente las de cadera, a la edad en la que la mayor parte de éstas tienden a producirse (>75 años).¹⁴⁵

La evidencia científica disponible indica que el THS mantiene o incrementa la masa ósea a corto plazo, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. En ambos casos, el efecto observado es superior en las vértebras lumbares que en el antebrazo y cadera. En esta última localización, el aumento de masa ósea observado es superior en el trocánter que en el cuello del fémur. Estos resultados corroboran el hecho de que tanto las vértebras como el área trocánterea del fémur son más sensibles al THS, posiblemente debido a que en esas localizaciones existe una mayor proporción de hueso trabecular que de hueso cortical.

Cuando se inicia el tratamiento al comenzar el período menopáusico, es decir, durante los tres años siguientes a la última menstruación, se observa un incremento en la masa ósea pequeño, pero estadísticamente significativo, tras 10 años de tratamiento ($p < 0,001$).⁹⁰ Sin embargo, los resultados de Felson y col.⁸³ sugieren que el uso habitual del THS iniciado al comienzo del período menopáusico y prolongado durante como mínimo 7 años, tiene un efecto protector moderado en el mantenimiento de la masa ósea en el grupo de mujeres de edad comprendida entre 75 y 80 años (11,2 % *vs* 3,2%).⁸³ Si estudios futuros corroborasen estos resultados, sería necesario cuestionarse la oportunidad de indicar un THS al iniciarse la menopausia, si su objetivo es mantener la masa ósea en edades avanzadas de la vida.

Varios estudios han puesto de manifiesto que el THS detiene, o incluso puede revertir, la pérdida de masa ósea cuando el tratamiento se inicia en una etapa tardía de la menopausia.^{19,91,92,96,74,80,77,148} Sin embargo, el metaanálisis llevado a cabo por Henry y col.¹⁹ mostraba una tendencia superior en la magnitud del efecto del THS cuando se añadía a los estrógenos orales (sin progesterona) el tratamiento con calcio. Estos resultados indican que el calcio podría tener un papel importante en el mantenimiento de la masa ósea cuando se trata de prevención secundaria.

Varios estudios han mostrado que el efecto del THS en la masa ósea desaparece progresivamente a los pocos años de haber cesado el tratamiento, alcanzándose un ritmo de pérdida de masa ósea igual al de las mujeres que nunca habían sido tratadas con este fármaco.^{54,92,97} Estos estudios indican que el efecto del THS en masa ósea sólo se mantiene mientras la paciente se encuentra bajo la pauta de tratamiento. Esto hecho es de especial interés si se tiene en cuenta que la mayoría de los THS se prescriben alrededor o en la fase inicial de la menopausia y, generalmente, se indican durante un período no superior a los 10 años. Por tanto, existe un período de 15-20 años entre que se deja de tomar el tratamiento hasta la etapa de vida en la que aparecen con más frecuencia las fracturas de cadera (>75a).¹⁴⁵

Considerando estos resultados, se podrían formular dos vías de acción con objeto de mantener la masa ósea a lo largo de la vida de las mujeres: la de ofrecer el THS al inicio de la menopausia o la de iniciar el tratamiento en épocas de la vida más tardías. Ambas actuaciones tienen sus limitaciones debido, por un lado, al aumento en el riesgo de aparición de efectos adversos después de algunos años de tratamiento (p. ej. cáncer de mama) y, por otro lado, a los efectos secundarios asociados al THS (p.ej. pequeñas pérdidas) que probablemente limita su utilización en mujeres de edades más avanzadas. Otra limitación posible es la controversia actual sobre el hecho de que el THS iniciado en fases tardías de la menopausia, a pesar de aumentar la masa ósea, no puede recuperar el deterioro potencial de la microarquitectura ósea.

La CT es otro de los agentes antiresortivos que en la última década se está indicando para el tratamiento de la pérdida de masa ósea. Este fármaco presenta un perfil de seguridad adecuado a corto plazo y, hasta el momento, no se han descrito efectos adversos graves.^{26,13,12,134,149} La facilidad y comodidad en la administración de la CT por vía inhalada, y el hecho de que presente menor número de efectos secundarios que la administración parenteral,¹⁴⁹ incluso en aquellas pacientes que no la toleran,¹⁵⁰ ha propiciado un incremento en su consumo durante los últimos cinco años, principalmente en los países de la cuenca mediterránea.^{12,13,14} Varios ECA han mostrado la eficacia de la CTS(N) en el mantenimiento de la masa ósea a corto plazo tanto en las diferentes edades de la postmenopausia, principalmente a nivel de la columna vertebral.^{125,129,133} El efecto en la masa ósea de la cadera al administrar 200 UI CTS(N) obtuvo una respuesta mejor entre las mujeres con un índice de remodelación ósea elevada al finalizar los dos años de tratamiento.¹⁴² Estos resultados corroboran los de otros estudios que muestran que las pacientes con un índice de remodelación ósea elevado parecen responder mejor al tratamiento.¹³¹ De hecho, todos los agentes reabsortivos comparten la superioridad de su efecto ante situaciones de remodelación ósea elevada, como es el caso en los primeros 6 años tras el inicio de la menopausia.

No se disponen de estudios sobre la eficacia a largo plazo de la CTS (N) en el mantenimiento de la masa ósea en una población amplia de pacientes. Debido al corto seguimiento de los estudios identificados, tanto en aquéllos relativos a personas que iniciaron el tratamiento tempranamente como en etapas más avanzadas de la menopausia, no se puede concluir sobre la eficacia de la CTS (N) a largo plazo sobre el mantenimiento de la masa ósea en mujeres de más de 75 años de edad. Este hecho es importante si se tiene en cuenta que el uso prolongado del tratamiento con CT se ha asociado a un descenso en la respuesta de la masa ósea a este tratamiento.^{28,34} Esta resistencia se ha atribuido a una posible inmunización pasiva, por ejemplo, la aparición de anticuerpos frente a la CT heteróloga sintética.^{28,34} Otros mecanismos descritos con el objeto de explicar la aparición de resistencias han sido la existencia de una regulación del receptor baja, un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (efecto de compensación) o la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol.^{139,151} Atendiendo a estos mecanismos, podrían sugerirse dos hipótesis para evitar la aparición de resistencias: 1) promover una pauta de tratamiento con CTS (N) discontinua y/o 2) disminuir las dosis. El ECA de período de seguimiento superior administrando CTS (N) a bajas dosis (50UI) mostró un

efecto positivo en el mantenimiento de la masa ósea durante 42 meses. Sin embargo, al final del período, los incrementos de masa ósea observados no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los observados en el grupo control (Calcio, 500 mg). Por ese motivo, se necesitan estudios de tamaños de muestra mayor para definir los efectos reales de la CTS (N) a largo plazo así como para discernir la pauta terapéutica que alcance un efecto mayor (p.ej. duración de los ciclos).

No se han identificado estudios prospectivos controlados que comparen el efecto del THS y la CTS (N) en la masa ósea.

La mayor parte de los estudios identificados se han llevado a cabo bajo condiciones ideales de uso y a corto plazo. No se dispone de datos de estudios sobre la eficacia del THS y la CTS (N) en el mantenimiento de la masa ósea a largo plazo y bajo condiciones reales de uso en una población amplia de pacientes, es decir, información sobre su efectividad.

Diferentes estudios indican una relación inversa entre el nivel de masa ósea y el riesgo de fractura, es decir, cuanto más baja sea la masa ósea mayor es el riesgo de aparición de una fracturas y viceversa.¹⁵²⁻¹⁵⁸ De esta forma, la presencia de una masa ósea baja se considera como un marcador del riesgo para la aparición de fracturas. De forma hipotética, si los agentes antiresortivos mantienen la masa ósea o descienden la tasa de pérdida de masa ósea, el riesgo de aparición de fracturas debería disminuir. Dos metaanálisis de estudios de casos y controles y de cohortes han mostrado una tendencia hacia la disminución en el riesgo de aparición de fracturas entre las mujeres que habían sido tratadas alguna vez con THS.^{19,98} Las cifras sobre disminución en el riesgo de aparición de fracturas en mujeres que habían sido tratadas alguna vez con THS respecto a las que nunca lo habían tomado, fueron del 15% para los estudios de cohortes y del 43% para los estudios de casos y controles en uno de los metaanálisis.¹⁹ El metaanálisis puso de manifiesto que al analizar la calidad de los estudios de caso-control, los que mostraron una calidad superior presentaban resultados más consistentes con los obtenidos en los estudios de cohorte, es decir, se observaba un decremento en el porcentaje de disminución de riesgo de fractura de cadera asociado al tratamiento.¹⁹ En lo referente a fracturas de antebrazo y vértebras, se observó una disminución del riesgo del 30% en el caso de mujeres que habían sido tratadas alguna vez con THS respecto a las que nunca lo habían sido. El otro metaanálisis mostró una reducción en el riesgo de fracturas de cadera del 25%.⁹⁸

Aunque ambos metaanálisis muestran una tendencia hacia la reducción en el riesgo de aparición de fracturas de cadera, el análisis de algunos de los estudios incluidos en ellos muestra un aumento en el riesgo de aparición de fracturas de cadera en edades avanzadas, así como la ausencia de significación estadística de los resultados obtenidos en mujeres de edad avanzada (>60 años).^{113,117} Pueden existir varias explicaciones para la falta de significación estadística. En primer lugar, el tamaño de la muestra estudiada para este grupo de edad es pequeño, lo que ocasiona un problema de poder estadístico. A la vez, la magnitud del efecto del tratamiento

depende del período de seguimiento y de la proporción de fracturas observadas en el grupo de control. Finalmente, ante la edad avanzada y la pérdida progresiva de masa ósea, puede aumentar el peso específico de otros factores de riesgo para la aparición de fracturas tanto de tipo esquelético (p. ej. discontinuidad de la arquitectura trabecular) como extraesqueléticos (p. ej. la propensión a las caídas). Cabe resaltar un estudio realizado en mujeres mayores de 65 años no observó un efecto sustancial en la disminución del riesgo de aparición de fracturas en el grupo de mujeres que manifestaban haber iniciado el THS al comienzo de la menopausia y haberlo prolongado durante más de 10 años (RR=1,00; 95%CI:0,75-1,35).¹²¹ Este estudio pone de manifiesto que tan sólo la ingesta de THS durante más de 10 años confiere una disminución en el riesgo de aparición de fracturas de cadera en el grupo de edad superior a los 65 años. De forma adicional, el *Leisure World Study*¹⁰¹ muestra la ausencia de relación entre el THS y la protección en el riesgo de aparición de fracturas en mujeres de más de 73 años que han interrumpido el tratamiento durante 2 años o más.

En cuanto a la CTS (N), tres ECA han analizado su efecto en la disminución de la aparición de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas. Aunque los resultados de todos estos estudios sugieren un efecto positivo en la disminución del riesgo de aparición de fracturas vertebrales, los datos disponibles no permiten concluir definitivamente que la CTS (N) tenga un efecto de disminución en la aparición de fracturas vertebrales en la prevención primaria ni cuantificar su efecto real. Existen varias explicaciones a esta afirmación. En primer lugar, todos los estudios han sido realizados en mujeres osteoporóticas con una o más fracturas de antebrazo,¹³³ o vertebrales^{135,146}. Ross y col.¹⁵⁹ han observado en un estudio de cohorte prospectivo (N=1.098), con un seguimiento de 4,7 años, que la presencia de una sola fractura vertebral es el examen clínico aumenta cinco veces el riesgo de aparición de fracturas futuras (RR=5,3; 95%IC:1,9-15,2). La existencia de dos o más fracturas vertebrales, en el momento de iniciarse el estudio, aumenta el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales alrededor de 12 veces (RR=11,8; 95%IC:5,1-26,8). Por ello, al analizar el efecto del tratamiento debería tenerse en cuenta la presencia y número de fracturas al inicio ya que podría existir una diferencia en la eficacia del tratamiento entre las pacientes con diferente número de fracturas vertebrales en el momento de iniciarse éste. Ninguno de los estudios identificados ha aleatorizado a sus pacientes según el número de fracturas vertebrales en el momento de iniciarse el estudio. Por este motivo, en los estudios considerados, podría existir una sobreestimación del efecto neto de la CT en la disminución de la proporción. De igual forma, otro factor que podría llegar a ejercer un efecto confusor en la eficacia del tratamiento es el hecho de que algunas mujeres estuviesen llevando a cabo fisioterapia y rehabilitación lo cual podría haber contribuido a la disminución de la proporción de fracturas observadas.¹⁶⁰

Dos estudios de casos y controles que analizan el efecto de la CT en la disminución de las fracturas de cadera, ponen de manifiesto un efecto positivo, estadísticamente significativo, en el grupo de pacientes que mencionaban un uso previo de la CT. No obstante, este tipo de estudios no permiten establecer una relación causal entre el

efecto de la CT y la disminución en la incidencia de fracturas debido a los sesgos asociados a la naturaleza de su diseño.

La presencia de una masa ósea baja puede considerarse como un marcador de riesgo de fracturas. Un marcador de riesgo de fracturas se ha definido como un atributo o exposición que lleva asociado una mayor probabilidad para producirse una fractura, pero su presencia no conlleva la existencia de una predicción absoluta para la aparición del acontecimiento desfavorable, en este caso para la aparición de una fractura.¹⁹ Llegados a este punto, surgen dos preguntas. La primera se refiere a la idoneidad de asumir la presencia de una masa ósea baja como un sustituto adecuado de la aparición de una fractura, y por tanto la adecuación de prescribir el THS y/o la predicción de CTS (N) con el objeto de prevenir las fracturas de cadera en épocas de la vida cuando aparecen con más frecuencia. La segunda pregunta se refiere a la importancia relativa o el peso específico que adquiere la presencia de una masa ósea baja como un factor de riesgo comparándolo con otros factores de riesgo conocidos asociados a la aparición de fracturas.

En relación a la primera pregunta los resultados de los cinco estudios de casos y controles muestran una disminución de la masa ósea del cuello del fémur de 0,5 DE, entre pacientes con fracturas de cadera y los no fracturados.³ Un estudio de revisión similar que incluye los estudios de casos y controles publicados desde 1990, muestra una diferencia media de 0,09 DE entre los casos y controles.¹⁶¹ Los resultados de estos dos estudios sugieren que las fracturas pueden aparecer o no en pacientes con el mismo nivel de masa ósea, lo cual cuestiona la asunción de utilizar la presencia de una masa ósea baja como un predictor para la aparición de fracturas.

Frente a la hipótesis de que la presencia de una masa ósea baja pueda ser considerada como un predictor apropiado para la aparición de fracturas, el tratamiento asociado debería mantener o aumentar el nivel de masa ósea desde el inicio de su administración y, por tanto, prevenir la aparición de fracturas. El ECA es el estudio cuyo diseño puede proporcionar resultados concluyentes sobre el efecto real del THS y la CTS (N) sobre la masa ósea, cuando estos tratamientos se prescriben al inicio de la menopausia o en estados avanzados, y sobre la consiguiente prevención en la aparición de fracturas a edades avanzadas (>75). En la actualidad, no se ha identificado ningún ECA publicado con este objetivo. Las principales limitaciones para llevar a cabo un ensayo de esas características son: la necesidad de un tamaño de muestra elevado con el objeto de disponer de suficientes casos de fracturas de cadera; el seguimiento a largo plazo requerido entre la menopausia y la edad en que se producen la mayor parte de las fracturas de cadera y, por último, la elevada cantidad tanto de pacientes como de recursos económicos necesarios para llevarlo a cabo.

Considerando que, por lo general, no se aconseja la administración del THS durante un período superior a los 10 años, debido principalmente a los efectos adversos asociados a éste, existe un período de tiempo de 15 años entre el momento en que se interrumpe la terapia y la etapa de la vida en que se producen la mayor parte de las fracturas de cadera (>75 a.)¹⁷ En cuanto a la CTS (N), al compararla con los riesgos

potenciales asociados a la ingesta de estrógenos, parece que es relativamente inocua. Ello podría sugerir la hipótesis de que las mujeres podrían estar dispuestas a seguir un tratamiento a largo plazo con este fármaco. Sin embargo, en varios estudios se ha observado un descenso en la respuesta de la masa ósea frente a la administración de la CT a largo plazo. Por ello, en la actualidad no se puede concluir sobre si la protección frente al riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas permanece a edades avanzadas cuando se utiliza la CTS (N), lo cual cuestiona la utilidad de este tratamiento en el mantenimiento de la masa ósea. Además, si se tiene en cuenta que la mayoría de los ECA disponibles sobre el efecto del THS y la CTS (N) tienen seguimientos inferiores o iguales a dos años, y que el efecto protector en el caso del THS desaparece de forma rápida al finalizar el tratamiento,^{54,92,97,101} las mujeres que alguna vez en su vida habrían tomado un THS cuando lleguen a edades avanzadas podrían tener el mismo riesgo de aparición de una fractura que las mujeres que nunca tomaron este tratamiento. La misma deducción podría aplicarse a la CTS(N).

Se ha analizado el impacto de la aplicación de una densitometría ósea más tratamiento con estrógenos sobre la aparición de fracturas de cadera a través de técnicas de modelización, en mujeres australianas. En éste cálculo se utilizó un número de 500 personas tratadas por año, considerano éste el máximo socialmente aceptable para prevenir 1 fractura de cadera.¹⁹ Los resultados del estudio muestran que el número de personas/año que deberían tratarse con el objeto de prevenir una fractura de cadera oscilaría entre más de 500, para el grupo con un riesgo de aparición de fractura más elevado ($DMO < 2DE$) y 6.850, para el grupo con el menor riesgo posible. Para la prevención de fracturas de cadera en mujeres mayores de 80 años, el número de pacientes bajo tratamiento necesario se encuentra por debajo del nivel del punto de corte aceptado socialmente. Los autores concluyen que la gran cantidad de mujeres que necesitan tratarse para prevenir una fractura de cadera no justifica la prescripción del THS en mujeres menores de 80 años, y que en mujeres de edad superior podría recomendarse éste tratamiento; sin embargo esta conclusión debería ser confirmada a través de un ECA.¹⁹

Cabe resaltar que la adherencia y cumplimiento con el tratamiento es un factor que influye en la efectividad potencial alcanzada de cualquier tratamiento. Diferentes estudios ponen de manifiesto que el grado de cumplimiento con el THS a largo plazo es bajo, aproximadamente del 30%.^{17,162,163} La adherencia a corto plazo (1 año después de llevarse a cabo el cribado poblacional) también es baja, en torno al 50% (48,9%) para los grupos de riesgo - definidos como el grupo incluido en el cuartil inferior de DMO en columna o cuello del fémur durante la premenopausia.¹⁸⁶ Sin embargo, otro estudio muestra un nivel más alto de adherencia a corto plazo, siendo del 66-93% en el primer año y pauta de THS secuencial y de 49-73% en el segundo año ante una pauta continua.²⁰⁰ El bajo cumplimiento con el THS se ha asociado a la aparición de efectos secundarios (p.ej. flacidez del pecho, pérdidas, depresión), el temor a la aparición de cáncer, la aversión al hecho de tomar pastillas, y al hecho de que las mujeres dejan el tratamiento de manera espontánea al desaparecer la sintomatología climatérica.^{164,165}

La segunda pregunta se refiere a la importancia relativa o el peso específico que adquiere la presencia de una masa ósea baja como un factor de riesgo comparándolo con otros factores de riesgo conocidos asociados a la aparición de fracturas. Diferentes estudios han puesto de manifiesto la existencia de otros factores de riesgo, tanto o más importantes que la presencia de una masa ósea baja, que contribuyen a la aparición de fracturas.⁶⁻¹¹ Un estudio de cohortes prospectivo, realizado en 9.516 mujeres de raza blanca de edad igual o superior a los 65 años, ha identificado 16 factores de riesgo independientes para la aparición de fracturas de cadera a parte de la presencia de una masa ósea baja.² El mayor riesgo observado fue ante la presencia de antecedentes maternos de una fractura de cadera (RR=1,8; 95%IC:1,2-2,7), seguido por la presencia de antecedentes de hipertiroidismo (RR=1,7; 95%IC:1,2-2,5), bipedestación por un período de menos de 4h/día (RR=1,7; 95%IC:1,2-2,4), incapacidad para levantarse de una silla (RR=1,7; 95%IC:1,1-2,7), entre otros. La edad se mostró a su vez como un factor de riesgo independiente, es decir, por cada 5 años transcurridos, el riesgo relativo se incrementa en un 40% (RR=1,4; 95%IC:1,2-1,6). El descenso de la masa ósea en una DE se asoció a un aumento en el riesgo similar al observado en otros factores de riesgo estudiados (RR=1,6; 95%IC:1,3-1,9).

Este estudio también mostró que el número de factores de riesgo presentes también influye en el consiguiente riesgo de aparición de una fractura de cadera. La incidencia de fracturas de cadera fue entre 10 veces (RR=1,1; 95%IC:0,5-1,6) por 1000 mujeres-año, entre las mujeres con un número inferior o igual a dos factores de riesgo y una DMO en el calcáneo normal para las mujeres de su mismo grupo de edad, y 27 veces superior (95%CI:20-34) por 1.000 mujeres-año entre las que presentaban cinco o más factores de riesgo y una DMO situada en el tercio inferior para las mujeres de su mismo grupo de edad. Cabe resaltar que los resultados derivados del estudio de modelización poblacional mencionado anteriormente¹⁹ indican que para evitar la aparición de una fractura de cadera sería razonable, desde un punto de vista social, tratar a las mujeres con cinco o más factores de riesgo (a una edad igual o superior a los 80 años).

Estos resultados corroboran la hipótesis de que tanto la edad avanzada como la pérdida progresiva de masa ósea contribuyen a aumentar la importancia relativa en la aparición de fracturas de cadera de otros factores de riesgo esqueléticos y extraesqueléticos. De esta forma, se podría postular que la actuación sobre los diversos factores de riesgo existentes para la aparición de una fractura de cadera (a parte de la presencia de una masa ósea baja), contribuiría a disminuir la incidencia de fracturas de cadera en las personas de edad avanzada. Cummings y col. señalan que entre las actuaciones que podrían contribuir a disminuir el riesgo de aparición de fracturas de cadera se incluyen: el mantenimiento del peso idóneo, caminatas como ejercicio físico, evitar las benzodiazepinas de acción prolongada, minimizar el consumo de cafeína, y corregir la agudeza visual.² Un estudio que analiza el impacto en la aparición de fracturas de una estrategia de intervención sobre múltiples factores de riesgo, puso de manifiesto una disminución significativa en el riesgo de caídas entre personas de edad avanzada.¹⁶⁶

Ante esta discusión se podría aseverar que los agentes farmacológicos antiresortivos influyen en uno solo de los distintos factores de riesgo que predisponen a la aparición de futuras fracturas. No obstante, al considerar el valor clínico de un tratamiento específico debe analizarse la relación entre sus riesgos y beneficios. El THS es efectivo en el tratamiento de la sintomatología climatérica y trastornos asociados a la atrofia urogénita que acontecen durante la menopausia.^{165,167} Los resultados de diferentes estudios de cohortes y de casos y controles sugieren que el tratamiento con estrógenos tiene cierto efecto cardioprotector.¹⁶⁵ Un análisis cuantitativo de la evidencia científica indicó que el tratamiento con estrógenos se asocia a una disminución del riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas del 40-50%.¹⁶⁸ Se ha señalado que las mujeres con un menor riesgo para la aparición de este tipo de patología tienden a utilizar suplementos de estrógenos, por lo que el efecto protector cardiovascular mostrado en estos estudios podría encontrarse sobreestimado.¹⁶⁹ Recientemente se ha rechazado la hipótesis de que la adición de progestágenos al tratamiento estrogénico podría afectar la acción protectora cardiovascular de éstos.¹⁷⁰ La administración de estrógenos sin progestágenos produce un aumento en el riesgo de aparición de cáncer de endometrio; sin embargo la adición de un tratamiento cíclico con progestágenos reduce este riesgo.¹⁶⁵ No obstante, se ha descrito que esta actuación conlleva la aparición de efectos secundarios, como por ejemplo un estado depresivo y la aparición de pequeñas pérdidas.¹⁶⁹

En la actualidad la relación entre la ingesta de estrógenos y la aparición de un cáncer de mama es objeto de controversia en la comunidad científica internacional. Un metaanálisis muestra la asociación entre el uso del THS y el aumento en el riesgo de aparición de un cáncer de mama.^{171,172} Se observa de forma repetida una tendencia hacia un aumento de riesgo a medida que aumenta el número de años de ingesta. Las proporciones observadas oscilan entre incrementos del 63% (RR=1,63; 95%IC:1,26-2,12) cuando se ingirieron durante más de 12 años¹⁷¹ y del 30% después de un período de 15 años de ingesta (RR=1,3; 95%IC:1,2-1,6).¹⁷² No obstante, otro metaanálisis concluye que el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con dosis estandarizadas de estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer de mama.¹⁷³ Un estudio de cohortes prospectivo publicado (725.550 personas-años de seguimiento) ha identificado un riesgo elevado de aparición de cáncer invasivo entre mujeres postmenopáusicas que normalmente tomaban el THS (RR=1,32; 95%IC:1,14-1,54 para los estrógenos; RR=1,41; 95%IC:1,15-1,74 estrógenos+progestágenos) al compararlo con el mismo grupo de mujeres que nunca utilizaron estos tratamientos. Este riesgo se incrementa por cada cinco o más años de tratamiento, principalmente en las mujeres de edad más avanzada (RR 60-64 años=1,71;95%IC:1,34-2,18). El riesgo relativo asociado a la mortalidad por cáncer de mama en esta cohorte fue de 1,45 (95%IC:1,01-2,09).¹⁷⁴ El paralelismo observado entre la cifra de riesgo de cáncer de mama y la de mortalidad sugiere que estos cánceres de mama fueron clínicamente relevantes.¹⁷⁵ Otros efectos secundarios asociados al THS descritos son la reactivación de la endometriosis ¹⁶⁵ y la enfermedad de la vesícula biliar.¹⁸

Aún no está demostrado científicamente que los beneficios derivados del THS en mujeres postmenopáusicas sobrepasen los riesgos asociados, especialmente en

mujeres con pocos factores de riesgo para desarrollar una patología cardiovascular. A su vez cabe resaltar, tal como se ha comentado anteriormente, que no se observa un efecto protector con el THS hasta pasados 7 años de su administración y que, a los dos años de cese de este tratamiento desaparece el efecto protector sobre fracturas en etapas de la vida avanzadas.^{83,101,174}

La CT tiene un buen perfil de seguridad a corto plazo.^{129,134,149} Este tratamiento ha mostrado su eficacia para disminuir las algias asociadas a los trastornos de la masa ósea.^{176,177} Se ha observado que este efecto es mayor cuando se administra la CT intranasal que con la administración vía parenteral.¹⁷⁷ Estos resultados podrían sugerir un efecto directo a nivel central al administrar la CT con inhalador nasal, ya que la mucosa nasal se halla próxima a la zona hipotalámica reguladora de las algias.²⁸ Aunque la evidencia disponible indica que la CT posee un efecto analgésico, no se han identificado estudios que apoyen su indicación en la osteoporosis como tratamiento únicamente antiálgico. Asimismo, cabe resaltar que no existe evidencia científica que compare la eficacia de la CT con otros analgésicos utilizados habitualmente.

Existen limitaciones asociadas tanto al análisis general realizado como al diseño de los estudios analizados. En primer lugar, este documento trata principalmente de la SCT (N) debido al creciente uso de este tipo de CT en los últimos años en los países de la cuenca mediterránea. Es necesario destacar que los estudios identificados en las bases de datos durante el período revisado presentaban principalmente estudios de este tipo de CT. Una posible explicación a este hecho podría ser la introducción reciente en el mercado de la presentación nasal debido, posiblemente, al hecho de que se han descrito efectos secundarios y la aparición de resistencias con la CTS vía intramuscular, lo cual ha estimulado el interés de la industria farmacéutica en la promoción de otras formas de administración para este tipo de fármaco.³¹ En el caso del THS, no se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de los efectos adversos que pueden asociarse a este ya que el objetivo del proyecto general de INAHTA ha sido analizar el efecto del THS y la CTS (N) en la densidad de la masa ósea y en la prevención de futuras fracturas.

Aunque existan ECAs que analicen la eficacia del THS y la CTS (N) en la masa ósea, la comparabilidad entre estos estudios se encuentra limitada. En lo referente a los estudios del THS, la mayoría de ellos muestran heterogeneidad para algunos factores como por ejemplo el tamaño de la muestra (la mayor parte de ellos incluían un número de participantes bajo); tipo de preparado, dosis, y vía de administración del tratamiento; período de seguimiento; tiempo transcurrido desde la menopausia y el inicio del tratamiento y en las condiciones basales de los grupos de estudio (mujeres osteoporóticas y las que no lo son). En cuanto a la CTS (N), los estudios presentan tamaños de muestra pequeños, hay una falta de explicitación de los factores pronóstico en situación basal de los sujetos de estudio en algunos ECAs, y existe heterogeneidad tanto en la dosis como en las pautas terapéuticas utilizadas (continuo, cíclico) en los distintos estudios analizados. Por último, para los dos tipos de fármacos, la mayoría de los estudios analizados tienen un período de seguimiento inferior a los 2 años. La *Food and Drug Administration* (EEUU)¹⁷⁸ y la Fundación Europea para la Osteoporosis y Enfermedades Oseas¹⁷⁹ recomiendan un mínimo de

2-3 años de seguimiento para poder medir el efecto real de cualquier terapia en la masa ósea. Este requisito se basa en el hecho de que el tratamiento produce cambios transitorios en la masa ósea hasta llegar a un nuevo nivel de masa ósea estable (tras 2-3 años de tratamiento). Por todos estos motivos, las conclusiones extraídas de los resultados de los estudios analizados deberían considerarse con cautela.

La relación entre el THS y la aparición de fracturas de cadera ha sido estudiada mediante estudios de cohortes y casos y controles. Es difícil distinguir entre la asociación y la causalidad con estos tipos de estudios debido, a los factores de confusión y a los sesgos asociados a este tipo de diseño. Cabe resaltar que, según Eisman y col.,¹⁸⁰ la mayor parte de los estudios llevados a cabo sobre la eficacia del tratamiento en la prevención de fracturas se han realizado en grupos de pacientes seleccionados dentro de la comunidad (p. ej., voluntarias que solicitaron el THS). Por ello, la extrapolación de sus resultados a grupos de población más amplios no es correcta. Asimismo, no está claro si los estudios realizados en mujeres sanas muy seleccionadas pueden extrapolarse directamente a grupos de mujeres menos sanas. Además, para las fracturas vertebrales, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en mujeres osteoporóticas (presencia de fracturas), por tanto, los resultados de estos estudios deberían ser extrapolados con precaución a los grupos de mujeres no osteoporóticas. Sin embargo, en la actualidad se están llevando a cabo estudios de elevada calidad que podrán aportar información sobre el valor real del THS sobre la masa ósea y la prevención de fracturas. Entre ellos se encuentra la *Women's Health Initiative* y los estudios de cribaje actualmente en curso en el Reino Unido y en Suecia.

Por último, es necesario tener en cuenta que la menopausia es un estado fisiológico asociado al proceso de envejecimiento que, en caso necesario, requiere un abordaje múltiple tanto sanitario como social. La pérdida de masa ósea es también una consecuencia fisiológica del proceso de envejecimiento. Podrían aparecer dilemas éticos si se medicalizase a todas las mujeres postmenopáusicas con tratamientos de efectividad no establecida con el objeto de prever la aparición de un efecto adverso en un órgano específico, por ejemplo la aparición de fracturas. Garantizar el uso apropiado del tratamiento podría contribuir a superar los posibles dilemas éticos que pudieran aparecer con su utilización. Por ello, la indicación de cualquier tratamiento farmacológico debería basarse en analizar el balance entre los beneficios y riesgos de su administración para cada paciente susceptible de tratamiento y compararlos con el riesgo-beneficio asociado a tratamientos alternativos disponibles con la misma finalidad terapéutica. Hay que destacar que algunas de las alternativas sanitarias dirigidas a prevenir las consecuencias en la masa ósea de la carencia de estrógenos (p.ej. la aparición de una fractura) han demostrado ser efectivas y no presentan potencialmente riesgos asociados, como por ejemplo el ejercicio físico.¹⁸¹ Una estrategia de intervención múltiple sobre riesgos asociados al resultado no deseado ofrecerá con elevada probabilidad la obtención de unos beneficios clínicos adecuados a un coste social y sanitario razonable.

CONCLUSIONES

Dada la evidencia científica disponible y considerando la escala de evaluación de la calidad de la evidencia científica elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica de Cataluña (Tabla 10 y Tabla 11) se concluye:

a) THS y mantenimiento de la masa ósea

Prevención primaria: existe una evidencia científica de calidad adecuada para recomendar el THS en el mantenimiento de la masa ósea (metaanálisis de RCT=1; RCT=25).^{19,38,41,42,44,46,48,49,50,51,52,53,55,87,58,82,41,67,68,70,69,184,196,197,198}

Prevención secundaria: Existe una evidencia científica de calidad adecuada para recomendar el THS en el mantenimiento de la masa ósea (Metaanálisis de RCT=1; RCT=5)^{19,72,73,148,74,191}

Inicio temprano del THS (período transcurrido desde el inicio de la menopausia < 10 años): existe una evidencia científica de calidad adecuada para recomendar el THS en el mantenimiento de la masa ósea en el período inmediato tras iniciarse la menopausia (RCT=29).^{38,41,42,44,46,48,49,50,53,55,52,58,82,41,67,68,85,51,52,67,69,106,73,78,196,197,198,184}

Inicio temprano del THS en los 3 años posteriores al inicio de la menopausia con una ingesta continuada a largo plazo (10 años): existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) en cuanto a un efecto positivo del THS en la masa ósea (RCT=1).⁹⁰

Inicio temprano del THS después de 3 años del inicio de la menopausia con una ingesta continuada a largo plazo (10 años): existe una evidencia científica de calidad adecuada sobre la ausencia de efecto del THS en la preservación de la masa ósea (RCT=1).⁹⁰

Inicio tardío del THS (período transcurrido desde el inicio de la menopausia > 10 años): existe una evidencia científica de calidad adecuada para sostener que el THS tiene un efecto moderado en el mantenimiento de la masa ósea, generalmente en la prevención secundaria. Al añadir calcio al THS, el efecto protector observado es más fuerte (metaanálisis de RCT=1, RCT=1, CT=3).^{19,192,193,195,199}

Antecedentes de utilización del THS en mujeres de edad inferior o igual a 75 años: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) sobre el efecto protector del THS en la pérdida de masa ósea (estudio de caso-control anidado en una cohorte=1).⁸³

Antecedentes de utilización del THS en mujeres de más de 75 años: existe cierta evidencia (calidad de la evidencia regular) que indica un efecto mínimo del THS en el mantenimiento de la masa ósea de la diáfisis del radio después de los 75 años (caso-control anidado en una cohorte=1).⁸³

Cese del tratamiento: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) que permite concluir que el cese del THS deriva en porcentajes de pérdida de masa ósea parecidos a los de las mujeres que nunca habían sido tratadas con el fármaco activo o lo han sido con placebo (RCT=1, series de casos =2, cohorte=1).^{54,96,97,192}

b) CTS (N) y mantenimiento de la masa ósea

Prevención primaria: existe evidencia científica de calidad adecuada para concluir que la CTS (N) mantiene la masa ósea (RCT=1).¹⁸⁷ Sin embargo, existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) que desaconseja la adopción de esta tecnología (RCT=8).^{122,123,124,125,126,127,131,188} Para dilucidar el efecto real debería llevarse a cabo un metaanálisis.

Prevención secundaria: existe evidencia científica de calidad adecuada para concluir que la CTS (N) mantiene la masa ósea, principalmente en la columna (RCT=8).^{133,134,136,137,143,128,26,188}

Inicio temprano del tratamiento (período transcurrido desde el inicio de la menopausia <10 años): existe evidencia científica de calidad adecuada para concluir que la CTS (N) mantiene la masa ósea cuando se inicia el tratamiento poco después de la aparición de la menopausia (RCT=4).^{128,137,129,187} Sin embargo, existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) que desaconseja la adopción de esta tecnología (RCT= 6).^{123,125,127,131,130,142} Para dilucidar el efecto real debería llevarse a cabo un metaanálisis.

Mantenimiento de la masa ósea a largo plazo ante un inicio temprano del tratamiento después de la aparición de la menopausia: no se dispone de evidencia científica sobre el efecto de la CTS (N) en edades avanzadas cuando se inicia el tratamiento inmediatamente después de la aparición de la menopausia.

Inicio tardío del THS (período transcurrido desde el inicio de la menopausia > 10 años): existe evidencia científica de adecuada calidad para concluir que la CTS(N) mantiene la masa ósea en mujeres definidas como osteoporóticas (RCT=1).¹³⁶

c) THS y riesgo de aparición de una fractura

Riesgo para todo tipo de fracturas: existe una cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) para concluir que existe una tendencia hacia la reducción del riesgo para todo tipo de fracturas ante la toma del THS (metaanálisis de estudios de cohorte y casos -control =1, casos-control=1).^{19,185}

Riesgo de fractura de cadera: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) para concluir que existe una tendencia hacia la disminución en el riesgo de aparición de fracturas de cadera en mujeres con historia de ingesta de THS (metaanálisis de estudios de cohortes y de caso-control=2).^{19,98}

Riesgo de fractura de muñeca y antebrazo: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) para concluir que existe una disminución en el riesgo de aparición de fracturas de muñeca y antebrazo (metaanálisis de estudios de cohortes y de caso-control=1).¹⁹

Riesgo de fracturas vertebrales: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) para concluir que existe una disminución en el riesgo de aparición de fracturas vertebrales tanto en la prevención primaria como en la secundaria (RCT=1, cohorte prospectivo=2).^{80,119,120}

Riesgo de fracturas de cadera en edades avanzadas ante la ingesta pasada del THS: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) para concluir la ausencia de disminución en el riesgo de fracturas de cadera a edades avanzadas (>60 años) ante la historia de ingesta pasada del THS (cohorte prospectivo=4; caso-control=1).^{101,121,100,117,113}

Riesgo de fracturas de cadera en edades avanzadas (>60) ante la ingesta actual de THS: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) para concluir que existe una disminución en el riesgo de fractura de cadera ante la ingesta actual durante un período de más de 10 años (cohorte prospectivo = 1).¹²¹

Riesgo de fractura ante la interrupción del tratamiento: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) que permite concluir que la disminución en el riesgo de aparición de una fractura de cadera desaparece después de la interrupción del tratamiento (cohorte prospectivo=2; caso-control=1).^{101,121,118}

d) SCT (N) y riesgo de aparición de una fractura

Riesgo de fractura vertebral: existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) que permite concluir que la CTS (N) disminuye el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales en la prevención secundaria (RCT=1).¹³⁶

Riesgo de fractura de cadera: no hay evidencia científica que permita concluir que la CTS (N) disminuye el riesgo de fractura de cadera. Existe cierta evidencia científica (calidad de la evidencia regular) que permite concluir que agrupando diferentes tipos de CT se observa una disminución en el riesgo de fractura de cadera (caso-control = 2).^{113,147}

Addendum

Durante la fase de revisión externa de este documento de base, se llevó a cabo un metaanálisis sobre el efecto de la CT en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.²⁴ Las intervenciones incluidas en el metaanálisis fueron tanto la CT de presentación inhalada como la intramuscular a dosis variables (50-400 UI) más calcio *versus* placebo. Las conclusiones de este estudio no difiere de las ya expresadas en el presente documento de base, es decir, que la CT es eficaz en el mantenimiento de la DMO, especialmente en las vértebras y en el cuello del fémur, y que todavía queda por establecer su efecto en la prevención de fracturas.

TABLAS

TABLA 1. Evidencia del efecto del THS/CT (N) en la masa ósea

Diseño	THS	CTS (N)
Metaanálisis	1	-
ECA	60	24*
	5	-
Observacional+ECA	-	1
ECA+serie de casos	1	3
Cohorte	8	
Caso-control	2	
Transversal	1	
Serie de casos	1	
TOTAL	79	28

* 2/24 de los estudios identificados no utilizan CTS (1 hCT (N)²¹ y 1 CTc (N)²²)

TABLA 2. Evidencia del efecto del THS/CT (N) en la aparición de fracturas

Diseño	THS	CTS (N)
ECA	1	2
ECA +serie de casos	-	1
Cohorte	12	
Caso-control	13	2*

* los estudios no especifican el tipo de calcitonina utilizada

TABLA 3. Magnitud del efecto en la prevención primaria de pérdida de masa ósea de diferentes regímenes de THS en varios lugares de medida

	Antebrazo	Columna
Oral sin progestágenos	1,43 SD (1,12-1,78)	
Oral sin progestágenos + Ca	0,92 SD (0,33-1,51)	0,77 SD (0,33-1,51)*
Oral con progestágenos	1,33 SD (0,74-1,92)**	1,23 SD (0,75-1,72)*** 1,18 SD (0,65-1,70)***+
Oral con progestágenos +Ca	1,52 SD (1,22-1,81) 1,46 SD (0,95-1,97)+	0,94 SD (0,18-1,69)++
Transdérmico con progestágenos	1,10 SD (-0,09 to 2,29)*	1,02 SD (0,67-1,36)
Transdérmico con progestágenos + Ca	1,70 SD (1,09-2,31)	1,37 SD (0,45-2,30)

Fuente: Henry D y col.¹⁹

- + Dosis estándar (estrógenos conjugados=0,6-0,625 mg; estriol=1,25 mg; estradiol=2 mg)
- ++ Baja dosis (estrógenos conjugados=0,30mg; estriol=0,625mg;estradiol=1)
- * Heterogeneidad: p= 0,05
- ** Heterogeneidad: p= 0,00003
- *** Heterogeneidad: p= 0,0000005

TABLA 4. Efecto de la edad y del THS en la respuesta de la masa ósea

	Columna (tasa, DE)	Antebrazo (tasa, DE)	Cadera (tasa, DE)
Prevención primaria <60 años	0,48-2,51	0,50-2,38	
=70 años (1 estudio)		1,18	
Prevención secundaria <60 años	0,73-3,84	0,97	0,32-1,68
>60 años (4 estudios)	0,095-3,84	1,00-4,94	0,88

Fuente: Henry D y col. ⁹⁴

TABLA 5. Magnitud del efecto del tratamiento en la prevención secundaria.

	Antebrazo	Columna
Oral sin progestágenos		0,95 (0,21-1,70)
Oral sin progestágenos + Ca		2,27 (1,17-3,37)
Oral con progestágenos +Ca	2,94 (-0,92-6,80)	3,16 (1,83-4,49)
Transdermal con progestágenos +Ca	0,97 (0,46-1,48)	0,73 (0,24-1,21)

Fuente: Henry y col.¹⁹

TABLA 6. Efecto del THS en diferentes lugares de medidas

	No. Estudios	Magnitud del efecto (95%CI)	Heterogeneidad
Prevencción primaria			
Columna	8	1,17 (0,63-1,70)	0,000005
Antebrazo		1,38 (0,93-1,84)	0,0008
Prevencción secundaria			
Columna	2	2,23(-0,81-5,28)	0,000002
Antebrazo		2,90 (-0,99-6,79)	0,0000002
Columna	4	2,12 (0,89-3,34)	0,00002
Cadera		0,92 (0,34-1,50)	0,05

Fuente: Henry y col. ¹⁹

TABLA 7. Efecto del THS en la masa ósea después del cese del tratamiento

	Diseño	Durante el tratamiento	Tras el tratamiento
Lindsay y col. ⁹⁷	<p>Serie de casos N=43 MPM ooforectomizadas (<47 años) PL_{4 años} = 14 TES_{4 años} = 14 TES_{8 años} = 15</p> <p>Inicio del TES en los 3 primeros años de la menopausia</p> <p>DMO metacarpal</p>	<p>PL_{4 años} = 9 2,6%</p> <p>TES_{4 y 8 años} = sin cambios (p<0,001 vs placebo)</p> <p>PL segundo periodo de 4 años = 9 0,75% (p<0,025 vs TES_{4 años})</p>	<p>TES_{4 años} = 9 2,5% (p<0,01)</p> <p>TES_{8 años} = no se observa pérdida de masa ósea (ante tratamiento)</p>
Christiansen C y col. ⁵⁴	<p>ECA N=94 THS=43 Placebo=51 PMP sanas Edad:44-54 Tm=6m-3y</p> <p>Antebrazo DMO</p>	<p>THS = 83,7% después de tres años de tratamiento (p<0,001)</p> <p>PL = 91,9% por año (p<0,001)</p>	<p>THS = 9 2,3% anual (p<0,01)</p>
Quigley ME y col. ⁹⁶	<p>serie de caso N=397</p> <p>Edad:51-80</p> <p>Usuaris en el pasado o no usuarias de estrógenos que continuaron o no el TES después de los 65 años</p>	<p>Porcentaje de descenso pérdida ósea/año por grupo de edad</p> <p><u>Usuaris en el pasado:</u> 51-60a=90,5% (p<0,001) 61-70a=90,7% (p<0,001) 71-80=90,9%</p> <p><u>Nunca han sido usuarias:</u> 51-60y=92% 61-70=92,6% 71-80y=91%</p> <p><u>Más de 65 años:</u> - iniciado el tratamiento a los 65 años = 90,4% (p<0,01 vs mujeres sin antecedentes de ingesta - Nunca han sido usuarias: 91,4% (p<0,05) - Siempre han sido usuarias: 90,6% (p<0,05)</p>	<p>Usuaris en el pasado que no continuaron el tratamiento después de 65a = 9 2,6% / años (p<0,05)</p>

TABLA 7. Efecto del THS en la masa ósea después del cese del tratamiento

	Diseño	Tratamiento	Finalización de la terapia
Davis JW y col. (Bone) (1995) ¹⁹²	Cohorte retrospectivo N=1027 PMP Edad: 63,3 Tm: 13,8 años	Estrógenos + calcio (75% de las mujeres tomaron 0,65 mg estrógenos conjugados) Mediauso/paciente/año Uso estrógenos: 2,7 años Estrógenos+Ca:3,3	Sin tratamiento = descenso 1% Estrógenos = 0,75-0,85% descenso anual en la pérdida de masa ósea Fin uso estrógenos = 0,35-0,60 aumento de pérdida de masa ósea (mayor que el promedio de pérdida de masa)

TABLA 8: Riesgo relativo en la aparición de fracturas de acuerdo con la edad

Estudio	Riesgo relativo (95%CI)	
Paganini-Hill (1991) ¹⁰¹		Edad media 73 a: RR= 1,02 (0,81-1,27)
Kiel y col. (1987) ¹¹⁷	Edad < 75a (65-74): RR= 0,37 (0,05-2,46)*	Edad > 75 a: RR= 0,82 (0,21-3,24)*
Kanis y col. (1992) ¹¹³	Edad < 80a: RR= 0,51 (0,31-0,84)**	Edad > 80 a: RR= 0,70 (0,29-1,66)**
Cauley JA y col. (1995) ¹²¹	Edad < 75 a (ingesta actual): RR= 0,94 (0,52-1,69)***	Edad > 75 a (ingesta actual): RR= 0,18 (0,04-0,77)***
NaessJn (1990) ¹⁰⁰	Edad <60 a: RR _{trocánter} =0,37 (0,13-0,79) RR _{cadera cervical} =0,58 (0,41-0,80)	Edad > 60 a: RR _{trocánter} =1,03 (0,74-1,40) RR _{cadera cervical} =0,95 (0,75-1,18)

Observación: los resultados estadísticamente no significativos podrían ser debidos al pequeño tamaño de la muestra o al efecto-cohorte.

* uso reciente de estrógenos (# 2 años)

** ajustado por edad, fracturas previas, Índice de masa ósea

*** riesgo relativo ajustado por un modelo-multivariable

TABLA 9. Riesgo de fractura de cadera de acuerdo con la ingesta pasada o presente

	uso pasado	uso reciente/actual
Kiel y col. (1987) ¹¹⁷ (Edad:75+/-9)	RR(> 2 a)= 0,74 (0,49-1,14)	RR(< 2 a)= 0,34 (0,12-0,98)
Paganini-Hill (1991) ¹⁰¹ (Edad media:73 a)	RR(2-14a)= 0,88 (0,63-1,23) RR(>15 a)= 1,15 (0,88-1,50)	RR(< 2a)= 0,80 (0,53-1,21)
Kiel y col. (1992) ¹⁰² (Edad:55-76)	RR(< igual 2 a)= 0,87 (0,56-1,34)	RR(< 2 a)= 0,39 (0,13-1,13)
Cauley y col. (1995) ¹²¹ (Edad > 65 a)	RR(>10 a)= 1,67 (0,92-3,01) RR(<10a)= 0,97 (0,65-1,46)	RR(> 10 a)= 0,27 (0,08-0,85) RR(<10a)= 0,81 (0,40-1,65)

TABLA 10- Escala de evaluación de la evidencia científica de la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya

Niveles (del mayor - I- al menor - IX)	Calidad de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigor científico*
I*	Buena	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	Análisis de datos de pacientes individuales Metaregresión Diferentes técnicas de análisis Ausencia de heterogeneidad Calidad de los estudios
II*		Ensayos controlados y aleatorizados de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III*	Buena a	Ensayos controlados y aleatorizados de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio Multicéntrico
IV*	Regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
V*	Regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Controles históricos
VI*	Regular	Estudios de cohorte	Calidad del estudio Multicéntrico
VII*		Estudios caso-control	Apareamiento
VIII IX	Baja	Series clínicas no controladas: Estudios descriptivos: seguimiento de la enfermedad, vigilancia epidemiológica, registros, bases de datos. Comités de expertos, conferencias de consenso Anécdotas o casos	

* Calidad del estudio evaluado mediante protocolos específicos y condiciones de rigor científico.

Adaptado de Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Bar) 1995;105:740-3.

TABLA 11.-Recomendaciones basadas en la escala de evaluación de la evidencia científica de la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya

Recomendaciones	Niveles de calidad		
Existe una evidencia científica de calidad adecuada (calidad buena) para recomendar la adopción de la tecnología	I II	III ^a IV ^a	
Existe una cierta evidencia científica (calidad regular) para recomendar la adopción de la tecnología	III ^b IV ^b	V VI	VII
Existe insuficiente evidencia científica (calidad baja) para recomendar la adopción de la tecnología	VIII	IX	
Existe una cierta evidencia científica (calidad regular) para desaconsejar la adopción de la tecnología	III ^c IV ^c	V VI	VII
Existe una evidencia científica de calidad adecuada (calidad buena) para desaconsejar la adopción de la tecnología	II Y	IV ^d III ^d	

* Según las condiciones de rigor científico

a Buena calidad + significación estadística

b Buena calidad + ausencia de significación estadística

c Baja calidad + significación estadística

d Baja calidad + ausencia de significación estadística

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conference Report. Consensus development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.
2. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
3. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991; 303:453-9.
4. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1676-86.
5. Riggs BL, Melton LJ III. The prevention and treatment of osteoporosis. *New Engl J Med* 1992; 327(9):620-7.
6. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:387-92.
7. Meyer HE, Tverdal A, Falch Ja. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *AJE* 1993;137(11):1203-11.
8. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *BMJ* 1989;298:924-8.
9. Kiel DP, Felson DP, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PWF. Caffeine and the risk of hip fracture: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1990;132(4):675-84.
10. Grenspan SL, Myers ER, Maitland MA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;271:128-33.
11. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, ChUI GY, Maislin G, O'Brien LA et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. *N Engl J Med* 1991;324:1326-31.
12. Divisiò d'Atencio Farmacèutica i Prestacions Complementaries. Catalan Health Service (personal communication)
13. La calcitonina, un producte de dudosa efectivitat. *Osteba Bulletin* 1994; n0 1
14. Nokes C. Bundy DAP. The Italian way of osteoporosis (letter). *Lancet* 1992; 339:499-500
15. U.S. Congress. Office of Technology Assesment. Identifying health technologies that work. Searching for evidence: OTA-H-608 (Washington DC): US Government Printing Office, September 1994.
16. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Evaluation de l'osteodensitometrie. Paris: ANDEM, 1991.
17. Freementale N. Screening for osteoporosis to prevent fractures. *Effective Health Care Bull* 1992; number 1.

18. Office of Technology Assessment. Effectiveness and costs of osteoporosis screening and hormone replacement therapy. Background paper. Vol 2: Appendices. Washington: OTA, 1994 (material not published).
19. Henry D, Robertson J, Gillespie W, O'Connell D, Cumming R. Estrogen treatment-results of published trials and epidemiological studies, assessment of study quality and public health implications. University of Newcastle 1995, (report to the Australian Institute of Health and Welfare).
20. Catalan Agency for Health Technology Assessment. La calcitonina en el tractament de l'osteoporosis idiopática. Barcelona: CAHTA (in press)
21. Pontiroli AE, Pajetta E, Calderara A, Alberetto M, Pozza G, Manganeli V et al. Intranasal and intramuscular human calcitonin in female osteoporosis and in Paget's disease of bones: a pilot study. *J Endocrin Inv* 1991;14:47-51.
22. Lobianco R, Merola B, Lupoli G, Cocca A, Guarino M, Pia M et al. Studio comparativo randomizzato con carbocalcitonina i.m. vs carbocalcitonina spray nasale vs ipriflavonexos nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausal. *Minerv Endocr* 1992;17:79-84.
23. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin* (in press).
24. Cranney A, Moher D, Wells G, Shea B, Reginster J, Adachi R, Tugwell P. Meta-analysis of calcitonin in the treatment of postmenopausal osteoporosis. (presented at the Oslo Cochrane meeting, 1995).
25. Lindsay R. Criteria per successful estrogen therapy in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993;(Suppl 2):S9-S13.
26. Adami S, Baroni MC, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteop Int* 1993;(Suppl 3):S21-27.
27. Kanis JA, Geusens P, Christiansen C. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:182-8.
28. Prelevic GM, Adashi EY. Postmenopausal osteoporosis: prevention and treatment with calcitonin. *Gynecol Endocrin* 1992;6:141-7.
29. Avioli LV. Rationale for the use of calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *Ann Chirurgiae and Gynaecologiae* 1988;77:224-8.
30. Overgaard K, Hansen MA, Dirksen K-L, Christiansen C. Rectal salmon calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:184-8.
31. Reginster JYL. Calcitonins: newer routes of delivery. *Osteoporosis Int* 1993; Suppl 2:S3-S7.
32. Gennari C, Agnusdei A, Camporeale A. Long term treatment with calcitonin in osteoporosis. *Horm Metab Res* 1993; 25:484-5.

33. Wallach S. Early clinical trials of calcitonin in North America. *Bone and Mineral* 1992;16:198-200.
34. Muff R, Dambacher MA, Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteop Int* 1991;1:72-5.
35. Lindsay R, Hart DM, Purdie D, Ferguson MM, Clark AS, Kraszewski A. Comparative effects of oestrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci Mol Med* 1978;54:193-5.
36. Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BE. Prospective trial of oestrogen and calcUIm in postmenopausal women. *BMJ* 1977; 2:789-92.
37. Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980;280:1207-9.
38. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982;97:699-705.
39. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984;63:759-63.
40. Melis GB, Paoletti AM, Bartolini R, Tosti Balducci M, Massi GB, Bruni V, Becorpi A, Otanelli S et al. Ipriviflavone and low doses of estrogens in the prevention of bone mineral loss in climacterUIm. *Bone and Mineral* 1992; 19 Suppl:S49-S56
41. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med* 1991;90:171-8.
42. Harris ST, Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC, Karp SK, McConnell MA, Green EM, Stoll RW. The effects of estrone (Ogen) on spinal bone density of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151:1980-4.
43. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:479-88.
44. Recker RR, Saville PD, Heaney RP. Effect of estrogens and calcUIm carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1977;87:649-55.
45. Munk Jensen N, Pors Nielsen S, Obel ED, Bonne Eriksen P. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study. *Br Med J Clin Res* 1988;296:1150-2.
46. Isaia G, Campagnoli C, Mussetta M, Massobrio M, Salamano G, Gallo M, et al. Calcitonin and lumbar bone mineral content during oestrogen-progestogen administration in post-menopausal women. *Maturitas* 1989;11:287-94.
47. Riis BJ, Nilas L, Christiansen C. Does calcUIm potentiate the effect of estrogen therapy on postmenopausal bone loss? *Bone Miner* 1987;2:1-9.

48. Riis BJ, Johansen J, Christiansen C. Continuous oestrogen-progestogen treatment and bone metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1988;10:51-8.
49. Marslew U, Riis BJ, Christiansen C. Desogestrel in hormone replacement therapy: long-term effects on bone, calcUIm and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. *Eur J Clin Invest* 1991;21:601-7.
50. Marslew U, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of postmenopausal bone loss: long-term effects on bone, calcUIm and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. *Obstet Gynecol* 1992;79:202-10.
51. Castelo-Branco C, MartRnez de Osaba MJ, Pons F, Gonzalez-Merlo J. The effect of hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:131-6.
52. Castelo-Branco C, Pons F, Gonzalez-Merlo J. Bone mineral density in surgically postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy as assessed by dual photon absorptiometry. *Maturitas* 1993;16:133-7.
53. Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Crossignani PG, Albisetti W. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993;53:17-20.
54. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 459-61.
55. Luciano AA, De Souza MJ, Roy MP, Schoenfel MJ, Nulsen JC, Halvorson CV. Evaluation of low-dose estrogen and progestin therapy in postmenopausal women. A double-blind, prospective study of sequential versus continuous therapy. *J Reprod Med* 1993;38(3):207-14.
56. Stevenson JC, Crook D, Godsland IA, Lees B, Whitehead MI. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. *Int J Fertil* 1993; 38 Suppl 1:S30-S35.
57. Jensen GF, Christiansen C, Transbol I. Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogen/gestagen, 1,25-dihydroxi-vitamin D₃ and calcUIm. *Clin Endocrinol Oxf* 1982;16:515-524
58. Svendsen OL, Hassager C, Marslew U, Christiansen C. Changes in calcaneal bone mineral occurring spontaneously and during hormone replacement therapy in early post-menopausal women. *Scand J Clin Invest* 1992; 52:831-6.
59. Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Maini MC, Marri R, Crosignani PG. Effect of hormone replacement therapy and calcitonin on bone mass in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47:53-7.
60. Christiansen C, Mazess RB, Transbol I, Jensen GF. Factors in response to treatment of early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1981;33:575-81.

61. Christiansen C, Christensen MS, Rodbro P, Hagen C, Transbol I. Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 1981;11:305-9.
62. Christensen MS, Hagen C, Christiansen C, Transbol I. Dose-response evaluation of cyclic estrogen/gestragen in postmenopausal women: placebo-controlled trial of its gynecologic and metabolic actions. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:873-9.
63. MacLennan AH, Mac Lennan A, Wenzel S, Chambers H, Eckert K. Continuous low-dose oestrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial. *Med J Austral* 1993; 159:102-6.
64. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbol I. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 1980;10:273-279
65. Gotfredsen A, Nilas L, Riis BJ, Thomsen K, Christiansen C. Bone changes occurring spontaneously and causes by estrogen in early postmenopausal women: a local or generalised phenomenon? *Br Med J Clin Res* 1986; 292:1098-1100
66. Riis BJ, Thomsen K, Strom V, Christiansen C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on menopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:61-65
67. Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcUIm supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987;316:173-7.
68. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJ. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988;1:900-2.
69. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, et al. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Mineral* 1989; 7: 79-86.
70. Field ChS, Ory SJ, Wahner H W, Herrman RR, Judd HJ, Riggs BL. Preventive effects of transdermal 17-b-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1):114-21.
71. Ng HT, Chang SP, Yang TS, Cho MP, Wei TCh. Estradiol administered in a percutaneous gel for the prevention of postmenopausal bone loss. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1993; 19(2):115-9.
72. Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LPC. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991;13:155-62.
73. Civitelli R, Agnusdei D, Nardi P, Zackei F, Aviolo LV, Gennari C. Effects of one year treatment with estrogens on bone mass, intestinal calcUIm absorption, and 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1988; 42:77-86.

74. Lindsay R, Tohme J. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstetrics & Gynecol* 1990; 76(2):290-5.
75. Prince RL, Smith M, Dick MI, Price IR, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcUIm supplementation, hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;325:1189-1195
76. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R. Effects of one-year hormone replacement therapy on peripheral bone mineral content in patients with osteoporotic spine fractures. *Acta Endocrinol* 1990; 2:789-92.
77. Christiansen C, Riis BJ. 17-B estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 71(4):836-41.
78. Agnusdei D, Civitelli R, Camporeale A, Gennari C. Calcitonin and estrogens,. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:625-630
79. Erdtsiek RJ, Pols HAP, Kuijk C van, Birkenh@ger-Frenkel, Zeelenberg J, Kooy PPM, Mulder P, Birkenh@ger JC. Course os Bone Mass During and After Hormonal Replacement Therapy Wiyh and Without Addition of Nandrolone Decanoate. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994; 9(2): 277-283
80. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane WA, Judd HL et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Int Med* 1992; 117:1-9.
81. Ryde SJS, Bowen-Simpkins K, Bowen-Simpkins P, Evans WD, Morgan WD, Compston JE. The effect of oestradiol implants on regional and total bone mass: a three-year longitudinal study. *Clinical Endocrinol* 1994; 40:33-8.
82. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am J Med* 1994; 97:66-77.
83. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Anderson JJ. The effects of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329(16):1141-1146.
84. Riis BJ, Jensen J, Christiansen C. Ciproterone acetate, an alternative gestagen in postmenopausal oestrogen/ gestagen therapy. *Clin Endocrinol Oxf* 1987;316:327-334
85. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Gambacciani M, Spinetti A, Fioretti P. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17 beta-estradiol in postmenopausal women. *Maturitas* 1991;13:283-96.
86. Holland EFW, Leather AT, Studd JWW. The effect of 25-mg percutaneous estradiol implants on the bone mass of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (1):436.
87. Holland EFW, Leather AT, Studd JWW, Garnett TJ. The effect of a new sequential oestradiol valerate and levonorgestrel preparation on the bone mineral density of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100:966-7.

88. Meena S, Bunker ML, Meema HE. Preventive effect of estrogen on postmenopausal bone loss. *Arch Int Med* 1975; 135(11):1436-40.
89. Moore M, Bracker M, Sartoris D et al. Long term estrogen replacement therapy in postmenopausal women sustains vertebral bone mineral density. *J Bone Miner Research* 1990; 5:659-64.
90. Nachtigall LE, Natchigall RH, Natchigall RD et al. Estrogen replacement therapy I: a 10 year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstetrics & Gynecol* 1979; 53(3):277-81.
91. Marx ChW Dailey GE III, Cheney C, Vint VC, Muchmore DB. Do estrogens improve bone mineral density in osteoporotic women over age 65?. *J Bone Miner Research* 1992; 7(11):12759.
92. NaessJn T, Persson I, Thor L, Mallmin H, Ljunghall S, Bergstr`m R. maintained bone density at advanced ages after long term treatment with low dose oestradiol implants. *Br J Obstetrics Gynaecol* 1993; 100:454-9.
93. Grey AB, Cundy TF, Reid IR. Continuous combined oestrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1994;40:671-7.
94. Henry D, Robertson J, O'Connell D, Gillespie W. The skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal women. I An assessment of the quality of randomised trials published between 1977 & 1993. (paper not yet published, submitted to *Annals Int Med*).
95. O'Connell, Robertson J, Henry D, Gillespie W. The skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal women. II Meta-analysis of treatment effects. (paper not yet published, submitted to *Annals Int Med*)
96. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 151:6-23.
97. Lindsay R, MacLean A, Kraszewski A, Hart DM, Clark AC, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978; 1325-7.
98. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings ST. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-1037.
99. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Int Med* 1985; 102:319-24.
100. NaessJn T, Persson I, Adami HO, Bergstr`m R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for firts hip fracture. *Ann Intern Med* 1990; 113:95-103.
101. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World Study. *Epidemiology* 1991; 2:16-25.

102. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, Hannan MT, Felson DT. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med* 1992; 116:716-21.
103. Spector TD, Brennan P, Harris PA, Studd JW, Silman AJ. Do current regimes of hormone replacement therapy protect against subsequent fractures? *Osteoporosis Int* 1992; 2:219-24.
104. Kelsey et al. 1992.
105. Hammond C et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1979; 133:5537-47.
106. Hutchinson T, Polansky SM, Feinstein AR. Postmenopausal oestrogen protect against fractures of hip and distal radii. *Lancet* 1979; 705-9.
107. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack MT. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; 95:28-31.
108. Johnson RE, Specht E. The risk of hip fracture in postmenopausal females with and without estrogen exposure. *Am J Public Health* 1981; 71:138-44.
109. Williams AR, Weiss NS, Ure CL, Ballard J, Daling JR. Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip forearm fractures in postmenopausal women. *Obstet & Gynecol* 1982; 60:6959.
110. Kreiger N, Kelsey JL, Holford TR, O'Connor T. An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982; 116(1):141-8.
111. La Vecchia C, Negri E, Baron JA. Cigarette smoking, body mass and other risk factors for fractures of the hip in women. *Int J Epidemiol* 1991; 20(3):671-7.
112. Cooper C, Barker DJP, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *BMJ* 1988; 297:1443-6.
113. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Filsen G, Gennari C, Vaz AAL et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992; 305:1124-8.
114. Nieves JW, Griso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporosis Int* 1992; 2:1122-8
115. Kreiger N, Gross A, Hunter G. Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992; 21:953-8.
116. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington G. Past and recent physical activity and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 1993; 138:107-118.
117. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317:1169-74.

118. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303:1195-8.
119. Lindsay R, Hart DM, Forrest C et al. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; ii:1151
120. Riggs BL et al. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis: comparison with conventional therapy. *New Engl J Med* 1982; 306:446-50.
121. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122:9-16.
122. Reginster JY, Albert A, Lecart MP, Lambelin P, Denis D, Deroisy R et al. Year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987;1481-83.
123. Reginster JY, Deroisy R, Sarlet N, Franchimont P. Nasal salmon calcitonin in prevention of postmenopausal osteoporosis. *Rev Clin Esp* 1991; 188(Suppl 1):46-48.
124. Perrone G, Galoppi P, Valente M, Capri O, D'Ubaldo C, Anelli G, Zichella L. Intranasal salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: Effect of different therapeutic regimens on vertebral and peripheral bone density. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:168-171.
125. Meunier PJ, Gozzo I, Chaumet-Riffaud Ph.D, Delmas PD, Guignard M, Chapuy MC, Duboeuf F. Dose effect on bone density and parathyroid function of intranasal salmon calcitonin when administered without calcium in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 1992;7(Suppl 1):330.
126. Stevenson JC, Lees B, Ellerington MC, Whitcroft SIJ, Marsh MS, Whitehead MI. Postmenopausal osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Min Res* 1992;7(Suppl 1):325.
127. DRez A, Puig J, Nogues X, Cucurull J, MartRnez NT, Aubia J et al. Prevention of postmenopausal bone loss with transnasal calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1992;51:244.
128. Mango D, Ricci S, Manna P, Natili G, Dell'Acqua S. Preventive treatment of cortical bone loss with salmon nasal calcitonin in early postmenopausal women. *Minerv. Endocrin* 1993;18:115-21.
129. Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early menopausal women: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1994;55:82-86.
130. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Lecart MP, De Longueville M, Zegels B et al. Long term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Min Res* 1994;9(1):69-73.

131. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, Jupsin L, Biquet I, Albert A, Franchimont P. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcUIm. *Eur J Clin Invest* 1994;24:565-569.
133. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endo* 1989;30:435-442.
134. Thamsborg G, Storm TL, Sykulsky R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991;48:302-7.
135. Rotolo F, Franceschini R, Galmarini V, Fioretta G, Romano P, Pasquarelli V. Valutazione dell'efficacia della calcitonina di salmone spray nasale nell'osteoporosi. *Minerv ortop traumatol* 1991;42:495-8.
136. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-61.
137. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M, Gonnelli S, Civitelli R. An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992;50:381-3.
138. Santi I, Monti M, Verde G, Sensalari G, Cunietti E. Nasal spray salmon calcitonin in the treatment of senile osteoporosis. *Bone and Mineral* 1992;17(Suppl 1):181.
139. Overgaard K, Hansen MA, Nielsen VAH, Riis BJ, Christiansen C. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis -Effects of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990;89:1-6
140. Overgaard K, Christiansen C. Long-term treatment of established osteoporosis with intranasal calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1991;49(Suppl):S60-63.
142. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Effect of salmon calcitonin nasal spray on bone mass in patients with high turnover osteoporosis. *Osteop Int* 1993;(Suppl 1):S208-10.
143. Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti A. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992;15:225-32.
144. Mazzuoli G, Pacitti M0T, Minisola S, Celi FS, Bianchi G. Effects of salmon calcitonin on bone loss induced by ovariectomy. *Rev Clin Esp* 1991;188(Suppl 1):49-50.
145. Kanis JA. The incidence of hip fracture in Europe. *Osteoporosis Int* 1993; Suppl 1:S10-S15.
146. Rico H, Hernández ER, Revilla M, Gómez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone and Mineral* 1992;16:131-8.

147. Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M, Acca M, Camporeale M Pioli G. Hip fracture in Italy: epidemiology and preventive efficacy of bone-active drugs. *Bone* 1994; 14 Suppl 1:S81-S84.
148. Nordin BEC et al. Treatment of spinal osteoporosis in postmenopausal women. *BMJ* 1980;280:451-5.
149. Wimalawansa SJ. Long- and short-term side effects and safety of calcitonin in man: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1993;52:90-3.
150. Reginster JY, Franchimont P. Side effects of synthetic salmon calcitonin given by intranasal spray compared with intramuscular injection. *Clin and Exp Rheumatology* 1985;3:155-7.
151. Milhaud G. First therapeutic use of calcitonin. *Bone and Mineral* 1992;16:201-210.
152. Hui SL, Slemenda ChW, Johnston CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Int Med* 1989; 111:355-61.
153. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990; 263(5):665-8.
154. Seeley DG, Browner W S, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women?. *Ann Intern Med* 1991; 115:837-42.
155. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341:72-5.
156. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993; 307:1111-5.
157. Melton LJ III et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Research* 1993;8(10):1227-33
158. Gardsell P, Johnell O, Nilson BE, Gullberg. Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study. *Calcified Tiss Int* 1993; 52:348-353.
159. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114(11):919-23.
160. Burckhardt P, Burnand B. The effects of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993;3:24-30.
161. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). The measurement of bone density. Stockholm, Sweden. In press, 1995.
162. Specter TD. Use of estrogen replacement therapy in high risk groups in the United Kingdom. *BMJ* 1989;299:1434-5.

163. Draper J, Roland M. Perimenopausal women's views on taking hormone replacement therapy to prevent osteoporosis. *BMJ* 1990;300:786-8.
164. Perrone G, Capri O, Borrello M, Galoppi P. Attitudine nei confronti della terapia ormonale sostitutiva. *Minerva Ginecol* 1993;45:603-8.
165. Belchetz PE. Hormonal treatment for postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1062-71.
166. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus BE, Garret P, Gottschalk M et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:821-7.
167. Te Velde ER, Van Lensden HAIM. Hormonal treatment for the climateric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994; 343:654-8.
168. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20:47-63.
169. Rosengberg L. Hormone replacement therapy: the need for reconsideration. *Am J Public Health* 1993; 83(12):1670-3.
170. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273(3):199-208.
171. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-canteras R, Buenocavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1992; 79(2):286-94.
172. Steinberg KK, Thacker BS, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265(15):1985-90.
173. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151:67-72.
174. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens Ch. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
175. Davidson NE. Hormone replacement therapy-Breast versus heart versus bone (editorial). *N Engl J Med* 1995;332:1638-9.
176. Szhcs J, Horv<th C, Kollin E, Szathm<ri M, Holl\I. Three-year calcitonin combination therapy for postmenopausal osteoporosis with crush fractures of the spine. *Calcif Tiss Int* 1992;50:7-10.
177. Gennari C, Agnusdei D, Gonelli S, Camporeale A. Symptomatic treatment of osteoporosis - The pain model. *Rev Clin Esp* 1991;188(Supll 1):60-2.

178. Kanis JA, Geusens P, Christianse C. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporosis Int* 1991; 1:182-8.
179. Cooper C, Kanis J, Compston J. How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet* 1995; 345:743-4.
180. Eisman JA. Efficacy of treatment of osteoporotic fractures. *Am J Med* 1995; 98/2:S17-23S.
181. Harris SS, Caspersen CJ, DeFries GH, Estes EH. Physical activity counseling for healthy adults as a primary preventive intervention in the clinical setting. Report from the US Preventive Task Force. *JAMA* 1989; 261(24):3590-98.
182. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1976;1:1038-41.
185. Tuppurainen M, Krøger H, Honkanen R, Puntilla E, Huopio J, Saarikoski S et al. Risks of perimenopausal fractures -a prospective population- based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:624-8.
186. Torgerson DJ, Donaldson C, Russell IT, Reid DM. Hormone replacement therapy: compliance and cost after screening for osteoporosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology* 1995;59:57-60.
187. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995;98:452-8.
188. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17(4):383-90.
189. Filipponi P, Pedetti M, Fedeli L, Cini L, Palumbo R, Boldrini S, et al. Cyclical clodronate is effective in preventing postmenopausal bone loss: a comparative study with transcutaneous hormone replacement therapy. *J Bone Miner Research* 1995;10(5):697-703.
190. Webber CE, Blake JM, Chambers LF, Roberts JG. Effects of 2 years of hormone replacement upon bone mass, serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1994;19:13-23.
191. Haines CJ, Chung TKH, Leung PC, Hsu SYC, Leung DHY. CalcUIm supplementation and bone mineral density in postmenopausal women using estrogen replacement therapy. *Bone* 1995;16(3):529-31.
192. Davis JW, Ross PD, Johnson NE, Wasnich RD. Estrogen and calcUIm supplement use among japanese-american women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 1995;17(4):369-73.

193. Cosman F, Nieves J, Walliser J, Lindsay R. Postmenopausal osteoporosis: patient choices and outcomes. *Maturitas* 1995;22:137-43.
194. Cicinelli E, Galantino P, Pepe V, Popolizio A, Savino F, Balzano G, et al. Bone metabolism changes after transdermal estradiol dose reduction during estrogen replacement therapy: a 1-year prospective study. *Maturitas* 1994;19:133-9.
195. KoTHS WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Research* 1995;10(9): 1303-11.
196. Marcus R, Greendale G, Blunt BA, Bush T, Sherman S, Sherwin R, et al. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Bone Miner Research* 1994;9(9):1467-77.
197. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M, Leather A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstetrics & Gynecol* 1992;79(6):968-72.
198. Studd JWW, Holland EF, Leather AT, Smith RN. The dose-response of percutaneous oestradiol implants on the skeletons of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:787-91.
199. Holland EF, Leather AT, Studd JWW. Increase in bone mass of older postmenopausal women with low mineral bone density after one year of percutaneous oestradiol implants. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:238-42.
200. D`ren M, Reuther G, Minne HW, Schneider H. Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1446-51.

GLOSARIO

- CMO: Contenido mineral óseo
- CT: Calcitonina
- CTS (N): Calcitonina de salmón inhalada
- CV: Coeficiente de variación
- DE: Desviación estándar
- DEXA: Densitometría dual con fuente de rayos-x
- DFD: Densitometría fotónica de energía dual
- DFS: Densitometría fotónica de energía simple
- DMO: Densidad mineral ósea
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado
- ECT: Elcatonina
- IC: Intervalo de confianza
- MPM: Mujeres postmenopáusicas
- OR: Razón de odds
- RR: Riesgo relativo
- SEXA: Densitometría simple con fuente de rayos-x
- TCC: Tomografía computerizada cuantitativa
- TES: Tratamiento hormonal con estrógenos
- THS: Tratamiento hormonal sustitutivo
- Tm: Tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia

Proyecto INAHTA sobre la efectividad de la medida de densidad ósea y de los tratamientos asociados en la prevención de fracturas

Resumen de Conclusiones

**David Hailey¹, Laura Sampietro-Colom², Deborah Marshall^{1,3},
Rosa Rico⁴, Alicia Granados², José Asua⁴, Trevor Sheldon⁵**

¹ Fundación Alberta Heritage para la Investigación Médica, Edmonton, Canadá

² Agencia Catalana de Evaluación de Tecnologías Médicas, Barcelona, España

³ Consejo Sueco para la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias, Estocolmo, Suecia

⁴ Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Dpto. de Sanidad, Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz, España

⁵ Universidad de York, Centro NHS para Revisiones y Divulgación, York, Gran Bretaña

Septiembre 1996

© Copyright Alberta Heritage Foundation for Medical Research 1996

Publicado en nombre de la Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias por:

Alberta Heritage Foundation for Medical Research
3125 ManuLife Place
10180 - 101 Street
Edmonton
Alberta T5J 3S4
CANADA

ISBN 0-9697154-6-3
Depósito Legal: B - 31.827 - 97

Traducido al castellano por:

Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, Catalunya (AATM)

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Dpto. de Sanidad,
Gobierno Vasco

Agradecimientos

Los autores y agencias comprometidos en la preparación de este original muestran su reconocimiento a las siguientes personas, que han revisado este documento cuando todavía era un borrador, y les agradecen sus valiosos comentarios y sugerencias.

Ann Cranney, Beverly Shea, Peter Tugwell, Universidad de Ottawa, Canadá; Pierre Durieux, Hospitales de Asistencia Pública de París, Francia; David Feeny, Universidad de McMaster, Canadá; Frederic Fleurette, Agencia Nacional para el Desarrollo de la Evaluación Médica, Francia; Hellen Gelband, Robert McDonough, Oficina de Evaluación de Tecnologías, Estados Unidos; Line Gariépy, Guy Régnier, Consejo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Quebec, Canadá; Tom Holohan, Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Estados Unidos; Olof Johnell, Universidad de Lund, Suecia; Lawrence Joseph, Universidad de McGill, Canadá; David Henry, Universidad de Newcastle, Australia; Albert Jovell, Agencia Catalana para la Evaluación de Tecnologías Médicas, España; Sverker Ljunghall, Universidad de Uppsala, Suecia.

Los autores agradecen especialmente la ayuda prestada por el Dr. David Henry y sus colegas de la Universidad de Newcastle, Australia, quienes han compartido su trabajo inédito sobre la terapia hormonal sustitutiva (THS). El Dr. Henry es asimismo director coordinador del Grupo de la Revisión Cochrane que realiza revisiones sistemáticas sobre la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Los autores también agradecen la inestimable ayuda de las siguientes personas que han participado en las reuniones para desarrollar el borrador del informe y que colaboraron en la elaboración de los documentos de trabajo.

David Banta, TNO Prevención y Salud, Países Bajos; Renaldo Battista y Jean-Marie Lance, Consejo de Evaluación de las Tecnologías Sanitarias de Quebec, Canadá; Frederic Fleurette, Agencia Nacional para el Desarrollo de la Evaluación Médica, Francia; Albert Jovell, Agencia Catalana para la Evaluación de Tecnologías Médicas, España; Pedro Koch, Oficina Federal de la Seguridad Social, Suiza; Robert McDonough, Oficina de Evaluación de Tecnologías, Estados Unidos; Devidas Menon, Oficina Coordinadora Canadiense para la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias; Penny Rogers, Comité Asesor Australiano para las Tecnologías Sanitarias; Robert Segaar, Junta Sanitaria de los Países Bajos; Lars Werkö, Consejo Sueco para la Evaluación de las Tecnologías en la Atención Sanitaria.

Este documento ha recibido el apoyo explícito de las siguientes organizaciones miembros de la Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Madrid (AETS)

Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton (AHFMR)

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Dpto. de Sanidad, Gobierno Vasco, Vitoria - Gasteiz

Agencia Catalana de Evaluación de Tecnologías Médicas, Barcelona (AATM)

Center for Health Care Technology, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, (CHCT)

Danish Institute for Health Services Research and Development, Copenhagen, (DSI)

NHS Centre for Reviews and Dissemination, York (UK NHS CRD)

Finnish Office for Health Care Technology Assessment, Helsinki (FinOHTA)

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Stockholm (SBU)

TNO Prevention and Health, Leiden (TNO)

Contenido

Resumen	1
Introducción.....	2
Alcance	2
Definiciones y Criterios de evaluación	3
Métodos	4
Resultados	5
1 Métodos para la medida de densidad ósea	5
2 Utilización de la medida de densidad ósea para predecir fracturas en individuos.....	7
3 Efecto de la THS en la prevención de fracturas y mantenimiento de la masa ósea.....	9
4 Efecto de la calcitonina de salmón inhalada en la prevención de fracturas y mantenimiento de la masa ósea.....	13
Discusión	15
Tabla 1 : Niveles de evidencia científica.....	19
Tabla 2: Características de los métodos normales para medir la densidad ósea	20
Tabla 3: Riesgo relativo de fractura de cadera según la edad.....	21
Tabla 4: Resultados de un meta-análisis del efecto de la THS sobre la masa ósea	22
Tabla 5: Impacto potencial del cribado de la BDM y tratamiento con la THS en la prevención de fracturas de cadera en una población de 20.000 mujeres menopáusicas.....	24
Referencias Bibliográficas	26

RESUMEN

Objetivo: Ofrecer una síntesis de la evidencia científica disponible sobre el valor de las técnicas de medida de la densidad ósea (MDO) y sobre la efectividad del cribado con MDO asociado al tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y a la calcitonina de salmón inhalada [CTS (N)] en mujeres menopáusicas, con objeto de prevenir fracturas en edades avanzadas.

Métodos: Síntesis de revisiones sistemáticas de la evidencia científica sobre MDO, THS y la CTS (N), llevadas a cabo anteriormente por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias miembros de INAHTA y otras revisiones sistemáticas pertinentes. Estas fuentes fueron actualizadas añadiendo estudios originales identificados a través de búsquedas adicionales en la literatura. La evidencia se analizó utilizando un sistema aceptado internacionalmente que incorpora el diseño y la calidad de los estudios como criterios de clasificación.

Principales resultados: a) la utilización de las técnicas de MDO en la práctica clínica habitual no se ha evaluado adecuadamente; b) existe una evidencia científica de calidad moderada, derivada de estudios de cohorte, que sugiere que las técnicas de MDO pueden predecir el riesgo de padecer una fractura, aunque con poca exactitud; c) a pesar de que existe una evidencia científica de buena calidad, derivada de ensayos controlados aleatorizados, sobre la preservación de la masa ósea cuando la paciente se trata con THS o con CTS (N), se ha identificado también una evidencia científica de calidad moderada que muestra que el efecto positivo desaparece una vez abandonado el tratamiento; d) existe una evidencia científica de baja calidad, procedente de ensayos controlados aleatorizados de baja calidad y estudios observacionales, que sugiere que el THS tiene un efecto positivo para prevenir la aparición de fracturas; y e) el efecto protector de la CTS (N) en la prevención de fracturas aún queda por confirmar (ensayos controlados de baja calidad). Cuando todos estos resultados se utilizan para analizar la efectividad potencial del cribado con técnicas de MDO de mujeres posmenopáusicas en combinación con el THS se observa, utilizando las asunciones más optimistas, que tan sólo se prevendrán 1-7% de todas las fracturas de cadera de esa población.

Conclusión: La evidencia disponible en la actualidad no apoya la utilización del cribado con técnicas de MDO en combinación con THS o la CTS (N).

Introducción

Las fracturas no traumáticas representan un problema de salud grave en mujeres de edad avanzada. La osteoporosis -pérdida ósea natural que se produce con la edad, especialmente durante los 3-6 años después de la menopausia- predispone la aparición de fracturas localizadas con más frecuencia en la cadera, muñeca y columna.^{1,2} Las fracturas de cadera reclaman un especial interés debido a sus elevados costes en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico y social.^{3,4} Se ha estimado que la incidencia de este tipo de fracturas pasará de 1,66 millones en 1990 a más de 6 millones hacia el año 2050.⁵

En consecuencia, existe un creciente interés internacional en promover estudios sobre procedimientos que permitan identificar a las personas con un alto riesgo de sufrir fracturas, así como sobre intervenciones que puedan ayudar a prevenir estos casos.⁶ En la actualidad, existen diversas técnicas no invasivas para medir la densidad ósea y detectar a aquellas personas que presenten un alto riesgo de sufrir fracturas. A este grupo de población por lo general se le prescriben tratamientos farmacológicos, con frecuencia en forma de THS, y en algunos países de la cuenca mediterránea también de calcitonina (CT).

Ámbito

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica disponible respecto a la efectividad del cribado de la medida de densidad ósea (MDO) en la prevención de fracturas cuando se utiliza en combinación con tratamientos [THS y CTS (N)] en mujeres menopáusicas. La revisión se ha llevado a cabo a través de la colaboración entre agencias regionales y nacionales gubernamentales de varios países, para reforzar y analizar con espíritu crítico la evidencia actual sobre estos temas. El resultado de esta evaluación tiene como objetivo ser una fuente de información para los decisores en materia de financiación y utilización de estas tecnologías. Se ha priorizado la evaluación de estas tecnologías médicas por los siguientes motivos:

- Son de interés para una serie de sistemas sanitarios regionales y nacionales y han sido objeto de informes independientes publicados por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en diversos países;
- La adopción, como práctica generalizada, de programas para medir la densidad ósea en mujeres menopáusicas e identificar a aquellas con riesgo de fracturas y beneficiarias de tratamiento, supondría un impacto considerable en los sistemas sanitarios.

- El THS se prescribe ampliamente en muchos países y es actualmente tema de controversia en relación a los beneficios potenciales en la prevención de fracturas;
- La calcitonina, especialmente en forma de CTS(N), tiene un interés especial en algunos países de la cuenca mediterránea, donde su uso se ha incrementado notablemente y donde se sigue debatiendo tanto su efectividad como los costes asociados a la misma.

Para el propósito de este análisis, se supone que la efectividad de los distintos tipos de THS es la misma. Este documento no analiza otros procedimientos de identificación de individuos con un alto riesgo de sufrir fracturas ni tampoco otras intervenciones alternativas preventivas como el ejercicio, las almohadillas protectoras para la cadera, la vitamina D o los bifosfonatos, ya que estos temas requieren una revisión por separado. El impacto de la MDO y los tratamientos asociados sólo se considera en términos de sus efectos en el riesgo de fracturas en mujeres. No se han estudiado los efectos del THS sobre otras condiciones clínicas como la enfermedad cardiovascular y el cáncer de mama, ni se han discutido las implicaciones en relación al consumo de recursos. Sin embargo, todos estos importantes factores deben tenerse en cuenta, tanto en la aplicación clínica de estas tecnologías como al formular programas o planes sobre su utilización.

Definiciones y unidades de medida final

El diagnóstico de la osteoporosis es histológico.⁷ En la práctica, la osteoporosis es definida como un estado caracterizado por la presencia de una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que conlleva un incremento de la fragilidad ósea y consiguientemente a un probable aumento en el riesgo de fracturas.⁸ Recientemente en un informe realizado por un grupo expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha sugerido que la osteoporosis en un individuo sea definida únicamente sobre la base del nivel de densidad ósea (como < 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de las personas adultas jóvenes).⁹ La elección de esta definición tiene importantes efectos en la estimación de la proporción de mujeres de la población que van a ser consideradas como osteoporóticas y, por tanto, potencialmente susceptibles de una intervención.¹⁰

Para el propósito de este estudio la prevención primaria con THS o CTS (N) se ha definido como una intervención en mujeres con menopausia natural o quirúrgica, con una situación esquelética normal y sin historial de fracturas. La prevención secundaria se define como una intervención en mujeres con menopausia natural o quirúrgica, con una o más fracturas no traumáticas o cuya densidad ósea sea inferior en 1 ó 2 desviaciones estándar de los valores de

adultos jóvenes o de los controles apareados por edad, dependiendo del estudio.

La eficacia se refiere a la capacidad de la tecnología sanitaria bajo condiciones clínicas ideales de uso en una población definida y la efectividad a su capacidad bajo condiciones de uso clínico habitual.¹¹

Las principales medidas de resultados utilizadas en este análisis son la densidad ósea y las fracturas. La evaluación se realiza en términos de: riesgo relativo de fractura para una disminución de 1 DE en la densidad mineral ósea (DMO) por debajo de la media ajustada por edad; del porcentaje de fracturas potencialmente prevenidas por el cribado con la MDO unido a los tratamientos y por el número de personas que necesitarían ser incluidas en un programa de cribado con el fin de prevenir una fractura de cadera.

Los efectos del tratamiento del THS en el mantenimiento de la densidad ósea se expresan como número de unidades de DE con que el descenso anual medio de la masa ósea en el grupo de control sobrepasa al del grupo de tratamiento y en el caso de las fracturas, como riesgos relativos (RR) o razón de odds (OR). Como punto de corte para los test de significación estadística se utilizó un nivel α de 0,05. Los efectos de la CTS (N) en el mantenimiento de la densidad ósea se expresan como la diferencia de cambio en porcentaje entre los grupos de tratamiento y control.

Métodos

Este documento se basa, principalmente, en revisiones sistemáticas de evidencia realizadas por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias^{10 12 13 14 15 16 17} y en otras revisiones sistemáticas pertinentes.^{18,19} Estas fuentes fueron actualizadas añadiendo estudios originales identificados por medio de búsquedas adicionales en la literatura.

Para los estudios sobre densitometría ósea se realizaron búsquedas en MEDLINE, SweMed y EMBASE desde setiembre de 1994 a mayo de 1996. Los términos MeSH utilizados en las búsquedas fueron: "bone and bones", "bone density", "densitometry" y "osteoporosis", además de los nombres de las tecnologías de la MDO. También se comprobaron las listas de referencias bibliográficas de los artículos de revisión. Asimismo se incluyeron, para una revisión más amplia, los ensayos de programas de cribado, los estudios de cohorte prospectivos que examinaban el valor predictivo de la MDO, los estudios de casos y controles sobre fracturas de cadera (hasta setiembre de 1994) y los estudios que evaluaban o comparaban los métodos de MDO en sujetos humanos en los idiomas inglés, francés, alemán o sueco.

Para los estudios sobre THS se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, desde 1993 a mayo de 1996, utilizando las palabras clave "osteoporosis", "menopause", "postmenopause", "bone and bones ", "bone density ", "fractures" y "estrogen replacement therapy". En el caso de la calcitonina se exploraron tanto la base de datos MEDLINE como EMBASE, entre 1990 y 1994, y únicamente en MEDLINE hasta mayo de 1996, utilizando las mismas palabras clave que para el THS, pero teniendo como terapia a la calcitonina. Se seleccionaron para una revisión más detallada las publicaciones que informaban sobre ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohorte y estudios de casos y controles sobre la CTS (N) en los idiomas inglés, francés, italiano y castellano. Se obtuvieron estudios adicionales comprobando las listas de referencias bibliográficas a partir de capítulos de libros y de artículos de revisión. Sólo se seleccionaron estudios originales en sujetos humanos.

Las conclusiones de este documento se basan en un sistema de clasificación²⁰ que tiene en cuenta el tipo de diseño de los estudios y las condiciones de rigor científico similar al sugerido por la Canadian Task Force en el Examen Periódico de la Salud,²¹ por la U.S. Preventive Services Task Force,²² y por Sackett.²³ (Tabla 1)

La búsqueda de investigaciones pertinentes se complementó con dos encuestas realizadas a las organizaciones que habían producido informes sobre las tecnologías de MDO y sobre terapias [THS y CTS (N)]. Una de las encuestas incluyó a 24 organizaciones que habían publicado informes sobre densitometría ósea;²⁴ la otra incluyó a seis agencias de evaluación de tecnologías sanitarias que habían elaborado informes sobre THS o CT en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis.²⁵ Ambas encuestas planteaban preguntas sobre el proceso seguido en la preparación del informe, su principal propósito, y sobre las conclusiones a las que se había llegado en cuanto a las aplicaciones clínicas de la MDO y los tratamientos.

En los *Documentos de Trabajo* 1, 2 y 3 se ofrecen más detalles sobre la metodología utilizada.^{25 26 27}

Resultados

1 Métodos para la medida de densidad ósea

1.1 En la actualidad se están utilizando diversos métodos para medir la densidad ósea, pero los basados en los Rayos-x (la densitometría dual con fuente de rayos-x dual (DEXA) en concreto) domina el mercado. Los métodos basados en ultrasonidos se están utilizando cada vez más, pero su capacidad analítica requiere todavía ser validada.^{28 29 30 31}

1.2 La precisión y exactitud de las técnicas de MDO son medidas de su capacidad analítica. Estas medidas están, en general y para todos los métodos disponibles, mal definidas en el medio clínico habitual.

En la Tabla 2 se describen las características de los métodos de densitometría ósea que se utilizan habitualmente.^{10,28} Una buena precisión significa un bajo error aleatorio, de modo que exista una pequeña variación entre los resultados de las medidas en una misma muestra. Una buena exactitud significa que el error sistemático es bajo, de forma que el promedio de una serie de medidas sobre la misma muestra se acerca al valor verdadero. Tanto la precisión como la exactitud pueden expresarse como coeficientes de variación (CV), y el error total asociado a una MDO será la suma de estos errores. Las variaciones en la posición de la paciente, la actuación del profesional y las características de la máquina contribuirán a estos errores.

La mayoría de los datos disponibles proceden de medidas tomadas por técnicos expertos en un único centro y en un período corto de tiempo. En consecuencia, tienden a reflejar la eficacia de los métodos individualmente, y es probable que se subestimen los errores que se producirán en la práctica clínica habitual. Es fundamental definir los estándares que se van a requerir para las distintas aplicaciones de la MDO.

1.3 Las características técnicas de los métodos de MDO limitan sus aplicaciones específicas.

Incluso con un error de precisión tan bajo como de 1% de DE, las medidas en serie utilizando la densitometría ósea necesitarían un intervalo de seguimiento mínimo de 1 a 1,5 años para detectar una pérdida ósea del 2-3% (pérdida media anual en una mujer normal en la menopausia) o cerca de 5 años con un error de precisión de 5% de DE.^{10,16,17} El intervalo que se necesitaría sería mucho mayor si la MDO se utilizara para monitorizar la terapia u otras situaciones en las que la tasa de pérdida ósea fuera inferior.

La utilidad de una única densitometría ósea, por ejemplo para un test de cribado, se ve afectada tanto por la exactitud como por la precisión del método. Dado el nivel técnico de los métodos actualmente disponibles, muchas personas serán erróneamente clasificadas en relación a su riesgo de fractura, bien como falsos positivos o como falsos negativos.¹⁰ Este problema se complica aún más debido a las diferencias sistemáticas que se dan entre los valores "normales" en determinadas poblaciones (por ej., grupos étnicos) y las utilizadas para establecer valores de referencia para los equipos de MDO.³²

1.4 En el caso de que se vayan a realizar medidas de densidad ósea, es fundamental que se siga un escrupuloso control de calidad.

El calibrado y la estandarización de los aparatos de densitometría ósea es una labor compleja que requiere una estricta atención, ya que los acuerdos entre fabricantes son mínimos. Incluso con los instrumentos calibrados según las instrucciones de los fabricantes, los valores obtenidos en la visualización de las imágenes de *phantoms* de columna por la DFD o la DEXA han mostrado diferencias tan importantes como del 16% debido a diferencias del 8% en los valores estimados tanto para la masa ósea como para la zona ósea^{16 33}. El funcionamiento del instrumento también puede variar significativamente a lo largo del tiempo.³⁴

Es fundamental un buen control de calidad que debería incluir una estandarización y calibración diaria de los procedimientos, un mantenimiento regular, una atención especial a la posición de la paciente y, posiblemente, la acreditación de las unidades.^{12,16,35} En la actualidad no existen estándares ni industriales ni clínicos para las tecnologías de MDO, aunque en Europa se están utilizando *phantoms* de columna para calibrar el equipo en diversos ensayos clínicos.³⁶

2 Utilización de la medida de densidad ósea para predecir fracturas en individuos

2.1 No existen ensayos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la eficacia de utilizar la MDO en cribados a mujeres menopáusicas, con el fin de prevenir fracturas.

Lo ideal sería contar con datos de ECA en los que las mujeres menopáusicas fueran aleatorizadas para un programa de cribado o un programa que no fuera de cribado con un seguimiento posterior durante 20-30 años (hasta la edad donde se producen la mayoría de fracturas) para determinar el efecto sobre el número de mujeres en las que se ha prevenido la aparición de fracturas. En la actualidad no se dispone de datos a partir de estudios con diseños correspondientes a los Niveles I-V (Tabla 1), aunque en el Reino Unido se está llevando a cabo un programa piloto de cribado.³⁷

2.2 Existe CIERTA evidencia científica de que la MDO puede predecir el riesgo de fracturas en mujeres menopáusicas. Sin embargo, debido al considerable solapamiento que se da en la distribución de la DMO en individuos con o sin fracturas, la MDO no puede diferenciar con seguridad a aquellas personas que sufrirán una fractura de las que no lo sufrirán.

Las técnicas de la MDO pueden ser utilizadas para estimar, con algunos grados de error, la baja DMO, que es un factor de riesgo para futuras fracturas. Sin embargo, la principal medida de resultados de interés es la fractura. Un reciente meta-análisis de estudios de cohorte prospectivos (Nivel VI), muestra una asociación inversa entre la densidad ósea y el riesgo de futuras fracturas.^{10,38} Se identificaron once poblaciones de estudio con unas 90.000 personas-año de período de seguimiento. El riesgo relativo, para todos los tipos de fracturas y en

todas las localizaciones para una disminución en la densidad ósea de 1 DE por debajo de la media ajustada por edad, era de 1,5 (IC 95% 1,4 a 1,6).

En algunos lugares de medida se ofrecía una mejor capacidad predictiva: la medida en la columna para predecir fracturas vertebrales (RR=2,3, IC 95% 1,9 a 2,8) y la medida en la cadera para predecir las fracturas de cadera (RR=2,6, IC 95% 2,0 a 3,5). Utilizando el valor del riesgo relativo de 2,6 para la fractura de cadera, derivado de un meta-análisis,³⁸ y suponiendo una distribución Gaussiana de los valores de densidad ósea, las características del test pueden establecerse para una cohorte teórica de mujeres de 50 años con un riesgo de fractura del 15% en toda su vida³⁹ Un valor de punto de corte de 1 DE produce una sensibilidad del 38%, una especificidad del 88% y un valor predictivo positivo del 36%.

Sin embargo, la mayoría de estos estudios tiene un período de seguimiento relativamente corto (media ponderada de 5,8 años), y no es posible extrapolar los resultados para predecir fracturas que se producirán al cabo de 20 a 30 años. La capacidad de la MDO para predecir el riesgo de fracturas no será la misma para todos los grupos de edad, debido a la importancia creciente de otros factores de riesgo esqueléticos y extra-esqueléticos con el aumento de la edad.^{40,41}

Dos estudios adicionales en mujeres menopáusicas, publicados con posterioridad a este meta-análisis, llegan a las mismas conclusiones. Para cualquier fractura, el RR es de 1,50; IC 95%, 1,27 - 1,76⁴² y la OR =1,6; IC 95%, 1,16 - 2,34⁴³ para una disminución de 1 DE en la DMO en la columna; y el RR es de 1,41; IC 95%, 1,21 - 1,64 para un descenso de 1 DE en la DMO en el cuello del fémur.⁴² Sin embargo, estos estudios también tuvieron períodos de seguimiento cortos.

Siendo continua la relación entre el riesgo y la densidad ósea, no existe un valor umbral de ésta por debajo del cual se sepa que necesariamente se van a producir fracturas. Datos procedentes de estudios de casos y controles (Nivel VII) sobre fracturas de cadera, muestran que la MDO no distingue con exactitud entre los pacientes con fracturas recientes (no traumáticas) y los que no tienen fracturas.

Una revisión reciente de estudios de casos y controles de fracturas de cadera, utilizando el mismo enfoque que de Law y col.,⁴⁴ establecía que la diferencia de la media ponderada en la DMO entre los casos y controles era de 0,9 DE.^{10 38} Utilizando estas cifras, un punto de corte de 1 DE por debajo de la media de DMO para aquellas personas sin fractura, daría como resultado una tasa de detección del 46% con una tasa de falsos positivos del 16%.

2.3 La densidad ósea baja es sólo uno entre varios de los factores de riesgo de fractura en mujeres menopáusicas, algunos de los cuales presentan valores parecidos en cuanto a su asociación con dicho riesgo.

Existe evidencia científica de calidad similar (Nivel VI) en relación al hecho de que muchos otros factores de riesgo en mujeres menopáusicas tienen una capacidad predictiva independiente para fracturas parecida a la de la DMO. Por ejemplo, los datos del Estudio de Fracturas Osteoporóticas⁴⁵ identifican una historia de fracturas de cadera en la madre (RR=2,0; IC 95%, 1,4 - 2,9), fracturas anteriores de cualquier tipo sufridas con posterioridad a la edad de 50 años (RR=1,5; IC 95%, 1,1 - 2,0), una salud percibida entre regular y mala (RR=1,7; IC 95%, 1,3 - 2,2), e hipertiroidismo anterior (RR=1,8; IC 95%, 1,2 - 2,6) como factores de riesgo independientes para las fracturas de cadera.

Otras características observables en un examen físico que se identificaron como factores de riesgo incluían la incapacidad para levantarse de una silla sin la ayuda de los brazos (RR=2,1; IC 95%, 1,3 - 3,2), la existencia de taquicardia en reposo (RR=1,8; IC 95%, 1,3 - 2,5), y una peor percepción espacial (RR=1,5; IC 95%, 1,1 - 2,0). La presencia de cinco o más factores de riesgo aumentó drásticamente la incidencia de fracturas en unas 18 veces más que en el caso de mujeres con dos o menos factores de riesgo.

En un estudio en el que se examinó a 25.000 mujeres más jóvenes, la altura corporal (RR=3,2 ajustado por edad; IC 95%, 1,46 - 8,97) y una historia de diabetes (RR=5,81 ajustado por edad; IC 95%, 2,15 - 15,71) fueron identificados también como factores de riesgo para fractura de cadera.⁴⁶

En comparación con la DMO, muchos de estos otros factores de riesgo se pueden medir fácilmente a un bajo coste. La cuestión a considerar en este caso es el valor añadido que pueda ofrecer la MDO.

2.4 Parece no haber un consenso entre las organizaciones que han publicado informes, acerca de las aplicaciones adecuadas de la técnica de MDO.

Un análisis (Nivel VIII) de los informes sobre las aplicaciones de las técnicas de MDO sugiere que existe una amplia variación en los puntos de vista adoptados sobre el uso apropiado de la MDO con fines clínicos y de cribado. Las revisiones sistemáticas tendían a ser más conservadoras en sus conclusiones acerca de los usos potenciales de la MDO.

3 Efecto del THS en la prevención de fracturas y en la preservación de la masa ósea

3.1 Existe CIERTA evidencia de que el uso del THS está asociado a una disminución en todo tipo de fracturas.

Datos procedentes de un ECA de muestra pequeña (Nivel III), indican una disminución de nuevas fracturas vertebrales cuando se utiliza THS en

prevención secundaria. Se produjeron 8 nuevas fracturas en 7 mujeres en el grupo estrogénico comparado con las 20 fracturas en 12 mujeres del grupo placebo, con una tasa de fracturas vertebrales inferior (61%) en el grupo estrogénico (RR=0,39; IC 95%, 0,16 -0,95).⁴⁷

Sin embargo, el número de personas que sufrieron una nueva fractura vertebral se redujo menos (37%) y esta reducción no fue estadísticamente significativa. La forma de medir los efectos del tratamiento en términos de fracturas debe ser interpretada con cautela ya que algunos estudios utilizan como unidades de medida final el número de fracturas en lugar del número de personas con fracturas como resultado final lo que sobrevalorará la efectividad de los tratamientos.⁴⁸ En el contexto clínico, el resultado importante es si una persona tendrá o no alguna fractura alguna vez.

Para todos los demás tipos de fractura, sólo se dispone de datos a partir de estudios de cohorte y de casos y controles (Niveles VI y VII). Las estimaciones agregadas de estos estudios observacionales muestran una tendencia a una disminución modesta del riesgo relativo de fractura de cadera con cualquier uso de THS. Estas estimaciones dan un RR=0,75; IC 95%, 0,68-0,84 en todos los estudios observacionales;⁴⁹ un RR=0,85; IC 95%, 0,68-1,07 sólo para los estudios de cohorte (Nivel VI) y una OR=0,57; IC 95%, 0,48-0,67 sólo para los estudios de casos y controles (Nivel VII).¹⁸ Los resultados de los estudios de cohorte son más fiables ya que son menos susceptibles a sesgos que los estudios de casos y controles. Los estudios de casos y controles de mayor calidad mostraban una tendencia a la disminución del riesgo similar a la de los estudios de cohorte.¹⁹ Se observó un efecto protector similar para las fracturas de antebrazo y muñeca (RR=0,70; IC 95%, 0,52-0,93 cuando se analizan sólo los estudios de cohorte y una OR=0,60; IC 95%, 0,41-0,88 para los estudios de casos y controles).¹⁸

3.2 Existe CIERTA evidencia de que el uso continuado y a largo plazo del THS tiene un efecto protector sobre la aparición de fracturas.

Un estudio de cohorte prospectivo⁵⁰ (Nivel VI) analizó el riesgo de fracturas para períodos de utilización cortos (<10 años) y largos (>10 años) en mujeres que en el momento de comenzar el estudio tenían una edad de 65 años y que eran usuarias habituales del THS o lo habían sido anteriormente. En las usuarias habituales, la utilización a corto plazo del tratamiento se asoció con un descenso del 30% (RR=0,67, IC 95%, 0,49-0,92) en el riesgo de todas las fracturas excluidas las de columna, mientras que en las usuarias a largo plazo esta disminución fue del 40% (RR=0,60, IC 95%, 0,45-0,83). El descenso en el riesgo de fracturas de cadera en las usuarias habituales era del 19% (RR=0,81, IC 95%, 0,40-1,65) y del 73% (RR=0,27; IC 95%, 0,08-0,85) para las usuarias a corto y a largo plazo respectivamente.

Las mujeres de más de 75 años usuarias habituales de la terapia estrogénica tenían un menor riesgo de fractura de cadera (RR=0,18; IC 95%, 0,04-0,77). Sin embargo, en las mujeres de 75 años o más jóvenes, que también eran usuarias

habituales, no se apreciaban efectos (RR=0,94; IC 95%, 0,52-1,69); en ambos estudios se comparaba con mujeres que nunca habían utilizado estrógenos⁵⁰.

Agregando los resultados de los cuatro estudios de casos y controles (Nivel VII) que analizaban la relación entre el uso prolongado de estrógenos (> 5 años) y la no utilización, se observó una tendencia hacia una disminución del 66% en el riesgo de fractura de cadera (OR=0,34; 95%IC; 0,20-0,55)¹⁸. Al comparar con el uso en períodos más cortos de tiempo (0-60 meses) la disminución del riesgo relativo de la estimación agregada era del 61% (OR=0,39; IC 95%, 0,25-0,62).

Cuando se agregaron los resultados de los distintos estudios de cohorte^{51 52 53} (Nivel VI) con una duración de uso superior a los 5 años,¹⁸ la disminución del riesgo de fracturas de muñeca y antebrazo fue de alrededor del 15% (RR estimado de la agregación=0,85; IC 95%, 0,73-0,99). Esta cifra no era significativamente distinta de la observada en mujeres que nunca habían usado THS.

En un estudio de cohorte prospectivo⁵⁴ (Nivel VI) se observó que no había una diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fractura de cadera entre las usuarias que alguna vez o nunca habían usado THS, independientemente de la duración de la terapia (menos de 3 años, RR=1,19; IC 95%, 0,89-1,60; 4-14 años, RR=0,89; IC 95%, 0,63-1,23; > 15 años, RR=0,88; IC 95%, 0,63-1,23).

3.3 Existe CIERTA evidencia de que el uso habitual del THS no produce una disminución en el riesgo de fracturas de cadera en edades más avanzadas.

Tres estudios de cohorte^{54,55,56} (Nivel VI) y en un estudio de casos y controles⁵⁷ (Nivel VII) muestran una disminución con la edad del efecto protector de las fracturas de cadera. A edades más avanzadas, cuando se producen la mayoría de fracturas, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fracturas entre las usuarias que alguna vez habían utilizado THS y las que no lo habían hecho (Tabla 3).

En un estudio de cohorte prospectivo⁵⁰ (Nivel VI) no se observó una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de fractura de cadera en mujeres de más de 65 años que anteriormente habían sido usuarias de estrógenos (RR = 1,03; IC 95%, 0,69-1,55). En comparación, el RR para todas las usuarias habituales fue de 0,60 (IC 95%, 0,36-1,02). Para las usuarias habituales con un historial de osteoporosis el RR fue de 0,86 (IC 95%, 0,42-1,75), y para las mujeres sin historia de osteoporosis, el RR fue de 0,45 (IC 95%, 0,20-0,99).

3.4 Existe CIERTA evidencia de que cuanto mayor sea el período desde el cese de la terapia, menor será el efecto protector del THS en el riesgo de fracturas de cadera.

Agregando los resultados de dos estudios de cohorte^{54 56} (Nivel VI) se estima un efecto protector en la fractura de cadera entre las que anteriormente usaron y las que nunca utilizaron THS con un RR=0,88 (IC 95%, 0,67 - 1,15) al transcurrir 2-14 años desde el último uso de estrógenos. Al transcurrir más de 15 años no hay evidencia de que se produzca beneficio alguno (RR=1,07; (IC 95%, 0,85 - 1,34)).¹⁸

3.5 Existe ADECUADA evidencia de que el THS utilizada sola o en combinación con progestágenos y/o calcio para la prevención primaria y secundaria, tiene un efecto protector frente a la pérdida de masa ósea determinada por diversas técnicas de MDO en antebrazo, columna y cadera.

Un meta-análisis de los ECA (Nivel I) mostraba una tendencia hacia un efecto positivo del THS sobre la masa ósea, tanto en la prevención primaria como en la secundaria (Tabla 4).¹⁸ La magnitud del efecto en antebrazo y columna fue mayor en los estudios de prevención secundaria que en los de prevención primaria (que tenían unos intervalos de confianza más amplios).

3.6 El efecto del THS en la disminución de pérdida ósea ha sido estudiado principalmente en los estadios iniciales de la menopausia. Sin embargo, existe una ADECUADA evidencia de que la edad no atenúa la respuesta al tratamiento a corto plazo.

Al examinar los resultados de 43 ECA sobre la respuesta esquelética en mujeres de diversas edades, el efecto protector del THS parece que es el mismo para mujeres menores de 60 años y para las que sobrepasan esta edad.^{18 19 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67} Aunque los resultados de los distintos estudios muestran que este efecto puede ser mayor en la columna lumbar que en el antebrazo o cadera, la magnitud agregada del efecto de estos estudios mostraba una tendencia a ser marginalmente mayor para el antebrazo que para la columna.¹⁸

3.7 Existe CIERTA evidencia de que el efecto protector del THS en la pérdida de masa ósea puede declinar a lo largo del tiempo cuando la terapia se inicia precozmente en la posmenopausia, y de que el efecto protector desaparece una vez cesado el tratamiento.

En un estudio de casos y controles anidado⁶⁸ (Nivel VII), se observó una diferencia estadísticamente significativa del 11,2% en la masa ósea promediada de todas las localizaciones en mujeres menores de 75 años con más de 7 años de tratamiento con THS, comparada con aquellas que no habían recibido tratamiento. En mujeres mayores de 75 años con más de 7 años de terapia, comparadas con las que no habían recibido, se observó tan sólo una diferencia en la masa ósea de 3,2%, que sólo era estadísticamente significativa en la diáfisis de radio (8,5%, p<0,02).

Otros estudios (Niveles III y VIII)^{69 70 71 72} indican que el efecto protector del THS sobre la pérdida de masa ósea sólo se mantiene al utilizarse habitualmente. El

efecto protector parece desaparecer progresivamente una vez cesa la terapia, alcanzando una tasa de pérdida ósea (2-3% anual) a los pocos años de la retirada del tratamiento igual a la de las que no han sido tratadas o a las de las mujeres tratadas con placebo. Este punto es especialmente importante ya que la terapia con THS se prescribe generalmente alrededor o en estadios iniciales de la posmenopausia y, en general, durante no más de diez años, dejando en consecuencia un período de 15-20 años entre el cese del tratamiento y el tiempo en el que se producen la mayoría de fracturas (> 75 años de edad).⁷³

3.8 Es probable que el cumplimiento de las mujeres menopáusicas al tratamiento con THS a largo plazo sea inferior al 50%.

Los datos de distintas encuestas (Nivel VIII) sugieren que la adherencia a largo plazo al THS es baja (aproximadamente del 30%)^{74 75} Esto se debe principalmente, a la presencia de diversos efectos secundarios (por ej., flacidez de mamas, sangrado, depresión), y al temor al cáncer, la aversión a tomar pastillas y a la interrupción del tratamiento una vez desaparecidos los síntomas del climaterio.⁷⁶ Los datos de una reciente encuesta efectuada a mujeres de Gran Bretaña que 1 año antes se habían sometido a una MDO en un programa de cribado poblacional, son de alguna forma más optimistas, sugiriendo unas tasas de cumplimiento a corto plazo del 48% para mujeres posmenopáusicas y un 59% para mujeres sometidas a histerectomía simple.⁷⁷ Este es un factor importante a tener en cuenta al considerar la efectividad probable del THS, dado el reducido efecto protector hallado al cese de la terapia.

4 Efecto de la calcitonina de salmón inhalada en la prevención de fracturas y preservación de la masa ósea

4.1 Existe CIERTA evidencia para apoyar la eficacia de la CTS(N) en la disminución del riesgo de fracturas.

Tres ECA^{78 79 80} (Niveles II y III) sobre prevención secundaria analizaron la eficacia de la CTS en la disminución del riesgo de fracturas. Dos de estos^{79 80} estudiaban el efecto de la CTS (N) en las fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas en períodos tardíos de la posmenopausia. Uno de ellos, cuando comparaba usuarias habituales con las que no lo eran, mostraba un descenso en el riesgo en pacientes con las primeras fracturas vertebrales (RR=0,23;95% IC, 0,07-0,77) así como una disminución en la tasa de nuevas fracturas (RR=0,37; 95% IC, 0,14-0,95).⁷⁹ El otro ECA no mostraba diferencias estadísticamente significativas después de tres años de tratamiento.⁸⁰

Se identificaron dos estudios de casos y controles^{57 81} (Nivel VII) y un meta-análisis de ECA⁸² (Nivel I) que analizaban el efecto de todos los tipos de calcitoninas en las tasas de fractura. Los dos estudios de casos y controles mostraron evidencia de un menor riesgo de fractura de cadera comparando las

usuarias que alguna vez habían utilizado la calcitonina y las que nunca la habían utilizado.

Los datos procedentes del Estudio Mediterráneo sobre la Osteoporosis⁵⁷ sugieren un efecto protector en torno al 30% (RR=0,71; 95% IC, 0,52-0,90, ajustado por la toma anterior de estrógenos). En otro estudio se observó⁸¹ un descenso del 53% en el riesgo de fractura de cadera (RR=0,47; 95% IC; 0,30-0,74) con el uso anterior de la calcitonina más calcio. El meta-análisis⁸² sólo identificó dos ensayos prospectivos y concluía diciendo que el efecto protector de la calcitonina en las fracturas está todavía sin establecer.

4.2 Existe ADECUADA evidencia que demuestra la eficacia a corto plazo de la CTS(N) en la preservación de la masa ósea tanto en la prevención primaria como secundaria en mujeres posmenopáusicas.

Varios ECA han mostrado que la CTS (N) disminuye la pérdida ósea y/o preserva la masa ósea en mujeres posmenopáusicas. Esto ocurre tanto en la prevención primaria^{83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93} como en la secundaria,^{79,80,94,95,96,97,98,99,100,101} tras la menopausia natural y quirúrgica.^{102,103}

Solamente tres de los ECA en prevención primaria^{84,89,90} y cuatro en prevención secundaria^{79,94,95,97} en mujeres con menopausia natural presentaban un diseño de buena calidad. En prevención primaria, un estudio mostraba un incremento del 2,26% en la masa ósea vertebral ($p < 0,001$ frente a los niveles de situación de partida)⁸⁴. Otro estudio mostró un aumento del 2,9% en el antebrazo (los primeros 6 meses, 1,2%, $p < 0,005$; los últimos 6 meses, 1,5%, $p < 0,002$)⁸⁹. Uno de los estudios⁹⁰ mostraba un aumento en la masa ósea vertebral que no era estadísticamente significativa. En prevención secundaria, los aumentos estadísticamente significativos en la masa ósea se observaron en las vértebras, con valores entre desde el 3%^{96,98} al 8,6%,⁸⁰ en función de la dosis administrada.

4.3 Existe CIERTA evidencia que demuestra el mantenimiento a largo plazo (5 años) de la masa ósea utilizando la CTS (N), pero no se dispone de datos sobre el efecto a largo plazo cuando el tratamiento, se inicia al principio de la posmenopausia.

Un ECA⁹² (Nivel III) en prevención primaria con una duración de 5 años muestra un aumento estadísticamente significativo en la masa ósea vertebral después de 42 meses de tratamiento comparado con la masa ósea de las mujeres que no fueron tratadas (2,5%, $p < 0,001$), aunque este efecto no se observó al finalizar los cinco años.

Los resultados de un análisis por subgrupo, según la dosis, en un meta-análisis de ECA que comparaba cualquier tipo de calcitonina intranasal, mostraban diferencias de media ponderada de la DMO vertebral de 6,98 (95%IC, 5,80-8,16) para 50UI/5 días a la semana; 5,76 (95%IC, 5,25-6,28) para 100 UI/ diarias; y 3,10 (95%IC, 2,36 -3,85) para >200UI/ diarias.⁸²

4.4 No existen estudios prospectivos que comparen la eficacia o la efectividad del THS y la CTS(N).

Discusión

Este documento ha revisado la evidencia científica actualmente disponible respecto a la capacidad de la MDO para predecir fracturas, y la eficacia y la efectividad de algunos de los tratamientos asociados en la prevención de la pérdida de masa ósea y de fracturas. En resumen, y utilizando el sistema de clasificación para la evidencia presentado en la Tabla 1, existe:

CIERTA evidencia basada en estudios de cohorte prospectivos que sugiere que la MDO puede evaluar el riesgo de futuras fracturas en la población a corto plazo, pero sin un alto grado de exactitud;

CIERTA evidencia, a partir de ECA de baja calidad y de estudios observacionales, que muestran la eficacia del THS y la CTS (N) en la prevención de fracturas durante la terapia;

ADECUADA evidencia, que demuestra la eficacia del THS y la CTS (N) en la preservación de la masa ósea durante la terapia;

CIERTA evidencia de que el efecto protector del THS disminuye y puede finalmente desaparecer una vez cesa la terapia.

Las limitaciones más frecuentes de los estudios analizados son los tamaños pequeños de muestra y los períodos de seguimiento demasiado cortos. Estos estudios están sujetos a diversos errores y sesgos. Los estudios de cohorte están especialmente sujetos a factores de confusión y los estudios de casos y controles a los sesgos de información y selección (y al medir la masa ósea después de la fractura, a problemas en la interpretación del sentido de causalidad). Debido a que muchos de estos resúmenes de evidencia sólo se basan en estudios observacionales, no está claro el grado con el que reflejan una relación causal. Es necesaria una mayor investigación para ratificar los resultados de estos estudios, dadas las limitaciones metodológicas.

Debido al período de seguimiento relativamente corto de estos estudios de cohorte, no se conoce la exactitud con la que la MDO predice las fracturas que tienen lugar muchos años después de la medida. De igual manera, no se conocen con exactitud los efectos positivos y negativos a largo plazo del THS y la CTS (N). El período de seguimiento en la mayoría de los ensayos de estas intervenciones es más corto que lo recomendado por la FDA estadounidense o por la Fundación Europea para la Osteoporosis y Enfermedades Óseas (2-3 años).^{104,105}

Estos detalles son importantes al considerar el cribado de la MDO de mujeres menopáusicas combinado con un posterior tratamiento con THS o CTS (N), ya que estas intervenciones no han demostrado ser beneficiosas en las edades en las que se producen la mayor parte de fracturas (>75 años).

Mientras que la MDO ha sido propuesta para varias aplicaciones,^{24,28} existe un interés especial sobre su uso potencial en programas de cribado poblacionales y para el cribado oportunista en mujeres cercanas a la menopausia que, por ejemplo, piden asesoramiento a los profesionales de la medicina sobre si seguir o no THS. ¿Cómo se podría resumir cada una de las partes de la evidencia hasta ahora analizada para ser interpretada en un contexto amplio, en términos de política sanitaria y en la práctica clínica habitual.

En general, los programas de cribado deben utilizar un test de diagnóstico fiable y ser ofrecidos en combinación con el tratamiento que haya demostrado su efectividad. Debe existir "una evidencia concluyente de que el cribado puede alterar la historia natural de la enfermedad en una proporción importante a las personas que han sido cribadas."¹⁰⁶ Al ofrecer las intervenciones a pacientes que no están enfermas o que específicamente no han demandado ayuda, la responsabilidad de que la paciente saldrá beneficiada recae en los que ofrecen la intervención. La evidencia actual no es suficiente para establecer recomendaciones firmes sobre el valor del cribado con MDO, sobre el THS o la CTS (N).

Sin embargo, es posible obtener alguna indicación sobre el impacto potencial del cribado poblacional con la MDO en la prevención de fracturas de cadera. En la Tabla 5 se presentan varios escenarios, en los que se han utilizado hipótesis realistas, en relación a un programa de cribado de MDO unido al tratamiento con THS en una cohorte hipotética de 20.000 mujeres menopáusicas ^{2 10 18 38 49 74 75 77 107}. En el escenario con la captación de cribado de un 50%, con un cumplimiento del tratamiento a largo plazo de un 30% y una disminución del 30% durante toda la vida del riesgo de fracturas con THS, se evitaría una fractura de cadera por cada nueve mujeres identificadas como de riesgo por el programa de cribado y que habrían seguido el tratamiento durante 30 años. Esta estimación aparentemente prometedora representa el óptimo beneficio alcanzable, y tiene que ser analizada en un contexto de cribado general.

De las 20.000 mujeres citadas a un programa de cribado, es probable que 10.000 acudan a una prueba de MDO. De éstas, a 1.600 se les determinará una densidad ósea inferior a 1DE por debajo de la media de población (suponiendo una distribución Gaussiana) y se les ofrecerá THS. De estas mujeres a las que se habrá ofrecido un THS, 576 habrán sido correctamente identificadas (verdaderos positivos) y de ellas 173 (30%) seguirán el tratamiento, previniéndose así 52 fracturas. Sin embargo, también se producirán 1.024 falsos positivos, de forma que casi dos tercios de las mujeres a las que se habrá aconsejado seguir THS, estarían siguiendo este tratamiento innecesariamente ya que, bajo las hipótesis aquí asumidas, no habrían sufrido una fractura.

Otra medida resumen de interés es el número de falsos negativos. Bajo este escenario, de las 10.000 mujeres que se presentan para el cribado, 948 que con el tiempo tendrán una fractura de cadera serán clasificadas como de no alto riesgo. Así, en torno a los dos tercios de las mujeres que sufrirán una fractura y que han sido sometidas a una MDO, habrán sido, por tanto, erróneamente tranquilizadas.

Si se considera esta amplia perspectiva serían 393 las mujeres necesitadas de ser incluidas en un cribado y, en realidad, sólo 197 acudirían para evitar una fractura. De este modo, el impacto general del programa sería el de disminuir el número de fracturas en lo que queda de vida de una cohorte de 20.000 mujeres, desde 3.050 a 2.998, es decir, en un 1,7%.

Considerando todos los escenarios presentados en la Tabla 5, un programa de cribado de densitometría ósea dirigido a mujeres menopáusicas podría prevenir entre el 1 y el 7% de fracturas. Tomadas conjuntamente estas estimaciones de la efectividad de ese programa no parecen particularmente esperanzadoras desde el punto de vista de la salud pública y no es probable que el programa pueda ser rentable desde un punto de vista económico. Podríamos esperar sugerencias similares de escenarios en los que la CTS (N) fuera el tratamiento disponible.

Para aquellos que formulan planes y programas sanitarios y para los que piensan ofrecer estas intervenciones a sus pacientes, es interesante recordar que existen otros posibles efectos que habría que considerar. Los datos actuales sugieren que el THS está asociado a una disminución del 40-50% en el riesgo de enfermedades cardiovasculares entre mujeres posmenopáusicas¹⁰⁸ y con un incremento del 30-70% del cáncer de mama, independientemente de los niveles de la masa ósea.^{109,110,111} Teniendo en cuenta estos factores, es necesaria una evaluación del coste adicional por ganancia de salud, con el fin de ofrecer una información más amplia a los gestores sanitarios sobre el valor de los programas de cribado.

También han de tratarse varios temas sociales y éticos importantes. ¿Hasta qué punto un descenso en la densidad ósea que se produce con la edad puede llegar a convertirse en un problema médico que requiere tratamiento? ¿Cuáles son las implicaciones de utilizar una definición de enfermedad (DMO < 2,5 DE por debajo de la media de adultos jóvenes propuesta por la OMS⁹) que tiene como consecuencia que alrededor del 30% de mujeres entre los 70 y 79 años de edad serían consideradas como necesitadas de terapia debido a su baja DMO?¹⁰

Los abordajes alternativos para prevenir y tratar la osteoporosis también requieren una mayor consideración. Podrían utilizarse otros factores de riesgo, observables en un examen clínico, para identificar a los grupos de alto riesgo sin utilizar la MDO.⁴⁵ La densitometría ósea y un tratamiento apropiado podría ir orientado a mujeres de edad más avanzada en la época en que se producen la mayoría de las fracturas. También se debería prestar atención a estrategias

alternativas para prevenir las fracturas. Estas podrían incluir intervenciones preventivas potencialmente más coste-efectivas como las inyecciones anuales de vitamina D o la prevención de accidentes en personas de edad avanzada.⁶

Los estudios en curso, como el ECA de cribado de población que se está realizando en Gran Bretaña³⁷ y los estudios sobre estrategias alternativas para prevenir la osteoporosis, pueden proporcionar una mejor información a partir de la cual se podrán tomar decisiones en el futuro. La evidencia actualmente disponible no apoya el cribado con técnicas de MDO en mujeres menopáusicas en combinación con THS o CTS (N) en un contexto de población o el cribado oportunista para la prevención de fracturas, y las estimaciones basadas en los datos disponibles no son esperanzadoras respecto a su potencial efectividad.

Tabla 1 : Niveles de evidencia científica

Nivel Máximo (I) al Mínimo (IX)	Calidad de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigor científico*
I	Buena	Meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados	Análisis de datos individuales del paciente Meta-regresión Distintas técnicas de análisis Ausencia de heterogeneidad Calidad de los estudios
II		Ensayos controlados aleatorizados de muestra grande	Evaluación de poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Buena	Ensayos controlados aleatorizados de una muestra pequeña	Evaluación de poder estadístico Calidad del estudio
IV	a Moderada	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Controles concurrentes Multicéntrico Calidad del estudio
V		Ensayos retrospectivos controlados no aleatorizados	Controles históricos Calidad del estudio
VI	Moderada	Estudios de cohorte	Controles concurrentes Multicéntrico Calidad del estudio
VII		Estudios de casos y controles	Estudios multicéntricos Calidad del estudio
VIII		Series clínicas sin controlar	Multicéntrico
IX	Baja	Estudios descriptivos: vigilancia de la enfermedad, encuestas, registros, bases de datos, estudios de prevalencia Comités de expertos, conferencias de consenso Anécdotas o informes de casos	

* Calidad del estudio evaluada por protocolos específicos y condiciones de rigor científico.
Fuente: adaptada de la referencia 20 .

Tabla 2: Características de los métodos comunes para medir la densidad ósea

Método	Exactitud CV (%)	Precisión CV (%)	Tiempo de exploración (minutos)	Comentarios
DFS Densitometría Fotónica Simple	2 - 8	2 - 5	5 - 15	Sencilla, relativamente barata, poca exposición radiactiva. El deterioro de la fuente afecta a su rendimiento
DFD Densitometría Fotónica de energía Dual	3-10	2 - 6	20 - 45	Generalmente utilizada para las medidas de cadera y columna. El deterioro de la fuente afecta a su rendimiento
SEXA Densitometría simple con Fuente de rayos-X	5	1	10 -20	Equivalente de rayos-x del DFS
DEXA Densitometría dual con Fuente de rayos-X	3-6	1 - 3	3 - 10	Fuente de rayos-x simple con dos energías. Flujo fotónico más elevado que la fuente radionúclida, configuración del detector mejorada.
TCC Tomografía Computadorizada Cuantitativa	5 - 15	2 - 5	10 - 15	Capaz de medir la estructura ósea. Necesidad de medir las normas de calibrado simultáneamente con el paciente.
Ultrasonidos	20	2-4	5	Potencial para medir la estructura ósea

CV = Coeficiente de variación

Fuente: referencias 9, 10, 12, 13, 16, 28, 31

Tabla 3: Riesgo relativo de fractura de cadera según la edad

Estudio	Grupo de edad		Riesgo relativo (95% IC)	
	Jóvenes	Edad avanzada	Jóvenes	Edad avanzada
Paganini-Hill, 1991 ⁵⁴		edad media=73		1,02 (0,81-1,27) ^a
Naessøen, 1990 ⁵⁵	< 60 (trocánter)	> 60 (trocánter)	0,37 (0,13-0,79)	1,03 (0,74-1,40)
	< 60 (cadera cervical)	> 60 (cadera cervical)	0,58 (0,41-0,80)	0,95 (0,75-1,18)
Kiel, 1987 ⁵⁶	65-74	> 75	0,37 (0,05-2,46) ^a	0,82 (0,21-3,24) ^b
Kanis, 1992 ⁵⁷	< 80	> 80	0,51 (0,31-0,84) ^b	0,70 (0,29-1,66) ^c
Cauley, 1995 ⁵⁰	≤75	> 75	0,94 (0,52-1,69) ^d	0,18 (0,04-0,77) ^d
Cauley, 1995 ⁵⁰	>65, usuarias actuales		0,60 ^e (0,36 - 1,02)	
	>65, usuarias anteriores		1,03 ^e (0,69 - 1,55)	

^a = RR ajustado por edad

^b = uso reciente de estrógenos (<= 2 años)

^c = ajustado por edad, fracturas anteriores, índice de masa corporal

^d = usuarias actuales, riesgo relativo ajustado multivariado

^e = ajustado multivariante, incluye el ajuste por historia de osteoporosis (sí o no)

Tabla 4: Resultados de un meta-análisis sobre el efecto del THS en la masa ósea

Tratamiento	Antebrazo (DE, 95% IC)*	Columna (DE, 95% IC)*	Cadera (DE, 95% IC)*
Oral sin progesterona Prevencción primaria	1,45 (1,12-1,78)-	-	-
Prevencción secundaria		0,95 (0,21-1,70)	-
Oral sin progesterona+ Calcio Prevencción primaria	0,92 (0,33-1,51)	0,77 (0,33-1,51) ^a	-
Prevencción secundaria	-	2,27 (1,17-3,37)	-
Oral con progesterona Prevencción primaria	1,33 (0,74-1,92) ^b	1,23 (0,75-1,72) ^b	-
	-	1,18 (0,65-1,70) ^{b c}	-
Oral con progesterona+ Calcio Prevencción primaria	1,52 (1,16-1,84)	0,94 (0,18-1,69) ^d	-
	1,46 (0,95-1,97) ^c	-	-
Prevencción secundaria	2,94 (-0,92-6,80) ^b	3,16 (1,83-4,49) ^b	-
Transdérmico con progesterona Prevencción primaria	1,10 (-0,09 a 2,29) ^a	1,02 (0,67-1,36)	-
Transdérmico con progesterona + Calcio Prevencción primaria	1,70 (1,09-2,31)	1,37 (0,45-2,30)	-
Prevencción secundaria	0,97 (0,46-1,48)	0,73 (0,24-1,21)	-

Tabla 4 (continuación)

Prevención Primaria General (8 estudios)	1,38 (0,93-1,84) ^b	1,17 (0,63-1,70) ^b	-
Prevención Secundaria General (2 estudios)	2,90 (-0,99-6,79) ^b	2,23 (-0,81-5,28) ^b	-
Prevención Secundaria General (4 estudios)	-	2,12 (0,89-3,34) ^b	0,92 (0,34-1,50) ^a

* DE = tamaño del efecto del tratamiento en términos de unidades de desviación estándar de descenso medio anual de la masa ósea por las que el grupo de control sobrepasa al grupo de tratamiento.

^a Heterogeneidad: $p = 0,05$;

^b Heterogeneidad: $p < 0,05$

^c Dosis estándar (estrógenos conjugados = 0,60-0,625 mg; estrone = 1,25 mg; estradiol = 2,0 mg)

^d Bajas dosis (estrógenos conjugados = 0,30 mg; estrone = 0,625 mg; estradiol = 1,0 mg)

Fuente: referencias ^{18 19}

Tabla 5: Impacto potencial del cribado de la DMO y tratamiento con THS en la prevención de fracturas de cadera en una población de 20.000 mujeres menopáusicas (bajo hipótesis realistas)^{a b c d e}

Disminución del riesgo de fractura debido al THS ^f	Cumplimiento= 30% ^g N fracturas de cadera evitadas % fracturas de cadera evitadas Nº de mujeres que se necesita incluir en el cribado por fractura de cadera evitada	Adherencia = 50% ^g N fracturas de cadera evitadas % fracturas de cadera evitadas Nº de mujeres que se necesita incluir en el cribado por fractura de cadera evitada
Captación cribado 50% ^h : N falsos negativos =948, N falsos positivos=1.024, N ofrecidas THS=1.600		
15% (RR=0,85)	27 0,9% 803	44 1,5% 474
30% (RR=0,70)	53 1,7% 393	87 2,9% 234
50% (RR=0,50)	87 2,9% 234	145 4,8% 140
Captación cribado = 70% ^h : N falsos negativos=1.327, N falsos positivos=1.434, N ofrecidas THS=2.240		
15% (RR=0,85)	38 1,2% 560	62 2,0% 334
30% (RR=0,70)	74 2,4% 278	122 4,0% 166
50% (RR=0,50)	122 4,0% 166	203 6,7% 100

Tabla 5 - Observaciones

Los escenarios esbozados en la Tabla han sido calculados utilizando las siguientes asunciones:

Se incluye a una cohorte de 20.000 mujeres menopáusicas a un programa de cribado de la DMO y las que han sido identificadas con una densidad ósea < 1 DE por debajo de la media de adultas sanas son tratadas con THS.

Los valores de densidad ósea siguen una distribución Gaussiana en la población.

El riesgo a lo largo de toda la vida de sufrir fractura de cadera es del 15,25% para las mujeres de más de 50 años de edad ³⁹

^a El RR de fractura de cadera = 2,6 para un descenso de 1 DE en la densitometría ósea por debajo de la media ajustada por edad ^{10 38}

^b Para aquellas personas que siguen el tratamiento, este seguimiento continúa el resto de sus vidas (alrededor de 30 años)

^c No existe un descenso en el efecto protector del THS a lo largo del tiempo

^d No se tienen en cuenta los efectos secundarios ^{108,109,110,111}

^e No se tiene en cuenta el escaso efecto beneficioso en aquellas personas que estarían tratadas debido a que algunas mujeres ya estarían tomando THS por otras razones.

^f El rango considerado para la disminución del riesgo de fractura es del 15%-50% ^{17 18 49}

^g El rango considerado para el cumplimiento del tratamiento es del 30-50% ^{2 77 107}

^h El rango para la asistencia a un programa de cribado es del 50-70% ^{2 107}

Referencias Bibliográficas

1. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986 Jun;314(26):1676-86.
2. School of Public Health, University of Leeds and Centre for Health Economics, University of York. Screening for osteoporosis to prevent fractures: should population based screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? *Effective Health Care* 1992; 1: (1):1-12.
3. Knobel H, DPez A, Arnau D, Alier A, Ibañez J, Campodarve I, et al. Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1992 Mar;98(12):441-4.
4. Office of Technology Assessment. *Hip fracture outcomes in people age 50 and over. (Background paper)*. Washington, D.C.: U.S. Congress,1994. Report No.: OTA-BP-H-120.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992 Nov;2(6):285-9.
6. NHS Centre for Reviews and Dissemination and Nuffield Institute for Health. Preventing falls and subsequent injury in older people. *Effective Health Care* 1996; 2: (4) 1-16.
7. Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis: predicting who is at risk. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:295-306.
8. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993 Jun;94(6):646-50.
9. World Health Organization Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. *Assessment of fracture risk and its application in screening for postmenopausal osteoporosis*. Geneva: World Health Organization, 1994. (World Health Organization technical report series; 843).
10. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Mätning av bentäthet*. Stockholm: November, 1995.
11. Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, D.C.: U.S. Congress, 1994. Report No.: OTA-H-608.
12. National Health Technology Advisory Panel. *Bone mineral assessment, an update*. Canberra: Australian Institute of Health, 1989.
13. Sampietro-Colom L, Almazan C and Granados A. *Evaluación de la densitometría ósea*. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat I Seguretat Social, Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, 1993.
14. Catalan Agency for Health Technology Assessment. *La Calcitonina en el Tractament de la Osteoporosis Idiopàtica*, Barcelona:1994..
15. Osteba. *Evaluation de Tecnologies Sanitària: Actuacion ante la Osteoporosis en el País Vasco*. Vitoria-Gasteiz: 1994.

16. Center for Health Care Technology. *Bone densitometry: patients with end stage disease*. Rockville, Maryland., Agency for Health Care Policy and Research. March 1996.
17. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. *Evaluation de l'osteodensitometrie*. Paris:, 1991.
18. Henry D, Robertson, Gillespie W, O'Connell D, Cummings R. *Estrogen treatment - Results of published trials and epidemiological studies, assessment of study quality and public health implications*. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995.
19. Henry D, Robertson J, O'Connell D, Gillespie W. *The skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal women. An assessment of the quality of randomized trials published between 1977 and 1993*. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995.
20. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluacion de la evidencia cientifica. *Med Clin (Barc)* 1995 Dec;105(19):740-3.
21. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979 Nov;121(9):1193-254.
22. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: *An assessment of the effectiveness of 169 interventions: report of the U.S. Preventive Services Task Force*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1989.
23. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1986 Feb;89(2 Suppl):2S-3S.
24. Marshall D, Sheldon TA, Jonsson E. Recommendations for the application of bone density measurement - What can you conclude? *Int J Technol Assess Health Care*. In press.
25. Sampietro-Colom, Rico R, Granados A, Asua J. Background Paper Three. *A review of the evidence of hormone replacement therapy and calcitonin in reducing bone loss and fractures*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton, September 1996.
26. Hailey D. Background Paper One. *Methods used in the measurement of bone density*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton, July 1996.
27. Marshall D, Sheldon TA. Background Paper Two. *Predictive value of bone densitometry*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton, July 1996.
28. Marshall D, Hailey D, Jonsson E. Health policy on bone density measurement technology in Sweden and Australia. *Health Policy* 1996; 35(3):217-28.
29. Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment (DATTA). Measurement of bone density with dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *JAMA* 1992 Jan;267(2):286-8, 290-4.
30. Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1993 Mar;3(2):107-10.

31. Pocock NA, Noakes KA, Howard GM, Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN, et al. Screening for osteoporosis: what is the role of heel ultrasound? *Med J Aust* 1996 Mar; 164:367-70.
32. Tobias JH, Cook DG, Chambers TJ, Dalzell N. A comparison of bone mineral density between Caucasian, Asian and Afro-Caribbean women. *Clin Sci (Colch)* 1994 Nov; 87(5):587-91.
33. Vainio P, Ahonen E, Leinonen K, Sievanen H, Koski E. Comparison of instruments for dual-energy x-ray bone mineral densitometry. *Nucl Med Commun* 1992 Apr;13(4):252-5.
34. Pearson J, Ruegsegger P, Dequeker J, Henley M, Bright J, Reeve J, et al. European semi-anthropomorphic *phantom* for the cross-calibration of peripheral bone densitometers: assessment of precision accuracy and stability. *Bone Miner* 1994 Nov;27(2):109-20.
35. Gluer CC, Faulkner KG, Estilo MJ, Engelke K, Rosin J, Genant HK. Quality assurance for bone densitometry research studies: concept and impact. *Osteoporos Int* 1993 Sep;3(5):227-35.
36. Pearson J, Dequeker J, Henley M, Bright J, Reeve J, Kalender W, et al. European semi-anthropomorphic spine *phantom* for the calibration of bone densitometers: assessment of precision, stability and accuracy. The European Quantitation of Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1995 May;5(3):174-84.
37. Torgerson DJ, Donaldson C, Reid DM. Using economics to prioritise research: a case study of randomised trials for the prevention of hip fractures due to osteoporosis. *J Health Serv Res Policy* 1996;1(4):141-6.
38. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996;312:1254-9.
39. Melton LJ III, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL. Lifetime fracture risk: An approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J Clin Epidemiol* 1988;41(10):985-94.
40. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988 Dec;319(26):1701-7.
41. Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989 Apr; 320(16):1055-9.
42. Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntila E, Alhava E, et al. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1995 Feb;10(2):302-6.
43. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996 Feb;11(2):293-7.
44. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *Br Med J* 1991 Aug;303(6800):453-9.

45. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995 Mar;332(12):767-73.
46. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993 Jun;137(11):1203-11.
47. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992 Jul;117(1):1-9.
48. Windeler J and Lange S. Events per person year - a dubious concept. *Br Med J* 1995;310:454-6.
49. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992 Dec;117(12):1016-37.
50. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995 Jan; 122(1):9-16.
51. Spector TD, Brennan P, Harris PA, Studd JW, Silman AJ. Do current regimes of hormone replacement therapy protect against subsequent fractures? *Osteoporos Int* 1992 Sep; 2(5):219-24.
52. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Int Med* 1985 Mar; 102(3):319-24.
53. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992 Mar;135(5):477-89.
54. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991 Jan;2(1):16-25.
55. Naessén T, Persson I, Adami HO, Bergström R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990 Jul;113(2):95-103.
56. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987Nov;317(19):1169-74.
57. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fractures. *Br Med J* 1992 Nov;305(6862):1124-8.
58. Luciano AA, De Souza MJ, Roy MP, Schoenfeld MJ, Nulsen JC, Halvorson CV. Evaluation of low-dose estrogen and progestin therapy in postmenopausal women. A double-blind, prospective study of sequential versus continuous therapy. *J Reprod Med* 1993 Mar;38(3):207-14.
59. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Lees B, Whitehead MI. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;38 Suppl 1:30-5.

60. Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Maini MC, Marri R, Crosignani PG. Effect of hormone replacement therapy and calcitonin on bone mass in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 Oct;47(1):53-7.
61. MacLennan AH, MacLennan A, Wenzel S, Chambers HM, Eckert K. Continuous low-dose oestrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial. *Med J Aust* 1993 Jul;159(2):102-6.
62. Field CS, Ory SJ, Wahner HW, Herrman RR, Judd HL, Riggs BL. Preventive effects of transdermal 17 beta-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1 Pt 1):114-21.
63. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991 Oct;325(17):1189-95.
64. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Gambacciani M, Spinetti A, et al. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17 beta-estradiol in postmenopausal women. *Maturitas* 1991 Oct;13(4):283-96.
65. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995 Jul;99(1):36-42.
66. Cicinelli E, Galantino P, Pepe V, Popolizio A, Savino F, Balzano G, et al. Bone metabolism changes after transdermal estradiol dose reduction during estrogen replacement therapy: a 1-year prospective study. *Maturitas* 1994 Aug;19(2):133-9.
67. Marcus R, Greendale G, Blunt BA, Bush TL, Sherman S, Sherwin R, et al. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/ progestin interventions trial. *J Bone Miner Res* 1994 Sep;9(9):1467-76.
68. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993 Oct; 329(16):1141-6.
69. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978 Jun; 1(8078):1325-7.
70. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981 Feb;1(8218):459-61.
71. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Jun; 156(6):1516-23.
72. Davis JW, Ross PD, Johnson NE, Wasnich RD. Estrogen and calcium supplement use among Japanese-American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 1995 Oct;17(4):369-73.
73. Kanis JA. The incidence of hip fracture in Europe. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 1:10-5.
74. Spector TD. Use of oestrogen replacement therapy in high risk groups in the United Kingdom. *Br Med J* 1989 Dec;299(6713):1434-5.

75. Draper J, Roland M. Perimenopausal women's views on taking hormone replacement therapy to prevent osteoporosis. *Br Med J* 1990 Mar;300(6727):786-8.
76. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994 Apr;330(15):1062-71.
77. Torgerson DJ, Donaldson C, Russell IT, Reid DM. Hormone replacement therapy: Compliance and cost after screening for osteoporosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 Mar;59(1):57-60.
78. Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992 Feb;16(2):131-8.
79. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992 Sep;305(6853):556-61.
80. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Nasal Calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989 Apr;30(4):435-42.
81. Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M, Acca M, Camporeale A, Pioli G. Hip fracture in Italy: epidemiology and preventive efficacy of bone-active drugs. *Bone* 1993;14 Suppl 1:S81-4.
82. Cranney A, Shea B, Wells G, Reginster J, Adachi R, Tugwell P. *Calcitonin treatment of post-menopausal osteoporosis*. In: Brooks P, Bosi-Ferraz M, de Bie R, Gillespie W, Tugwell P, Wells G(eds). Musculoskeletal Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews, 1996.
83. Reginster JY, Denis D, Alberta A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA, et al. 1-Year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987 Dec;2(8574):1481-3.
84. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995 May;98(5):452-8.
85. Perrone G, Galoppi P, Valente M, Capri O, D'Ubaldo C, Anelli G, et al. Intranasal salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: effect of different therapeutic regimens on vertebral and peripheral bone density. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33(3):168-71.
86. Meunier PJ, Gozzo I, Chaumet-Riffaud PD, Delmas M, Guignard M, Chapuy MC, et al. Dose effect on bone density and parathyroid function of intranasal salmon calcitonin when administered without calcium in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1992;7 Suppl 1:330.
87. Stevenson JC, Lees B, Ellerington MC, Whitcroft SIJ, Marsh MS, Whitehead MI. Postmenopausal osteoporosis: A double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 1992;Suppl 1:325.

88. Di9z A, Puig J, Nogu9s X, Cucurull J, MartPnez NT, Aubia J, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with transnasal calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1992;51:244.
89. Mango D, Ricci S, Manna P Natili G, Dell'Acqua S. Preventive treatment of cortical bone loss with salmon nasal calcitonin in early postmenopausal women. *Minerva Endocrinol* 1993 Sep;18(3):115-21.
90. Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early menopausal women: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1994 Aug;55(2):82-6.
91. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Lecart MP, DeLongueville M, Zegels B et al. Long term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res* 1994;9(1):69-73.
92. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, Jupsin L, Biquet I, Albert A, et al. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994 Aug;24(8):565-9.
93. Adami S, Baroni MC, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S21-7.
94. Overgaard K, Hansen MA, Nielsen VAH, Riis BJ, Christiansen C. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis -- Effects of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990 Jul; 89(1):1-6.
95. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991 May;48(5):302-7.
96. Rotolo F, Franceschini R, Galmarini V, Fioretta G, Romano P, Pasquarelli V. Valutazione dell'efficacia della calcitonina di salmone spray nasale nell'osteoporosi. *Minerv Ortop Traumatol* 1991;42:495-498.
97. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M, Gonnelli S, Civitelli R. An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992 Apr;50(4):381-3.
98. Santi I, Monti M, Verde G, Sensalari G, Cunietti E. Nasal spray salmon calcitonin in the treatment of senile osteoporosis. *Bone & Mineral* 1992;17(Suppl 1):181.
99. Overgaard K, Christiansen C. Long-term treatment of established osteoporosis with intranasal calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1991;49 Suppl:S60-3.
100. Christiansen C. Use of nasally administered salmon calcitonin in preventing bone loss. *Calcif Tissue Int* 1991;49 Suppl 2:S14-5.
101. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Effect of salmon calcitonin nasal spray on bone mass in patients with high turnover osteoporosis. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 1:S208-10.

102. Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti A. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992 Dec;15(3):225-32.
103. Mazzuoli G, Pacitti MT, Minisola S, Celi FS, Bianchi G. Effects of salmon calcitonin on bone loss induced by ovairectomy. *Rev Clin Esp* 1991;188 Suppl 1:49-50.
104. Kanis JA, Geusens P, Christiansen C. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1991 Jun;1(3):182-8.
105. Cooper C, Kanis JA, Compston J. How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet* 1995 Mar;345(8952):743-4.
106. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *Br Med Bull* 1971 Jan;27(1):3-8.
107. Pitt F, Lloyd-Jones M, Brazier JE, McGrother CW, Kanis JA, Wallace WA and Jones K. *The costs and benefits of screening and preventing osteoporosis in Trent Region*. Nottingham: A report of the Trent Regional Osteoporosis Working Party. November, 1990.
108. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991 Jan;20(1):47-63.
109. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1992 Feb;79(2):286-94.
110. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991 Apr;265(15):1985-90.
111. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995 Jun;332(24):1589-93.

