

Evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad: estimación del riesgo y coste-efectividad del tratamiento

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad: estimación del riesgo y coste-efectividad del tratamiento

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad: estimación del riesgo y coste-efectividad del tratamiento / Cristian Tebé, Mercè Comas, Xavier Castells, Mireia Espallargues. — Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 2014. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cadera—Fracturas 2. Fracturas óseas en ancianos—Análisis coste-beneficio 3. Evaluación de tecnologías sanitarias

I. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe: Tebé C, Comas M, Castells X, Espallargues M. Evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad: estimación del riesgo y coste-efectividad del tratamiento. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Corrección: Àtona Víctor Igual, S.L.
Fotocomposición: Àtona Víctor Igual, S.L.

Nipo: En tramitación
Depósito Legal: B. 6578-2015

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad: estimación del riesgo y coste-efectividad del tratamiento

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

Autoría	9
Resumen	11
English Abstract	13
Introducción	15
Metodología	21
Modelo de simulación de eventos discretos	21
Modelo conceptual	21
Población de estudio	24
Tiempo hasta la muerte	25
Tiempo hasta fractura de cadera	25
Riesgo individual de fractura	26
Eficacia	28
Adherencia al tratamiento	29
Costes	30
Resumen de los parámetros	31
Evaluación económica	32
Validación del modelo	33
Optimización	33
Resultados	35
Resultados de la validación	35
Resultados del modelo	39
Resultados de la optimización	44
Discusión	45
Conclusiones	51
Bibliografía	53

Autoría

Cristian Tebé Cordoní

Área de Calidad de la Atención Sanitaria

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

Mercè Comas

Servicio de Epidemiología y Evaluación, Hospital del Mar, Barcelona.

IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

Xavier Castells

Servicio de Epidemiología y Evaluación, Hospital del Mar, Barcelona. IMIM

(Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. Red de

Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

Mireia Espallargues Carreras

Área de Calidad de la Atención Sanitaria

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Colaboradores

Xavier Surís

Cap de la Unitat de Reumatologia. Hospital General de Granollers.

Pla director de les malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor. Departament de Salut.

Marta Larrosa

Cap de Servei de Reumatologia. Hospital Parc Tauí de Sabadell.

Pla director de les malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor. Departament de Salut.

Maria Jesús Pueyo

Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Departament de Salut.

Josep Fusté

Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Departament de Salut.

Luis del Rio

CETIR centre mèdic.

Silvana di Gregorio

CETIR centre mèdic.

Resumen

Objetivo

Realizar una evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad para resolver cuál es el nivel de riesgo absoluto que determina el coste-efectividad del tratamiento.

Metodología

Modelo de simulación de eventos discretos que representa el proceso de evaluación del riesgo y ocurrencia de fracturas, teniendo en cuenta los costes de estos procesos. La población del modelo es una cohorte de mujeres de 60 años o mayores. Para la estimación de los parámetros se han utilizado diversas fuentes de información, oficiales y de estudios de investigación. Las decisiones sobre el tratamiento o la reevaluación del riesgo se han basado en el índice FRAX® y se han buscado los puntos de corte óptimos de este índice para asignar el tratamiento y la densitometría ósea de la manera más coste-efectiva, es decir, tratar el mínimo de mujeres que evite el máximo de fracturas de cadera. Se han tenido en cuenta la adherencia y la efectividad del tratamiento.

Resultados

En el análisis de una cohorte de 3.000 mujeres, se observa una disminución en el número de fracturas en 20 años (de 259 a 244) cuando se aplican los tratamientos preventivos con alendronato siguiendo la estrategia actual propuesta de evaluación del riesgo. El coste de la prevención es de más de 3 millones de euros, mientras que el ahorro en el coste de las fracturas evitadas es de más de 95.000 euros.

Conclusiones

La prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad supone un gasto asistencial (sanitario y social) que no se ve compensado por la reducción en el número de fracturas. Es necesario buscar estrategias de prevención primaria más efectivas para que los tratamientos preventivos resulten eficientes.

English abstract

Objective

To perform an economic evaluation of primary prevention of osteoporotic hip fractures to find out the level of individual risk of fracture that determines cost-effectiveness of treatment.

Methods

A discrete event simulation model representing the process of risk assessment and fracture events was built, taking into account all costs related to these processes. The model analyzed a cohort of women aged 60 years or older. The model parameters were estimated from several sources of information, official statistics and research studies. Decisions on treatment or risk reassessment were based on FRAX[®] index and optimal cut points for this index have been searched to distribute treatment and bone densitometries in the most cost-effective manner. That is, treating the minimal number of women avoiding the maximal number of hip fractures. Treatment adherence and effectiveness have been taken into account.

Results

The analysis of a cohort of 3,000 women shows a decrease of the number of fractures in 20 (from 259 to 244) when primary prevention with alendronate is used following the current proposed strategy of risk assessment. The cost of prevention is more than 3 million euro, while savings due to avoided fractures is more than 95,000 euro.

Conclusions

Primary prevention of hip fragility fractures is a (health and social) care spending that is not offset by the reduction in the number of fractures. Primary prevention strategies should be improved to achieve cost-effectiveness preventive treatments of fragility fractures.

Introducción

Las fracturas por fragilidad son aquellas producidas por un pequeño impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación, principalmente en el húmero, la muñeca, una vértebra (columna vertebral dorso-lumbar) y la cadera (fémur proximal). La fractura de cadera es la que origina un mayor gasto en servicios sanitarios y sociales fruto de la pérdida de funcionalidad, calidad de vida relacionada con la salud y esperanza de vida de quienes la padecen, además de asociarse a un mayor riesgo de padecer nuevas fracturas. Las fracturas por fragilidad en otras localizaciones (antebrazo, hombro, etc.), aun no siendo tan graves como las de cadera o fémur, pueden suponer también importantes pérdidas de calidad de vida relacionada con la salud, así como tener consecuencias importantes en la demanda de recursos sanitarios para su prevención y tratamiento. Con el progresivo envejecimiento de la población y los cambios en los estilos de vida en nuestra sociedad, esta mayor morbimortalidad debida a las fracturas por fragilidad irá en aumento si no se aplican estrategias preventivas y de promoción de la salud adecuadas.

En España, 100.000 fracturas al año son consideradas por fragilidad¹ y los estudios de cohortes más recientes muestran incidencias de fractura de cadera en mujeres mayores de 65 años en torno a los 4-6 casos por 1.000 habitantes/año, tanto en España como en el conjunto de Europa.²⁻⁴ Estos valores son marcadamente inferiores a los de los países escandinavos^{5,6} y de Estados Unidos.⁷ Asimismo, las tasas de incidencia de fracturas de cadera son bastante superiores en mujeres que en hombres, en una proporción 3/1, y se incrementan exponencialmente con la edad.

Son varios los factores de riesgo asociados a las fracturas por fragilidad. Uno de ellos es la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), aspecto que ocurre antes en las mujeres y se acelera al cesar la producción de estrógenos. Además, la causa de pérdida de DMO puede ser atribuida también a otras enfermedades o bien al uso de ciertos fármacos en particular.⁸ Pero hay muchos otros factores de riesgo que se consideraran importantes a la hora de determinar el abordaje de la prevención de fracturas por fragilidad, no todos ellos directamente relacionados con la masa ósea, como son las caídas previas, los antecedentes familiares, las fracturas previas, los hábitos tabáquicos y alcohólicos, el bajo peso o la ingesta de determinados fármacos (como los glucocorticoides, entre otros).⁹

Se estima que un 35 % de las mujeres mayores de 50 años presenta una DMO de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de osteoporosis.^{10,11} La osteoporosis, según la definición consensuada en 2001 por la OMS, es “un trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, que predispone a un mayor riesgo de fracturas.

La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad mineral ósea y la calidad del hueso”.¹² La herramienta validada y aceptada internacionalmente para la valoración de la DMO (diagnóstico de la osteoporosis) es la densitometría ósea (DO) por absorciometría de doble haz de rayos X (DXA).¹³ La osteoporosis densitométrica es un factor de riesgo de fractura de gran importancia (la pérdida de DMO medida mediante DXA en el esqueleto central es un predictor importante de fractura por fragilidad). No obstante, como se decía anteriormente, son bien conocidos otros factores de riesgo con un papel relevante en el desarrollo de las fracturas osteoporóticas.

Además, hay estudios que muestran que aunque el nivel de DMO pueda estar asociado o relacionado con el riesgo de fracturarse, esto no implica que la medida de la DMO pueda discriminar adecuadamente entre aquellas personas que se fracturaran y aquellas que no. De hecho, en un estudio realizado en una cohorte de mujeres españolas se observa un solapamiento notable entre los valores de la DMO de las personas que se fracturaron y las que no.¹⁴ Ello limita la medición de la DMO mediante DXA central como herramienta pronóstica del riesgo de fractura por fragilidad (baja sensibilidad [S] a pesar de su alta especificidad [E] y valores predictivos bajos) y desaconsejan su uso como prueba de cribado.¹⁵ De todos modos, parece que la utilidad clínica de la DXA aumenta cuando se mide la DMO en aquellas personas que presentan de forma concomitante otros factores de riesgo.^{16,17}

Actualmente hay diferentes grupos de fármacos que han demostrado su eficacia en la prevención de las fracturas por fragilidad, especialmente para la fractura de cadera y la vertebral, y en poblaciones seleccionadas de riesgo alto y a corto plazo (sobre todo mujeres con fracturas por fragilidad previas, prevención secundaria). En el caso de las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas existe una clara evidencia sobre la eficacia del alendronato, fármaco de primera línea recomendado por la mayor parte de guías en la prevención de fracturas por fragilidad. El alendronato reduce el riesgo de fractura de cualquier localización (vertebral, no vertebral y cadera) en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas en un 40-50%.¹⁸ Pero la efectividad de estos tratamientos depende en gran medida de la adherencia al tratamiento, circunstancia que en este tipo de terapias ha mostrado valores muy por debajo de lo deseable. Es clave, pues, en la valoración del tratamiento la selección de la población candidata a tratarse, así como asegurar el cumplimiento del mismo. Entre otros motivos, porque estos fármacos no están exentos de efectos adversos además de suponer un gasto sanitario significativo.

Para identificar la población candidata a recibir estos tratamientos se han desarrollado diferentes estrategias y herramientas para estimar el riesgo individual de fractura por fragilidad. Todas ellas ponderan los principales factores de riesgo de fractura, como la edad de la persona, los antecedentes personales de fractura por fragilidad, la DMO en el cuello del fémur, los an-

tededentes familiares o el consumo diario de calcio, entre otros. Sin embargo, estas estrategias no son homogéneas en la valoración del riesgo. La mayoría de guías de práctica clínica recomiendan el uso de la medida de la DMO, pero no coinciden ni en el número, ni en el tipo de factores de riesgo, ni en los umbrales de riesgo absoluto que tener en cuenta para intentar determinar el riesgo de fractura y, por tanto, decidir la estrategia de tratamiento más adecuada para su prevención.¹⁹ Además, la falta de ensayos aleatorizados controlados evaluando la efectividad clínica y el coste-efectividad de cualquier estrategia de cribado del riesgo de fractura por fragilidad así como el desconocimiento de la efectividad clínica y el coste-efectividad de los tratamientos preventivos a largo plazo son algunos de los factores que hacen que la implementación de un cribado poblacional sea inadecuado.²⁰

Así pues, parece que la estrategia más adecuada sería una identificación oportunista de los casos a partir de la evaluación individual de la probabilidad de fractura por fragilidad y la categorización del riesgo según la presencia de factores de riesgo asociados a fractura por fragilidad. En este sentido, uno de los enfoques que cada vez gana más peso es el de la valoración del riesgo absoluto de fractura por fragilidad a partir de la combinación de factores de riesgo clínicos (con mayor asociación a riesgo de fractura o cuyo riesgo es independiente de la DMO) para finalmente establecer cuáles serían los niveles de riesgo absoluto que determinarían las estrategias posteriores de evaluación y tratamiento más coste-efectivas.

De los diferentes instrumentos²¹ disponibles para estimar el riesgo absoluto de fractura por fragilidad destaca la herramienta Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), una de las más populares y evaluadas recientemente en nuestro entorno. El modelo FRAX^{®22} fue desarrollado por un centro colaborador del grupo de enfermedades metabólicas óseas de la OMS en la Universidad de Sheffield para evaluar el riesgo absoluto de fractura por fragilidad en hombres y mujeres de 40 a 90 años. El algoritmo de la herramienta no es público, aunque los interesados pueden utilizar una aplicación web (disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) para calcular la probabilidad individual (riesgo absoluto) a 10 años de fractura de cadera (fémur proximal) y fractura osteoporótica mayor o principal (antebrazo distal o muñeca, húmero proximal, vértebra clínica y cadera) a partir de la combinación de factores de riesgo clínicos con la opción de incorporar mediciones de DMO en aquellas circunstancias donde se considere necesario.

La herramienta FRAX[®] incluye 10 factores de riesgo clínicos: la edad, el sexo, el índice de masa corporal, los antecedentes de fractura osteoporótica previa, la historia de fractura de cadera en los padres, el consumo actual de tabaco, el uso de glucocorticoides orales durante más de 3 meses, la artritis reumatoide, otras causas de OP secundaria y el consumo de alcohol por día medido en unidades de alcohol (8-10 g de alcohol), siendo opcional in-

cluir el valor del índice T (t-score) del cuello del fémur (DMO) obtenido mediante DXA.²³ La probabilidad de la fractura se computa teniendo en cuenta el riesgo de fractura y el riesgo de muerte. El modelo FRAX[®] dispone de una versión para ser aplicada a los pacientes españoles, que fue ajustada partiendo de la versión original y utilizando datos de mortalidad y de estudios de incidencia de fractura de cadera realizados en España.

Actualmente también está disponible para 47 países de los 5 continentes. Las diferencias existentes entre países o regiones en la incidencia de fractura de cadera o en la esperanza de vida contribuyen a la heterogeneidad en la probabilidad de fractura de estas poblaciones.²⁴ Por este motivo es importante, y así lo defienden los propios autores, que cada país determine cuáles son los niveles de riesgo alto de fractura susceptibles de intervención desde una perspectiva coste-efectiva y en función de la población y de sus recursos antes de generalizar su uso clínico. En esta línea, cabe mencionar el concepto desarrollado por FRAX[®]-Reino Unido de “umbrales de decisión” y que las guías más recientes han ido incorporando a la hora de formular recomendaciones para la evaluación y prevención de las fracturas por fragilidad. Se definieron tres umbrales: un umbral de “alto riesgo” por encima del cual puede tratarse a los pacientes sin necesidad de practicar una DXA central (DMO), un umbral de “bajo riesgo” por debajo del cual no se precisa ni tratamiento ni la realización de una DXA central (DMO) y un umbral de tratamiento para los pacientes de “riesgo intermedio” una vez se les ha practicado una DXA y se conoce su DMO. Una vez propuestos los umbrales para el Reino Unido, se calculó su coste-efectividad.²⁵

En definitiva, este planteamiento establece dos umbrales de decisión, el de intervención (tratamiento) y el de valoración (de la DMO con DXA), que a su vez definen tres grupos de abordaje: 1) los que se descartan por no tener riesgo; 2) los que presentan alto riesgo y son candidatos a tratamiento preventivo farmacológico sin necesidad de medir la DMO (con finalidad pronóstica, aunque a menudo se les pide una medida basal de DMO para monitorizar el tratamiento),²⁶ y 3) el grupo con riesgos intermedios en los que se requiere medir la DMO para discernir su riesgo individual. La estrategia de utilizar un umbral de valoración para la indicación de la DO se basa en la búsqueda del paciente con riesgo de fractura moderado, en el que conocer la DMO puede ayudar a tomar una decisión terapéutica. La adopción de esta estrategia puede suponer la racionalización de este recurso diagnóstico en tanto que disminuye la demanda y, por ende, la lista de espera.²⁷

En España, los valores o umbrales para definir población de alto riesgo aún no están claramente definidos y algunos estudios usan umbrales recomendados en otros países. Los resultados sugieren que un umbral de riesgo de fractura principal de 20 % de Canadá²⁸ es inadecuado en el contexto español y no debería ser usado sin estudios posteriores.^{29,30}

Siguiendo el abordaje anteriormente descrito, en la figura 1 se presenta un algoritmo de partida para el manejo de los pacientes candidatos a recibir un tratamiento para la prevención primaria de la fractura de cadera. En este algoritmo es clave definir cómo se evaluará el riesgo de fractura. Como se ha comentado, una de las herramientas más estudiadas y accesibles es el modelo FRAX.[®] Teniendo en cuenta que su aplicación en nuestro entorno no está ausente de controversia,^{31,32} alternativamente sería posible dejar la elección de la herramienta predictiva al facultativo y definir exclusivamente los deciles (u otros puntos de corte) de riesgo que nos llevan a una decisión u otra.

En este sentido, hay otros modelos similares a la herramienta FRAX[®], como la Garvan Fracture Risk Calculator, calculadora de riesgo de fractura desarrollada en Australia (<http://www.garvan.org.au/bone-fracture-risk>), y el índice QFractureScores, desarrollado en Reino Unido (<http://www.qfracture.org/>). Sin embargo, no se conoce que estas herramientas hayan sido validadas en nuestro entorno.

Figura 1. Algoritmo de manejo de los pacientes candidatos a recibir tratamiento preventivo por fractura de cadera



DO: densitometría ósea; GPC: guía de práctica clínica; recomendación según GPC: recomendación de hábitos de vida saludables.

Conocido el riesgo basal del individuo, la elección de opciones se puede reducir a tres: la indicación de una DO para reevaluar el riesgo de fractura, iniciar un tratamiento profiláctico o realizar una recomendación de hábitos de vida saludables (véase Guía de Práctica Clínica AQuAS)* y emplazar al

* Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad (actualización). Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad (actualización). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2013. Guías de Práctica Clínica en el SNS (en revisión).

paciente a un reevaluación transcurrido cierto tiempo. Reevaluado el caso con el resultado de la DO, las opciones se reducen a iniciar un tratamiento o realizar una recomendación de hábitos de vida saludables y emplazar al paciente a una reevaluación transcurrido cierto tiempo. Sobre cuándo revisar el riesgo individual de fractura por fragilidad en los pacientes que no requieren tratamiento, las pocas guías que se posicionan sugieren que se haga cuando se considere médicamente apropiado.³³

Siguiendo este esquema, para poder llevar a cabo el estudio de coste-efectividad desde la perspectiva del sistema sanitario, debemos estimar los costes económicos ligados a la DO, al tratamiento de la osteoporosis y, por supuesto, a la fractura de cadera. Para estimar los costes de la fractura se deberían contemplar cuestiones como: los costes de la cirugía, la prótesis en su caso, la rehabilitación y la dependencia derivada. Por otra parte, se debería tener en cuenta la efectividad de los tratamientos en relación con la reducción del riesgo de fractura de cadera.

Ahora bien, este primer algoritmo no contempla escenarios posfractura derivados de una intervención quirúrgica, que se llevará a cabo en la mayoría de los casos, como las secuelas o la muerte. Tampoco incluye el incremento del riesgo de muerte en un tiempo relativamente corto después de la fractura.

Para solventar estas limitaciones proponemos utilizar la técnica de simulación de eventos discretos para analizar sistemas complejos a través de experimentación virtual. La simulación de eventos discretos se ha desarrollado y utilizado ampliamente en disciplinas como la investigación militar o los sistemas de producción. En investigación médica se está utilizando cada vez más, aunque otras técnicas menos flexibles, como los árboles de decisión o las cadenas de Markov, se han utilizado desde hace tiempo para el análisis de coste-efectividad de nuevos tratamientos.

La principal aplicación de la simulación de eventos discretos en investigación en servicios sanitarios ha sido la creación de herramientas para la planificación de recursos, aunque también se han utilizado para el análisis de coste-efectividad y del impacto presupuestario. La representación de una realidad y las relaciones entre sus componentes a través de modelos matemáticos permite plantear y comparar diferentes escenarios cuya aplicación en el sistema real sería enormemente costosa. Por este motivo las técnicas de simulación permiten la integración de las evidencias disponibles y ayudan en la toma de decisiones sobre los sistemas sanitarios sin tener que intervenir en ellos propiamente.

El objetivo principal de este estudio es realizar una evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad en mujeres para resolver cuál es el nivel de riesgo absoluto de fractura de cadera que determina el coste-efectividad del tratamiento desde la perspectiva del sistema sanitario público.

Metodología

Para la consecución de los objetivos se ha utilizado la metodología de la simulación de eventos discretos.³⁴

Modelo de simulación de eventos discretos

Horizonte temporal de 20 años a partir de la primera visita de cada mujer. La duración del horizonte se determinó para evaluar los resultados a corto, medio y largo plazo. El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema sanitario público. Se comparó la alternativa de no hacer nada con una intervención que supone la prevención farmacológica de la osteoporosis en mujeres con determinados criterios de selección (edad, riesgo de fractura).

Se utilizó el software de simulación de eventos discretos ARENA (Rockwell Software) versión 13.9. Para la optimización se usó el módulo OptQuest de ARENA versión 6.4.1.1 (OptTek Systems, Inc.).

Modelo conceptual

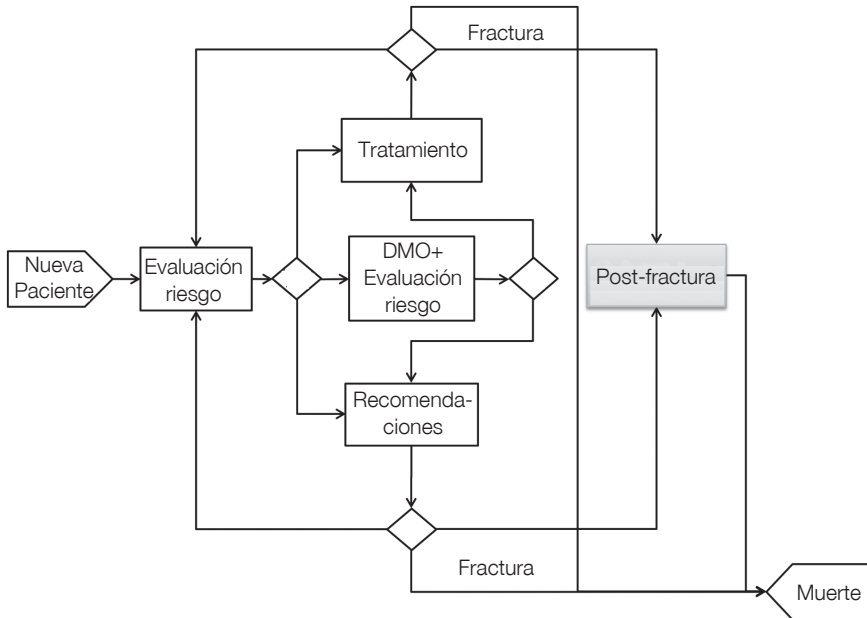
La figura 2 muestra el modelo conceptual definido. La primera decisión de la evaluación del riesgo, según unos puntos de corte sobre el índice FRAX[®] sin incluir la densidad mineral ósea, indicará si la mujer debe recibir tratamiento o recomendaciones de estilos/hábitos de vida saludables, o si debe someterse a una densitometría para recalcular el FRAX[®]. Con el valor del FRAX[®] con densidad mineral ósea se decidirá finalmente si la mujer recibe tratamiento o recomendaciones.

Si el resultado final de la valoración del riesgo es recomendaciones de estilos de vida y dieta saludables, la mujer vuelve a visitarse al cabo de un tiempo para reevaluar el riesgo. Si el resultado de la evaluación es tratamiento, la mujer también vuelve a visitarse al cabo de un tiempo para reevaluar el riesgo, aunque durante este periodo habrá tomado un tratamiento preventivo de la osteoporosis/fractura por fragilidad y suplementos de calcio y vitamina D durante un tiempo determinado por la adherencia al tratamiento. Tanto en un grupo como en el otro existe la posibilidad de que durante el transcurso del tiempo ocurran 3 eventos: la muerte (y, por consiguiente, la salida del modelo), la reevaluación del riesgo al cabo de un periodo determinado o la fractura. La GPC¹⁸ recomienda un intervalo entre controles para monitorizar la DMO de un mínimo de 2 años. En caso de fractura, el submodelo conceptual se representa en la figura 3.

La figura 3 muestra que después del evento fractura se asume que la paciente recibe cirugía y se considera la posibilidad de que la paciente muera

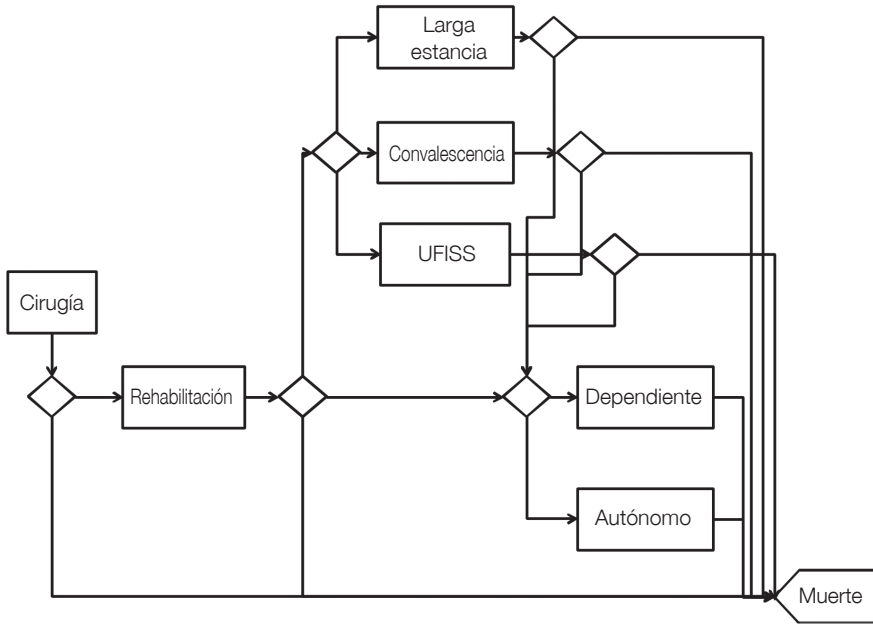
durante el ingreso hospitalario. Si no muere, pasa a un periodo de rehabilitación. Si no muere durante la rehabilitación, puede ser trasladada a un centro sociosanitario (larga estancia, convalecencia o UFISS-Unidad Funcional Interdisciplinaria Sociosanitaria). Si no muere durante el ingreso en el dispositivo correspondiente o si no ha habido ingreso en sociosanitario, el destino de la paciente sería su domicilio, pero con la posibilidad de ser dependiente (y necesitar recursos para la dependencia) o autónomo (sin necesidad de recursos). En cualquier caso, las mujeres que se han fracturado realizan 4 visitas de seguimiento hospitalario durante el primer año después de la fractura y toman el tratamiento preventivo (secundario) de fractura por fragilidad con un 100 % de adherencia y un máximo de 6 años seguidos, además de los suplementos de calcio y vitamina D.

Figura 2. Modelo conceptual general



DMO: densitometría mineral ósea
 Recomendaciones: sobre hábitos saludables

Figura 3. Modelo conceptual del subproceso del tratamiento después de la cirugía



Las asunciones del modelo conceptual fueron las siguientes:

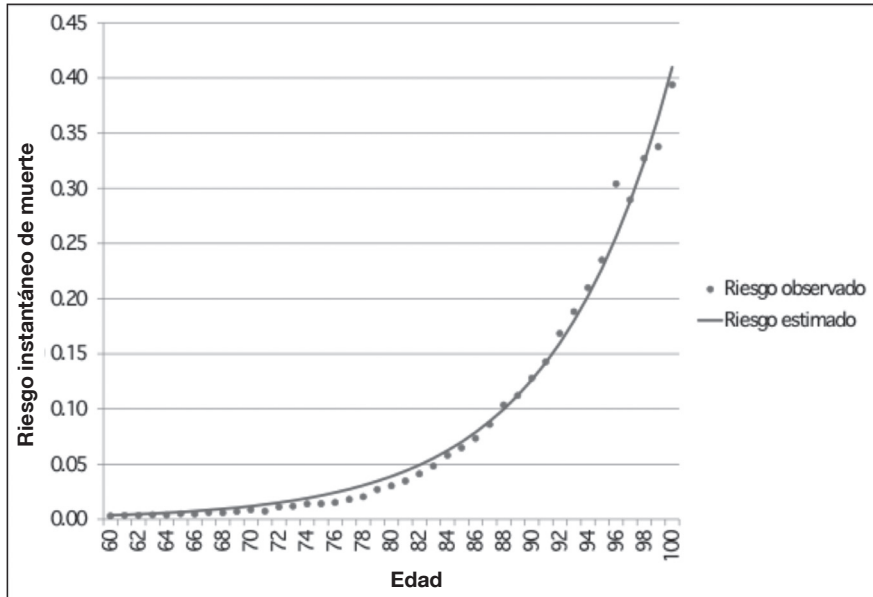
- La adherencia a los suplementos de calcio y vitamina D es la mitad de la adherencia al tratamiento preventivo con bisfosfonatos.
- Las recomendaciones de aumentar el calcio en la dieta a mujeres a las que no se prescribe tratamiento no incluyen suplementos de calcio y vitamina D.
- Si una mujer ha abandonado el tratamiento antes del tiempo máximo, en la siguiente evaluación lo retoma si vuelve a ser asignada al grupo tratamiento.
- El modelo no contempla la posibilidad de más de una fractura de cadera por mujer.
- La adherencia al tratamiento después de la fractura es del 100 %.
- Las pacientes que mueren durante el ingreso por la fractura incurren el mismo coste medio que las que no mueren. Esta asunción es equivalente a asumir que todas las pacientes son operadas, ya que el coste principal del ingreso hospitalario es el correspondiente a la cirugía.
- Una vez llegado al tiempo máximo del tratamiento (6 años), este se suspende durante 2 años.

- La ocurrencia de fractura no modifica el número de visitas de atención primaria; por lo tanto, no es necesario tenerlas en cuenta en el modelo.
- Las mujeres con fractura no se reincorporan al circuito de evaluación del riesgo, pues ya se considera que deben tomar el tratamiento profiláctico (alendronato) de fractura por fragilidad durante 6 años.

Población de estudio

El modelo ha incluido a mujeres de 70 a 89 años, que es la población con mayor incidencia de fracturas de cadera por fragilidad. Se han introducido datos de mujeres reales del estudio CETIR,³⁵ con información de las variables: edad, índice FRAX[®] sin tener en cuenta la densidad mineral ósea e índice FRAX teniendo en cuenta la densidad mineral ósea. A estas mujeres se les ha simulado el tiempo hasta la muerte, el tiempo hasta la fractura y el tiempo de adherencia al tratamiento. Se ha tenido en cuenta la evolución de los índices FRAX[®] con la edad.

Figura 4. Riesgo instantáneo de muerte. Comparación de los valores observados y los estimados con el modelo Gompertz

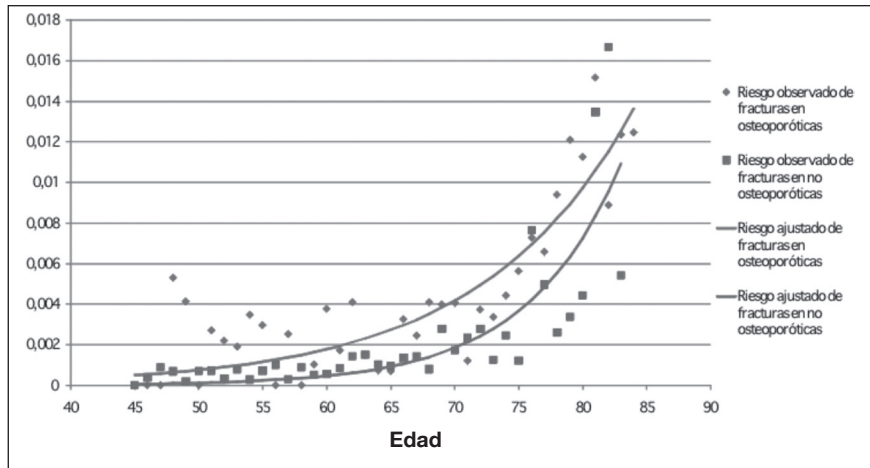


Tiempo hasta la muerte

El tiempo hasta la muerte por todas las causas, condicionado a la edad, se ha modelado³⁶ utilizando el número de mujeres de Catalunya de 60 años o más y las defunciones por año del mismo grupo de mujeres del año 2011.³⁷ La figura 4 muestra la bondad del ajuste.

En caso de fractura, se ha considerado una mortalidad hospitalaria del 4,7%.³⁸ Se ha considerado un aumento del 30% de la tasa de mortalidad durante el primer año después de la fractura.³⁹ Después de este periodo se ha considerado que el riesgo de muerte es el mismo que el de la población general por todas las causas.

Figura 5. Riesgo instantáneo (anual) de fractura de cadera. Comparación de los valores observados y los estimados con el modelo Gompertz para mujeres con o sin osteoporosis



Tiempo hasta fractura de cadera

Este tiempo se ha simulado para todas las mujeres condicionado a la edad y a la presencia de osteoporosis densitométrica, definida como una densidad mineral ósea igual o inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de una mujer de 30 años. Sin embargo, puede ser que el tiempo hasta la fractura sea mayor que el horizonte temporal de la simulación, o posterior a la muerte, por lo que no se observaría el evento fractura dentro del modelo.

Los tiempos hasta la fractura para osteoporóticas y no osteoporóticas se han estimado según las fracturas observadas de la base de datos CETIR.³⁵ Se ha asumido el tiempo hasta la fractura estimado según estos datos como el

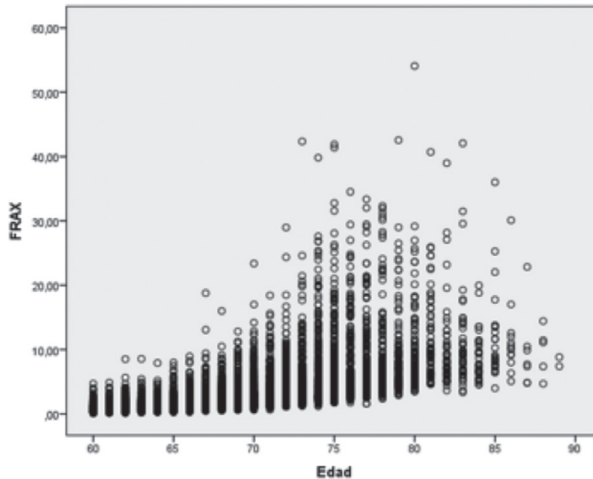
tiempo hasta la fractura de la población general, dado que el porcentaje de mujeres tratadas es pequeño y se asume que la subestimación del riesgo que esta asunción pueda provocar es poco relevante.

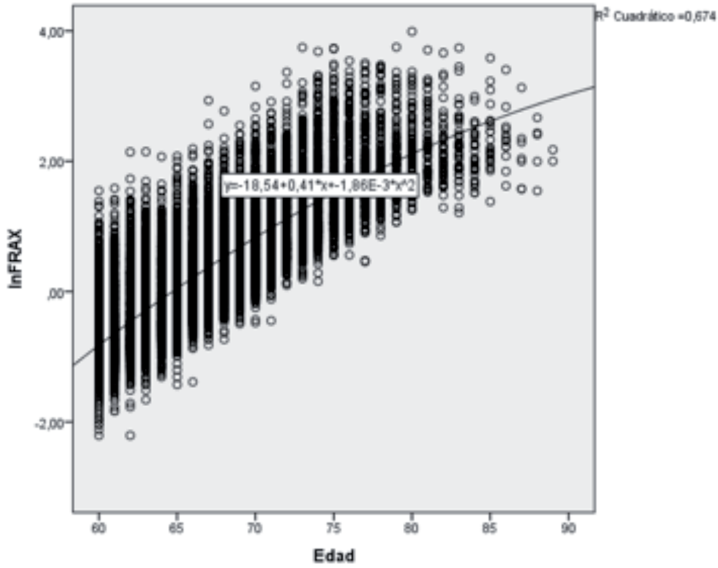
En la figura 5 se muestra la bondad de ajuste de los modelos que mejor ajustaban el riesgo a un año de fractura.

Riesgo individual de fractura

Para medir el riesgo absoluto individual de fractura se disponía del índice de riesgo FRAX[®], con y sin densitometría ósea, de la cohorte CETIR. Para tener en cuenta la evolución del índice con el tiempo, se ha estimado un modelo de regresión del índice respecto a la edad. Tal y como se muestra en la figura 6, la relación entre el FRAX[®] (sin densitometría) y la edad es exponencial y presenta una variedad creciente. A través del logaritmo del FRAX[®] se ha conseguido homogeneizar la varianza en gran medida. El modelo que mejor ajusta la relación entre ambas variables es un modelo cuadrático en la edad: $\ln(FRAX) = \alpha + b_1 \text{edad} + b_2 \text{edad}^2$. Los parámetros estimados para este modelo han sido los siguientes: $a = -18,54014$, $b_1 = 0,406644$ y $b_2 = -0,001856$.

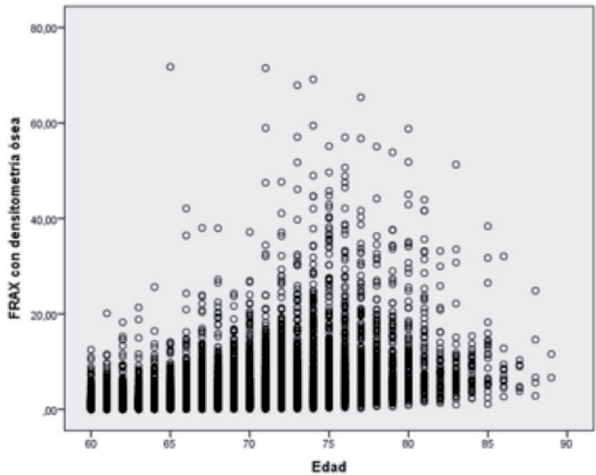
Figura 6. Relación entre la edad y el FRAX[®] sin densitometría ósea

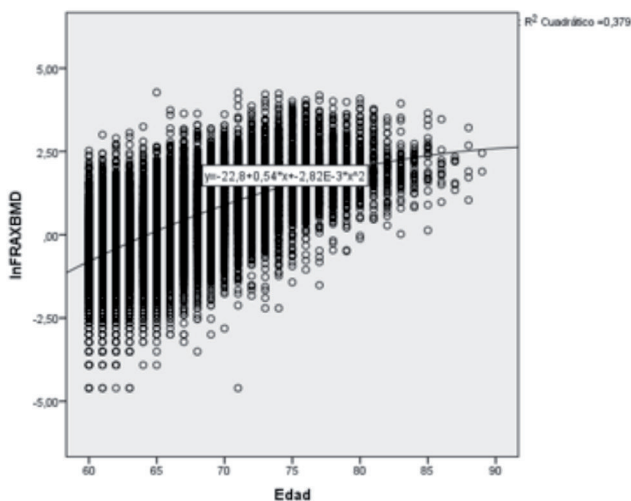




Un procedimiento similar se ha realizado para el FRAX® con densitometría ósea. En este caso los parámetros estimados son los siguientes: $a = -22,800305$, $b_1 = 0,535669$ y $b_2 = -0,002817$.

Figura 7. Relación entre la edad y el FRAX® con densitometría ósea





Según estos modelos se ha calculado la actualización del índice FRAX® condicionada a la edad como la diferencia de índices entre el momento actual y el momento anterior (diferencia t de tiempo en años):

$\ln (FRAX_{edad+t}) - \ln (FRAX_{edad}) = \alpha + b_1 (edad + t) + b_2 (edad + t)^2 - (\alpha + b_1 edad + b_2 edad^2)$, de lo que se deriva que $\ln \frac{FRAX_{edad+t}}{FRAX_{edad}} = b_1 t + b_2 t^2 - 2b_2 edad t$ y, por tanto $FRAX_{edad+t} = e^{b_1 t + b_2 t^2 - 2b_2 edad t} FRAX_{edad}$

Eficacia

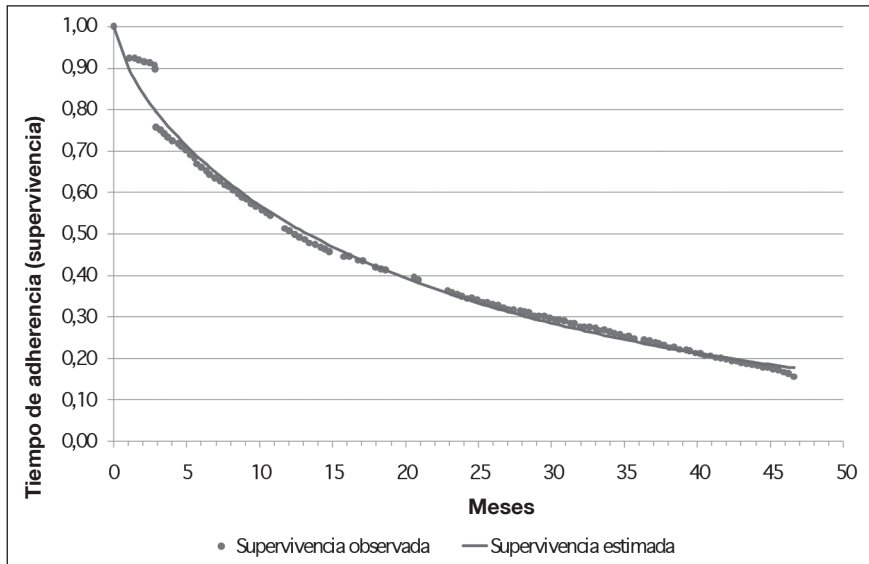
Se disponía de información respecto a la eficacia de los tratamientos para disminuir el riesgo de fractura de cadera. El riesgo relativo ha sido aplicado a las mujeres adherentes al tratamiento a partir del primer año,³⁸ en que se ha remuestreado el tiempo hasta la fractura teniendo en cuenta la reducción del riesgo. Si se abandona, se mantiene la reducción del riesgo durante un mes y, a partir de este mes de margen, desaparece la reducción de riesgo y se remuestra el tiempo hasta la fractura con los valores originales. Se ha considerado de la misma manera el inicio del tratamiento la primera vez, el inicio después de una visita de evaluación aunque hubiera abandonado precozmente el tratamiento y el inicio después de la suspensión de 2 años del tratamiento.

La eficacia se ha tomado de una revisión sistemática, que mostró un riesgo relativo igual a 0,61 (IC95 % 0,40 a 0,92) de sufrir una fractura de cadera asociado al tratamiento con alendronato.⁴

Adherencia al tratamiento

Se ha considerado que la duración máxima del tratamiento son 6 años en mujeres sin fractura previa. Sin embargo, se ha observado que la adherencia al tratamiento disminuye con el tiempo. En nuestro contexto se han realizado diferentes estudios para evaluar el tratamiento farmacológico para la osteoporosis. En el ámbito de la atención primaria, Carbonell C⁴¹ et al. evaluaron el cumplimiento en 1.649 mujeres que habían iniciado tratamiento farmacológico para la osteoporosis al menos 3 meses antes. En función del método indirecto empleado para medir el grado de cumplimiento, fueron incumplidoras entre el 68,7 % y el 11,2 % de las mujeres evaluadas. En el ámbito de la atención especializada, dos estudios^{42,43} han evaluado el cumplimiento farmacológico para la osteoporosis con resultados parecidos en función del método: entre 44,6 % y 13,3 % el primero y entre 45 % y 10,5 % el segundo. Tendiendo en cuenta esta información, se han digitalizado los datos publicados de un estudio Sueco⁴⁴ para estimar la distribución del tiempo de duración del tratamiento. Se ha estimado un modelo de supervivencia para la adherencia al alendronato con una bondad del ajuste (R^2) del 89,9 % (véase figura 8).

Figura 8. Supervivencia del tiempo de adherencia al tratamiento con alendronato. Comparación de los valores observados con los estimados con el modelo Weibull



Si una mujer llega al final de los 6 años de tratamiento, este se suspende durante 2 años y después se reinicia, otra vez con una duración máxima de 6 años. Se considera que la duración máxima del tratamiento en mujeres con fractura previa es de 8 años, con la posibilidad de realizar un descanso de 2 años y retomar otro tratamiento de segunda línea.

La mayoría de guías de práctica clínica recomiendan el uso de calcio y vitamina D en la pauta inicial de tratamiento con bisfosfonatos, aunque se detectan diferencias según tipo de especialista, con un mayor porcentaje de pacientes con suplementos en las consultas de Unidades de Metabolismo Óseo/Reumatología que en AP y ginecología.^{45,46} Se asume que la adherencia a los suplementos de calcio y vitamina D es el 50% de la adherencia a los bisfosfonatos.⁴⁷

Costes

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del sistema sanitario público. Se han tenido en cuenta los costes directos que incluyen el proceso de evaluación del riesgo (visitas y densitometrías) y de prevención primaria (fármacos y suplementos), así como los costes derivados de las fracturas (ingreso, rehabilitación, recursos sociosanitarios, visitas seguimiento, etc.). Los costes se han calculado sobre la base de las tasas (de alta hospitalaria o de estancia) de la aseguradora pública.⁴⁸ En aquellos casos en que las tarifas son variables según el tipo de hospital, se ha utilizado la media de las tarifas. El coste estimado unitario por estancia se ha multiplicado por la estancia media y el número de pacientes para obtener el coste total.

Aunque el análisis contemple solo la perspectiva del sistema sanitario público, también se han incluido, con propósito descriptivo, los costes indirectos derivados de una posible situación de dependencia debido a la fractura (perspectiva asistencial sanitaria y social).

El coste de la visita para la evaluación del riesgo de fractura fue de 37,9 euros.^{10,38} Para el grupo de mujeres a las que se les ofrece tratamiento se ha considerado un coste de 15,42 euros³⁸ mensuales para el alendronato. El tratamiento se acompaña de suplementos de calcio y vitamina D con un coste mensual de 10,55 euros.³⁸

El coste de una densitometría ósea fue de 40 euros. En caso de fractura, el coste de la visita a urgencias se consideró de 94,93 euros; el del ingreso hospitalario, de 2.385,32 euros, y el de la rehabilitación, de 625,34 euros.³⁸

La probabilidad de ingresar en un centro sociosanitario después del ingreso hospitalario fue de 0,384. Esta se deriva de los datos sobre fractura de cadera en Catalunya (2009) mostrados en Pueyo et al.³⁸ Si el resultado era ingreso en centro sociosanitario, los costes mensuales, la duración de la estancia y la probabilidad de cada destino se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Probabilidad, costes mensuales y duración de la estancia de los destinos en caso de ingreso en un centro sociosanitario

Destino	Probabilidad	Duración estancia (meses)	Coste mensual (€)
Centro de larga estancia	0,066	5,83	2,168,40
Unidad de convalecencia	0,411	1,67	2.932,78
Unidad funcional interdisciplinaria sociosanitaria	0,523	0,36	1.128,46

Información derivada de Pueyo et al.³⁸

Se ha considerado que un 30 % de los pacientes presenta dependencia severa después de la fractura.⁴⁹ Para los casos de dependencia, se asigna un coste mensual de dependencia a la paciente de 702,43 euros hasta el final de la vida (o el final de la simulación).³⁸

Las mujeres que se han fracturado realizan 4 visitas de seguimiento hospitalario durante el primer año después de la fractura, con un coste de 56,8 euros.³⁸

A todos los costes se les ha aplicado una tasa de descuento del 3 %.

Resumen de los parámetros

La tabla 2 muestra un resumen de los parámetros, las fuentes de información y las distribuciones estadísticas ajustadas.

Tabla 2. Listado de parámetros del modelo			
Parámetro	Fuente de información	Distribución	Parámetros y valores
Tiempos hasta la muerte	INE ³⁷	Gompertz	$\alpha=0,000003186$; $\beta=0,117643$
Probabilidad de muerte durante el ingreso	Pueyo et al. ⁹⁸	Binomial	$p=0,047$
Exceso de riesgo de muerte durante el primer año después de la fractura	Pueyo et al. ⁹⁸	Riesgo relativo	$RR=1,3$
Tiempo hasta la fractura	CETIR ¹⁴	Gompertz	Osteoporóticas: $\alpha=0,000011$; $\beta=0,084796$ No osteoporóticas: $\alpha=0,0000001267$; $\beta=0,13693$
Actualización del FRAX	CETIR ¹⁴	Modelo cuadrático	$a=18,54014$, $b1=0,406644$, $b2=0,001856$
Actualización del FRAX con densidad ósea	CETIR ¹⁴	Modelo cuadrático	$a=22,800305$, $b1=0,535669$, $b2=0,002817$
Adherencia al tratamiento (alendronato)	Landfeldt et al. ⁴⁴	Weibull	$\beta=0,104426$; $\alpha=0,731097$
Eficacia tratamiento (alendronato)	Vestergaard et al. ⁴⁰	Riesgo relativo	$RR=0,61$
Costes	Pueyo et al. ⁹⁸		Ver sección 'Costes'
Seguimiento de fracturas	Pueyo et al. ⁹⁸		Ver sección 'Costes'

Evaluación económica

Para el análisis de los resultados se han simulado dos escenarios: el escenario “actual” y el escenario “basal”. El escenario “actual” representa el escenario que se quiere testar, que es el definido anteriormente según la estrategia de evaluación de la población y de prescripción de tratamiento preventivo. El escenario “basal” es idéntico al “actual”, exceptuando la fase de evaluación del riesgo (visitas y densitometrías) y de tratamientos preventivos antes de la ocurrencia de fractura (los tratamientos preventivos después de una fractura sí están incluidos: es la prevención secundaria).

Siguiendo los resultados de estos dos escenarios se ha calculado la razón de coste-efectividad incremental, definida como la diferencia de costes de la prevención entre escenarios dividida por la diferencia en el número de fracturas entre escenarios:

$$\frac{CP_1 - CP_0}{NFx_0 - NFx_1}$$

En la que:

CP_1 : Coste de la prevención, escenario actual.

CP_0 : Coste de los tratamientos preventivos (solo mujeres fracturadas), escenario basal.

NFx_1 : Número de fracturas escenario actual.

NFx_0 : Número de fracturas escenario basal.

Por lo tanto, la razón de coste-efectividad incremental se interpreta como el coste de evitar una fractura.

Validación del modelo

Para validar el modelo de simulación se analizaron los siguientes resultados del modelo y se compararon con los datos reales disponibles:

- Porcentaje de fracturas.
- Porcentaje de muertes.
- Destino después del ingreso hospitalario por fractura (muerte, domicilio, centro sociosanitario según tipo).
- Dependencia después de fractura.
- Costes asignados.

El equipo investigador analizó los resultados de validación hasta llegar a un modelo válido, creíble y útil para responder al objetivo del estudio.

Se realizaron diferentes análisis de sensibilidad por grupos de edad (≥ 70 , ≥ 80), adherencia (parcial según la literatura, 100 %) e intervalo entre evaluaciones del riesgo (2 o 4 años).

Optimización

Se buscaron los puntos de corte del valor del FRAX® inicial (sin densidad mineral ósea) óptimos en relación con el coste de la prevención primaria respecto a la efectividad de los tratamientos (fracturas evitadas). En un pro-

ceso de optimización se debe definir una función objetivo, sobre el resultado de la cual se quiere buscar un óptimo; si este óptimo es un máximo o un mínimo; las variables de control que intervienen en el modelo y que se modifican para hallar el óptimo, y, por último, las restricciones que deben cumplir las variables de control.

Se definió como función objetivo minimizar la razón de coste-efectividad incremental respecto al escenario basal.

Como variables de control se consideraron los puntos de corte del FRAX[®]. Para el FRAX[®] sin densitometría ósea se consideraron 2 puntos de corte para determinar tres zonas de riesgo: por debajo del punto de corte inferior las mujeres recibían solo recomendaciones de hábitos de vida saludables (por ejemplo, aumentar el nivel de calcio en la dieta); por encima del punto de corte superior las mujeres recibían tratamiento preventivo con alendronato acompañado de suplementos de calcio y vitamina D; las mujeres con FRAX[®] en el grupo intermedio se hacían una densitometría ósea. Para este último grupo de mujeres se buscó otro punto de corte óptimo del FRAX[®] con densitometría ósea para decidir a partir de qué valor del índice debían recibir tratamiento preventivo. La restricción sobre los puntos de corte del FRAX[®] fue que el punto de corte inferior fuese menor o igual que el punto de corte superior.

El proceso de optimización consiste en realizar una serie de simulaciones variando los valores de los puntos de corte del FRAX[®] (controles) y comprobando que se consiguen valores de la función objetivo (razón de coste-efectividad incremental) cada vez menores, manteniendo las restricciones sobre los controles (relación entre puntos de corte).

Los puntos de corte del FRAX[®] utilizados inicialmente fueron: hasta 3,5 solo para recomendaciones de hábitos de vida saludables (por ejemplo, aumentar el calcio en la dieta), a partir de 10 para recibir tratamiento con alendronato, y entre 3,5 y 10 para hacer una densitometría ósea y utilizar un punto de corte de 7 en el FRAX[®] con densidad mineral ósea para decidir si tratar (>7) o no (≤ 7). Estos puntos de corte fueron resultado de un consenso con investigadores que habían trabajado con anterioridad con la herramienta y se corresponden con los analizados por primera vez en España en los estudios de Gómez-Vaquero et al.,²⁷ y basados en las directrices de la USPSTF⁵⁰ para el cribado de osteoporosis y la cohorte canadiense CaMos,⁵¹ respectivamente.

Resultados

Resultados de validación

Se ha simulado una población de 3.000 mujeres reales (una muestra aleatoria simple de la cohorte CETIR). Se han analizado los resultados de 20 réplicas. Los puntos de corte del FRAX[®] utilizados en esta simulación fueron: hasta 3,5 para solo recomendaciones de hábitos de vida saludables (por ejemplo, aumentar el calcio en la dieta), a partir de 10 para recibir tratamiento con alendronato, y entre 3,5 y 10 para hacer una densitometría ósea y utilizar un punto de corte de 7 en el FRAX[®] con densidad mineral ósea para decidir si tratar (>7) o no (≤ 7). Los resultados son la media de las 20 réplicas. Se muestran resultados acumulados a 5, 10, 15 y 20 años y/o transversales cada 5 años (del inicio hasta el final del cuarto año, del quinto año hasta el final del noveno, del décimo año hasta el final del decimocuarto y del decimoquinto año al final del año 19, que es el final de la simulación).

En la tabla 2 se observa que la cohorte de 3.000 mujeres se reduce a menos de 700 al final de los 20 años. Al no haber nuevas incorporaciones, la edad de la cohorte aumenta y, por lo tanto, también lo hace el número de muertes.

En la tabla 3 se muestran los números de visitas de evaluación del riesgo y de densitometría ósea. Dado que la evaluación del riesgo es cada 2 años, se concentran 3 visitas de evaluación del riesgo en los cortes de 0 a 4 años y de 10 a 14 años (las correspondientes a las visitas de los años 0, 2 y 4 en el primer caso y a los años 10, 12 y 14 en el segundo caso). En cambio, en los cortes de 5 a 9 años y de 15 a 19 años se concentran solo 2 visitas (las correspondientes a los años 6 y 8 en el primer caso y a los años 16 y 18 en el segundo caso). La disminución en el número de visitas de evaluación del riesgo se debe a las muertes y a las fracturas, que no vuelven al circuito de evaluación del riesgo.

En la tabla 4 se observa también el efecto del envejecimiento de la cohorte, ya que la incidencia de fracturas aumenta con el tiempo. La tasa de mortalidad durante el ingreso hospitalario es similar al valor de entrada del modelo (4,7 %). El número y porcentaje de mujeres que han pasado por rehabilitación es el complementario a las muertes durante el ingreso.

Los resultados porcentuales de la tabla 5 son similares a los datos de entrada del modelo.

Según los resultados mostrados, se considera el modelo programado útil, válido y creíble para analizar los resultados del presente estudio.

Tabla 2. Número de mujeres en el modelo y ocurrencia de muertes

	Resultados acumulados					Resultados quinquenales				
	5 años	10 años	15 años	20 años	0-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años		
Número de mujeres en el modelo	2.595,8	2.039,1	1.352,1	672,9	2.595,8	2.039,1	1.352,1	672,9		
Número de muertes	404,2	961,0	1.648,0	2.372,1	404,2	556,8	687,0	679,2		
Tasa de mortalidad (%)	13,47	32,03	54,93	77,57	13,47	18,56	22,90	22,64		

Tabla 3. Proceso de evaluación del riesgo

	Resultados acumulados					Resultados quinquenales				
	5 años	10 años	15 años	20 años	0-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años		
Número de visitas de evaluación de riesgo	12.417,9	19.454,9	25.925,8	28.128,2	12.417,9	7.037,0	5.470,9	2.202,5		
Número de densitometrías óseas	4.133,3	6.628,2	8.544,7	8.941,2	4.133,3	2.494,9	1.916,6	396,5		
% de visitas que indican una densitometría ósea	33,3	34,1	33,0	31,8	33,3	33,3	29,6	18,0		

Tabla 4. Ocurrencia de fracturas										
	Resultados acumulados					Resultados quinquenales				
	5 años	10 años	15 años	20 años	0-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años		
Número de fracturas	80,7	183,5	291,9	389,6	80,7	102,8	108,4	97,7		
Número de fracturas en mujeres en tratamiento	19,5	49,7	88,2	127,2	19,5	30,2	38,5	39,0		
% de fracturas en mujeres en tratamiento	24,1	27,1	30,2	32,6	24,1	29,4	35,5	39,9		
Número de muertes durante el ingreso hospitalario	4,5	8,9	14,0	18,0	4,5	4,4	5,1	4,1		
Tasa de mortalidad durante el ingreso hospitalario (%)	5,6	4,8	4,8	4,6	5,6	4,2	4,7	4,1		
Número de mujeres que han pasado por rehabilitación	76,2	174,7	278,0	371,6	76,2	98,5	103,3	93,6		
% de mujeres que han pasado por rehabilitación	94,4	95,2	95,2	95,4	94,4	95,8	95,3	95,9		

Tabla 5. Utilización de recursos socio-sanitarios y dependencia										
	Resultados acumulados					Resultados quinquenales				
	5 años	10 años	15 años	20 años		0-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	
Socio-sanitario										
Número total de mujeres que han ingresado en el socio-sanitario	26,8	62,5	101,8	134,6		26,8	35,7	39,3	32,9	
% de mujeres que han ingresado en el socio-sanitario	33,1	34,0	34,9	34,6		33,1	34,7	36,3	33,6	
Número de mujeres que han ingresado en Larga Estancia	1,7	4,0	6,8	8,7		1,7	2,3	2,8	1,9	
Número de mujeres que han ingresado en Convalescencia	11,0	26,3	42,2	56,0		11,0	15,3	15,9	13,9	
Número de mujeres que han ingresado en UFISS	14,1	32,2	52,8	70,0		14,1	18,1	20,6	17,2	
% de mujeres que han ingresado en Larga Estancia	6,4	6,4	6,7	6,4		6,4	6,4	7,1	5,6	
% de mujeres que han ingresado en Convalescencia	40,9	42,0	41,4	41,6		40,9	42,9	40,5	42,2	
% de mujeres que han ingresado en UFISS	52,7	51,6	51,9	52,0		52,7	50,7	52,4	52,2	
Dependencia										
Número de mujeres con dependencia después de la fractura	20,8	49,3	78,9	105,7		20,8	28,5	29,7	26,8	
% de mujeres con dependencia	25,7	26,8	27,0	27,1		25,7	27,7	27,4	27,4	

Resultados del modelo

Los resultados en términos de costes del modelo se dividen en dos grandes grupos. Por un lado, se analizan los costes asociados a la prevención de las fracturas, que incluyen los costes de las visitas de evaluación del riesgo y densitometría ósea, y el coste del tratamiento preventivo y los suplementos de calcio y vitamina D. Por otro lado, se acumulan los costes generados por las fracturas: los ingresos hospitalarios, la rehabilitación, los ingresos en recursos sociosanitarios y la dependencia.

En la tabla 6 se muestra que la estimación del coste acumulado con descuento en los 20 años simulados es de una media de 7.616.703 euros, correspondiendo 3.083.312 euros al coste generado por la prevención de fracturas, 1.176.714 euros al coste asistencial generado por las fracturas acontecidas sin la dependencia y 3.340.937 euros a los costes de la dependencia.

Para evaluar la relación entre los costes de la prevención y su efectividad, se ha simulado un escenario basal en el que no se ha tenido en cuenta ninguna actividad preventiva. Los resultados de la comparación del escenario simulado, al que llamaremos “actual”, con el escenario basal se muestran en las tablas 7 y 8. En la tabla 7 se puede observar que las intervenciones preventivas suponen una ligera disminución de la mortalidad y del número de fracturas (33 menos), pero solo a largo plazo (20 años). La disminución en el número de fracturas también se traduce en ligeras disminuciones de las mujeres que utilizan recursos sociosanitarios o que presentan dependencia.

En la tabla 8 se puede observar que la disminución en el número de fracturas supone un ahorro en el coste total de las mismas de 95.764 euros en 20 años (más 398.821 euros ahorrados en dependencia). Sin embargo, el coste de la prevención supone un gasto de 2.970.709 euros en 20 años.

Tabla 6. Resultados en costes con descuento

	Resultados acumulados					Resultados quinquenales				
	5 años	10 años	15 años	20 años		0-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	
Costes de la evaluación del riesgo	600.669	899.280	1.127.604	1.188.140		600.669	298.612	228.324	60.536	
Coste visitas de evaluación del riesgo	444.895	662.158	835.901	886.742		444.895	217.263	173.743	50.840	
Coste densitometrías óseas	155.774	237.122	291.703	301.398		155.774	81.349	54.581	9.695	
Costes de los tratamientos preventivos	668.748	1.174.277	1.686.850	1.895.172		668.748	505.529	512.573	208.322	
Coste tratamientos preventivos	499.498	877.518	1.260.657	1.416.782		499.498	378.019	383.139	156.125	
Coste tratamiento con Calcio y vit. D	169.250	296.759	426.193	478.389		169.250	127.509	129.434	52.196	
Coste total de la prevención	1.269.417	2.073.557	2.814.454	3.083.312		1.269.417	804.140	740.897	268.857	
Coste generado por las fracturas										
Coste ingresos por fracturas	185.576	389.581	575.516	720.361		185.576	204.006	185.935	144.846	
Coste procesos de rehabilitación	43.609	91.706	134.947	164.448		43.609	48.097	43.241	43.501	
Coste ingresos en larga estancia	17.523	37.959	60.032	71.302		17.523	20.436	22.073	11.270	
Coste ingresos en convalescencia	46.591	105.985	158.312	196.621		46.591	59.394	52.327	38.309	
Coste ingresos en UFISS	5.251	11.111	16.857	20.982		5.251	5.860	5.746	4.125	
Coste visitas de seguimiento	14.418	31.490	47.074	59.021		14.418	17.072	15.583	11.947	
Coste ligado a la dependencia	1.253.659	2.364.930	3.097.846	3.340.937		1.253.659	1.111.272	732.915	243.091	
Coste total fracturas (incluye dependencia)	1.552.208	3.001.273	4.043.510	4.517.651		1.552.208	1.449.065	1.042.237	474.141	
Coste total fracturas (sin dependencia)	298.550	636.342	945.664	1.176.714		298.550	337.793	309.322	231.050	
Coste total (incluye dependencia)	2.831.786,49	5.090.026,64	6.873.704,77	7.616.703,32		2.831.786,49	2.258.240,14	1.783.748,13	742.998,55	
Coste total (sin dependencia)	1.578.127,95	2.725.096,32	3.775.858,99	4.275.766,60		1.578.127,95	1.146.968,38	1.060.762,67	499.907,61	

Tabla 7. Comparación del escenario simulado (actual) con un escenario basal sin ninguna intervención preventiva. Resultados en números absolutos											
	Escenario basal			Escenario actual			Diferencias (actual-basal)				
	5 años	10 años	20 años	5 años	10 años	20 años	5 años	10 años	20 años		
General											
Número de mujeres en el modelo	2.595,70	2.036,40	672,00	2.595,80	2.039,05	672,90	0,10	2,65	0,90		
Número de muertes	404,30	963,60	2.328,00	404,20	960,95	2.327,10	-0,10	-2,65	-0,90		
Tasa de mortalidad acumulada (%)	13,48	32,12	77,60	13,47	32,03	77,57	0,00	-0,09	-0,03		
Fracturas											
Número de fracturas	82,25	190,95	422,80	80,70	183,50	389,55	-1,55	-7,45	-33,25		
Número de muertes durante el ingreso hospitalario	3,90	9,45	20,70	4,50	8,85	18,00	0,60	-0,60	-2,70		
Tasa de mortalidad durante el ingreso hospitalario (%)	4,74	4,95	4,90	5,58	4,82	4,62	0,83	-0,13	-0,28		
Número de mujeres que han pasado por rehabilitación	78,35	181,50	402,10	76,20	174,65	371,55	-2,15	-6,85	-30,55		
% de mujeres que han pasado por rehabilitación	95,26	95,05	95,10	94,42	95,18	95,38	-0,83	0,13	0,28		
Sociosanitario											
Número total de mujeres que han ingresado en el sociosanitario	29,50	69,55	149,15	26,75	62,45	134,60	-2,75	-7,10	-14,55		
% de mujeres que han ingresado en el sociosanitario	35,87	36,42	35,28	33,15	34,03	34,55	-2,72	-2,39	-0,72		
Número de mujeres que han ingresado en Larga Estancia	2,10	4,10	9,90	1,70	4,00	8,65	-0,40	-0,10	-1,25		

Tabla 7. (Continuación)									
	Escenario basal			Escenario actual			Diferencias (actual-basal)		
	5 años	10 años	20 años	5 años	10 años	20 años	5 años	10 años	20 años
General									
Número de mujeres que han ingresado en Convalescencia	12,05	27,45	60,60	10,95	26,25	56,00	-1,10	-1,20	-4,60
Número de mujeres que han ingresado en UFISS	15,35	38,00	78,65	14,10	32,20	69,95	-1,25	-5,80	-8,70
% de mujeres que han ingresado en Larga Estancia	7,12	5,90	6,64	6,36	6,41	6,43	-0,76	0,51	-0,21
% de mujeres que han ingresado en Convalescencia	40,85	39,47	40,63	40,93	42,03	41,60	0,09	2,57	0,97
% de mujeres que han ingresado en UFISS	52,03	54,64	52,73	52,71	51,56	51,97	0,68	-3,08	-0,76
Dependencia									
Número de mujeres con dependencia después de la fractura	21,15	52,65	118,20	20,75	49,25	105,70	-0,40	-3,40	-12,50
% de mujeres con dependencia	25,71	27,57	27,96	25,71	26,84	27,13	0,00	-0,73	-0,82

Tabla 8. Comparación del escenario simulado con un escenario basal sin ninguna intervención preventiva. Resultados en costes (euros)												
	Escenario basal				Escenario actual				Diferencias (actual-basal)			
	Resultados acumulados				Resultados acumulados				Resultados acumulados			
	5 años	10 años	20 años		5 años	10 años	20 años		5 años	10 años	20 años	
Costes de la evaluación del riesgo					600.669	899.280	1.188.140		600.669	899.280	1.188.140	
Tratamientos preventivos*	32.611	70.710	112.602		668.748	1.174.277	1.895.172		636.138	1.103.567	1.782.570	
Coste total prevención	32.611	70.710	112.602		1.269.417	2.073.557	3.083.312		1.236.806	2.002.847	2.970.709	
Fracturas												
Ingresos por fracturas	189.148	404.987	777.744		185.576	389.581	720.361		-3.573	-15.406	-57.383	
Procesos de rehabilitación	44.824	95.281	180.588		43.609	91.706	167.448		-1.215	-3.575	-13.139	
Ingresos en larga estancia	21.824	39.152	80.010		17.523	37.959	71.302		-4.301	-1.193	-8.708	
Ingresos en convalecencia	51.329	109.546	210.470		46.591	105.985	196.621		-4.739	-3.561	-13.849	
Ingresos en UFISS	5.707	13.010	23.666		5.251	11.111	20.982		-455	-1.898	-2.685	
Visitas seguimiento	14.912	32.648	63.731		14.418	31.490	59.021		-494	-1.157	-4.710	
Ligado a la dependencia	1.290.345	2.619.366	3.739.758		1.253.659	2.364.930	3.340.937		-36.687	-254.436	-398.821	
Coste total fracturas (con dependencia)	1.603.177	3.281.342	5.012.236		1.552.208	3.001.273	4.517.651		-50.969	-280.069	-494.585	
Coste total fracturas (sin dependencia)	312.832	661.976	1.272.478		298.550	636.342	1.176.714		-14.282	-25.633	-95.764	
Coste total (con dependencia)	1.646.118	3.368.944	5.142.229		2.831.786	5.090.027	7.616.703		1.185.669	1.721.083	2.474.474	
Coste total (sin dependencia)	355.772	749.578	1.402.471		1.578.128	2.725.096	4.275.767		1.223.356	1.975.518	2.873.296	

Si calculamos la razón de coste-efectividad incremental:

$$\frac{CT_1 - CT_0}{NFx_0 - NFx_1} = \frac{3.083.312 - 112.602}{422,80 - 389,55} = \frac{2.970.709}{33,25} = 89.344,63 \text{ €}$$

Obtenemos que el escenario de prevención de fracturas propuesto supone un coste de 89.344,63 euros por fractura evitada. En el análisis de sensibilidad se obtuvieron resultados similares para los escenarios probados.

Resultados de la optimización

El mínimo de la razón de coste-efectividad incremental obtenido a través de la optimización fue de 84.493 euros por fractura evitada, para puntos de corte del FRAX[®] sin densidad mineral ósea de 8,646496 y 14,61581, y 14,910937 para el FRAX[®] con densidad mineral ósea.

Durante el proceso de optimización se observó una relación muy sensible entre los dinteles del FRAX[®] y el número de fracturas evitadas. Los aumentos en el valor de FRAX[®] para tratar menos mujeres tenían fuertes consecuencias en la disminución del número de fracturas evitadas. Por lo tanto, ha sido imposible conseguir una reducción relevante en la razón de coste-efectividad incremental.

Discusión

Se ha realizado una evaluación económica de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad para resolver cuál era el nivel de riesgo absoluto de fractura de cadera que determinara el coste-efectividad del tratamiento desde la perspectiva del sistema sanitario público. Los resultados obtenidos permiten comparar en términos de coste-efectividad la prevención con calcio y vitamina D con un escenario que supone la prevención farmacológica del riesgo de fractura de cadera. Los resultados indican que, si bien el tratamiento preventivo es efectivo en la reducción del número de fracturas en la cohorte simulada, el coste de la prevención (evaluaciones del riesgo, densitometría ósea y asistencia) es muy superior. Además, esta relación coste-efectividad no mejora sustancialmente al ser más restrictivos en los umbrales de tratamiento y evaluación del riesgo absoluto de fractura de cadera. Por más selectivos que seamos en indicar el tratamiento (riesgo elevado) o la evaluación con DXA (riesgo moderado), no mejoramos la eficiencia de la estrategia preventiva.

Como en otros estudios se ha observado que el coste de la prevención depende de la estrategia de evaluación del riesgo y el tratamiento. En relación con la estrategia, es clave el rango de edad de la población candidata, la periodicidad de las evaluaciones, la indicación de densitometría ósea (niveles de riesgo, repetición periódica) y la modificación del riesgo con el tiempo. En relación con el tratamiento, son clave los puntos de corte del riesgo para decidir a qué mujeres se les prescribe el tratamiento, el tipo de tratamiento, la eficacia del tratamiento y la adherencia al tratamiento.

Los resultados de un modelo de simulación son una muestra aleatoria de todos los resultados posibles; por lo tanto, deben considerarse como una estimación de los valores reales. A través del modelo de simulación se pueden realizar análisis de sensibilidad para responder a preguntas del tipo “¿qué pasaría si...?” y encontrar una combinación de los factores mencionados que sea óptima y que resulte en el máximo de reducción de fracturas con el mínimo coste de prevención. Sin embargo, no todos los factores relacionados anteriormente son modificables en la misma medida. La eficacia dependerá del tratamiento y la adherencia de sus efectos adversos. Por otro lado, las estrategias de evaluación del riesgo y los umbrales para la indicación de densitometría y de tratamiento son decisiones relacionadas con la gestión de los servicios sanitarios.

Los modelos de simulación, en tanto que son una simplificación de la realidad, tienen limitaciones. Además, una vez acotados los parámetros del modelo, la calidad de los datos introducidos limita y condiciona la calidad de los resultados. Este estudio se ha centrado en la prevención primaria y, por

tanto, no tiene en cuenta el coste generado por los tratamientos de segunda línea. Este hecho nos hace infraestimar el coste de las fracturas, ya que en general los tratamientos en segunda línea son más caros. Para conocer cómo evoluciona el índice de riesgo FRAX[®] a lo largo del tiempo haría falta disponer de estudios longitudinales. Sin embargo, solo se disponía de la estimación del riesgo en el momento basal de la cohorte CETIR. Para paliar esta situación se ha aproximado la relación del FRAX[®] con el tiempo a través de la relación entre el FRAX[®] y la edad. Finalmente, las proyecciones realizadas son a 10 y 20 años vista, lo que puede presentar limitaciones relacionadas con los cambios en la población y en los tratamientos futuros. Los modelos de simulación de eventos discretos se han introducido en el ámbito de la evaluación de servicios sanitarios como alternativa más flexible y versátil a los modelos de Markov. Adicionalmente, los modelos de simulación de eventos discretos permiten mejores métodos de optimización, lo que era relevante para el caso que nos ocupa.

Por otro lado, son bien conocidas también las limitaciones de la propia herramienta FRAX[®]. Entre otras, no tiene en cuenta la asociación dosis-respuesta de varios factores de riesgo (por ejemplo, tener dos fracturas previas comporta mucho más riesgo que una única fractura previa, igual que los distintos niveles de exposición a glucocorticoides, consumo de tabaco o alcohol) y no incluye todos los factores de riesgo identificados en los estudios (por ejemplo, caídas o fármacos).^{52,53} Además, en el proceso del cálculo de riesgo la herramienta FRAX[®] inactiva el índice de masa corporal y las otras causas de osteoporosis secundarias cuando se incluye el valor de DMO en cuello femoral, ya que la OMS determinó que el riesgo de fractura estaba mediado principalmente a través de su impacto en la DMO. Otra limitación es que cuando se requiere la DMO, usa la t-score para la DMO de cuello femoral (DXA central) y no la DMO de otras localizaciones o técnicas diferentes a la DXA.

El modelo FRAX[®] fue desarrollado usando 9 cohortes de base poblacional. La cohorte española que incluyó poco más de 200 pacientes provenía de Cantabria y formaba parte del *European Prospective Osteoporosis Study*.⁵⁴ El modelo FRAX-España[®] fue calibrado con datos de mortalidad de España y estudios de incidencia de fractura proximal de fémur realizados en Barcelona, Sevilla, Madrid, Islas Canarias, Cantabria y Zamora. La representatividad de estas cohortes ha sido cuestionada, principalmente por el escaso número de individuos incluidos y por la gran variabilidad existente en la incidencia de fracturas entre las distintas comunidades autónomas españolas,⁴ por lo que la versión FRAX-España[®] deriva fundamentalmente de la razón de fracturas proximales de fémur/fracturas osteoporóticas principales de Suecia (Malmö).⁵

Los estudios de validación del modelo FRAX-España[®] sugieren que

este infraestima la probabilidad a 10 años de fractura osteoporótica mayor o principal en población española, principalmente mujeres. Esta infraestimación parece más pronunciada en los grupos de menor riesgo de fractura (mujeres con una menor presencia de factores de riesgo de fractura) que en los de mayor riesgo (mujeres de más de 65 años y en mujeres con osteoporosis confirmada por DMO o con una fractura previa). Sin embargo, es capaz de predecir mejor la probabilidad a 10 años de fractura de cadera.⁵⁵⁻⁵⁷

A pesar de todo ello, la herramienta FRAX[®] parece ser una de las alternativas más plausibles para calcular el riesgo absoluto de fractura de cadera por fragilidad, si bien modelos más simples basados en la edad o DMO solas parecen predecir el riesgo a los 10 años de fractura principal o de fémur proximal tan bien como el modelo más complejo del FRAX[®].⁵⁸

La DO realizada a las mujeres incluidas fue por indicación de un facultativo, lo que sugeriría una población con un riesgo mayor de osteoporosis y de fractura por fragilidad. Este hecho introduce un sesgo de selección, en relación con la población general, que perjudica la validez externa del estudio. Por otro lado, la forma en que fueron recogidos los datos, por encuesta, introduce un sesgo de información y memoria al ser la paciente quien, mediante el recuerdo, declara sus antecedentes y hábitos de vida. En el modelo planteado no se tuvieron en cuenta el fenómeno de las refracturas ni la posibilidad de acotencimientos adversos.

A pesar de las limitaciones expuestas, el estudio presenta destacados puntos fuertes principalmente por tratarse de un estudio realizado en nuestro contexto, con un seguimiento promedio largo y con un elevado número de casos, además de reconocer la valía de bases de datos diseñadas con otros fines pero que, aun reconociendo sus limitaciones, pueden aportar información valiosa para profundizar en el estudio de determinadas patologías.

En general, la mayoría de los estudios identificados en la literatura médica sobre el estudio de coste-efectividad y/o coste-utilidad de la prevención primaria de las fracturas de cadera por fragilidad toman como variable de resultado los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los AVAC consiguen integrar la mortalidad y morbilidad en un único índice que mide la salud en términos de años de vida en buena salud y permite comparar tecnologías médicas que tienen consecuencias diferentes en términos de esperanza de vida y calidad de vida. Si bien es importante notar que, al tratarse de una patología altamente invalidante y con una especial incidencia entre los mayores de 80 años, el AVAC ganado por una persona joven o por un anciano no es el mismo, de la misma manera que no hay un ajuste por discapacidad. Por otro lado, no existe en nuestro contexto un umbral explícito sobre el que tomar una decisión para la adopción de una tecnología, si bien algunos autores han propuesto, siguiendo el modelo anglosajón, el valor de 30.000 euros por AVAC.⁵⁹

En España se han realizado diferentes evaluaciones económicas sobre los tratamientos farmacológicos para la prevención de las fracturas por fragilidad. La más reciente concluye⁶⁰ que, en pacientes menores de 69 años con una adherencia parcial al tratamiento, ninguna intervención farmacológica de las evaluadas (alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio) obtiene razones de coste-utilidad incremental aceptables frente a calcio más vitamina D o placebo. Si bien apunta que el alendronato puede considerarse un opción coste-útil frente a calcio más vitamina D o placebo en un escenario de adherencia parcial en pacientes de 69 años o más edad. Los autores establecieron para el escenario de adherencia parcial una media de cumplimiento de un 66,93 % basándose en el resultado de un metaanálisis publicado en 2010.⁶¹ Un segundo estudio publicado en 2002 comparaba el alendronato y el risedronato frente a placebo. Este encontró más coste-útil el risedronato en pacientes mayores de 70 años con una adherencia superior al 80 %. Un tercer estudio publicado en 2005⁶² estimó un coste incremental del ranelato de estroncio frente a placebo de 30.121 euros/AVAC en pacientes mayores de 75 años. Otro estudio⁶³ realizado en una cohorte de 1.000 mujeres italianas de más de 65 años para evaluar el coste-efectividad, usando la metodología de Markov, concluyó que las pacientes mayores de 75 años tratadas con risendronato frente alendronato presentaban menos fracturas y menores resultados en términos de coste-utilidad. En una revisión sistemática⁶⁴ se identificaron tres estudios de coste-efectividad de los bisfosfonatos realizados en el contexto suizo. Los resultados mostraron que, en comparación con la ausencia de tratamiento, el tratamiento con bisfosfonatos orales era coste-efectivo en mujeres ≥ 70 años con osteoporosis o, por lo menos, un factor de riesgo de fractura. Finalmente un estudio publicado en 2007,⁶⁵ y realizado en 9 países, analizó la eficiencia de alendronato en pacientes mayores de 69 años alcanzándose un coste incremental de 32.943 euros/AVAC en un escenario de adherencia óptimo. En general se observa en todos estos estudios que el umbral de coste-utilidad existe solo para los pacientes de mayor edad (más de 70 años) con una elevada adherencia al tratamiento.

La controversia sobre la adherencia parece clave dado que solo el escenario de la adherencia parcial parece reflejar la realidad frente a los escenarios de adherencia completa u óptima de los ensayos clínicos. Por lo tanto, un aspecto de gran relevancia una vez iniciado el tratamiento es la adherencia al mismo (adherencia secundaria), ya que condiciona en gran medida la efectividad de los fármacos para reducir el riesgo de una nueva fractura. Las revisiones sistemáticas muestran que menos del 50 % de los pacientes toman de forma continuada los tratamientos en el primer año.⁶⁶⁻⁶⁸ Respecto a las medidas de posesión de fármacos antiosteoporóticos, una revisión sistemática encontraba cifras muy variables dependiendo del tiempo de seguimiento estu-

diado: entre el 50 y el 80 % de los pacientes retiraban medicamentos para cubrir el 80 % del periodo evaluado.⁶⁹ Si bien el alendronato es actualmente el fármaco recomendado de primera línea en la prevención primaria, análisis futuros podrían explorar el coste-efectividad de estrategias preventivas con fármacos que muestran una mayor reducción del riesgo de fractura, un mejor cumplimiento (adherencia secundaria) por parte de los pacientes como podrían ser el zolendronato endovenoso o el denosumab o un menor coste (y, por supuesto, sin tener problemas de seguridad).

Aunque la perspectiva de la evaluación económica ha sido del sistema sanitario público, ya se ha comentado que se ha incluido de forma adicional el tema de la dependencia por su gran impacto en la población con fractura de cadera, por lo que el análisis adquiere una perspectiva más asistencial (sanitaria y social). El otro coste social habitual, los gastos relacionados con la pérdida de productividad laboral, dado que la población de estudio son mujeres mayores de 70 años, no sería pertinente considerarlo por tratarse de una población en edad correspondiente a la jubilación. Cabe mencionar también que la evaluación realizada ha sido exclusivamente sobre la fractura de cadera por ser la que más costes sanitarios y sociales genera. Se podría plantear en un futuro un análisis similar que incluyera a todas las fracturas por fragilidad mayores o principales, que aunque tengan un menor impacto son mucho más frecuentes y algunas se producen en edades más tempranas (laboralmente activas), y en especial la de columna vertebral clínica, pues sus consecuencias en la calidad de vida relacionada con la salud son también relevantes.⁷⁰

Por otro lado, el modelo de simulación ha requerido realizar algunas asunciones que podrían no ajustarse absolutamente a la realidad o se ha basado en determinadas recomendaciones de las guías de práctica clínica disponibles que podrían haber cambiado por la disponibilidad de nueva evidencia o por cambios en la práctica clínica por la adquisición de nueva experiencia clínica. Podría ser el caso de la duración máxima del tratamiento con alendronato, en el que cada vez se reduce más el tiempo de administración por aspectos de seguridad, o la persistencia de su efecto durante el tiempo de tratamiento (parece que el efecto protector podría disminuir hasta un 15 % a los 10 años). Del mismo modo, la estimación de la reducción de riesgo del tratamiento escogido proviene de un ensayo clínico aleatorizado y, por lo tanto, de una situación experimental que podría no corresponder a la realidad vivida por pacientes y médicos. Tampoco se ha tenido en cuenta en el modelo el fenómeno de las refracturas ni los costes derivados de los efectos adversos de los bisfosfonatos.

Conclusiones

La estrategia actual de prevención de las fracturas de cadera por osteoporosis supone un gasto sanitario que no se ve compensado por la reducción en el número de fracturas. Es necesario buscar una estrategia preventiva más coste-efectiva, debiendo tener en cuenta la eficacia del tratamiento y la adherencia al mismo para poder observar su beneficio en la reducción del riesgo de fractura que compense suficientemente los costes.

Bibliografía

1. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26 Suppl 3:29-52.
2. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jonsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int*. 1999;9(3):242-53.
3. Kanterewicz E, Peris P, Puigoriol E. Prevalence of densitometric osteoporosis and osteopenia in Spain. *Bone*. 2011;48(3):667-9.
4. Alvarez-Nebreda ML, Jimenez AB, Rodriguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278-85.
5. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone*. 2001;29(5):413-8.
6. Lofman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int*. 2002;13(1):18-25.
7. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(5 Suppl):505S-11S.
8. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15(5):551-5.
9. Vila J, Marin F, Gonzalez-Macias J, Martin D, Tojeiro S, ez-Perez A. [Validation of an algorithm to calculate the absolute risk of non-vertebral fragility fractures in a cohort of postmenopausal women]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(13):501-5.
10. Who Scientific Group. Prevention and management of osteoporosis. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003. 921.
11. Osteoporosis postmenopausica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2003;203(10):496-506.
12. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
13. Estrada MD, Ferrer A, Borràs A, Benítez D, Espallargues M. Guia per a la indicació de la densitometria òssia en la valoració del risc de fractura i en el control evolutiu de l'osteoporosi. Actualització desembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2006. GPC01/2006.
14. Tebe C, del Rio LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di GS, et al. [Risk factors for fragility fractures in a cohort of Spanish women]. *Gac Sanit*. 2011;25(6):507-12.

15. Azagra R, Lopez-Exposito F, Aguye A, Encabo G. [Prediction of frailty fractures or prediction of densitometric osteoporosis. That is the question!]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(1):43-4.
16. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-9.
17. Bone density measurement-a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med Suppl*. 1997;739:1-60.
18. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AA-TRM N° 2007/02.
19. Hurtado I, Sanfelix-Gimeno G, Baixauli-Perez C, Peiro S, Sanfelix-Genoves J. Impact on the Population of Different Bone Mineral Density Testing Criteria and Appropriateness of Densitometries in the ESOS-VAL Cohort, Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):142-50.
20. Peto L, Allaby M. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. A report for the UK National Screening Committee [monografía a Internet]. Oxford (United Kingdom): Solutions for Public Health; 2013 [citad juliol 2013]. Disponible a: Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women (PDF document, 625KB, 19/04/13).
21. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture. Complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res*. 2013.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97.
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97.
24. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1237-44.
25. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395-408.

26. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012.
27. Gomez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narvaez J, Nolla JM. [Assessment of a set of FRAX((R))-based criteria for the indication of bone densitometry in Spanish postmenopausal women]. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(10):439-43.
28. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-73.
29. Sanfelix-Genoves J, Sanfelix-Gimeno G, Peiro S, Hurtado I, Fluixa C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):1045-55.
30. Sanfelix-Genoves J, Peiro S, Sanfelix-Gimeno G, Giner V, Gil V, Pascual M, et al. Development and validation of a population-based prediction scale for osteoporotic fracture in the region of Valencia, Spain: the ESOSVAL-R study. *Bmc Public Health*. 2010;10:153.
31. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2087-94.
32. Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, en representación del grupo de estudio FRI-DEX. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2011.
33. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [monografía a Internet] disponible a: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/917/upload/481.pdf>. 2013.
34. Law A, Kelton W. Simulation modeling and analysis (3rd). United Kingdom: McGraw-Hill; 2000.
35. Tebe C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di GS, et al. [Risk factors for fragility fractures in a cohort of Spanish women]. *Gac Sanit*. 2011;25(6):507-12.
36. Roman R, Comas M, Hoffmeister L, Castells X. Determining the lifetime density function using a continuous approach. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(10):923-5.
37. INEbase [página a Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2012 [citad desembre 2012]. Disponible a: www.ine.es/inebmenu/indice.htm.
38. Pueyo MJ, Larrosa M, Suris X, Garcia-Ruiz AJ. Cost-utility and budget

- impact analysis of primary prevention with alendronate of osteoporotic hip fractures in Catalonia. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):128-34.
39. Cabasés Hita J, Carmona López G, Hernández Vecino R. Incidencia, riesgo y evolución de las fracturas osteoporóticas de cuello de fémur en las mujeres en España, a partir de un modelo de Markov. *Med Clin.* 2000;114(supl 2):63-7.
 40. Vestergaard P, Mosekilde L, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid (Online).* 2010;2011.
 41. Carbonell C, Diez A, Calaf J, Caloto MT, Nocea G, Lara N. [Initial treatment trends in patient with osteoporosis: use of antiresorptive agents and pharmacologic supplements (calcium and vitamin D) in clinical practice]. *Reumatol Clin.* 2012;8(1):3-9.
 42. Guañabens N, Regadera L, Marín J, Taverna E, Ayechu M. Analysis of therapeutic compliance in women with osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):299-304.
 43. Ros I, Guañaben N, Codina C, Peris P, Roca M, monegal A. Análisis preliminar de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Comparación de distintos métodos de evaluación. *Reemo.* 2002;11:92-6.
 44. Landfeldt E, Strom O, Robbins S, Borgstrom F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures—the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int.* 2012;23(2):433-43.
 45. Beltrán C, Medrano M, Manero F. Evaluación de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis con distintos fármacos mediante métodos indirectos. *Reemo.* 2007;16:95-110.
 46. Diez A, Carbonell C, Calaf J, Caloto MT, Nocea G. Observational study of treatment compliance in women initiating antiresorptive therapy with or without calcium and vitamin D supplements in Spain. *Menopause.* 2012;19(1):89-95.
 47. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):869-75.
 48. SLT/183/2010, de 25 de març, per la qual es determinen, per a l'any 2010, els preus unitaris i la resta de valors a què es refereix l'article 5 del Decret 179/1997, de 22 de juliol, pel qual s'estableixen les modalitats de pagament que regeixen la contractació de serveis sanitaris en l'àmbit del Servei Català de la Salut. Barcelona: Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC); núm. 5599, de 31/10/2010. p. 25323.
 49. Rodríguez-Cabrero G, Montserrat J. Modelos de atención sociosanitaria. Una aproximación a los costes de la dependencia. Madrid: Ministerio de trabajo y asuntos sociales; 2002.
 50. Moyer VA. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S.

- Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):197-204.
51. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguye A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:30.
 52. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395-411.
 53. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX((R)). Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX(R) in clinical practice. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):171-80.
 54. Reeve J, Silman A. Epidemiology of Osteoporotic Fractures in Europe: towards biologic mechanisms. The European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int.* 1997;7 Suppl 3:S78-S83.
 55. Tebe Cordoní C, del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX Predictive Model for Major Osteoporotic Fracture in a Historical Cohort of Spanish Women. *J Clin Densitom.* 2012.
 56. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECO-SAP Study cohort. *Bone.* 2012;50(1):373-7.
 57. Díez-Pérez A, González-Macías J, Marín F, Abizanda M, Álvarez R, Gimeno A, et al. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int.* 2007;18(5):629-39.
 58. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguye A, Zwart M, Guell S, et al. FRAX(R) tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
 59. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16(4):334-43.
 60. Imaz I, Rubio B, López M, Amate J, Gómez P, González J. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio e Innovación; 2010. IPE 63/2010.
 61. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcázar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis in-

- creases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1943-51.
62. Cannata J, Díez A, López JM. Estudio de coste-efectividad de Protelos en la prevención de fracturas osteoporóticas. *Rev Esp Econ Salud.* 2005;4(3):146-52.
 63. Berto P, Maggi S, Noale M, Lopatriello S. Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(2):179-88.
 64. Lippuner K, Pollock RF, Smith-Palmer J, Meury T, Valentine WJ. A review of the cost effectiveness of bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporosis in Switzerland. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011;9(6):403-17.
 65. Strom O, Borgstrom F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries-an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1047-61.
 66. Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging.* 2007;24(1):37-55.
 67. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1493-501.
 68. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1943-51.
 69. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1023-31.
 70. Hallberg I, Ek AC, Toss G, Bachrach-Lindstrom M. A striving for independence: a qualitative study of women living with vertebral fracture. *BMC Nurs.* 2010;9:7.

