



ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1053-64.

10. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant H. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993, 10:1211-7.

11. Young JT, Carter KA, Marion MS and Greendale GA. A simple method of computing Hip Axis Length using fan –beam densitometry and anthropometric measurements. *J Clin Densitom* 2000, 3:325-31.

12. Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, Slemenda CW, Peacock M et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1071-6.

13. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CEDH, Hofman A, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1781-90.

CÁLCULO, SIGNIFICADO E INTERPRETACIÓN DEL NÚMERO NECESARIO PARA TRATAR (NNT) DE LOS ENSAYOS FARMACOLÓGICOS ALEATORIZADOS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS.

Haraldo Claus-Hermberg,^{(1)*} Armando Negri⁽²⁾

1) Consultor del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán de Buenos Aires.

2) Médico de planta, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

Resumen

Las fracturas osteoporóticas constituyen un reconocido problema de la salud pública y privada. La gravedad de sus secuelas es variable según el tipo de fractura, pero todas implican algún grado de afectación de la calidad de vida, discapacidad y erogaciones económicas. Los esfuerzos para disminuir la ocurrencia de las mismas están orientados básicamente en identificar a las poblaciones con mayor probabilidad de padecerlas y de investigar intervenciones (en general farmacológicas) para su prevención primaria y secundaria. El denominador común que subyace y fundamenta estos esfuerzos es el concepto de riesgo. Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Una determinada variable/característica puede ser un factor de riesgo, un "surorogado" o un desenlace clínico, todo dependiendo de cómo se lo analiza. Ciertas consideraciones previas son necesarias para abordar un análisis del impacto que tienen los distintos tratamientos farmacológicos destinados a reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. Dentro de los parámetros con los que se comparan el grupo tratado y el control se encuentran dos medidas del riesgo de padecer fracturas osteoporóticas: el Riesgo Absoluto (RA), que mide la incidencia real de fracturas en la población tratada y no tratada y el Riesgo Relativo (RR), que compara la frecuencia con que ocurren las fracturas entre los que fueron

tratados y no tratados con la droga en estudio. De ellas se derivan la reducción del riesgo relativo (rRR) y del riesgo absoluto (rRA) del cual deriva el número de pacientes que será necesario tratar con una droga para evitar un evento (fractura): el NNT. Además de sus sólidas bases matemático-estadísticas el NNT ofrece al clínico una rápida interpretación intuitiva del impacto del tratamiento, por lo que su aplicación se transformó en un instrumento influyente en el momento de las decisiones terapéuticas. En general los ensayos terapéuticos dan valores "crudos" de NNT. Puesto que tienen duraciones variables, se presenta un problema al introducir la variable tiempo además del RA basal y rRR en el cálculo e interpretación del NNT. El NNT calculado no hace inferencias de cuál fue el NNT del 1º, 2º, etc. año del estudio. El NNT anualizado sería una forma correcta, pero no práctica para referirse al NNT en tiempos de tratamiento fijos.

Palabras clave: Riesgo relativo, riesgo absoluto, número necesario a tratar, fracturas osteoporóticas

Summary

CALCULATION, MEANING, AND INTERPRETATION OF THE NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT) IN RANDOMIZED PHARMACOLOGICAL TRIALS FOR THE PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES.

Osteoporotic fractures are a substantial problem for public and private health sys-

* Dirección postal: Dr. Haraldo Claus-Hermberg. Olazábal 2046, 8º piso, "C". Buenos Aires (C.P. 1428). Argentina. Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar



tems. The severity of its consequences varies depending on the type of fracture, but all of them to some degree cause disturbances in the quality of life, incapacity, and economic expenses. The efforts to decrease their occurrence are basically oriented to identify the populations with the greatest probability of having fractures, and investigating the impact of interventions (generally pharmacological) for primary and secondary prevention. The common denominator that underlies and gives a theoretical ground to these efforts is the concept of risk. A risk factor is any characteristic or circumstance detectable in a person or group of persons that is known to be associated with an increase in the probability of having, developing, or being especially exposed to a morbid process. A specific variable/characteristic can be a risk factor, a "surrogate", or a clinical outcome, depending on how it is analyzed. Before analyzing the impact of different pharmacological treatments addressed to reduce osteoporotic fracture risk, some considerations have to be made. Among the parameters used to compare the treated and the control groups, we find two measures of the risk of having osteoporotic fractures: the absolute Risk (AR), that measures the real incidence of fractures in the treated and non-treated populations, and the Relative Risk (RR), that compares the frequency of fractures that occur among those that were treated and not treated with the study drug. From them derives the relative risk reduction (RRr) and the absolute risk reduction (ARr) from which the number of patients that need to be treated with a drug in order to prevent an event (fracture) can be calculated: the NNT. On top of its sound mathematic-statistical basis, the NNT offers the clinician a quick intuitive interpretation of the impact of a certain treatment, for which its application has become an influential instrument at the moment of taking therapeutic decisions. In general, therapeutic trials give "raw" NNT values. Since these trials have variable durations, a problem arises when the time variable –besides the basal AR and RRr– is introduced in the calculation and interpreta-

tion of the NNT. The calculated NNT makes no reference to which was the NNT in the 1st, 2nd, etc., years of the study. The annualized NNT would be a correct way –but not a practical one– of referring to the NNT in fixed treatment times.

Key words: Relative risk, absolute risk, number needed to treat, osteoporotic fractures

Introducción

En la reciente actualización de la "Guía para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis" patrocinada en forma conjunta por la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral ^{1, 2} se suscitó en el seno del panel de expertos, y sobre todo en su presentación en el marco de los recientes simposios de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (VIII Simposio Internacional de Osteoporosis y V Simposio de Enfermedades del Metabolismo Óseo y Mineral del Mercosur, Rosario 25-27 de octubre de 2007) un animado debate –con participación de representantes de la industria farmacéutica– respecto de si era conveniente mencionar el número necesario para tratar (NNT), que como veremos más adelante no es otra cosa que un parámetro que relaciona personas con tiempo y, en tal caso, cuál sería la mejor forma de informarlo. Finalmente se decidió no hacer referencia al NNT en la redacción final. No obstante, se nos encargó a los autores del presente trabajo –integrantes del comité que elaboró y redactó la actualización de la mencionada guía– revisar el tema con el fin de disipar cierta confusión sobre el mismo.

Las fracturas osteoporóticas constituyen un reconocido problema de la salud pública y privada. La gravedad de sus secuelas es variable según el tipo de fractura, pero todas implican algún grado de afectación pasajera o permanente de la calidad de vida, discapacidad y erogaciones de los sistemas de cobertura médica. Los esfuerzos para disminuir la ocurrencia de las mismas están orientados básicamente en identificar a las poblaciones con mayor probabilidad de

padecerlas y de investigar intervenciones para su prevención primaria y secundaria. El denominador común que subyace y fundamenta estos esfuerzos es el concepto de riesgo.³

Los estudios epidemiológicos tratan de establecer relaciones de asociación y –si es posible– de causalidad de ciertas características demográficas, estilos de vida, variables de laboratorio, etc., con el desenlace de salud (*outcome*) indeseado.³ Los estudios destinados a evaluar la capacidad de una intervención de reducir la probabilidad de la ocurrencia del desenlace adverso incluyen otro elemento: un tratamiento farmacológico, de cambio de estilo de vida, ambiental, etc. Las poblaciones estudiadas en uno y otro caso son diferentes. En estudios de predicción de enfermedad, la población se define por criterios amplios y generales, como región geográfica, raza, sexo, etc. En cambio, en los ensayos clínicos que evalúan una terapia, la población de estudio se compone de personas que reúnen estrictos criterios de inclusión y exclusión.³

A los fines de caracterizar y describir las poblaciones en estudio son necesarias mediciones, aun de características de total apariencia cualitativa.³ Se mide talla, peso, antecedentes personales y familiares, color de piel, exposición al sol, a los fármacos, densidad mineral ósea (DMO), presión arterial, etc. Estas mismas mediciones, que pueden ser categóricas o continuas, además de caracterizar a una población permiten estimar su importancia como predictor de determinados desenlaces adversos en la salud.^{3,4} En este último caso las características medidas son evaluadas como factores de riesgo. Un factor de riesgo es una medición que predice la ocurrencia de un desenlace adverso de salud en un grupo definido de individuos. La caracterización de una población es necesaria para comparar la reproducibilidad de determinados resultados en otras poblaciones. Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos de evaluación de intervenciones farmacológicas no son otra cosa que factores de riesgo destinados a definir la población de estudio.

Desenlaces (*Outcomes*)

El desenlace puede ser una adversidad clínica definida (en nuestro caso, una fractura de cadera o de vértebra). También puede considerarse una composición integrada de desenlaces que conforman un conjunto de eventos que se supone que ocurren como resultado de un proceso patológico común. Tal sería el caso de los estudios que consideran como desenlace primario los distintos tipos de fracturas: vertebrales morfológicas y clínicas, no vertebrales en general, de cadera, etc.; todas osteoporóticas, no con el significado densitométrico, sino de proceso que conduce a la fragilidad esquelética (más que ósea). Es una situación homologable a los estudios que toman como desenlace cualquier evento cardiovascular (infarto de miocardio fatal o no fatal, ACV, etc.), todos consecuencia de aterosclerosis. Algunos estudian también la capacidad de los factores de riesgo de modificar el desarrollo de una medición intermedia que no es en sí mismo, ni está asociado a una morbilidad. Estos desenlaces “surrogados” pueden ser a su vez importantes factores de riesgo de los eventos clínicamente relevantes. Un “surrogado” puede ser una variable fisiológica (DMO) o una cuantificación de enfermedad subclínica (mínima deformación vertebral), equivalente en patología cardiovascular a presión arterial y presencia de placas ateroscleróticas carotídeas respectivamente.⁵ Sintetizando, una determinada variable/característica puede ser un factor de riesgo, un “surrogado” o un desenlace clínico, todo dependiendo de cómo se lo analiza.³

Mediciones de las consecuencias del tratamiento

Las consideraciones previas son necesarias para abordar un análisis del impacto que tienen los distintos tratamientos farmacológicos destinados a reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. La intención no es hacer un meta-análisis de comparación de la eficacia de los distintos fármacos, sino examinar y profundizar la comprensión del lenguaje estadístico con que se describen sus resul-



tados y se discuten las conclusiones, de gran relevancia para los sistemas de salud y para las decisiones terapéuticas.

Desde el punto de vista metodológico los estudios reúnen condiciones óptimas para obtener conclusiones valederas; son prospectivos, al azar, controlados por placebo, paralelos, con definida caracterización basal de la población reclutada, medición de los desenlaces (fracturas óseas) en tiempos pre-establecidos, cálculo del tamaño de la muestra para obtener diferencia significativas entre grupos, etc.

Aparte de la estadística descriptiva, examinemos los parámetros estadísticos con los que se comparan el grupo tratado y el control:

Riesgo relativo (RR): expresa la probabilidad de que la fractura ocurra en un individuo en el grupo tratado comparado con la probabilidad en el grupo no tratado. Se calcula dividiendo la incidencia de eventos en el grupo tratado por la del grupo control en la finalización del estudio

Reducción del RR (rRR): $(1-RR) \times 100$

Riesgo absoluto (RA): incidencia de fracturas en cada uno de los brazos del estudio al finalizar el mismo

Reducción del RA (rRA): diferencia entre la tasa de fracturas en el grupo tratado y el control al finalizar el estudio (otras denominaciones son: reducción absoluta de riesgo y riesgo atribuible). Este pará-

metro tiene la ventaja sobre la rRR, de que expresa la eficacia del tratamiento de una manera que incorpora en una sola expresión el RA basal (del grupo control) y la reducción del riesgo debido al tratamiento (rRR).⁶

Número de pacientes que será necesario tratar para evitar un evento (NNT): $1/rRA$, es la inversa de la rRA (expresada en términos absolutos, no porcentuales; por ej., si la rRA es 6%, $NNT = 1/0,06 = 17$).

NNT

El NNT, resultante –como vimos– de la rRA, cuantifica en términos más concretos el empeño (en términos económicos, hum años y de eventuales efectos indeseables) que demanda evitar una fractura con un tratamiento determinado en una población definida.^{6,7} Además de sus sólidas bases matemático-estadísticas el NNT ofrece al clínico una rápida interpretación intuitiva del impacto del tratamiento, por lo que su aplicación se transformó en un instrumento influyente en el momento de las decisiones terapéuticas.^{7,8} El NNT se relaciona con el RA basal y la rRR, de la misma forma que lo hace la rRA del cual deriva.⁶ La Tabla 1 muestra esa relación para distintos RA basales y rRR. Chatellier y col. desarrollaron un nomograma que relaciona estos dos parámetros para cuantificar directamente el NNT.⁹

Tabla 1. Efectos del riesgo basal y de la reducción del riesgo relativo en el NNT. Modificado de Laupacis et al.⁶

Riesgo Basal	*Reducción de riesgo relativo por el tratamiento (%)				
	50	30	25	20	15
	NNT				
0,6	3	6	7	8	11
0,3	7	11	13	17	22
0,2	10	17	20	25	33
0,1	20	33	40	50	67
0,05	40	67	80	100	133

* Riesgo de fracturas en el grupo control

En general los ensayos terapéuticos dan valores “crudos” de NNT. Puesto que tienen duraciones variables, se presenta un problema, como veremos en seguida, al introducir otra variable (además del RA basal y rRR): *el tiempo*, en el cálculo e interpretación del NNT. En la Tabla 2 se tabulan todas las medidas estadísticas a las que fuimos haciendo referencia inherentes a estudios hipotéticos con muy variadas características y a estudios concretos de ensayos farmacológicos antifractura. Además de inferir también allí –aunque no tan detalladamente como en la Tabla 1– la repercusión del RA y rRR sobre la rRA y el NNT, se puede apreciar la dependencia del tiempo de estos dos últimos parámetros. Como también se ilustra en el panel A) de la figura, a medida que pasa el tiempo, si la rRR se mantiene constante los RA de los grupos control y tratado se separan progresivamente, aumentando consecuentemente la rRA (panel B) y disminuyendo el NNT. La valoración cualitativa es que cuanto menor el NNT más eficaz es un

tratamiento, pero obviamente no es lo mismo el NNT de 16 pacientes a 3 años como en el ejemplo del estudio 1, que un similar NNT a 5 años en el estudio 2. Para facilitar la comparación de distintos estudios sería recomendable un cálculo de NNT homogeneizado en el tiempo. Se puede convertir el NNT de un ensayo de una duración de T años al equivalente de una duración estándar de S años por la fórmula:

$$\text{NNT:T} \times \text{T/S} = \text{NNT:S}$$

donde NNT:T y NNT:S es el NNT para T y S años respectivamente.⁶

En la Tabla 2 se estandarizaron los NNT a 1 año. El NNT anualizado sería la forma más sintética de expresar el efecto del tratamiento, ya que como se puede observar en el inserto del panel B de la figura, puede calcularse como la inversa de la pendiente o coeficiente de regresión (variable explicatoria o independiente) de la evolución de la rRA (respuesta o variable dependiente) en el tiempo.

Tabla 2. Duración, Riesgo Absoluto en grupo control y activo, Riesgo Relativo, reducción de Riesgo Relativo, reducción de Riesgo Absoluto, NNT y NNT/año en 4 estudios simulados y 5 ensayos que evaluaron las propiedades antifracturarias de diversos fármacos (desenlace primario: fracturas vertebrales morfométricas).

Estudio	Duración	Riesgo	RA control %	RA activo %	RR	rRR %	rRA %	NNT	NNT/año
1*	3 años	Bajo	12	9	0,75	25	3	33	99
2*	5 años	Bajo	12	9	0,75	25	3	33	165
3*	3 años	Alto	30	18	0,6	40	12	8	24
4*	5 años	Alto	46	34	0,74	26	12	8	40
<i>FIT</i> (Alendronato) ⁸	3 años	Alto	15	8	0,53	47	7	14	42
<i>FIT</i> (Alendronato) ⁹	4 años	Bajo	5,8	2,9	0,50	50	2,9	34	138
<i>PTH</i> ₍₁₋₃₄₎ ¹⁰	21 meses	Alto	14	4,6	0,33	67	9,4	11	19
<i>PROOF</i> (Calcitonina) ¹¹	5 años	Interm.	26	18	0,67	33	8	12,5	62,5
<i>SOTI</i> (Ran. de estroncio) ¹²	3 años	Alto	32,8	20,9	0,59	41	11,9	9	27

Riesgo: alto, con fracturas prevalentes; bajo, sin fracturas prevalentes (*T-score* - 2,5); intermedio, población mixta.

RA: riesgo absoluto

RR: riesgo relativo

rRR: reducción de riesgo relativo

rRA: reducción riesgo absoluto

NNT: número de pacientes necesario tratar durante los años de duración del estudio

NNT/año: NNT anualizado

* Estudios hipotéticos



RA de los grupos control y tratamiento de 4 estudios hipotéticos

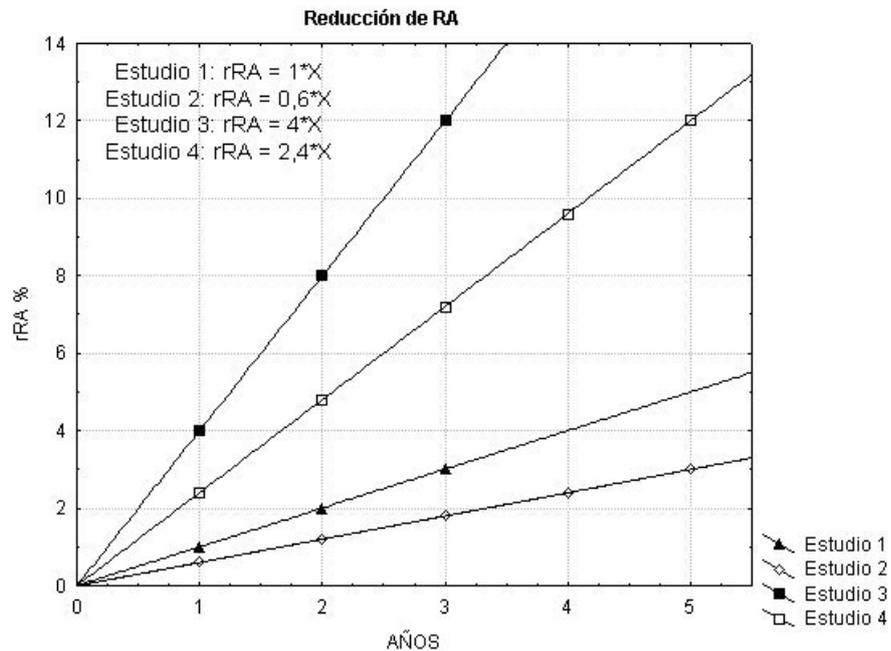
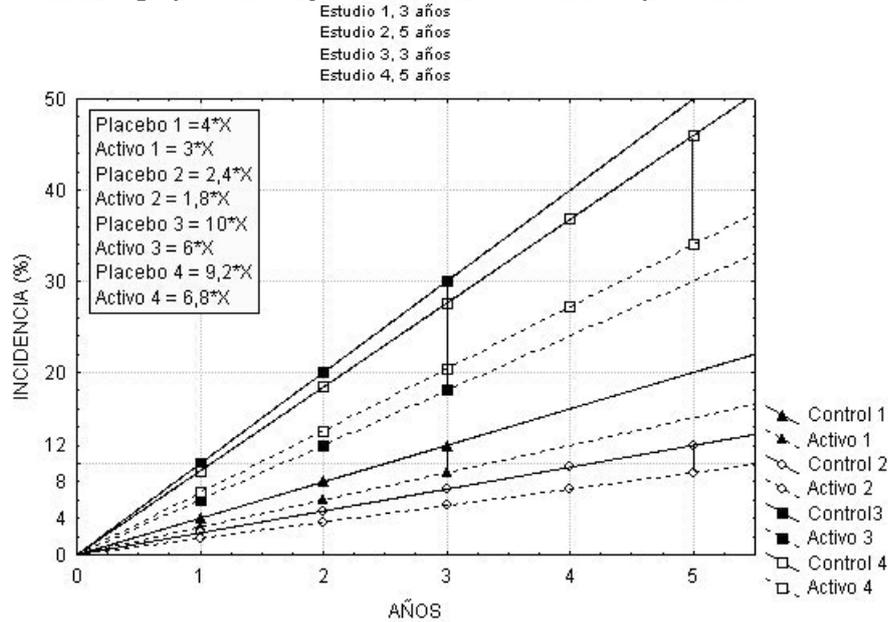


Figura 1. Representación gráfica de datos de los estudios hipotéticos de la Tabla 2. A) los RA del grupo control y activo de cada estudio están ligados por una línea vertical en el año correspondiente a la finalización del mismo. B) rRA de los mismos estudios; en el inserto se representa la función de cada línea. En todos estos estudios con características dispares y NNT/año diferentes se pueden obtener NNT similares manipulando el factor tiempo, como se ve en los pares de estudio 1-2 y 3-4.

La duración de los ensayos no sólo afecta el NNT resultante, sino que tiene además otras implicancias en la evaluación del efecto del tratamiento. La probabilidad de obtener diferencias significativas entre los grupos tratados y control depende del riesgo basal estimado, el RR (o reducción del RR esperado por la intervención), la combinación de estos dos, la reducción del RA, el número de pacientes incluidos (N) y el tiempo de duración del estudio. Estos factores interactúan de tal manera que si el efecto esperado es grande –ya sea porque la población es de alto riesgo y/o el RR es muy pequeño (reducción del RR alto)– el N no necesita ser grande para que el efecto sea estadísticamente demostrable. Pero si el efecto esperado es pequeño, el N de pacientes tiene que ser mayor, y si ese N no está disponible es posible obtener igualmente un efecto significativo aumentando el tiempo de estudio, que como ya vimos aumenta la rRA. Es decir, aumentar el tiempo tiene en este caso las mismas consecuencias que aumentar el N, debido a que ambos tienen la propiedad de aumentar al número de eventos, lo que optimiza la potencia estadística, requisito necesario para obtener diferencias significativas entre dos proporciones.^{9, 10} Las “unidades” con que se informa el NNT parecerían ser una cuestión formal más bien ligada a la fría matemática, pero evidentemente encierran un aspecto cualitativo sumamente sensible, pues los ensayos farmacológicos –todos financiados por la industria farmacéutica– informan el NNT para evitar un desenlace primario, referido a la duración del ensayo, pero los potenciales eventos adversos relacionados a un fármaco en forma anualizada (una reciente comunicación a los médicos que con el título *INFORMACION IMPORTANTE PARA PRESCRIBIR* se refiere al riesgo de pancreatitis asociado al tratamiento con exenatide en diabéticos, dice textualmente: “Desde el lanzamiento de BYETTA® en Estados Unidos en junio de 2005 hasta julio de 2007, más de 700.000 pacientes han sido tratados con BYETTA. La tasa acumulativa de reportes espontáneos de pancreatitis durante dicho periodo es de aproximadamente 0,2 eventos

por 1.000 **pacientes-año** de exposición...”). Los conceptos expresados requieren algunas aclaraciones para su correcta interpretación. La aplicación del NNT, cualquiera que sea su forma de expresarlo, a los ensayos con drogas antifractura, por lo general de 3 a 5 años de duración, supone que durante el tiempo del ensayo la reducción del RA fue uniforme.^{7, 8} Si esto no fuera así (lo cual es probable), no interesa, si los datos que se analizan y discuten son los resultados reportados al final del estudio. El NNT calculado no hace inferencias sobre cuál fue el NNT del 1º, 2º, etc. año. El NNT anualizado sería una forma correcta, pero no práctica, para referirse al NNT en tiempos de tratamiento fijos, p. ej. a 10 años. Éste es justamente un tema que desvela hoy a epidemiólogos y a la comunidad médica interesada en hacer tratamientos racionales en osteoporosis: cuál es el umbral de NNT en tiempos largos (¿10 años?) en los que la ecuación costos (hum años, económicos, efectos adversos de los tratamientos) vs. beneficios resulta conveniente. Al considerar estos umbrales hay que tener en cuenta la precisión de la estimación del efecto del tratamiento.² En el caso del NNT la precisión está representada por el intervalo de confianza (IC), dentro del cual se encuentra el NNT verdadero. El IC puede calcularse utilizando el propio IC 95% del rRA, que para muestras grandes se aproxima a la fórmula del error estándar para una diferencia de proporciones, basada en la distribución normal.^{8, 10} Un cálculo más simple y que utiliza información presente en todos los ensayos es:

$$1/\text{RAc} \times \text{rRR},$$

donde RAc es RA del grupo control.⁸

Por ejemplo, en la Tabla 2, en el estudio FIT de “bajo riesgo” RAc = 0,058 y rRR (0,69-0,18) por lo que IC 95% del NNT, $1/0,058 \times 0,69 = \mathbf{25}$, $1/0,058 \times 0,18 = \mathbf{100}$. Una recomendación de tratamiento sólo estaría justificada si el efecto del tratamiento es tal que el NNT más alto posible es menor que el nivel de corte considerado conveniente.⁴



Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Claudio González su idónea revisión de los contenidos estadísticos y epidemiológicos del presente trabajo, así como sus sugerencias, que aportaron mayor claridad a su redacción.

(Recibido: febrero de 2008.

Aceptado: abril de 2008)

Referencias

1. Shurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007 (Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral). *Revista Argentina de Osteoporosis* 2007; 6(3): 27-42 (doble publicación).
2. Shurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007 (Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral). *Actualiz Osteol* 2007, 3: 117-36 (doble publicación).
3. Gerstein CG. Epidemiologic analyses of risk factors, risk indicators, risk markers and causal factors. The example of albuminuria and the risk of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 537-51.
4. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitometry* 1998; 1: 395-402.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DH, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
6. Lapaucis A, Sackett DL, Robert R. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
7. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287: 2813-4.
8. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
9. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number need to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996; 312: 426-9.
10. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Estimación y comparación de proporciones en bioestadística médica. En: *Bioestadística Médica*. México:El Manual Moderno, 1993. Pp 165-86.
11. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
12. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
14. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.