

El papel de la determinación de un marcador de resorción, el telopéptido carboxiterminal del colágeno I, en la valoración del cumplimiento terapéutico en pacientes tratadas con bifosfonatos orales

Martínez-Laguna D^{1,2,3}, Nogués X^{3,4}, Carbonell-Abella C^{1,2,3}, Soria Castro A^{1,2}, Orozco López P¹, Poza Martínez R¹, Díez-Pérez A^{3,4}, Prieto-Alhambra D^{2,3,5}

1 Atención Primaria Barcelona Ciudad - Instituto Catalán de Salud - Barcelona (España)

2 Grupo de Investigación en Enfermedades Prevalentes del Aparato Locomotor (GREMPAL) - Instituto de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

3 Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Barcelona (España)

4 Departamento de Medicina Interna - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

5 Departamento de Ortopedia, Reumatología y Ciencias Músculoesqueléticas Nuffield - Instituto Nacional para la Investigación de la Salud (NIHR) - Unidad de Investigación Biomédica Musculoesquelética - Universidad de Oxford - Oxford (Reino Unido)

Fecha de recepción: 15/09/2018 - Fecha de aceptación: 28/10/2018

Trabajo remitido como prestación de una beca para asistir al 34º Congreso de la ASBMR (Minneapolis 2012).

Resumen

Objetivo: Se estima que al año entre el 50-60% de los pacientes tratados con fármacos para la osteoporosis son incumplidores. Disponemos de diferentes métodos indirectos de valoración del cumplimiento. Nuestro objetivo es testar una única determinación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) para valorar el cumplimiento en pacientes tratadas con bifosfonatos, de forma aislada o junto al cuestionario de Morinsky-Green.

Material y método: Estudio de validación diagnóstica realizado en 10 centros de Cataluña. Mediante muestreo consecutivo se seleccionaron mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y tratadas con un mismo fármaco antirresortivo en el último año; se excluyeron aquellas tratadas con un fármaco diferente a bifosfonato, con deterioro cognitivo, enfermedad terminal, o insuficiencia renal avanzada, o fractura en el año previo. Se recogieron datos sobre el diagnóstico de osteoporosis y tipo de tratamiento. Se solicitó analítica con determinación del CTX. Como *gold-standard* se utilizó la tasa de posesión de medicación (*Medication Possession Ratio*, MPR). Mediante metodología de la curva ROC se estableció el punto de corte teórico del CTX. Se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos para estimar el cumplimiento terapéutico.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, de las cuales más de la mitad recibían alendronato. Según la MPR, un 70% eran cumplidoras. El valor medio del CTX fue de 0,193±0,146 ng/ml, siendo inferior en las pacientes cumplidoras. Se estableció como punto de corte para valorar el cumplimiento un valor de 0,196 ng/ml. La valoración conjunta del CTX junto al cuestionario de Morinsky-Green presentó mayor capacidad discriminativa.

Conclusiones: La realización de la única determinación del CTX (<0,196 ng/ml) junto al cuestionario de Morinsky-Green permite valorar mejor el cumplimiento terapéutico en pacientes tratadas con bifosfonatos.

Palabras clave: osteoporosis, bifosfonatos, cumplimiento terapéutico, marcadores de remodelado óseo.



Correspondencia: Daniel Prieto-Alhambra - Musculoskeletal Pharmacology and Device Epidemiology - Botnar Research Centre - Nuffield Orthopaedics Centre - Windmill Road - Oxford - OX3 7LD (United Kingdom)
Correo electrónico: Daniel.prietoalhambra@ndorms.ox.ac.uk

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro de la microestructura del tejido óseo que conducen a un aumento de la fragilidad del hueso, siendo su principal complicación la aparición de fracturas por fragilidad¹. Las fracturas osteoporóticas representan un importante problema de salud² y se asocian a un elevado gasto sanitario³. Para prevenir la aparición de fracturas se dispone de diferentes fármacos que actúan sobre el metabolismo óseo y se asocian a una reducción del riesgo de fracturas⁴. Los más utilizados en nuestro país son los bifosfonatos⁵. Pero, para observar este efecto protector, es necesario que exista un adecuado cumplimiento terapéutico⁶. En la osteoporosis, como en toda enfermedad crónica, el cumplimiento es bajo. En un reciente estudio realizado en nuestro medio la persistencia global al año de haber iniciado un fármaco para la osteoporosis es del 47%, y a los dos años, cercano al 27%⁷.

Por tanto, es necesario realizar una correcta valoración del cumplimiento terapéutico en nuestras consultas para asegurar un adecuado efecto en la reducción del riesgo de fractura. Clásicamente se han utilizado cuestionarios autoadministrados para valorar el cumplimiento terapéutico, como los cuestionarios de Morinsky-Green y de Haynes-Sackett, si bien este último tiende a sobrestimar el cumplimiento⁸. En los últimos años, gracias a la informatización de los sistemas sanitarios, es posible en determinados casos tener acceso a los datos de dispensación de fármacos, por lo que es posible calcular la tasa de posesión de medicación (*Medication Possession Ratio*, MPR), sistema utilizado en multitud de estudios fármaco-epidemiológicos⁹⁻¹², pero no siempre disponible en las consultas del día a día.

Otra posibilidad para valorar el cumplimiento sería la utilización de los marcadores de remodelado óseo, si bien existe poca evidencia al respecto y requiere de diferentes determinaciones¹³. Se recomienda la determinación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) como marcador de resorción y del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP) como marcador de formación¹⁴.

Nuestro objetivo es comprobar la utilidad de una única determinación del CTX para valorar el cumplimiento en pacientes tratadas con bifosfonatos (los fármacos más prescritos) durante como mínimo un año, de forma aislada o junto a un cuestionario clásico de cumplimiento terapéutico, el de Morinsky-Green.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio de validación diagnóstica realizado en 9 centros urbanos de Atención Primaria del Instituto Catalán de Salud en Barcelona y el Hospital del Mar, realizado entre enero y diciembre de 2012. Aceptando un 95% de confianza y asumiendo un 55% de incumplidores una muestra de 93 pacientes detectaría una sensibilidad del 80% con una precisión del 10%.

Participantes

Mediante muestreo consecutivo se seleccionaron todas las pacientes con osteoporosis postmenopáusica y en tratamiento con un fármaco para la osteoporosis como mínimo durante el último año hasta completar un total de 115 pacientes, para cubrir posibles pérdidas. Se excluyeron aquellas pacientes en tratamiento con un fármaco antirresortivo diferente a un bifosfonato oral, con

deterioro cognitivo, enfermedad terminal, o insuficiencia renal crónica avanzada (filtrado glomerular <35 ml/min), o que hubieran presentado una fractura en el año previo a la inclusión.

Variables de estudio

Se recogió información sobre la edad, el diagnóstico de osteoporosis, el estudio con densitometría ósea y la presencia de fracturas previas; respecto al tratamiento para la osteoporosis, se recogió el tipo de fármaco, la posología y las condiciones de toma, así como el uso de suplementos de calcio y/o vitamina D. Para valorar el cumplimiento terapéutico se utilizó como *gold-standard* el cálculo de la MPR a través de los datos de dispensación de Farmacia en el año previo a la inclusión. Para su cálculo se utilizó la siguiente fórmula:

$$MPR = (\text{número de recetas recogidas en los últimos 12 meses} \times \text{días que cubre cada receta}) / 365.$$

De acuerdo con los estudios fármaco-epidemiológicos disponibles, se considera que una MPR $\geq 0,8$ es un indicador de cumplimiento terapéutico¹⁵. También se realizó el cuestionario autoadministrado de cumplimiento terapéutico de Morinsky-Green.

Se solicitó determinación plasmática del CTX, medido mediante método ELISA. Es un inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (ECLIA) de Roche que utiliza dos anticuerpos monoclonales, que se analizan en el autoanalyzer MODULAR ANALYTICS E170 (Roche). El valor de coeficiente de variación intraserie es de 2,5% y el interserie de 4,1%. Los valores de referencia de la prueba son: 0,01-1,008 ng/mL. La determinación se realizó dentro del periodo de un mes antes de la visita del facultativo.

Análisis estadístico

Las características de la población estudiada se describen mediante análisis descriptivo univariante, calculando media y desviación estándar para variables continuas y frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas. Para comparar proporciones se utilizó la prueba de Chi cuadrado y para comparar medias la prueba de T de Student.

Se utilizó la metodología de la curva *Receiver Operator Characteristics* (ROC) para determinar el área bajo la curva y el punto de corte teórico del CTX con mejor suma de sensibilidad y especificidad. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) para estimar el cumplimiento terapéutico mediante: 1) cuestionario de Morinsky-Green, 2) punto de corte del CTX y 3) la valoración conjunta del Morinsky-Green y el valor del CTX. Para valorar la concordancia entre los diferentes sistemas para valorar el cumplimiento se utilizó el coeficiente Kappa.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó para todos los análisis el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows y EPIDAT (programa para análisis epidemiológico de datos) Versión 3.1.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, las normas de buena práctica clínica, y según lo propuesto en la Guía de Buenas Prácticas en Investigación en Ciencias de la Salud del Instituto Catalán de Salud (Segunda edición)¹⁶. Se solicitó consentimiento informado a las pacientes. Los datos de contacto y personales de las pacientes participantes sólo fueron accesibles para los investigadores del estudio.

RESULTADOS

De las 115 pacientes seleccionadas, se excluyeron 15 por tomar un fármaco diferente a un bifosfonato oral (9, ranelato de estroncio y 6, raloxifeno). Las características basales se recogen en la tabla 1, observándose una mayor proporción de densitometrías previas al tratamiento y una menor proporción de pacientes tratadas con alendronato en el grupo de pacientes cumplidoras. En 11 mujeres se identificaron diferentes errores en la toma de la medicación (un error en la toma de la medicación –no en ayunas–, un error en la forma de tomar la medicación –con leche– y 10 errores en el tiempo de espera en mantener el ayuno). Como en estos 11 casos la MPR fue <0,8 y, por tanto, se consideraron incumplidoras, no se excluyeron del análisis.

El cumplimiento terapéutico valorado por la MPR fue del 70% (Tabla 2), no observándose diferencias en la proporción de cumplidoras en función de si el tratamiento era semanal o mensual (68,2% vs. 73,5%; $p=0,580$). El cumplimiento valorado mediante el cuestionario de Morinsky-Green autoadministrado fue del 73%, con una concordancia moderada en comparación con la valoración por la MPR (coeficiente Kappa=0,436).

El valor medio de la determinación del CTX fue de $0,193 \pm 0,146$ ng/ml (mediana=0,158 ng/ml), siendo infe-

rioren las pacientes cumplidoras en comparación con las no cumplidoras ($0,182 \pm 0,143$ ng/ml vs. $0,2190 \pm 0,152$ ng/ml; $p=0,247$). Un punto de corte del CTX de 0,196 ng/ml fue el que presentó una mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cumplimiento terapéutico. Considerando este valor del CTX, el cumplimiento terapéutico fue del 64%, con una concordancia baja en comparación con la valoración por la MPR (coeficiente Kappa=0,234). Al considerar conjuntamente el resultado del cuestionario Morinsky-Green junto con el valor del CTX, el cumplimiento fue del 51%, con una concordancia moderada (coeficiente Kappa=0,415).

En la tabla 3 se recogen los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diferentes formas utilizadas para estimar el cumplimiento terapéutico. El área bajo la curva ROC (IC 95%) para la valoración mediante el cuestionario de Morinsky-Green fue de 0,7119 (0,6127-0,8111), y de 0,6238 (0,5185-0,7291) para la valoración por un punto de corte del CTX de 0,196 ng/ml (Figura 1). Al considerar el resultado del cuestionario de Morinsky-Green junto con el valor del CTX, el área bajo la curva ROC fue de 0,7452 (0,6573-0,8332), algo superior que si sólo se considera el resultado de Morinsky-Green ($p=0,622$) (Figura 2).

Tabla 1. Características basales en el total de las pacientes y en función del cumplimiento del tratamiento

| Variable | Pacientes total (n=100) | Pacientes cumplidoras (n=70) | Pacientes no cumplidoras (n=30) | Valor de p |
|---|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------|
| Edad (años), media \pm DE | 72,04 \pm 7,96 | 72,49 \pm 7,64 | 71,0 \pm 8,73 | 0,366 |
| Diagnóstico registrado de osteoporosis, N (%) | 99 (99) | 69 (98,6) | 30 (100) | 0,511 |
| Densitometría registrada previa al tratamiento, N (%) | 94 (94) | 69 (98,6) | 25 (83,3) | 0,003 |
| Fractura previa a la inclusión, N (%) | 54 (54) | 36 (51,4) | 18 (60) | 0,431 |
| Fármaco prescrito: N (%) | | | | |
| Alendronato | 51 (51) | 31 (44,3) | 20 (66,7) | 0,004 |
| Risedronato | 30 (30) | 24 (23,3) | 6 (20,0) | 0,153 |
| Ibandronato | 19 (19) | 15 (21,4) | 4 (13,3) | 0,344 |
| Uso de CaD | 96 (96) | 67 (95,7) | 29 (96,7) | 0,824 |

CaD: suplementos de calcio y vitamina D.

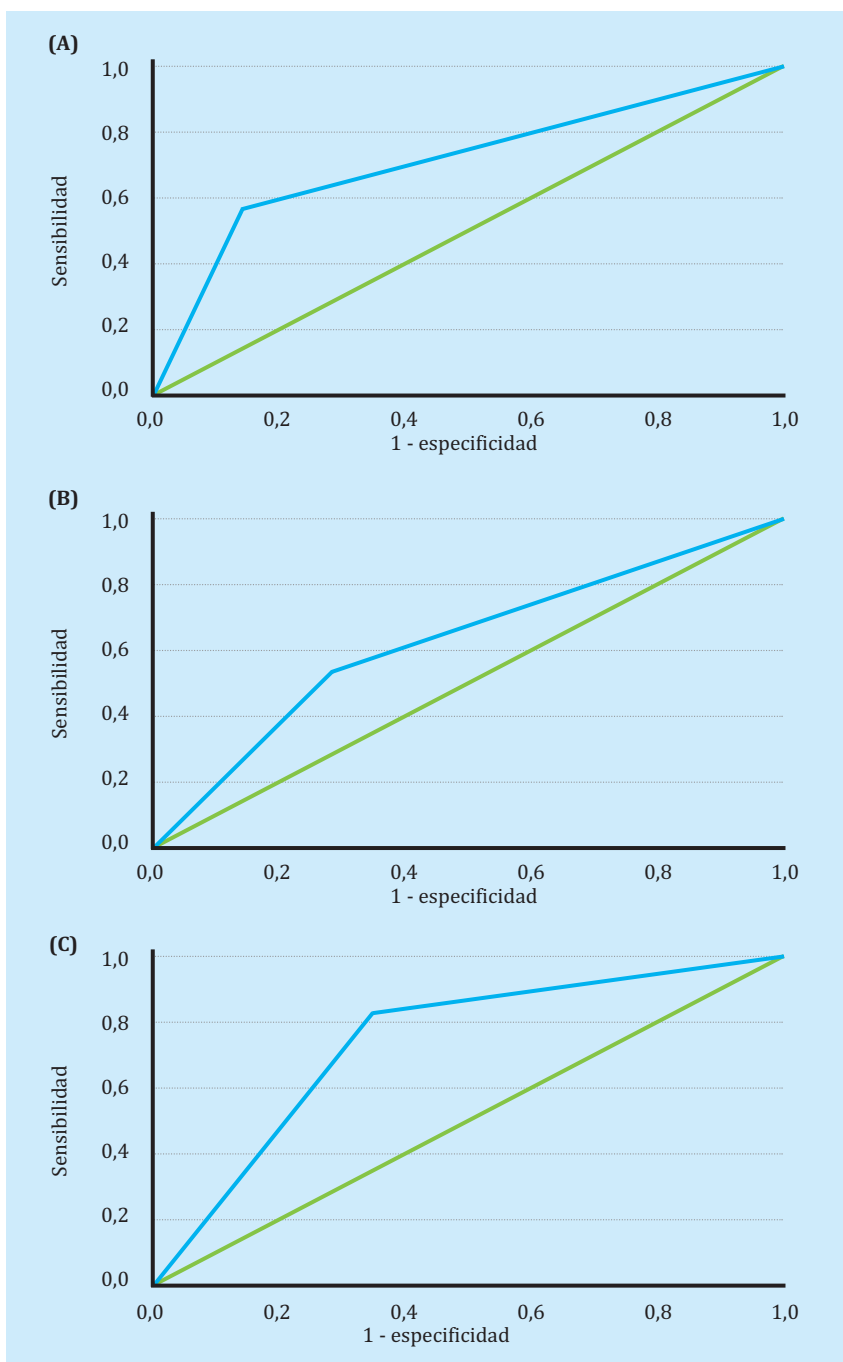
Tabla 2. Valoración del cumplimiento terapéutico en función de la MPR

| | Clasificación del cumplimiento según MPR; N (%) | | | |
|-------------|---|-----------------|-----------------|------------|
| | $\geq 0,8$ | Entre 0,6 y 0,8 | Entre 0,4 y 0,6 | $\leq 0,4$ |
| General | 70 (70,0) | 16 (16,0) | 7 (7,0) | 7 (7,0) |
| Alendronato | 31 (60,8) | 14 (27,4) | 3 (5,9) | 3 (5,9) |
| Risedronato | 24 (80,0) | 1 (3,3) | 2 (6,7) | 3 (10,0) |
| Ibandronato | 15 (78,9) | 1 (5,3) | 2 (10,5) | 1 (5,3) |

Tabla 3. Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para las diferentes herramientas para estimar el cumplimiento terapéutico (IC 95%)

| | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Morinsky-Green | 56,7 (37,3-76,1) | 85,7 (76,8-94,6) | 62,9 (42,9-83,0) | 82,2 (72,7-91,6) |
| CTX | 53,3 (33,8-72,8) | 71,4 (60,1-82,7) | 44,4 (26,8-62,1) | 78,1 (67,2-89,0) |
| MG+CTX | 83,3 (68,3-98,3) | 65,7 (53,9-77,5) | 51,0 (36,0-66,0) | 90,2 (81,1-99,3) |

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; MG+CTX: Morinsky-Green y CTX.

Figura 1. Curvas ROC para valorar el cumplimiento terapéutico mediante cuestionario de Morinsky-Green (A), el CTX (B) y la combinación del Morinsky-Green junto al CTX (C)

DISCUSIÓN

En nuestra muestra de pacientes tratadas con el mismo bifosfonato durante como mínimo el último año, una determinación del CTX inferior a 0,196 ng/ml es indicador de cumplimiento terapéutico en el último año, con una capacidad discriminativa moderada, inferior a la capacidad discriminativa del cuestionario de Morinsky-Green. Su valoración conjunta (CTX <0,196 ng/ml y Morinsky-Green) mejora la capacidad discriminativa, siendo una buena opción para valorar el cumplimiento terapéutico en las consultas. En un reciente documento de consenso¹³ se recomendaba la determinación inicial y a los tres meses de marcadores de remodelado óseo (CTX y P1NP) para valorar el incumplimiento en función del cambio observado (descenso del 56% del CTX y 38% del P1NP). Pero esto requiere de dos determinaciones de dos marcadores, los cuales no siempre son accesibles para los laboratorios de Atención Primaria. Además, no permite valorar el cumplimiento en aquellas pacientes que ya han iniciado el tratamiento y no se dispone de un valor basal, ni tampoco permite analizar el incumplimiento que se produce con el paso del tiempo.

Su determinación puntual junto con la administración de un cuestionario clásico de cumplimiento terapéutico, el de Morinsky-Green, presentan la mejor sensibilidad y el mejor valor predictivo negativo para el cumplimiento terapéutico.

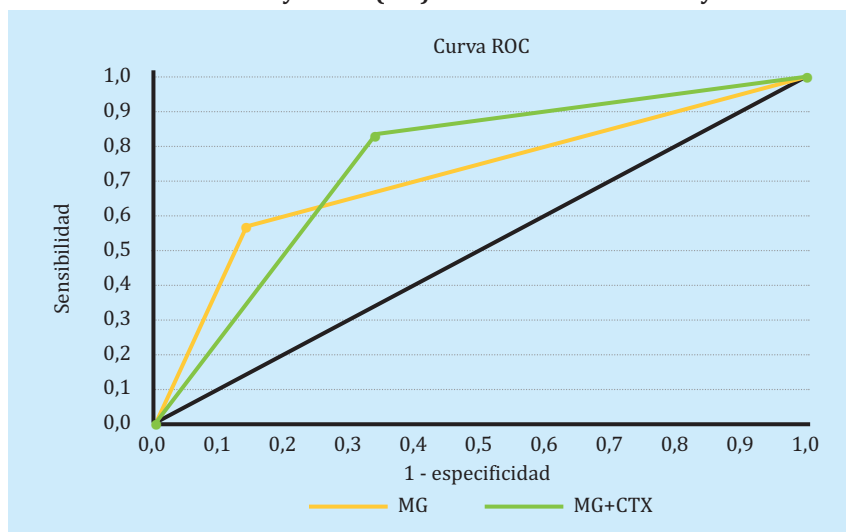
En nuestra muestra el cumplimiento terapéutico obser-

vado (medido en función de la MPR) era elevado, del 70%, bastante superior al que diferentes estudios observacionales han descrito en nuestro medio⁷. Una de las posibles explicaciones es que nuestro estudio no se diseñó para valorar la proporción de cumplimiento terapéutico en nuestra población y, por tanto, no se realizó un muestreo aleatorio. Además, más de la mitad de las pacientes incluidas presentaban una fractura previa, si bien no existían diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con fracturas previas entre pacientes cumplidoras e incumplidoras. La presencia de fracturas previas se asocian a unas mayores tasas de cumplimiento terapéutico¹¹.

También se identificó que en uno de cada diez pacientes se observaron errores en la forma correcta de la toma de la medicación, hecho que de por sí ya supone un incumplimiento terapéutico. Estos pacientes no fueron excluidos del análisis puesto que en todos los casos la MPR era inferior a 0,8 y todos serían clasificados como incumplidores. Sería de esperar que en estos casos el valor del CTX no estuviese disminuido ya que la absorción del fármaco se encontraría disminuida. En el caso de que la MPR hubiese sido igual a superior a 0,8, la paciente hubiera sido considerada como cumplidora sin serlo. Como esta situación no se ha dado, no han sido excluidas del estudio. Es necesario proporcionar una información clara y concisa sobre la administración del fármaco, así como asegurar una correcta comprensión de la misma, puesto que una toma incorrecta disminuye considerablemente la absorción del principio activo y, por tanto, del efecto anti-fractura esperado.

A diferencia de lo observado en estudios previos realizados en el ámbito de Atención Primaria en España, donde el registro del diagnóstico de osteoporosis era entre el 60-70%^{17,18} y de la densitometría previa al diagnóstico era de aproximadamente un 65%¹⁷⁻¹⁹, en nuestro estudio ambos registros eran superiores al 90%. Este mayor registro puede ser explicado en parte a un mejor registro de patologías y resultados con el tiempo, y al hecho de que las pacientes incluidas estuviesen asignadas a médicos más sensibilizados con la osteoporosis. Esta mayor sensibilización del profesional con la patología podría explicar, en parte, unas mayores tasas observadas de cumplimiento que el descrito en otros estudios de base poblacional^{7,10}.

Figura 2. Comparación curvas ROC para valorar el cumplimiento mediante el cuestionario de Morinsky-Green (MG) o la combinación de MG y CTX



Una de las limitaciones de este estudio es la forma en que se valora el cumplimiento terapéutico a través de los datos de facturación a Farmacia puesto que no son un indicador directo de que el paciente realmente tome la medicación, sino exclusivamente de que la retira de la farmacia. A falta de métodos directos para valorar el cumplimiento, se trata de la medida más aproximada y recomendada para valorar el cumplimiento.

Se ha considerado como paciente incumplidora aquella con una MPR inferior al 80%, pero no se ha considerado si la no retirada de medicación se producía en los primeros o últimos meses del período previo a la determinación del CTX, y este hecho podría tener un impacto en el valor del CTX.

Otra de las limitaciones es que, una vez se dispone de un punto de corte del CTX para valorar el cumplimiento, sería necesario comprobarlo en otra muestra de pacientes para confirmar que se observan resultados similares.

Como fortaleza, el hecho de tratarse de una única determinación del CTX y que se puede realizar en cualquier momento del tratamiento, junto a la realización de un cuestionario de cumplimiento, permite valorar de una mejor forma el cumplimiento de las pacientes tratadas con bifosfonatos, aunque haga tiempo que lo esté tomando.

CONCLUSIONES

La valoración conjunta de una única determinación del CTX y del cuestionario de Morinsky-Green es la opción que presenta una mejor capacidad discriminativa para valorar el cumplimiento terapéutico. Un valor del CTX inferior a 0,196 ng/ml es el que presenta una mejor sensibilidad y especificidad.



Declaración de intereses: DML ha recibido honorarios personales de Eli Lilly, Amgen, Ferrer, Rubió y Novartis; XN ha recibido honorarios por Amgen y Eli Lilly; ADP ha sido un orador o miembro de la junta consultiva para Lilly, Amgen, GSK y UCB; DPA declara que su departamento/grupo de investigación ha recibido becas de investigación sin restricciones de Amgen, Servier Laboratoires y Bioibérica, y ha recibido honorarios personales de Amgen y UCB; CCA, ASC, POL y RPM declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Consensus NIH. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Cauley JA, Wampler NS, Barnhart JM, Wu L, Allison M, Chen Z, et al. Incidence of fractures compared to cardiovascular disease and breast cancer: the Women's Health Initiative Observational Study. *Osteoporos Int*. 2008;19:1717-23.
3. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria I, Montejo J, Carpintero P, et al. Burden of first osteoporotic hip fracture in Spain: a prospective, 12-month, observational study. *Calcif Tissue Int*. 2017;100:29-39.
4. Nogués X, Martínez-Laguna D. Update on osteoporosis treatment. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:479-86.
5. Martín-Merino E, Huerta-Álvarez C, Prieto-Alhambra D, Álvarez-Gutiérrez A, Montero-Corominas D. Secular trends of use of anti-osteoporotic treatments in Spain: A population-based cohort study including over 1.5 million people and more than 12 years of follow-up. *Bone*. 2017;105:292-8.
6. Soong Y-K, Tsai K-S, Huang H-Y, Yang R-S, Chen J-F, Wu PC-H, et al. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24:511-21.
7. Reyes C, Tebe C, Martínez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017;28:2997-3004.
8. Carbonell Abella C, Guañabens Gay N, Regadera Anechina L, Marín Rives JA, Taverna Llauradó E, Ayeche Redín MP. Analysis of therapeutic compliance in women with osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2014;7:299-304.
9. Cheng L, Durden E, Limone B, Radbill L, Juneau PL, Spangler L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among women in a commercially insured population in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21:824-33.
10. Carbonell-Abella C, Pages-Castella A, Javald MK, Nogués X, Farmer AJ, Cooper C, et al. Early (1-year) discontinuation of different anti-osteoporosis medications compared: a population-based cohort study. *Calcif Tissue Int*. 2015;97:535-41.
11. Klop C, Welsing PMJ, Elders PJM, Overbeek JA, Souverein PC, Burden AM, et al. Long-term persistence with anti-osteoporosis drugs after fracture. *Osteoporos Int*. 2015;26:1831-40.
12. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26:2401-11.
13. Díez-Pérez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017;28:767-74.
14. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391-420.
15. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int*. 2004;15:1003-8.
16. Ariza A, Bosch X, Campos E, Vinyes J, Violan C, Visa J, et al. Guía de bona pràctica en la recerca en ciències de la Salut de l'ICS. 2015.
17. Martínez-Laguna D, Arias-Moliz I, Soria-Castro A, Estrada-Laza P, Coderch M, Nogués X, et al. Riesgo de fractura según FRAX®, hipovitaminosis D, y calidad de vida en una población con fractura osteoporótica atendida en Atención Primaria: descriptiva basal de la cohorte VERFOECAP. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:157-64.
18. Martínez-Laguna D, Sancho-Almela F, Cano-Collado E, Gardeñes-Moron M, Morro J, Cos X. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:77-83.
19. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzabal ML, Ortueta Chamorro P, Giménez Robredo AI, Sánchez Mata AM, et al. Evidence based comparative analysis for managing osteoporosis in a primary health care setting. *Aten Primaria*. 2008;40:549-54.