**Diplomado Virtual Osteoporosis**

**Módulo 5: Tratamiento farmacológico combinado, secuencial y Adherencia terapéutica**

**GERALDINE ALTAMAR CANALES:**

Especialista en Medicina Interna- Geriatría Clínica Universidad de Caldas. Especialista en Gerencia de Servicios de Salud Universidad Cooperativa de Colombia. Profesor auxiliar de especialización de Geriatría Clínica- Universidad del Valle

**Objetivos de Aprendizaje**

1. Conocer la utilidad de la terapia farmacológica combinada y secuencial en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.
2. Determinar la importancia de la adherencia y cumplimiento en la reducción del riesgo de fractura en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.
3. Identificar las estrategias para el seguimiento y adherencia de los pacientes en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

**Introducción**

La osteoporosis postmenopáusica es una enfermedad crónica, que requiere tratamiento pues persiste durante toda la vida. La deficiencia de estrógenos como causa primaria origina aumento del remodelado óseo y por esto es necesario el uso de terapia farmacológica (Miller, P. D. 2007). Es necesario reconocer la causalidad de la enfermedad y el riesgo de vida para fracturas por fragilidad, pues después de los 50 años se presentan por lo menos en el 50 % en mujeres y 20% en hombres, lo cual genera alta morbilidad, mortalidad, además de altos costos económicos para los adultos mayores, su familia y el sistema sociosanitario (Composton JE & Seeman E., 2006). Por lo tanto, necesitamos identificar a los individuos con alto riesgo de fractura, con el fin de indicar el planteamiento terapéutico que sea costo efectivo y tan favorable que permita asegurarnos que los pacientes tomen su tratamiento como se indica. Por lo menos la mitad de los pacientes no son adherentes a la terapia farmacológica en el primer año y más de dos terceras partes después del tercer año. La mayoría de los pacientes, pierden su adherencia a la terapia farmacológica en los tres primeros meses, esto asociado a una tasa alta de fracturas comparados con aquellos que son cumplidos en terapia. Es por esto que necesitamos reconocer las causas y consecuencias de la pobre adherencia, lo cual es el propósito del siguiente modulo. (Compston, J. E., & Seeman, E., 2006).

1. **¿Cuál es la utilidad de la terapia farmacológica combinada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?**

La terapia combinada se ha aconsejado en el tratamiento de enfermedades crónicas para potenciar el efecto de las terapias utilizadas por separado (por ej. antihipertensivos, hipoglucemiantes) y ante la incapacidad de “curar”, se ha intentado en la terapia para osteoporosis, desde el uso de calcio más vitamina D y medicamentos, hasta combinaciones de terapia antiresortiva, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, quienes recibieron la terapia de reemplazo hormonal más alendronato 10 mg/diario vs placebo (Lindsay, R. et al, 1999), terapia de reemplazo hormonal añadida a risedronato (Harris, S. T., et al, 2001), raloxifeno más alendronato 10mg/día (Johnell O., et al, 2002), demostraron modestos incrementos en la densidad mineral ósea en columna vertebral y cadera y supresión de los marcadores de resorción al ser comparados a la monoterapia, sin reducción de riesgo de fractura, esto último debido a limitaciones de diseño de los estudios , pues requeriría de por lo menos 20 a 30.000 pacientes por estudio y por lo menos 3 a 5 años de seguimiento (Binkley N. 2005). Otra opción terapéutica, es estimular la formación ósea asociado a inhibición de la resorción, que teóricamente puede producir dramáticos incrementos en la masa ósea, lo cual se ha intentado en pequeños estudios con terapias anabólicas (flúor, nandrolona u hormona de crecimiento) combinadas con antiresortivos, sin que se consideren terapias viables (Binkley, N., & Krueger, D. 2005). La eficacia de combinación con anabólicos difiere basada en el antiresortivo escogido, por ejemplo, la adición de Paratohormona a la terapia de reemplazo hormonal produce un incremento de 13 % de la DMO en columna lumbar (Cosman, F., et al, (2001). Si el alendronato es la terapia previa a la Paratohormona, la respuesta anabólica se aplana afectando el incremento de la DMO y de los marcadores óseos (Finkelstein, J. S., et al, 2003; Black, D. M., et al, 2003), por lo cual no se sugiere, el uso concomitante de alendronato y PTH. Estos hallazgos llevan a la hipótesis que la inhibición de la supervivencia del osteoclasto por bifosfonatos también inhibe la secreción de factor de acoplamiento derivado del osteoclasto necesario para el efecto anabólico de la teriparatida en osteoblastos (Martin, T. J. 2006). En conclusión, el uso de PTH adicionada a terapia previa con bifosfonato bloquea la respuesta anabólica del osteoformador, por lo cual no se ha considerado ventajosa, una vez más, los estudios disponibles no demuestran reducción en el riesgo de fractura comparados con monoterapia (Binkley, N., & Krueger, D. 2005). Sin embargo, la combinación entre Denosumab y Teriparatida en el tratamiento durante doce meses de osteoporosis postmenopáusica ha demostrado incrementos en DMO de columna lumbar, cuello femoral y cadera total más que las monoterapias con Teriparatida y Denosumab, podría ser usada para tratar pacientes con alto riesgo de fractura (Tsai, J. N., 2013). Se necesitan estudios con un planteamiento metodológico que nos permita determinar la eficacia para reducir el riesgo de fractura y la costo-efectividad para la terapia combinada (Lou, S. et al, 2017) Hasta el momento las guías y consensos no recomiendan de forma rutinaria el uso de la combinación Teriparatida / Denosumab (Medina Orjuela, A. et al, 2018)

La combinación entre Denosumab y Teriparatida incrementa la DMO de columna lumbar, cuello femoral y cadera total más que las monoterapias y podría ser usada para tratar pacientes con alto riesgo de fractura sin embargo necesitan estudios de mayor calidad metodológica para determinar la eficacia anti-fractura, costo efectividad y seguridad.

1. **¿Cuál es la utilidad de la terapia secuencial el en tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?**

La monoterapia en osteoporosis tiene sus limitaciones. Primero la terapia, tanto antiresortiva como anabólica, no reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en su totalidad. Segundo, la duración de la terapia farmacológica está limitada en el tiempo, debido a los efectos adversos descritos, ya sean para los bifosfonatos debido al riesgo de osteonecrosis del maxilar y fractura atípica de fémur, o en la terapia anabólica a dos años. Por lo tanto, en la osteoporosis como enfermedad crónica, debemos, asegurar la prevención de fracturas durante todo el curso de vida de nuestros pacientes (Lorentzon, M., 2019).

El efecto osteoformador de la teriparatida resulta en incrementos sustanciales en DMO (principalmente en columna lumbar) pero también en cadera, una vez es descontinuada una pérdida gradual de DMO inicia. Algún efecto residual en la reducción de fractura se mantiene hasta por 18 meses después de la suspensión del tratamiento. Diversas estrategias se han propuesto pare evitar perder la DMO ganada con el tratamiento con teriparatida. Un año de alendronato posterior a primer año de teriparatida es capaz de inducir incrementos en DMO de columna y cadera en OP postmenopáusica (Rittmaster, R. S., 2000) (Black, D. M., 2005). Raloxifeno también parece poder prevenir esta pérdida ósea, pero es menos efectiva en incrementar la DMO particularmente de la columna lumbar (Eastell, R. Et al, 2009)

Más recientemente, en el estudio DATA-Switch, después de 48 meses de tratamiento, en mujeres que hicieron transición de Teriparatida a Denosumab se presentaron incrementos en la DMO de columna del 18.3 % (IC95%:14.9-21,8), 6.6 % (IC95%:5,3-7,9) en la DMO de cadera total y 8,3% (IC 95%:6,1-10,5) en la DMO de cuello femoral (Leder B. Z, 2015)

En la terapia secuencial de Romosozumab/Denosumab (estudio FRAME), mujeres con osteoporosis postmenopáusica fueron recibieron Romosozumab vs placebo durante doce meses, y un segundo año recibieron Denosumab en ambos grupos, además de la ganancia en DMO en el primer año , y la reducción de nuevas fracturas, a los 24 meses las tasas de nuevas fracturas vertebrales fueron menores en el grupo secuencial Romosozumab/Denosumab (0.6% [21 de los 3325 pacientes]) que en el grupo placebo/Denosumab (2.5% [84 de 3327 pacientes]) lo que implica una reducción del 75 % del riesgo con Romosozumab (P<0.001) (McClung, M. R.,et al, 2014). Mujeres con osteoporosis post menopaúsica y por lo menos una fractura por fragilidad, fueron aleatorizadas a recibir terapia con Romosozumab o Alendronato semanal por un año y un segundo año continuaron con alendronato en ambos grupos. Al término del segundo año, el grupo de Romosozumab/Alendronato presentó 48 % de reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales (6.2% [127 de 2046 pacientes]) (P<0.001), 19 % de menor riesgo de fracturas no vertebrales y 38 % de fracturas de cadera (P = 0.02), comparados con el grupo que recibió Alendronato/Alendronato. Durante un año se adjudicaron eventos cardiovasculares serios, más con Romosozumab que con alendronato (Saag, K. R., et al, 2017). Abaloparatida y Romosozumab no están disponibles en nuestro país en este momento.

De igual forma en el estudio ACTIVExtend, mujeres con osteoporosis postmenopáusica en terapia inicial con Abaloparatida vs placebo por 18 meses y que continuaron con alendronato secuencial en doce meses adicionales, tuvieron aumento en la DMO de la columna y la cadera total durante 24 meses del tratamiento con alendronato. Además las pacientes del grupo Abaloparatida/Alendronato, obtuvieron reducción de riesgo para nuevas fracturas morfométricas vertebrales del 87% (RR 0.13, IC95%:0.04-0.41;p<0.01), como también de reducción del 58 % de riesgo de fracturas osteoporóticas mayores ( HR0.42;IC95%:0.21-0.85 , long Rank P=.01) y del 45 % de reducción del riesgo de fracturas clínicas ( HR 0.55 IC95%: 0.33-0.92; long rank P=.01) (Bone H G., 2018)

Estos estudios demuestran que la terapia secuencial iniciando un agente osteoformador seguido de una terapia antiresortiva es el uso óptimo de la terapia actual para osteoporosis, la cual provee beneficios a largo plazo en reducción de riesgo de fractura. En la tabla No 1 se representa el esquema de las distintas secuencias de terapia en DMO de columna en mujeres con Osteoporosis postmenopáusica con alto riesgo de fractura.

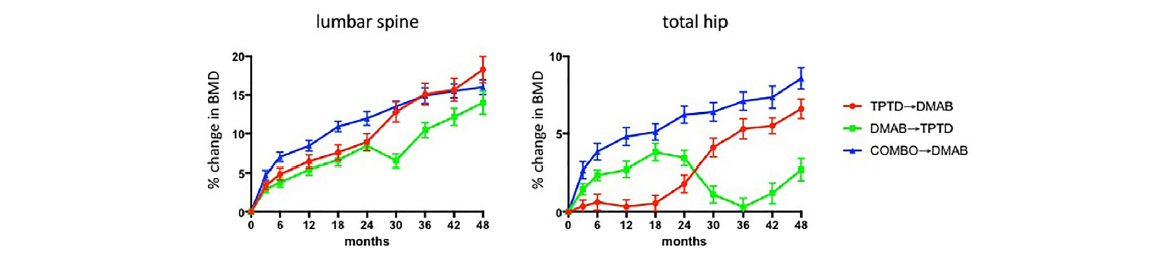
Imagen que contiene captura de pantalla

Descripción generada automáticamenteTabla No 1. Terapia secuencial osteoformadora / antiresortiva y sus efectos (Adaptado de Lorentzon, M., 2019)

La terapia secuencial iniciando un agente osteoformador seguido de una terapia antiresortiva es el uso óptimo de la terapia actual para osteoporosis, pues genera beneficios a largo plazo en reducción de riesgo de fractura.

Los efectos de la Teriparatida sobre la DMO en columna parecen estar abolidos en pacientes tratados previamente con bifosfonatos potentes (Boonen, S., et al, 2008). Una pérdida ósea transitoria o ausencia de ganancia en DMO en cadera total se ha observado a 12 meses de tratamiento en pacientes que hacen transición de Risedronato o Alendronato a Teriparatida, por lo cual es posible que la fortaleza de la cadera declina durante este periodo lo que generaría una susceptibilidad aumentada a la fractura de cadera (Miller, P. D., 2008). Debido a que los bifosfonatos están embebidos en la matriz ósea y son capaces de recircular por muchos años, se piensa que el uso previo de estos medicamentos puede influenciar la respuesta posterior a los osteoformadores particularmente de los análogos de PTH (Leder, B. Z., 2018). En el estudio DATA-Switch, cuando la secuencia de tratamiento empieza con Denosumab y termina en Teriparatida, resulta en una pérdida ósea transitoria o continua, con menores incrementos en DMO de columna (14 % IC95% :10,9–17,2) , en cadera total (2,8%IC95% :1,3–4,2) y en cuello femoral (4,9 % 2,2-7,5); este cambio resulta en un remodelado óseo acelerado como se evidencia en los incrementos de osteocalcina sérica y niveles séricos de C Telopéptido a más de 200 % de su nivel basal (Leder, B. Z., et al, 2015). Esta transición resultante en un recambio óseo acelerado y pérdida ósea sostenida debería ser evitada (Leder, B. Z. 2018) En la figura No 1 se observa los cambios en DMO de columna lumbar y cadera total en mujeres con osteoporosis quienes recibieron dos años de terapia secuencial (Denosumab/Teriparatida) con el descenso en la DMO.

Figura No 1. Cambio en la DMO de columna lumbar y cadera total en terapia secuencial. Adaptado de Leder, B. Z. (2018).



Los efectos de la Teriparatida sobre la DMO en columna parecen estar abolidos en pacientes tratados previamente con bifosfonatos potentes.

La transición Denosumab A Teriparatida se asocia con recambio óseo acelerado y pérdida ósea sostenida y se recomienda sea evitada

1. **¿Por qué es importante la adherencia farmacológica en la disminución del riesgo de fracturas?**

Las fracturas relacionadas con osteoporosis se asocian con gran morbilidad, mortalidad y costos para el sistema sanitario, sin embargo, el tratamiento de la enfermedad tiene limitaciones para su seguimiento, lo que impone un reto terapéutico. Una de estas barreras es la falta de adherencia a las terapias. De acuerdo con la a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los países desarrollados, las tasas de adherencia a los tratamientos en enfermedades crónicas son aproximadamente del 50 % y esta frecuencia es menor en países en vías de desarrollo como el nuestro (Dilla, T., Valladares, A., Lizán, L., & Sacristán, J. A., 2009).

**Factores para adherencia y persistencia en la terapia de osteoporosis**

El termino **adherencia se define** como :“el grado en el que la conducta de un paciente , en relación con la toma de medicación , el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida , se corresponden con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (Dilla T, et al 2009), , durante mucho tiempo adherencia se ha asociado con el termino cumplimiento , que tiene un carácter de obligatoriedad y unidireccional ( el medico indica y el paciente acata) por lo tanto, se han propuesto otros términos como **cumplimiento terapéutico** como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, pauta posológica, y plazos descritos. Es medida en términos de tiempo y expresada en porcentaje a través de la **tasa de posesión de medicamento** (MPR por sus iniciales en inglés), obtenido por el número de dosis dispensadas en relación con el periodo de tiempo. Se considera MPR>80% para definir una alta adherencia en la mayoría de los estudios de adherencia a terapias para osteoporosis (Siris, E. S., 2009).

La persistencia**,** es el tiempo en el cual la medicación se ha administrado correctamente, desde el inicio hasta la finalización del tratamiento (Cramer, J. A., et al 2008). Es expresada en porcentaje. Para su medición se debe tener en cuenta un número de días permitidos entre los nuevos surtidos de medicamentos (“gap permitido”), las propiedades de los medicamentos y situaciones en el tratamiento (por ejemplo, bifosfonatos semanales, de uso mensual o anual, o periodos de vacaciones), (Cramer, J. A., et al 2008; Sikka, R., Xia, F., & Aubert, R. E. 2005).

La falta adherencia a los medicamentos para osteoporosis es similar a la presentada para otras enfermedades crónicas. Existen múltiples factores que afectan la adherencia en los pacientes con osteoporosis, sin embargo, es un reto unificar los resultados de los estudios debido a las diferencias metodológicas (definiciones de adherencia y persistencia, evaluación por auto reporte o por bases de datos de farmacias), diferencias en los medicamentos (tipo, dosis y frecuencia de administración entre otras causas, al momento de jerarquizar estos factores. Podríamos decir que los factores principales que afectan la adherencia a la terapia farmacológica en osteoporosis son (Gold, D. T., & Silverman, S. 2006):

* Poca información acerca de la enfermedad
* Inadecuada interacción entre profesionales de salud y el paciente
* La naturaleza asintomática de la osteoporosis
* Necesidad de tratamiento crónico
* Efectos adversos asociados a los medicamentos
* Los requisitos para la toma del medicamento (en el caso de los bifosfonatos)
* Uso de medicamentos alternativos como vitaminas o suplementos (Lindsay, B. R., et al, 2016)

Es importante recordar que gran parte de la persona con osteoporosis son personas adultas mayores en quienes se presentan factores como: comorbilidad que genera polifarmacia con tratamientos complejos y difíciles de seguir, asociado o no a los problemas en funcionalidad, deterioro cognitivo y la presencia de depresión, lo cual origina alta frecuencia de no adherencia farmacológica.

En la siguiente parte expondremos evidencia en algunos factores frecuentes para no adherencia:

**Tipo de bifosfonato, dosis y frecuencia:** estudios han demostrado que los tratamientos que requieren múltiples dosis reducen la probabilidad que el paciente sea adherente, por lo cual se pensaría que, al extender los intervalos de dosis, mejoraría la conveniencia de la terapia (Gold, D. T., & Silverman, S. 2006). Los estudios demuestran que menor frecuencia en la dosis (alendronato semanal vs diario) está asociada con mejor persistencia a dos años (48 % vs 33 %) (Siris, E. S., et al , 2009) Entre las causas reportadas por los pacientes para no adherencia a los bifosfonatos están: la naturaleza asintomática de la enfermedad, preocupación acerca de los efectos adversos a la terapia, costo del tratamiento, y la falta de conocimiento acerca de los resultados de no ser adherente, además de problemas de memoria (Gold, D. T., & Silverman, S. 2006).

Efectos adversos gastrointestinales: Los pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales tienen mayor probabilidad de desarrollar síntomas durante la terapia con bifosfonato oral y a la suspensión de la terapia. Estudios realizados en vida real, notan que las quejas más frecuentes son dispepsia, reflujo gastroesofágico y nausea, menos frecuente esofagitis y ulceras gástricas (Modi, A., et al, 2016). Además, estudios observacionales en mujeres con osteopenia y osteoporosis (POSSIBLE-US, MUSIC-OS) sugieren que las pacientes con síntomas digestivos tienen menor adherencia, satisfacción con el tratamiento y alto riesgo de suspensión o cambio de la terapia (Modi, A., et al, 2016) (Woo, C., Gao, G., Wade, S., & Hochberg, M. C., 2010).

Existen múltiples factores que afectan la adherencia en los pacientes con osteoporosis: poca información acerca de la enfermedad, inadecuada interacción entre profesionales de salud y el paciente, la naturaleza asintomática de la osteoporosis, necesidad de tratamiento crónico, efectos adversos asociados a los medicamentos. los requisitos para la toma del medicamento (en el caso de los bifosfonatos) y creencias y temores personales.

1. **¿Existen diferencias en adherencia de acuerdo con el grupo farmacológico empleado en el tratamiento de la osteoporosis?**

Existen distintas opciones farmacológicas que han demostrado reducir el riesgo de fractura en los pacientes con osteoporosis, a continuación, mostraremos las diferencias en adherencia de acuerdo con el tipo de terapia:

# Calcio y vitamina D: Los estudios aleatorizados u observacionales han reportado las tasas de adherencia a los suplementos de calcio y vitamina D. La adherencia a suplementos de calcio y vitamina D es 60 % a 3 años en estudios de prevención primaria de fracturas (Jackson, R. D., et al, 2006) y 42 % a 2 años en estudios de prevención secundaria de fracturas (Grant, A. M. et al, 2005)

**Bifosfonatos(BF):** Los BF están indicados en la prevención primaria y secundaria de las fracturas por fragilidad, y probablemente el alendronato, es el medicamento de primera línea más prescrito de este grupo farmacológico, sin embargo revisiones sistemáticas han evaluado la adherencia bifosfonatos orales (mediante el MPR), revelando que aproximadamente una tercera parte de las personas prescritas con esta terapia no tienen adherencia o es muy baja, indicando además, que la adherencia es menor a las formulaciones genéricas de alendronato (Cramer, J., Gold, D., Silverman, S., & Lewiecki, E. 2007; Kothawala, P., et al, 2007). En una revisión sistemática, la tercera parte de los pacientes no son adherentes en el primer año de tratamiento (Lagari, V. S., McAninch, E., & Baim, S. 2015), y no mejora el segundo año de tratamiento, pues en otra revisión los pacientes auto reportan adherencia a bifosfonatos de 30 al 40 % (Kothawala, P., et al, 2007). El impacto de esta falta de adherencia se asocia con un incremento de riesgo de fracturas del 46 % (Lagari, V. S., McAninch, E., & Baim, S. 2015), y aumento de hospitalizaciones en los pacientes no adherentes al compararse con aquellos adherentes (Huybrechts, K. F., Ishak, K. J., & Caro, J. J. 2006). Aún más impactante, 19 % de las pacientes con osteoporosis posmenopáusicas referidas a centro especializado en Italia (N= 9851) habían descontinuado el tratamiento a los seis meses de la prescripción, debido a efectos adversos relacionados con la medicación (Rossini, M., et al 2006).

La evidencia con terapia inyectable no es más alentadora. En Estados Unidos, en un estudio observacional retrospectivo a 12 meses en mujeres ≥ 55 años en terapia de inicio para osteoporosis postmenopáusica, al primer año, la probabilidad de suspensión de la terapia fue 69,1% para ácido ibandronico, seguida de 67,1% para teriparatida, 59,2% para ácido zoledronico y 48,8 % para denosumab. Al segundo año, la suspensión de la terapia fue superior para cada tratamiento: 87,5% ácido ibandronico,87,9% para teriparatida, 79.8% para ácido zoledronico y de 64.3% para denosumab (Modi, A., et al, 2017).

Pocos estudios han evaluado la adherencia al periodo de vacaciones indicado en la terapia con bifosfonatos, un estudio israelí publicado en 2016 revela que del 43 % de los participantes del estudio (N=150) a quienes les fueron indicadas vacaciones de terapia, el 81 % de las pacientes no reportaron preocupación acerca de retomar la medicación, sin demostrar alguna preferencia por el fármaco siguiente. Más estudios son necesarios para conocer la adherencia posterior a las vacaciones de los bifosfonatos. (Eliasaf, A., et al, 2016).

**Denosumab:** En el estudio DAPS (estudio aleatorizado, crossover de etiqueta abierta, mujeres con osteoporosis posmenopáusica, recibieron alendronato y otras denosumab, al cabo del primer año cambiaron de tratamiento y fueron seguidas en segundo año) se comparó la adherencia al tratamiento entre denosumab (60 mg cada seis meses subcutáneo) contra alendronato ( 70 mg una vez a la semana por vía oral) , demostrando que el tratamiento con denosumab presentaron mayor adherencia, cumplimiento y persistencia en ambos años que a la terapia semanal con alendronato oral (p<0.05) (Freemantle, N., 2012). Estudios realizados en vida real han demostrado alta adherencia (82.7–89.3%) y persistencia (87.0–95.3%) en pacientes que reciben terapia con denosumab durante doce meses en la práctica clínica en Alemania, Austria, Grecia y Bélgica (Hadji, P., et al, 2015). A 24 meses del análisis, aunque la frecuencia había disminuido, tanto la persistencia (75.1–86.0%) como la adherencia (62.9–70.1%) eran elevadas. Entre las razones para disminuir la persistencia se encontraban caída reciente, ser adulto mayor y tener condiciones médicas crónicas (Fahrleitner-Pammer, A., et al, 2017). Estudios similares en Estados Unidos revelaron que la persistencia con denosumab fue 81% a 12 meses y disminuyo a 50 % a los 24 meses (Silverman, S., et al, 2018). En datos parciales del estudio de vida real a pacientes latinoamericanas en tratamiento con Denosumab durante seis años de tratamiento (ROSELA por sus iniciales en inglés), se registró un cumplimiento del 97 % en el primer año con descenso a 90 % en meseta durante el tercer a cuarto año del tratamiento, con similar descenso en la persistencia desde un 95 % a 93 % en el tercer año del tratamiento. En la mayoría de las pacientes se reportó perdida del seguimiento (67,3%) seguido de que se alcanzó la DMO planeada y decisión del paciente entre otras causas (Cons Molina, F, 2019)

**Teriparatida:** Fue evaluada la adherencia y persistencia a teriparatida en pacientes beneficiarios de Medicare y Medicaid en Estados Unidos, la MPR promedio a seis meses fue 70 % y a los doce meses fue 66 %. A los 6 meses la persistencia en la terapia fue del 64,6% y del 56,7% a los doce meses. El uso de terapia antiresortiva en los doce meses antes de la terapia, el tamizaje de DMO y menores copagos estuvieron asociados con mayor persistencia (Foster, S. A., et al 2011). Otros estudios más pequeños, demostraron que después de 18 meses de seguimiento, 39,5 % de las mujeres y 34 % de los hombres suspendieron su terapia (p=0.0308), con una mayor frecuencia en la suspensión en los pacientes tratados por ortopedistas (35.0 %) comparados con los atendidos por médicos generales (44.2 %) (p=0.0445). Los pacientes con fracturas previas al tratamiento tenían un menor riesgo de suspender la terapia (HR 0,77: IC95 % 0,66-0,90) (Kyvernitakis, I., et al, 2014).

La evidencia en adherencia y persistencia en los medicamentos para osteoporosis es variable, menor para los bifosfonatos orales, y mejora para los bifosfonatos parenterales, denosumab y teriparatida.

1. **¿Cuáles son las consecuencias de la ausencia de adherencia a la terapia farmacológica en la osteoporosis?**

La ausencia de adherencia a la terapia farmacológica se ha asociado a menor densidad mineral ósea (DMO), menor supresión de los marcadores óseos (en caso de la terapia antiresortiva), incremento en la frecuencia de fracturas y más costos al sistema de salud.Los pacientes adherentes generan menos costos médicos al usar menos los servicios médicos, los cuidados ambulatorios y los cuidados hospitalarios (McCombs, J. S., et al 2004)

A continuación, evidencia en el impacto de la terapia farmacológica:

* **Densidad mineral ósea:** Las mujeres que iniciaban su tratamiento para osteoporosis y tenían adherencia ≥ 66% tuvieron aumentos de DMO en columna de 3,8% por año, comparados con incrementos de DMO 2,1 % por año para aquellas con adherencia ≤ 66% (adherencia fue medida por el porcentaje de tiempo que tomaba cada paciente en repetir sus prescripciones y por el valor de DMO al final del estudio – promedio 590 días) (Yood, R. A., et al, 2003). La adherencia a un año de terapia se asoció con cambios en DMO de cadera mas no lumbar (Clowes, J. A., Peel, N. F. A., & Eastell, R. 2004).
* **Marcadores de resorción:** Altos niveles de marcadores de recambio óseo podrían predecir el riesgo de fractura independiente de la DMO en mujeres posmenopáusicas. Hay evidencia que el uso de alendronato resulta en mayor reducción de marcadores de resorción más que risedronato (Rosen, C. J., et al, 2004), y que ácido ibandronico resulta en una respuesta temprana, pero reducción similar a la magnitud del alendronato (Emkey, R., et al 2009). Cambios en PINP pueden demostrar reducción del 60 % de la reducción de riesgo de fractura en pacientes en tratamiento con ácido zoledronico. En el estudio TRIO (mujeres con osteoporosis posmenopáusica aleatorizadas a recibir alendronato, ácido ibandronico o risedronato) demostró que la respuesta en marcadores de resorción fue más probable con alendronato y ácido ibandronico que con risedronato. Los pacientes que tomaban más del 80 % de su medicación presentaban gran descenso en los marcadores de resorción (Naylor, K., et al, 2015).
* **Reducción de riesgo de fractura:** Probablemente el primer estudio en medir el impacto en la tasa de fracturas en pobre adherencia fue hecho por Caro y cols, en 11.000 mujeres enSaskatchewan, el cual identificó las pacientes adherentes con MPR ≥80 %, experimentaron una tasa menor de fracturas del 16 % comparadas con mujeres no adherentes (HR **=**0.81; P = 0.0009). Los investigadores identificaron la edad > 75 años, corto plazo de historia de fractura y uso previo de medicamentos para osteoporosis o esteroides como predictores de riesgo independientes para incrementar el riesgo de fractura (Caro, J. J., et al, 2004). En un Análisis retrospectivo de reclamos de dos bases farmacéuticas durante dos años, se evaluó el riesgo de fracturas en mujeres ≥ 45 años con osteoporosis posmenopáusica y tratamiento de inicio con BF, de las cuales 43 % tenían MPR>80% al primer año y 20 % al segundo. Las fracturas de cadera, total, vertebral y no vertebral fueron significativamente menores en las pacientes adherentes y persistentes con reducciones de riesgo relativos de 20 a 45 %. Se demostró una relación progresiva entre la reducción del riesgo de fractura y la adherencia a la terapia iniciando desde MPR del 50 % y que se hacía más pronunciada a tasas de 75 % y más, como se puede observar en la figura No 2 (Siris, E. S., et al, 2006).

Figura No 2. Probabilidad de fractura en 24 meses en pacientes tratadas con Bifosfonatos. MPR= Tasa de posesión de medicamento. Adaptado de Siris, E. S., et al (2006).



La ausencia de adherencia a la terapia farmacológica se ha asociado a menor densidad mineral ósea (DMO), menor supresión de los marcadores óseos (en caso de la terapia antiresortiva), incremento en la frecuencia de fracturas y más costos al sistema de salud

La ausencia de cumplimiento terapéutico es frecuente en las enfermedades crónicas y el tratamiento de la osteoporosis es el mejor ejemplo. Existen múltiples factores que afectan la adherencia en los pacientes con osteoporosis, que van originados desde el paciente, características de la terapia y los recursos sanitarios lo que se ha asociado a menor densidad mineral ósea (DMO), menor supresión de los marcadores óseos (en caso de la terapia antiresortiva con el consecuente incremento en la frecuencia de fracturas y más costos al sistema de salud. Es necesario identificarlo al momento de iniciar el tratamiento y durante todo el seguimiento de la terapia.

1. **¿Cuáles son las estrategias disponibles para asegurar la adherencia al tratamiento farmacológico?**

Es claro que la adherencia es necesaria para reducir el riesgo de fractura por fragilidad en pacientes con osteoporosis, por lo tanto, la elección apropiada del medicamento, de las monitoria y de los factores del paciente, se piensa podría mejorar la adherencia (Inderjeeth, C. A., Inderjeeth, A., & Raymond, W. D., 2016). Las estrategias podríamos agruparlas así: basadas en el paciente, los medicamentos y los Servicios de enlace de fracturas (FLS).

**Estrategias basadas en el paciente:**

En una revisión sistemática de literatura publicada en 2013 (artículos del 1999 a 2012), elaborada por el grupo de ISPOR encargado de la adherencia y persistencia, se encontró que las intervenciones más frecuentes fueron educación, monitoria /supervisión, regímenes de medicamentos, soporte al paciente y sus regímenes, intervención de farmaceuta y prescripción electrónica. De estas estrategias, retroalimentación de la terapia a los pacientes basada en las mediciones de marcadores de recambio óseos demuestra un incremento en la adherencia acumulada en la terapia de osteoporosis de 57 % a 1 año vs no monitoria; estos resultados han sido confirmados en estudios más pequeños. Otras estrategias con beneficio demostrado son: uso de ayudas y autoformularios de adherencia y la simplificación del régimen terapéutico. En esta última estrategia el uso de ácido ibandronico en una dosis mensual más un programa de soporte al paciente origina aumento en adherencia al medicamento comparado con alendronato una vez a la semana y el uso de denosumab cada seis meses subcutáneos mejora la adherencia comparado con alendronato semanal (Hiligsmann, M., 2013)

Otras estrategias propuestas para promover la adherencia descrita en Holanda usando un programa de optimización y monitoria de terapia (MeMO por sus siglas en ingles) que comprendía monitoria continua de los pacientes a su medicación y sesiones de consejería a los pacientes no adherentes, los farmaceutas pudieron disminuir la no adherencia a medicamentos para tratar la osteoporosis. En el grupo de tratamiento usual 32.8 % de los pacientes que iniciaban la terapia la descontinuaban o no fueron adherentes comparados con el 19 % de los pacientes del grupo de intervención (Stuurman-Bieze, A. G. G., 2014). Una revisión sistemática con estudios con variedad de end point, hecha hasta febrero de 2016, demostró que la educación a pacientes resulta en mejoría del tratamiento para osteoporosis, temprano al momento de la toma de DMO o de la iniciación del tratamiento. Sin embargo, los estudios tienen diferencias metodológicas que permiten hacer más unificación de resultados. Es requerido que los programas de educación para osteoporosis tengan mayor investigación en el contexto de ensayos clínicos controlados bien conducidos (Morfeld, J., et al, 2017)

**Estrategias basadas en los medicamentos:**

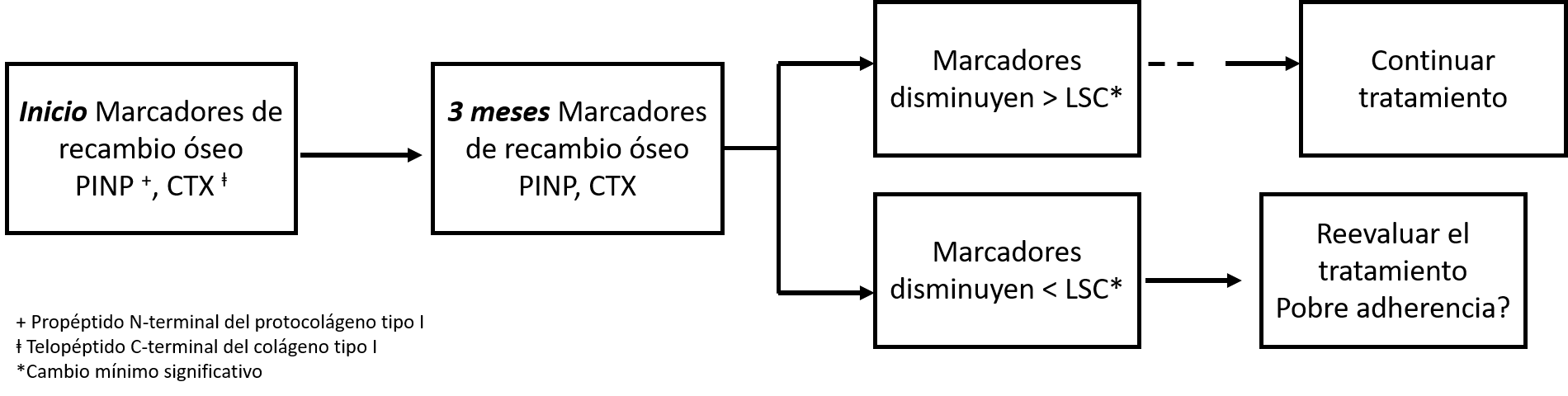
En cuanto a los medicamentos, los bifosfonatos son aquellos con más problemas de adherencia, pues el ayuno y evitar la ingesta de alimentos antes de las comidas son requeridas para mejorar la biodisponibilidad, la cual se ve disminuida en 60 a 90 % debido a la ingesta de alimentos, interacciones con otros medicamentos y componentes presentes en alimentos, derivados lácteos y calcio (Sakuma, S., et al, 2007). Los pacientes con problemas de deglutir, con deterioro cognitivo deben ofrecérsele otras opciones terapéuticas. Las presentaciones de acción retardada semanal y los medicamentos de uso parenteral como ácido zoledronico y denosumab, son opciones de tratamiento para mejorar estos problemas de adherencia (Inderjeeth, C. A., Inderjeeth, A., & Raymond, W. D., 2016).

El uso de medicamentos con dosis extendidas como ácido ibandronico de uso mensual o trimestral, denosumab de uso semestral o ácido zoledronico de uso anual. Los pacientes reportan mayor satisfacción con el uso de ácido zoledronico o denosumab comparado con medicaciones orales (Inderjeeth, C. A., Inderjeeth, A., & Raymond, W. D., 2016). Sin embargo, el uso de medicamentos de dosis prolongadas podría aumentar la probabilidad de olvidar la próxima dosis, por lo cual uso de programas de recordatorios podría ser importante para reforzar la adherencia (Gold, D. T., & Silverman, S. 2006).

Los pacientes más persistentes en esta misma revisión fueron aquellos con regímenes menos frecuentes. La prescripción electrónica también incremento la persistencia en las personas tratadas con calcio oral (57 vs. 22 % grupo de estudio vs control P=0.001) y la educación por farmaceuta también incrementa la ingesta de calcio a 4 meses (30 vs. 19 %, grupo de estudio vs control, P=0.011) (Hiligsmann, M., et al, 2013)

La Fundación Internacional de Osteoporosis y la Sociedad Europea de Tejido Calcificado han propuesto una estrategia de tamizaje para detectar la falta de adherencia a bifosfonatos , basados en los hallazgos del estudio TRIO (estudio controlado aleatorizado de tres bifosfonatos orales :alendronato, ácido ibandronico y risedronato) en la cual se propone medir PINP (Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I) y CTX colágeno (Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I) al inicio del estudio y 3 meses después para detectar un descenso por encima del cambio mínimo significativo (LSC) de más de 38 % para PINP y del 56 % para CTX. Si se observa una disminución significativa, el tratamiento puede continuar, pero si no se produce disminución, el clínico debe evaluar problemas con el tratamiento como baja adherencia u osteoporosis secundaria. En la figura No 3 se registra el algoritmo (Diez- Perez, A. et al, 2017)

Figura No 3. Algoritmo para evaluar la adherencia basada en medición de CTX y/o PINP. Adaptado de Diez-Perez, A., et al. (2017).

****

**Servicios de enlace de fracturas (FLS):**

Los FLS (por sus siglas en inglés), iniciaron en el Reino Unido en los tardíos 1990, debido al creciente problema del riesgo de fractura por osteoporosis, buscando asegurar que los pacientes con signos clínicos de osteoporosis recibieran apropiada evaluación y tratamiento. Múltiples estudios han demostrado la utilidad a largo plazo en reducción de fracturas subsecuentes (HR: 0.18–0.67 en 2–4 años), reducción de mortalidad (HR 0.65 sobre dos años) (Bonanni, S., et al, 2017), incrementa la iniciación del tratamiento ( RR 1.5–4.25), adherencia al tratamiento (65%–88% a un año), específicamente al tratamiento con bifosfonatos se reporta una adherencia a un año de 44 a 80 % (Walters, S., Khan, T., Ong, T., & Sahota, O. 2017).

Las estrategias para mejorar la adherencia se pueden dividir en: basadas en el paciente (educación, monitoria /supervisión, regímenes de medicamentos, soporte al paciente), en los medicamentos (presentaciones extendidas, de uso parenteral, seguimiento con marcadores óseos ) y los servicios de enlace de fracturas (FLS).

1. **¿Cuál es la forma de comunicar al paciente adecuadamente los beneficios y riesgos del tratamiento?**

La información de los pacientes con osteoporosis es variada y no siempre adecuada, lo que origina alteraciones en la continuidad del tratamiento. De acuerdo con la encuesta de salud ósea, 92 % de los pacientes en tratamiento para osteoporosis, dijo haber leído o visto información negativa sobre el medicamento, inclusive 42 % reportaba menos de dos años de tratamiento (National Osteoporosis Foundation, 2016). Una tercera parte de los pacientes que fueron prescritos para tratar su osteoporosis, no tomaron la medicación. Los efectos secundarios fue la principal razón para no recibir la terapia desde el principio (por miedo 79%) o para suspenderlo en aquellos que se encuentran en terapia (51%) (National Osteoporosis Foundation, 2016)

**Comunicar a los pacientes que la osteoporosis como enfermedad crónica y el riesgo que tienen de padecerla**

La comunicación del riesgo en el tratamiento de osteoporosis se caracteriza como la comunicación individual en la cual la intervención incluye un estímulo a los pacientes para sopesar los riesgos y beneficios de la elección de un tratamiento o cambio en la conducta (Camacho, P. M., et al, 2016) Este proceso es activo y reciproco, es responsabilidad del médico proporcionar información individual a los pacientes de forma clara y fácil de entender teniendo en cuenta las creencias, temores y experiencias previas al tratamiento que ofrece a su paciente y los pacientes deben conocer el riesgo de las fracturas y el dolor, la perdida de la funcionalidad y la muerte como consecuencias de no recibir tratamiento. Esta interacción facilita la toma de decisiones compartidas acerca del tratamiento.

Sin embargo hay obstáculos que salvar en esta comunicación, como son: la evidencia medica sobre eficacia es compleja y puede ser incompleta e incierta, los pacientes tienen desconfianza de los médicos y medicamentos, la ignorancia en el riesgo de fractura y sus consecuencia tanto en médicos como pacientes, ausencia de habilidades y/o de tiempo en los médicos para explicar beneficios y riesgos en la terapia y los informes de medios de comunicación acerca de efectos adversos raros del tratamiento (Camacho, P. M., et al, 2016; Boudreau, D. M., et al, 2006).

La comunicación del riesgo es un proceso activo y reciproco entre médico y paciente

**Estrategias para comunicar el riesgo**

No hay una estrategia única para comunicar el riesgo en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis, esto es debido a las diferencias metodológicas en los estudios realizados para evaluar la utilidad de la información suministrada a los pacientes. La mayoría de los formatos verbal, escrito, video entregados por el proveedor mejoro la comprensión de pacientes, especialmente cuando estos métodos son individuales e interactivos, especialmente con dibujos o gráficos. (Trevena, L. J., Barratt, A., Butow, P., & Caldwell, P. 2006). Escuchar a los pacientes y la toma de decisiones compartidas son necesarias para la comunicación de riesgo. Un ECA de comunicación de riesgos para el tratamiento para prevenir fracturas de cadera en pacientes en prácticas de atención primaria encontró que la presentación del tratamiento es beneficiosa, inclusive mostrar el daño mediante el riesgo absoluto (expresadas mediante gráficos de íconos con figuras humanas con riesgo de fractura de cadera calculado por FRAX®) condujo a una mayor aceptación del tratamiento que a la presentación de la misma información que a los RR (Hudson, B, et al, 2011). El contacto regular con un profesional de la salud después de comenzar el tratamiento de la osteoporosis parece ser una de las pocas intervenciones que mejora la adherencia (Yood, R. A.,2003)

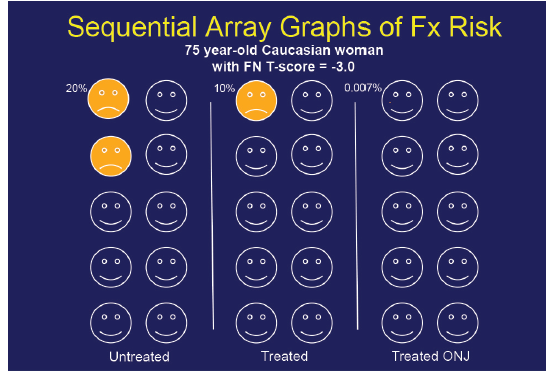
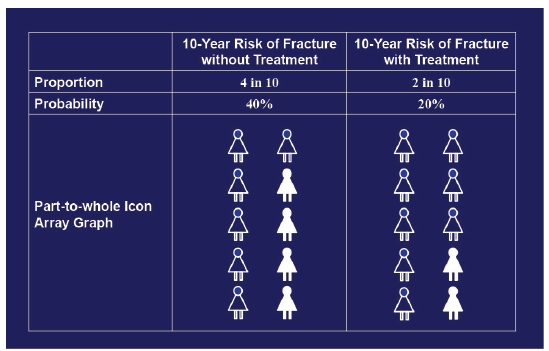
Las estrategias para superar los obstáculos para una comunicación de riesgo efectiva incluyen:

* Reconocer y aceptar las limitaciones de la evidencia médica
* Individualizar la toma de decisiones en el tratamiento para osteoporosis
* Educar a los pacientes sobre el estado actual del conocimiento médico utilizando fuentes de información creíbles y en lenguaje sencillo.
* Utilizar ayudas (folletos, gráficos, videos y modelos) que permitan mejorar lo que se habla y facilitar las decisiones de tratamiento
* Considerar y validar las inquietudes del paciente
* Compartir la toma de decisiones permitiéndole al paciente ser un participante activo en el manejo de la osteoporosis

Existen distintas estrategias para una comunicación de riesgo efectiva basadas en la comunicación de conocimiento, uso de ayudas, escuchar las inquietudes de los pacientes y compartir la toma de decisiones

La siguiente figura No 4 muestra ejemplos de ayudas para la toma de decisiones que ilustran el riesgo de una manera visual y fácil para el paciente.

Figura No 4. Tablas de riesgo de fractura en el tratamiento de osteoporosis. Adaptado de Camacho, P. M., et al, (2016)



**8. ¿Cuál es la forma de hacer seguimiento del paciente en tratamiento de osteoporosis?**

La monitorización del tratamiento es debatida y depende de la guía que abordemos, por ejemplo, el American College of Physicians recomienda realizar densitometría hasta completar los cinco años de tratamiento con bifosfonatos, debido a que todas las aseguradoras no cubren la densitometría (Qaseem, A., et al , 2017), la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral recomienda que la monitoria cada dos años densitometría con el mismo aparato sería lo adecuado (González-Macías, J., del Pino-Montes, J., Olmos, J. M., & Nogués, X., 2015), al igual que la National Osteoporosis Foundation que recomienda hacer una medición de DMO en uno a dos años después de iniciar la terapia médica y luego repetir cada dos años (Cosman, F., et al, 2014)

Cualquier guía que sigamos es importante reconocer que la frecuencia de las pruebas es individualizada dependiendo del estado clínico del paciente y que el objetivo de la monitoria a la terapia de osteoporosis es identificar a aquellos que tienen una pérdida ósea significativa (Camacho, P. M., et al, 2016). Es importante conocer que, en los pacientes en tratamiento, la DMO debe ser estable o creciente en columna vertebral y la cadera, lo cual indica una respuesta satisfactoria a la terapia (Camacho, P. M., et al, 2016).

Si la DMO disminuye significativamente en los pacientes en tratamiento, deben ser evaluados por no adherencia, osteoporosis secundaria o uso de medicamentos que puedan causar pérdida ósea (Camacho, P. M., et al, 2016). Una vez las causas anteriores se han descartado, es importante considerar el fracaso terapéutico definido, a continuación, con los criterios del II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica:

1. Dos o más fracturas por fragilidad nuevas durante los 12 primeros meses de tratamiento.

2. Una o más fracturas por fragilidad nuevas desde el mes 13 de tratamiento.

3. Una fractura por fragilidad más marcadores de resorción elevados o disminución significativa (superior al 3% entre dos mediciones seriadas, idealmente en el mismo centro, con el mismo técnico y con un intervalo no inferior a un año) de la DMO de cadera (Medina Orjuela, A., et al, 2018).

Para el seguimiento es importante recordar que las diferencias entre los resultados de la DMO pueden simplemente reflejar la variabilidad inherente de la medición de la prueba, por lo tanto, las instalaciones deben calcular el Cambio Mínimo Significativo (LSC) para los sitios de medición relevantes, con el fin de determinar la magnitud de la diferencia que representa un cambio real. Esto se hace utilizando el tecnólogo regular, los pacientes y el dispositivo. El ISCD ha establecido pautas para determinación del número de pacientes y exploraciones repetitivas necesarias para determinar el LSC (30 pacientes por duplicado o 15 pacientes por triplicado) El LSC generalmente se establece en el límite de confianza del 95% para el cambio. No se debe utilizar el LSC del fabricante, ya que no tiene en cuenta las diferencias en los pacientes que se someterán a la prueba y el rendimiento y la habilidad del tecnólogo (Camacho, P. M., et al, 2016).

El objetivo de la monitoria a la terapia de osteoporosis es identificar a aquellos que tienen una pérdida ósea significativa y puede ser realizada con densitometría ósea cada uno a dos años

Los marcadores óseos pueden proporcionarnos evidencia temprana de la eficacia de los agentes antiresortivos al originar declinación temprana de los NTX urinario (Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I) y CTX sérico (Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I) una vez se inicia tratamiento (1 a 3 meses) (Miller, P.D., 2007). Los marcadores óseos pueden ayudarnos a : predecir la extensión de la reducción del riesgo de fractura cuando se repiten después 3-6 meses de tratamiento farmacológico, a predecir la magnitud del aumento de la DMO con las terapias que utilizamos, ayudar a determinar adherencia y persistencia del paciente a la terapia , ayudan a determinar la duración de "vacaciones de bifosfonatos" y cuándo la medicación debe ser reiniciada (en este momento se necesitan más datos para este último punto) (Cosman, F., et al, 2014).

Sin embargo, la medición rutinaria de marcadores de recambio óseo en pacientes con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica, no se recomienda en nuestro país, debido a que no tenemos técnicas estandarizadas de medición y reporte. Pueden ser de utilidad para el seguimiento de la terapia antiresortiva y de la adherencia, usados de forma individualizada por el clínico tratante (Medina Orjuela, A., et al, 2018).

Los marcadores óseos pueden proporcionarnos evidencia temprana de la eficacia de los agentes antiresortivos y a determinar adherencia y persistencia a la terapia

**9. Para recordar.**

* La terapia combinada Denosumab/Teriparatida ha demostrado aumento en DMO de columna lumbar, cadera total y cuello femoral, sin embargo, se necesita mayor evidencia en reducción de riesgo de fractura, costo efectividad y seguridad.
* La terapia secuencial iniciando un agente osteoformador seguido de una terapia antiresortiva es el uso óptimo de la terapia actual para osteoporosis, pues genera beneficios a largo plazo en reducción de riesgo de fractura.
* Es importante recordar que la falta adherencia a los medicamentos para osteoporosis es similar a la presentada para otras enfermedades crónicas y entre los factores para no adherencia están : falta de información acerca de la enfermedad, inadecuada interacción entre profesionales de salud y el paciente, la naturaleza asintomática de la enfermedad, necesidad de tratamiento crónico, efectos adversos asociados a los medicamentos, requisitos para la toma del medicamento (en el caso de los bifosfonatos), creencias y temores personales, adultas mayores con comorbilidad importante, polifarmacia, discapacidad, deterioro cognitivo y depresión.
* La adherencia bifosfonatos orales revelan que aproximadamente una tercera parte de las personas prescritas con esta terapia no tienen adherencia o es muy baja, indicando, además, que la adherencia es menor a las formulaciones genéricas de alendronato, la cual no mejora el segundo año de tratamiento (auto reporte adherencia a bifosfonatos de 30 al 40 %).
* Estudios realizados en vida real han demostrado alta adherencia (82.7–89.3%) y persistencia (87.0–95.3%) en pacientes que reciben terapia con denosumab.
* La ausencia de adherencia a la terapia farmacológica se ha asociado a menor densidad mineral ósea, menor supresión de los marcadores óseos, incremento en la frecuencia de fracturas y más costos al sistema de salud. Los pacientes adherentes generan menos costos médicos al usar menos los servicios médicos, los cuidados ambulatorios y los cuidados hospitalarios.
* Las estrategias para favorecer la adherencia farmacológica son basadas en el paciente, los medicamentos y los Servicios de enlace de fracturas.
* La comunicación del riesgo en el tratamiento de osteoporosis es un proceso es activo y reciproco, de información individual a los pacientes de forma clara y fácil de entender.
* La monitoria del tratamiento va dirigida a identificar a aquellos que tienen una pérdida ósea significativa y su frecuencia es individualizada dependiendo del estado clínico del paciente y el riesgo de fractura.

**10. Bibliografía**

1. Binkley, N., & Krueger, D. (2005). *Combination therapy for osteoporosis: Considerations and controversy. Current Osteoporosis Reports, 3(4), 150–154.* doi:10.1007/s11914-996-0018-1
2. Black, D. M., Greenspan, S. L., Ensrud, K. E., Palermo, L., McGowan, J. A., Lang, T. F., . . . PaTH Study Investigators. (2003). The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis.*The New England Journal of Medicine, 349*(13), 1207-1215. doi:10.1056/NEJMoa031975
3. Black, D. M., Bilezikian, J. P., Ensrud, K. E., Greenspan, S. L., Palermo, L., Hue, T., … Rosen, C. J. (2005). *One Year of Alendronate after One Year of Parathyroid Hormone (1–84) for Osteoporosis. New England Journal of Medicine, 353(6), 555–565.*doi:10.1056/nejmoa050336
4. Bone, H. G., Cosman, F., Miller, P. D., Williams, G. C., Hattersley, G., Hu, M., … Saag, K. G. (2018). *ACTIVExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103(8), 2949–2957.*doi:10.1210/jc.2018-00163
5. Bonanni, S., Sorensen, A. A., Dubin, J., & Drees, B. (2017, Jul). The role of the fracture liaison service in osteoporosis care.*Missouri Medicine, 114*, 295. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228614>
6. Boonen, S., Marin, F., Obermayer-Pietsch, B., Simões, M. E., Barker, C., Glass, E. V., . . . McCloskey, E. V. (2008). Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis.*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93*(3), 852-860. doi:10.1210/jc.2007-0711
7. Boudreau, D. M., Yu, O., Balasubramanian, A., Wirtz, H., Grauer, A., Crittenden, D. B., & Scholes, D. (2017). A survey of women's awareness of and reasons for lack of postfracture osteoporotic care.*Journal of the American Geriatrics Society, 65*(8), 1829-1835. doi:10.1111/jgs.14921
8. Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Clarke, B. L., Harris, S. T., Hurley, D. L., . . . Watts, N. B. (2016). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016--executive summary.*Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 22*(9), 1111-1118. doi:10.4158/EP161435.ESGL
9. Caro, J. J., Ishak, K. J., Huybrechts, K. F., Raggio, G., & Naujoks, C. (2004). *The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporosis International, 15(12), 1003–1008.*doi:10.1007/s00198-004-1652-z
10. Clowes, J. A., Peel, N. F. A., & Eastell, R. (2004). *The Impact of Monitoring on Adherence and Persistence with Antiresorptive Treatment for Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(3), 1117–1123.*doi:10.1210/jc.2003-030501
11. Compston, J. E., & Seeman, E. (2006). *Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. The Lancet, 368(9540), 973–974.*
12. Cons Molina, Francisco. (2019). Retrospective-prospective Observational Study in rEal life treatment in LatinAmerican patients with denosumb query database (ROSELA Data Base), presentación en Bone Academy. Puerto Vallarta México
13. Cosman, F., Nieves, J., Woelfert, L., Formica, C., Gordon, S., Shen, V., & Lindsay, R. (2001). *Parathyroid Hormone Added to Established Hormone Therapy: Effects on Vertebral Fracture and Maintenance of Bone Mass After Parathyroid Hormone Withdrawal. Journal of Bone and Mineral Research, 16(5), 925–931*
14. Cosman, F., de Beur, S., LeBoff, M., Lewiecki, E., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis.*Osteoporosis International, 25*(10), 2359-2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
15. Cramer, J., Gold, D., Silverman, S., & Lewiecki, E. (2007). A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis.*Osteoporosis International, 18*(8), 1023-1031. doi:10.1007/s00198-006-0322-8
16. Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., & Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence: Terminology and definitions.*Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 11*(1), 44-47. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
17. Cummings, S. R., & Melton, L. J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.*Lancet (London, England), 359*(9319), 1761-1767. doi:10.1016/S0140-6736(02)08657-9
18. Diez-Perez, A., Naylor, K. E., Abrahamsen, B., Agnusdei, D., Brandi, M. L., Cooper, C., . . . Eastell, R. (2017). International osteoporosis foundation and european calcified tissue society working group. recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 28*(3), 767-774. doi:10.1007/s00198-017-3906-6
19. Dilla, T., Valladares, A., Lizán, L., & Sacristán, J. A. (2009). Adherencia y persistencia terapéutica: Causas, consecuencias y estrategias de mejora.*Atención Primaria, 41*(6), 342-348. doi:10.1016/j.aprim.2008.09.031
20. Eliasaf, A., Amitai, A., Maram Edry, M., Yosselson Superstine, S., & Rotman Pikielny, P. (2016). Compliance, persistence, and preferences regarding osteoporosis treatment during active therapy or drug holiday.*Journal of Clinical Pharmacology, 56*(11), 1416-1422. doi:10.1002/jcph.738
21. Emkey, R., Delmas, P. D., Bolognese, M., Borges, J. L. C., Cosman, F., Ragi-Eis, S., … Epstein, S. (2009). *Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): Additional results from the monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention (MOTION) study. Clinical Therapeutics, 31(4), 751–761.*doi:10.1016/j.clinthera.2009.04.018
22. Eastell, R., Nickelsen, T., Marin, F., Barker, C., Hadji, P., Farrerons, J., … Glüer, C. C. (2009). *Sequential Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis After Teriparatide: Final Results of the Randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFORS)\*. Journal of Bone and Mineral Research, 24(4), 726–736.*doi:10.1359/jbmr.081215
23. Fahrleitner-Pammer, A., Papaioannou, N., Gielen, E., Feudjo Tepie, M., Toffis, C., Frieling, I., . . . Hadji, P. (2017). Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: Results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in germany, austria, greece, and belgium.*Archives of Osteoporosis, 12*(1), 58. doi:10.1007/s11657-017-0351-2
24. Finkelstein, J. S., Hayes, A., Hunzelman, J. L., Wyland, J. J., Lee, H., & Neer, R. M. (2003). *The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. New England Journal of Medicine, 349(13), 1216–1226*
25. Foster, S. A., Foley, K. A., Meadows, E. S., Johnston, J. A., Wang, S. S., Pohl, G. M., & Long, S. R. (2011a). Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial, medicare, and medicaid insurance.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 22*(2), 551-557. doi:10.1007/s00198-010-1297-z
26. Freemantle, N., Satram-Hoang, S., Tang, E. -., Kaur, P., Macarios, D., Siddhanti, S., . . . Kendler, D. L. (2012). Final results of the DAPS (denosumab adherence preference satisfaction) study: A 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 23*(1), 317-326. doi:10.1007/s00198-011-1780-1
27. Gold, D. T., & Silverman, S. (2006). *Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. Current Osteoporosis Reports, 4(1), 21–27.* doi:10.1007/s11914-006-0011-8
28. González-Macías, J., del Pino-Montes, J., Olmos, J. M., & Nogués, X. (2015). Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral (3.ª versión actualizada 2014).*Revista Clínica Española, 215*(9), 515-526. doi:10.1016/j.rce.2015.08.003
29. Grant, A. M., Avenell, A., Campbell, M. K., McDonald, A. M., MacLennan, G. S., McPherson, G. C., . . . Wallace, W. A. (2005). Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): A randomised placebo-controlled trial.*Lancet (London, England), 365*(9471), 1621-1628. doi:10.1016/S0140-6736(05)63013-9
30. Hadji, P., Papaioannou, N., Gielen, E., Feudjo Tepie, M., Zhang, E., Frieling, I., . . . Fahrleitner-Pammer, A. (2015). Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in germany, austria, greece, and belgium: 12-month results from a european non-interventional study.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 26*(10), 2479-2489. doi:10.1007/s00198-015-3164-4
31. Harris, S. T., Eriksen, E. F., Davidson, M., Ettinger, M. P., Moffett, A. H., Baylink, D. J., . . . Chines, A. A. (2001). Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women.*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86*(5), 1890-1897. doi:10.1210/jcem.86.5.7505
32. Hiligsmann, M., Salas, M., Hughes, D. A., Manias, E., Gwadry-Sridhar, F. H., Linck, P., & Cowell, W. (2013). Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: A systematic review and literature appraisal by the ISPOR medication adherence & persistence special interest group.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 24*(12), 2907-2918. doi:10.1007/s00198-013-2364-z
33. Hudson, B., Toop, L., Mangin, D., & Pearson, J. (2011). *Risk communication methods in hip fracture prevention: a randomised trial in primary care. British Journal of General Practice, 61(589), e469–e476.* doi:10.3399/bjgp11x588439
34. Huybrechts, K. F., Ishak, K. J., & Caro, J. J. (2006). Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population.*Bone, 38*(6), 922-928. doi:10.1016/j.bone.2005.10.022
35. Inderjeeth, C. A., Inderjeeth, A., & Raymond, W. D. (2016). Medication selection and patient compliance in the clinical management of osteoporosis.*Australian Family Physician, 45*(11), 814-817. Retrieved from <https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=429358000928299;res=IELHEA>
36. Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., Gass, M., Wallace, R. B., Robbins, J., Lewis, C. E., . . . Barad, D. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures.*New England Journal of Medicine, 354*(7), 669-683. doi:10.1056/NEJMoa055218
37. Johnell, O., Scheele, W. H., Lu, Y., Reginster, J., Need, A. G., & Seeman, E. (2002). Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis.*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87*(3), 985-992. doi:10.1210/jcem.87.3.8325
38. Kyvernitakis, I., Kostev, K., Kurth, A., Albert, U. S., & Hadji, P. (2014). Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to gender and health care provider.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 25*(12), 2721-2728. doi:10.1007/s00198-014-2810-6
39. Kothawala, P., Badamgarav, E., Ryu, S., Miller, R. M., & Halbert, R. J. (2007). Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis.*Mayo Clinic Proceedings, 82*(12), 1493-1501. doi:10.1016/S0025-6196(11)61093-8
40. Lagari, V. S., McAninch, E., & Baim, S. (2015). Considerations regarding adherence of anti-osteoporosis therapy.*Postgraduate Medicine, 127*(1), 92-98. doi:10.1080/00325481.2015.993278
41. Leder, B. Z., Tsai, J. N., Uihlein, A. V., Wallace, P. M., Lee, H., Neer, R. M., & Burnett-Bowie, S.-A. M. (2015). *Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. The Lancet, 386(9999), 1147–1155.* doi:10.1016/s0140-6736(15)61120-5
42. Leder, B. Z. (2018). Optimizing sequential and combined anabolic and antiresorptive osteoporosis therapy.*JBMR Plus, 2*(2), 62-68. doi:10.1002/jbm4.10041
43. Lindsay, R., Cosman, F., Lobo, R. A., Walsh, B. W., Harris, S. T., Reagan, J. E., . . . Byrnes, C. A. (1999). Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A randomized, controlled clinical trial.*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84*(9), 3076-3081. doi:10.1210/jcem.84.9.5989
44. Lindsay, B. R., Olufade, T., Bauer, J., Babrowicz, J., & Hahn, R. (2016). *Patient-reported barriers to osteoporosis therapy. Archives of Osteoporosis, 11(1).*doi:10.1007/s11657-016-0272-5
45. Lorentzon, M. (2019). *Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. Journal of Internal Medicine.* doi:10.1111/joim.12873
46. Lou, S., Wang, L., Wang, Y., Jiang, Y., Liu, J., & Wang, Y. (2017). *Combination therapy of anabolic and nonbisphosphonates antiresorptive agents for the treatment of osteoporosis. Medicine, 96(52), e9534.*doi:10.1097/md.0000000000009534
47. Martin, T. J. (2006). *Mechanisms Involved in Skeletal Anabolic Therapies. Annals of the New York Academy of Sciences, 1068(1), 458–470.* doi:10.1196/annals.1346.043
48. McClung, M. R., Grauer, A., Boonen, S., Bolognese, M. A., Brown, J. P., Diez-Perez, A., … Bone, H. G. (2014). *Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. New England Journal of Medicine, 370(5), 412–420.*doi:10.1056/nejmoa1305224
49. McCombs, J. S., Thiebaud, P., McLaughlin-Miley, C., & Shi, J. (2004). *Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. Maturitas, 48(3), 271–287.*doi:10.1016/j.maturitas.2004.02.005
50. Medina Orjuela, A., Rosero Olarte, Ó., Nel Rueda Plata, P., Sánchez Escobar, F., Chalem Choueka, M., González Reyes, M. Á., … Londoño Gutiérrez, R. (2018). *II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. Revista Colombiana de Reumatología.* doi:10.1016/j.rcreu.2018.02.006
51. Miller, P. D. (2007). *Monitoring osteoporosis therapies. Current Osteoporosis Reports, 5(1), 38–43.*
52. Miller, P. D., Delmas, P. D., Lindsay, R., Watts, N. B., Luckey, M., Adachi, J., . . . Bilezikian, J. P. (2008). Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy  
    with alendronate or risedronate.*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93*(10), 3785-3793. doi:10.1210/jc.2008-0353
53. Modi, A., Sen, S., Adachi, J. D., Adami, S., Cortet, B., Cooper, A. L., . . . Sajjan, S. (2016). Gastrointestinal symptoms and association with medication use patterns, adherence, treatment satisfaction, quality of life, and resource use in osteoporosis: Baseline results of the MUSIC-OS study.*Osteoporosis International, 27*(3), 1227-1238.
54. Modi, A., Sajjan, S., Insinga, R., Weaver, J., Lewiecki, E. M., & Harris, S. T. (2017). Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 28*(4), 1355-1363. doi:10.1007/s00198-016-3886-y
55. Morfeld, J., Vennedey, V., Müller, D., Pieper, D., & Stock, S. (2017). Patient education in osteoporosis prevention: A systematic review focusing on methodological quality of randomised controlled trials.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 28*(6), 1779-1803. doi:10.1007/s00198-017-3946-y
56. National Osteoporosis Foundation. (2016). Bone Health Index Survey. [www.nof.org](http://www.nof.org)
57. Naylor, K. E., Jacques, R. M., Paggiosi, M., Gossiel, F., Peel, N. F. A., McCloskey, E. V., … Eastell, R. (2015). *Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. Osteoporosis International, 27(1), 21–31.* doi:10.1007/s00198-015-3145-7
58. Qaseem, A., Forciea, M. A., McLean, R. M., & Denberg, T. D. (2017). Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the american college of physicians.*Annals of Internal Medicine, 166*(11), 818-839. doi:10.7326/M15-1361
59. Rittmaster, R. S., Bolognese, M., Ettinger, M. P., Hanley, D. A., Hodsman, A. B., Kendler, D. L., & Rosen, C. J. (2000). *Enhancement of Bone Mass in Osteoporotic Women with Parathyroid Hormone followed by Alendronate1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 85(6), 2129–2134.*doi:10.1210/jcem.85.6.6614
60. Rosen, C. J., Hochberg, M. C., Bonnick, S. L., McClung, M., Miller, P., Broy, S., … de Papp, A. E. (2004). *Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Double-Blind Study. Journal of Bone and Mineral Research, 20(1), 141–151.*doi:10.1359/jbmr.040920
61. Rosenblatt, M. (2003). *Is It Ethical to Conduct Placebo-Controlled Clinical Trials in the Development of New Agents for Osteoporosis? An Industry Perspective. Journal of Bone and Mineral Research, 18(6), 1142–1145.*
62. Rossini, M., Bianchi, G., Di Munno, O., Giannini, S., Minisola, S., Sinigaglia, L., & Adami, S. (2006). Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 17*(6), 914-921. doi:10.1007/s00198-006-0073-6
63. Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., … Grauer, A. (2017). *Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. New England Journal of Medicine, 377(15), 1417–1427.*doi:10.1056/nejmoa1708322
64. Sakuma, S., Tanno, F. K., Masaoka, Y., Kataoka, M., Kozaki, T., Kamaguchi, R., . . . Yamashita, S. (2007). Effect of administration site in the gastrointestinal tract on bioavailability of poorly absorbed drugs taken after a meal.*Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 118*(1), 59-64. doi:10.1016/j.jconrel.2006.12.016
65. Sikka, R., Xia, F., & Aubert, R. E. (2005). Estimating medication persistency using administrative claims data.*The American Journal of Managed Care, 11*(7), 449-457.
66. Silverman, S., Siris, E., Belazi, D., Recknor, C., Papaioannou, A., Brown, J., . . . Kendler, D. (2018). Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: Results of a prospective cohort study.*Archives of Osteoporosis, 13*(1), 1-10. doi:10.1007/s11657-018-0491-z
67. Siris, E. S., Harris, S. T., Rosen, C. J., Barr, C. E., Arvesen, J. N., Abbott, T. A., & Silverman, S. (2006). *Adherence to Bisphosphonate Therapy and Fracture Rates in Osteoporotic Women: Relationship to Vertebral and Nonvertebral Fractures From 2 US Claims Databases. Mayo Clinic Proceedings, 81(8), 1013–1022.*doi:10.4065/81.8.1013
68. Siris, E. S., Selby, P. L., Saag, K. G., Borgström, F., Herings, R. M. C., & Silverman, S. L. (2009). *Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. The American Journal of Medicine, 122(2), S3–S13.*doi:10.1016/j.amjmed.2008.12.002
69. Stuurman-Bieze, A. G. G., Hiddink, E. G., van Boven, J. F. M., & Vegter, S. (2014). Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication.*Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 25*(6), 1807-1812. doi:10.1007/s00198-014-2659-8
70. Trevena, L. J., Barratt, A., Butow, P., & Caldwell, P. (2006). *A systematic review on communicating with patients about evidence. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 12(1), 13–23.*doi:10.1111/j.1365-2753.2005.00596.x
71. Tsai, J. N., Uihlein, A. V., Lee, H., Kumbhani, R., Siwila-Sackman, E., McKay, E. A., … Leder, B. Z. (2013). *Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. The Lancet, 382(9886), 50–56.*doi:10.1016/s0140-6736(13)60856-9
72. Walters, S., Khan, T., Ong, T., & Sahota, O. (2017). *Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. Clinical Interventions in Aging, Volume 12, 117–127.* doi:10.2147/cia.s85551
73. Woo, C., Gao, G., Wade, S., & Hochberg, M. C. (2010). Gastrointestinal side effects in postmenopausal women using osteoporosis therapy: 1-year findings in the POSSIBLE US study.*Current Medical Research and Opinion, 26*(4), 1003-1009. doi:10.1185/03007991003633603
74. Yood, R. A., Emani, S., Reed, J. I., Lewis, B. E., Charpentier, M., & Lydick, E. (2003). *Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. Osteoporosis International, 14(12), 965–968.*doi:10.1007/s00198-003-1502-4