

El correcto cumplimiento del tratamiento para la osteoporosis: aún nos queda mucho por hacer

Sosa Henríquez M^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,3}

1 Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla (España)

Correo electrónico: msosah@hotmail.com

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente cuya complicación clínica constituye las fracturas por fragilidad¹. Se trata de un proceso crónico, habitualmente asintomático, que deteriora el hueso haciéndolo propenso a la fractura. El objetivo último en el tratamiento de la osteoporosis es minimizar el riesgo de sufrir nuevas fracturas¹⁻⁴. No existe ningún fármaco que reduzca dicho riesgo hasta hacerlo nulo: la mayor parte de los fármacos disponibles hoy en día para el tratamiento de la osteoporosis obtienen reducciones entre el 40-65%²⁻⁴, y ello tomando la medicación de manera continua durante un período de tiempo que oscila entre 3 y 5 años, hecho que en realidad es utópico, pues la realidad es que los pacientes abandonan con mucha frecuencia el tratamiento para la osteoporosis, cuando llegan a iniciarlo. Varios estudios han puesto de manifiesto que la adherencia al tratamiento de la osteoporosis es, en general, baja, y que en el primer año el porcentaje de abandonos se encuentra entre el 30-50% en la mayor parte de los casos⁵. Una de las razones puede ser su condición de asintomática, lo cual no permite al paciente tener sensación de mejoría, y que en el mejor de los casos y si todo va bien, el paciente no se fractura, pero sin percibir nada subjetivamente. En este sentido la osteoporosis es diferente de otras enfermedades crónicas que se vuelven sintomáticas en cuanto el paciente abandona el tratamiento, como pueden ser la migraña, la isquemia coronaria o la diabetes *mellitus*.

La pauta de tratamiento parece ser otro factor relacionado con la correcta toma del mismo, y se ha visto en varios estudios realizados con bifosfonatos que el cumplimiento era mejor cuando las tomas eran más espaciadas. Así, Penning-van Best y cols. observaron que, al cabo de un año continuaban el tratamiento el 51,9% de las pacientes que tenían una administración semanal, y sólo el 30-42% de aquéllas con dosis diaria, siendo indiferente el tipo de bifosfonato administrado (etidronato, alendronato o risedronato)⁶. En otro estudio, Cramer y cols. valoraron el cumplimiento de 2.741 mujeres en tratamiento con bisfosfonatos y observaron que, al cabo de un año, la persistencia fue del 44,2% en aquéllas que tomaban el bifosfonato semanalmente, frente al 31,7% entre las que lo tomaban a diario⁷. En los Estados Unidos, Ettinger y cols. analizaron las ventas de prescripciones de alendronato y risedronato en más de 211.000 mujeres y

obtuvieron que, al cabo de un año, el 56,7% de las pacientes que tomaban el bifosfonato semanalmente continuaban recibiendo el fármaco, frente al 39% de las que lo tomaban diariamente. Sin embargo, estos autores destacaban que más del 40% de las pacientes no continuaban el tratamiento con bifosfonatos semanales⁸. En un estudio efectuado en 15.640 mujeres de varios países (Reino Unido, Francia y Estados Unidos), Cramer y cols. encontraron que, al cabo de un año, la persistencia de pacientes con bifosfonatos era superior en aquéllas que recibían la medicación semanalmente, comparadas con las que lo hacían diariamente (44% *vs.* 32%, respectivamente, en los Estados Unidos; 52% *vs.* 40% en el Reino Unido; y 51% *vs.* 44% en Francia), siendo en todos los casos el valor de $p < 0,001$ ⁹.

También se han publicado estudios que comparan la administración semanal con la mensual de los bifosfonatos. Así, en el estudio PERSIST se comparó la adherencia al tratamiento durante 6 meses en un grupo de mujeres que recibían ibandronato mensual frente a otro que tomaban alendronato semanal, observándose que de las que tomaban la medicación mensualmente persistían con el tratamiento un 56,6%, frente al 38,6% de las que tomaban el alendronato semanal¹⁰.

La introducción de fármacos como el zoledronato y el denosumab, con una vida media más prolongada que permite una administración anual y semestral respectivamente, ha cambiado notablemente el escenario del incumplimiento terapéutico así como las preferencias de los pacientes. Un estudio multicéntrico aleatorizado y a doble ciego, realizado por McClung y cols. para valorar la seguridad y eficacia de una única dosis intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico *vs.* 70 mg de alendronato semanal por vía oral, y realizado en 225 mujeres con osteoporosis postmenopáusica que previamente habían recibido tratamiento con alendronato semanal, obtuvo como resultado que el 78,7% de las pacientes expresaron su preferencia por el tratamiento anual intravenoso frente al semanal oral¹¹, al igual que manifestaron la mayoría participantes en un estudio similar realizado por Saag y cols.¹².

Resulta evidente que los pacientes que toman regularmente la medicación para la osteoporosis tienen mejores resultados, tanto en lo referente a los cambios en la densidad mineral ósea¹³ como, más importante, en la reducción en la tasa de fracturas y en el

descenso de la mortalidad^{14,15}. Un estudio realizado por Siris y cols. en una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se le había indicado un bifosfonato como tratamiento de la osteoporosis, demostró que, tras 2 años de seguimiento, aquellas mujeres que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fractura, tanto vertebrales como no vertebrales, un 21% mayor que las pacientes que no seguían correctamente el tratamiento¹⁶. Con anterioridad, Caro y cols. habían obtenido resultados similares, encontrando una reducción en la aparición de nuevas fracturas superior (un 16%) entre aquellas pacientes que eran cumplidoras frente a las que no lo eran. En este estudio el período de seguimiento fue también de 2 años, y los fármacos evaluados calcitonina, terapia hormonal sustitutiva y bifosfonatos¹⁷. Los mismos autores repitieron el estudio utilizando una base de datos más amplia, con una cohorte de más de 38.000 mujeres afectas de osteoporosis, y obtuvieron cifras similares: la escasa adherencia al tratamiento se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura del 17% tras un seguimiento de 1,7 años¹⁸. Estos resultados son corroborados por los obtenidos en otros estudios¹⁹⁻²¹.

En este número Blanch y cols. completan la perspectiva de la falta de cumplimiento y la escasa adherencia al tratamiento de la osteoporosis desde el punto de vista de los médicos²². Hasta ahora, la mayor parte de los estudios analizaban los puntos de vista de los pacientes, que grado de abandono existía, las razones y sus consecuencias, pero la opinión de los médicos al respecto había sido tenida pocas veces en cuenta y que ahora es recogida. Los autores entrevistaron a 235 médicos de toda España y entre otras conclusiones obtuvieron respuestas que hasta ahora no habían sido recogidas en otros estudios, lo cual le confiere un valor adicional por su originalidad. Así, entre los motivos que ocasionan la falta de adherencia terapéutica, se recogen la falta de coordinación entre niveles asistenciales, la polimedización y los efectos secundarios.

El entendimiento de estos hechos puede ayudarnos a tratar de conseguir una mejor adherencia y cumplimiento por parte de los pacientes, además de una mejoría de los niveles de comunicación entre médicos y pacientes. El conocimiento de los efectos secundarios esperables (por su frecuencia) y la introducción cuando esté indicado de fármacos con una vida más larga y con una administración semestral o anual, podrían ser de utilidad

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tiene ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367:2010-8.
- Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. En: Sosa Henríquez M, editor. *Medicine. Número extraordinario: Osteoporosis*. Madrid: Ed. Doyma; 2006.p.35-9.
- Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. *Med J Austral* 2004;180:298-303.
- Gómez de Tejada Romero MJ. LA adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:10-4.
- Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006;28:236-42.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
- Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006;12:522-8.
- Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther* 2006;28:1686-94.
- Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.
- McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
- Yood RA, Emani S, Reed JI, Edelman Lewis B, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:965-8.
- Patrick AR, Brookhart MA, Losina E, Schousboe JT, Cadarette SM, Mogun H, et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3251-9.
- Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
- 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.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.
- Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: A review. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:97.
- Van den Boogaard CHA, Breekveldt-Postman NS, Borggreve SE, Goettsch WG, Herings RMC. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fracture in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1757-64.
- Blanch J, Casado E, González J, Valdés C, Ruiz-Baena J, Palomino R et al. Percepción de los profesionales médicos respecto la adherencia terapéutica de los pacientes con osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2016;8(1):15-23.