

Actualizaciones en Osteología 2(3):149-154,2006.

EL PROBLEMA DE LA ADHERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS^{**}

THE PROBLEM OF COMPLIANCE WITH TREATMENTS FOR OSTEOPOROSIS

ARIEL SÁNCHEZ[†]
Centro de Endocrinología, Rosario.

Resumen

Las enfermedades crónicas representan un desafío para los médicos tratantes, ya que las tasas de adherencia al régimen terapéutico indicado son bajas, y se deterioran con el correr del tiempo. La osteoporosis no es una excepción a esta regla. Los porcentajes de pacientes adherentes a tratamiento con terapia de reemplazo hormonal, raloxifeno y bifosfonatos caen de modo importante durante el primer año y continúan cayendo en adelante. Los pacientes poco cumplidores tienen menor inhibición del recambio óseo, menor ganancia de densidad mineral ósea, y mayor riesgo de fractura. Para el sistema de salud esto se refleja en mayores gastos por mayor número de internaciones. No se han podido identificar factores clínicos que permitan predecir el cumplimiento, pero las estrategias para mejorarlo deben incluir una buena relación médico-paciente, procurar la efectivización de las visitas de seguimiento en consultorio, utilizar elementos objetivos de respuesta al tratamiento como son los marcadores bioquímicos del recambio y la densitometría ósea. Además, la simplificación del régimen medicamentoso, con tomas semanales o mensuales de los agentes antirresortivos, mejoraría el cumplimiento y la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: osteoporosis; adherencia; persistencia; cumplimiento; tratamiento

Summary

Chronic diseases pose a challenge for physicians, since rates of adherence to the prescribed treatment are low and deteriorate with time. Osteoporosis is no exception to this rule. The percentage of patients adhering to antiresortive treatment (hormone replacement, raloxifene, or bisphosphonates) falls substantially during the first year, and continues to decrease thereafter. Non-adherent patients show less inhibition of bone turnover, less gain of bone mineral density, and greater fracture risk. This represents increased costs for the health system, specially due to higher hospitalization rates. There are no useful clinical factors for the prediction of adherence, but any effective strategy to improve it should consider a better patient-doctor relationship, monitoring attendance to scheduled clinic visits, and the use of objective elements to monitor the response to treatment (biochemical markers, bone densitometry). Besides, a simpler therapeutic regimen should improve both adherence and the response to treatment.

Key words: osteoporosis; adherence; persistence; compliance; treatment

^{**} Artículo aparecido en la *Revista Médica de Rosario*, 2006; 72(2): 57-62. Se reproduce acá por cortesía de dicha publicación
[†] Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

Introducción

Es necesario ante todo definir algunos términos que vamos a usar en esta actualización.

- **Cumplimiento:** exactitud y regularidad con que se sigue un régimen terapéutico (es lo que en inglés se conoce como *compliance*; ambos vocablos derivan del latín *complere*, cumplir)
- **Persistencia:** el tiempo que dura el tratamiento prescrito
- **Adherencia:** cumplimiento y persistencia.

El problema de la adherencia se da en muchas enfermedades crónicas. La Tabla 1 refiere las tasas reconocidas y publicadas.¹

Tabla 1. Tasas de adherencia promedio (y rango) en varias enfermedades crónicas.

Área	Tasa promedio (%)	Rango (%)
Cáncer	78	35-97
Enf. cardiovasc.	71	39-93
Epilepsia	70	46-88
Glaucoma	78	76-80
Diabetes	73	66-85
Enf. psiquiátr.	78	75-83
Asma	54	37-92
EPOC	51	50-50

La tasa de no cumplimiento con la medicación es alta, y no se corresponde con el estado o severidad de la dolencia. Menos de la mitad de los tratamientos logra los resultados deseados. Muchas enfermedades “silenciosas” (por ejemplo, la hipertensión arterial) plantean un desafío especial, ya que los pacientes piensan que los remedios no son necesarios y los interrumpen. La falta de cumplimiento, entonces, ha pasado a ser un problema mayor en el manejo de muchas enfermedades.²⁻⁴

La adherencia al tratamiento es difícil de medir: recordemos que el auto-reporte que hace el paciente es muchas veces inexacto. Ciertamente, es mejor en las investigaciones clínicas que en el consultorio común. Por otra parte, todas las intervenciones que monitorean el tratamiento introducen un sesgo. Las revisiones retrospectivas de registros de farmacia también tienen limitaciones.

El porcentaje usado para definir “buena adherencia” varía en las series publicadas:

en algunos ensayos clínicos se aceptan tasas de adherencia superiores al 80%, mientras que en otros se considera obligatoria una tasa superior al 95%.⁵

Los principales predictores de pobre adherencia a la medicación son los trastornos psiquiátricos, sobre todo la depresión; la presencia de alteraciones cognitivas; los efectos colaterales de la medicación; la complejidad del tratamiento; enfermedad asintomática; y la planificación inadecuada del seguimiento. Otros factores identificados son la falta de confianza del paciente en el beneficio del tratamiento; el desconocimiento del paciente sobre su enfermedad; la mala relación médico-paciente; el costo del tratamiento; problemas con la obra social; y el olvido de las citas de consultorio.⁵

Las principales barreras para una buena adherencia pueden adscribirse al paciente (acceso difícil al consultorio, no concurrencia a los turnos establecidos; mal tratamiento por parte del personal de la clínica; problemas para conseguir los remedios; cambios de vademécum; imposibilidad de acceder a la farmacia; costos); al médico (desconocimiento del costo de los medicamentos y/o de la cobertura terapéutica; insatisfacción con el trabajo); y también a una mala relación médico-paciente (poco conocimiento del paciente sobre su enfermedad y sobre los beneficios y riesgos del tratamiento; mal uso de la medicación por pobre información; tratamientos demasiado complejos y poco adecuados al estilo de vida del enfermo).

La adherencia a la medicación, en general, tiene una relación inversa a la frecuencia de las dosis.¹ (Tabla 2)

Tabla 2. Adherencia al tratamiento según la frecuencia de las dosis.

Una vez al día:	80 ± 10%
Dos veces al día:	68 ± 14%
Tres veces al día:	64 ± 15%
Cuatro veces al día:	50 ± 20%

La adherencia al tratamiento de la osteoporosis

¿Es diferente la situación para la osteoporosis? Hay ya bastante evidencia de que la adherencia a los tratamientos para esta enfermedad es subóptima. Se trata también de una enfermedad “silenciosa” (es asintomática u oligosintomática). Uno de cada cuatro pacientes abandona el fármaco indicado dentro de los siete primeros meses.⁴ (Figura 1)

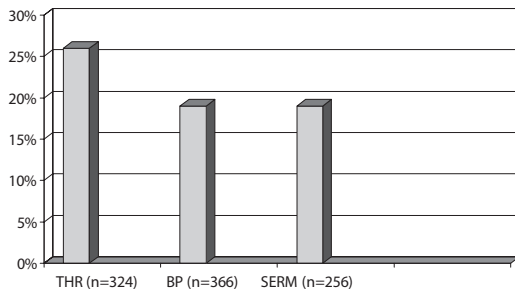


Figura 1: Tasa porcentual de adherencia al tratamiento de la osteoporosis en pacientes con terapia de reemplazo (THR), bifosfonatos (BP) o raloxifeno (SERM). Modificado de Tosteson y col.⁴

En un estudio retrospectivo a 1 año (n = 58.109 pacientes que iniciaban tratamiento), se encontró una tasa de persistencia en el tratamiento de 21%, con un rango de continuidad que osciló entre 221 y 292 días para diferentes fármacos (terapia hormonal-estrógenos solos o combinados con progestágenos- raloxifeno o bifosfonatos).⁶

En un estudio italiano sobre 9.851 mujeres, también de 1 año de duración, se documentó 19% de abandono, generalmente antes de los 6 meses; la tasa fue mayor con un bifosfonato diario (clodronato: 21%) que con otro semanal (alendronato: 7%). Las razones del abandono fueron intolerancia, poca motivación, y temor a los efectos colaterales (sobre todo con la terapia de reemplazo en la postmenopausia). La adherencia fue mayor en pacientes con densitometría, fracturas previas, o en tratamiento con corticoides y drogas anti-inflamatorias no esteroideas, y fue menor en los tratados por generalistas o traumatólogos.⁷

En la Argentina se han hecho estudios sobre el tema, y los resultados coinciden con los provenientes de otros países. En una clínica de osteoporosis, la probabilidad de que un

grupo de pacientes persista en tratamiento es de 60% a los 6 meses, de 50% al año, y de 30% a los 2 años.⁸ Otra experiencia nacional y española con alendronato semanal, en la que participaron 325 médicos (56% internistas) y 3.042 pacientes con osteoporosis densitométrica (85%) o con fracturas por fragilidad (15%), halló que 4% de los enfermos nunca empezó el tratamiento (fundamentalmente por razones de costo). De los 2.552 pacientes que fueron seguidos, 13% abandonó el tratamiento antes de los 6 meses (por costo 46%, por intolerancia 25%, por razones personales 21%). El cumplimiento al año (15%) apenas superó el obtenido por el mismo grupo con alendronato diario.⁹

La frecuencia de la toma del remedio indicado incide mucho en la adherencia.

Analizando pacientes registrados en una gran base de datos (DIN-LINK Data, Compu-File Ltd.) recién iniciados en tratamiento con un bifosfonato (alendronato o risedronato), Lo y col. vieron que la adherencia era el doble (30% versus 15% en promedio) en aquellos que recibían un comprimido semanal comparados con los que debían tomar un comprimido diario. En los pacientes que ya venían siendo tratados con un bifosfonato, la continuidad también resultó significativamente mayor en los tratados con la preparación semanal.¹⁰ Otros autores han confirmado estos hallazgos.¹¹⁻¹²

Importancia de la relación médico-paciente

Para persistir, los pacientes deben comprender su diagnóstico. En este sentido ayuda el dato de la densitometría ósea. Pero para ser útil, la información debe ser bien transmitida al paciente.

Un grupo de 1.014 pacientes fue estudiado con densitometría radiológica dual (DXA) y luego se les preguntó por el resultado: sólo 80% habían sido informados sobre el mismo, y se hallaron discrepancias entre el reporte de los pacientes y los resultados reales (63% sabía que sus resultados eran normales, pero sólo 31% de los osteopénicos y 50% de los osteoporóticos lo sabían).¹³

Además, para persistir, los pacientes deben recordar las consignas dadas por su médico. En una reciente encuesta europea (*European Survey of Physicians and Women*

with Osteoporosis; IPSOS Health, 2005) se vio que, a pesar de que 82% de los médicos dicen recomendar a sus pacientes que deben continuar el tratamiento por un año o indefinidamente, la mitad de las mujeres no recordaban por cuánto tiempo debían seguir tomando el medicamento. La cuarta parte de las mujeres pensaba que el riesgo de fractura era el mismo, tomaran o no el remedio prescrito, y tres de cada cinco mujeres opinaron que enfocar los resultados positivos del tratamiento era la principal motivación para continuarlo. Es significativo remarcar que 12% de las mujeres encuestadas dijeron no haber recibido ningún comentario del médico cuando le informaron que había interrumpido el tratamiento para la osteoporosis...

Con notoria candidez, siete de cada diez médicos admitieron desconocer por qué tantas pacientes interrumpen su terapia. Entre los comentarios de los médicos sobre sus tácticas motivacionales, se destacaron:

- 1) asustar a las pacientes recordándoles los riesgos de las fracturas y sus consecuencias;
- 2) explicar bien los factores de riesgo de osteoporosis y el impacto sobre la calidad de vida;
- 3) tener una enfermera o secretaria que anime a las pacientes a volver a los controles y se los recuerde;
- 4) comparar las mujeres con sus madres (esto último las motiva sobremanera, en la opinión de los médicos participantes).

Surge con claridad de lo que antecede que la relación médico-paciente es fundamental para mejorar el cumplimiento.

Una buena adherencia mejora el efecto terapéutico

Es conveniente para el sistema de salud que los casos con diagnóstico positivo de osteoporosis

cumplan con el tratamiento y lo sigan por un tiempo prolongado (mínimo, 3 años).¹⁴

Los pacientes osteoporóticos que tomaron más del 80% de las dosis indicadas tuvieron una tasa de fractura 16% inferior a los no cumplidores en un estudio a 2 años,¹⁵ y 23-26% menos fracturas en otros dos estudios.¹⁶⁻¹⁷

Una adherencia alta durante uno o más años se asocia con mayor densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral,¹⁸ mayor disminución de los marcadores del recambio en mujeres con baja DMO,¹⁹⁻²¹ menores costos médicos y menos fracturas.⁶⁻²² En un estudio holandés de 8.845 usuarias de alendronato, risedronato o etidronato el uso persistente de estos bifosfonatos disminuyó en casi 30% el riesgo de hospitalización por fracturas osteoporóticas.²¹ (Figuras 2 y 3).

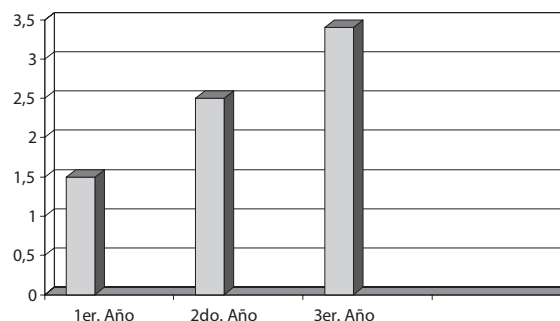


Figura 2. Diferencias en la DMO lumbar (en %) a 3 años entre usuarias constantes (n = 920) e inconstantes (n = 121). Las constantes tienen mayor ganancia densitométrica. Modificado de Sebaldt y col.²¹

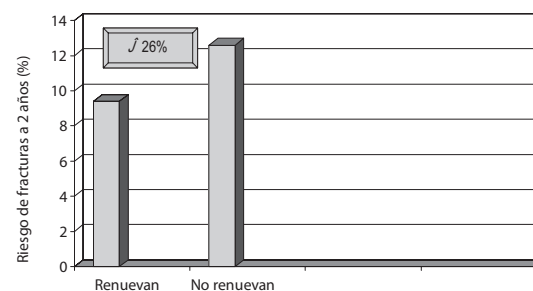


Figura 3. Menor riesgo fracturario en pacientes que renuevan regularmente sus recetas comparadas con las que no las renuevan. Modificado de Siris.¹⁶

Adherencia al tratamiento para la osteoporosis y frecuencia de dosis

Ya se han citado tres estudios estadounidenses donde la adherencia al tratamiento con bifosfonatos fue mayor en pacientes que tomaban una dosis semanal que en las que tenían dosificación diaria.¹⁰⁻¹² Un trabajo reciente analizó este aspecto en dos países

Europeos (Gran Bretaña y Alemania: 5.962 y 288 mujeres, respectivamente). El cumplimiento (medido por la posesión del remedio, y la persistencia en tratamiento al cabo del año) fue significativamente mayor en las que tomaban la medicación una vez por semana.²⁴

Del mismo modo, en una encuesta que analizó la preferencia de las pacientes entre alendronato semanal e ibandronato mensual, más del 70% de las participantes prefirió la toma mensual.²⁵ (Figura 4)

Desde el punto de vista clínico no se han podido identificar factores que permitan predecir el cumplimiento,²⁶ más allá de los mencionados en la Introducción.

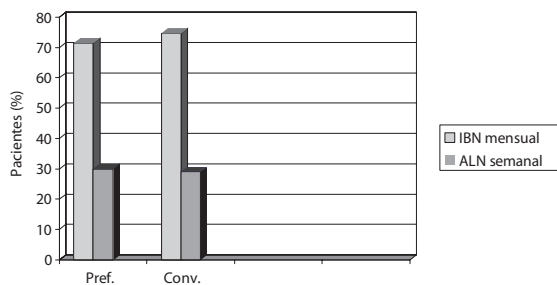


Figura 4. Las mujeres que participaron en el estudio BALTO-1 prefirieron la toma de un bifosfonato mensual (ibandronato, IBN) a la de otro semanal (alendronato, ALN) y encontraron al primero más conveniente. Modificado de Emkey y col.²⁵

Conclusiones

- La persistencia en la terapia anti-osteoporótica es subóptima, y cae sustancialmente con el tiempo.
- La falta de adherencia lleva a pobres resultados.
- En cambio, la persistencia mejora los resultados.

Algunas estrategias importantes para mejorar el cumplimiento son:²²⁻²⁵

1. Mejorar la educación y la participación de los pacientes.
2. La buena relación médico-paciente.
3. Establecer refuerzos periódicos (seguimiento de los marcadores bioquímicos del recambio óseo y de la densitometría ósea, poner énfasis en la calidad de vida, etc.).
4. Simplificar el régimen de administración de los medicamentos.

Referencias

1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
2. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, et al. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (Suppl): S5-24.
3. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997; 102: 43-9.
4. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115: 209-16.
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
6. 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.
7. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; [Epub ahead of print].
8. Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate in an osteoporosis clinic. *J Bone Miner Res* 2001; 15 (Suppl): S529 [abstract].
9. Negri AL. Short term compliance with alendronate 70 mg in patients with osteoporosis. The ECMO trial. *Bone* 2003; 23 (Suppl): P487 [abstract].

10. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; [Epub ahead of print].
11. 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.
12. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomised, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871-6.
13. Pickney CS, Arnason JA. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1156-60.
14. Sánchez A. Tratamiento de la osteoporosis. En: *Terapéutica Clínica* (C. Battagliotti y A. Greca, editores). Corpus; Rosario, 2005. Pp 359-64.
15. Caro JJ, Izhak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003-8.
16. Siris E. Comunicación al 6th. *International Symposium on Osteoporosis*, Washington, 2005.
17. Gold D, Cosman F, Frytak J, et al. Persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk in a managed care environment. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl 1): S399 [abstract].
18. Yood RA, Emani S, Reed JI, et al. Compliance with pharmacological therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 965-8.
19. Tankó LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, et al. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy nad different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone* 2003; 32: 687-93.
20. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1117-23.
21. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham BZ, et al. Impact of non-compliance and non-persistence with daily bisphosphonates on longer-term effectiveness outcomes in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (Suppl 1): S445 [abstract].
22. Reginster J-Y. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006; 38 (2 Suppl 2): S18-21.
23. Goetsch WG, Penning F, Erkens JE, et al. Persistent bisphosphonate usage reduces the risk of hospitalization for osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl 1): S278 [abstract].
24. Lynch NO, Walker M, Cowell W, et al. An international comparison of the impact of dosing frequency on adherence with bisphosphonate therapy among postmenopausal women in the UK and Germany. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl 1): S396 [abstract].
25. Emkey R, Binkley N, Seidman L, Rosen C. BALTO-I: Women treated for osteoporosis rate preference and convenience for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl 1): S416 [abstract].
26. Cramer JA, Silverman S. Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem. *Am J Med* 2006; 119 (4 Suppl 1): S12-7.