

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN LA OSTEOPOROSIS

N. GUAÑABENS

UNIDAD DE PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA. SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNIC. BARCELONA. ESPAÑA.

El cumplimiento terapéutico es un reto en la práctica clínica. Así, en los últimos años se ha evidenciado que los pacientes con enfermedades crónicas como la osteoporosis tienen un bajo cumplimiento de la medicación recomendada. Recientemente se han identificado los factores que influyen en el cumplimiento, destacando aspectos sociales y económicos, factores relacionados con la enfermedad de base y con el propio tratamiento, y por último con las características del paciente. En este artículo se revisan estos aspectos, con el interés de ofrecer una visión global de los factores implicados en el bajo cumplimiento terapéutico en la osteoporosis.

Compliance with drug therapies is a key point in clinical practice. In the last years, awareness about the poor compliance with medications in chronic disorders such as osteoporosis has emerged. In addition, most factors that influence compliance with prescribed medications have been identified. They include social and economic aspects, illness and treatment related factors as well as patient characteristics. This article is focused on data concerning the factors responsible for poor compliance with drug therapies in osteoporosis.

KEY WORDS: compliance, osteoporosis.

PALABRAS CLAVE: cumplimiento, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que un problema importante en la práctica clínica es el escaso cumplimiento terapéutico de los pacientes en las enfermedades crónicas, particularmente en las que cursan de forma silente hasta que se manifiestan por eventos aislados. La osteoporosis es el prototipo de estas enfermedades al manifestarse clínicamente por fracturas por fragilidad, que a menudo se distancian en el tiempo. Sin embargo, es importante destacar que el cumplimiento terapéutico está influenciado por múltiples condicionantes. Así, la Organización Mundial de la Salud ha identificado la influencia de distintos factores que incluyen aspectos sociales y económicos, factores relacionados con la enfermedad de base y con el propio tratamiento, y por último con las características del paciente¹.

Desde hace años se sabe que el cumplimiento del tratamiento hormonal en las mujeres posmenopáusicas es bajo, sin embargo la comunidad científica ha sido poco consciente de que los pacientes siguen de forma muy irregular el tratamiento con otros fármacos específicos para la osteo-

porosis. Como se describe a lo largo de este artículo el cumplimiento es bajo con todos los fármacos utilizados en su tratamiento, desde los suplementos de calcio y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos a los bisfosfonatos. En este contexto el aspecto más importante es identificar los factores que influyen en el mal cumplimiento y, a partir de su identificación, establecer estrategias para mejorar este problema sanitario.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO Y TIPO DE ENFERMEDAD

La influencia de la enfermedad de base en el cumplimiento terapéutico incluye distintos aspectos. Entre ellos destacan la intensidad de los síntomas y el grado de discapacidad física o psicológica, además de la progresión y gravedad de la enfermedad. Pero el impacto de estos factores dependerá de la percepción del paciente en cuanto al riesgo y a la prioridad e importancia que dé a seguir adecuadamente el tratamiento¹.

Cuando se analiza el cumplimiento en función del área terapéutica los resultados son discordantes. Así, Claxton et al hallaron un cumplimiento muy similar entre las distintas áreas terapéuticas, oscilando entre un 80% para las enfermedades oncológicas a un 70% en la epilepsia, y sólo un área terapéutica de las 10 analizadas, la respi-

ratoria, tenía un cumplimiento terapéutico distinto y muy inferior². Sin embargo, cuando otros autores analizan este aspecto en distintas enfermedades crónicas obtienen una cifra global cercana al 50%, y cuando el cumplimiento se analiza sólo en enfermedades crónicas asintomáticas destacan distintos aspectos: casi un 20% de los pacientes no llegan a adquirir el fármaco, generalmente porque creen que no lo necesitan; un 30-40% lo toman de forma irregular con «vacaciones» más o menos prolongadas y un 5-10% tienen unos porcentajes muy bajos de cumplimiento³. Si el análisis se traslada al campo de la osteoporosis y se evalúa con los distintos fármacos utilizados en la práctica clínica, los porcentajes de cumplimiento oscilan entre un 70% y menos de un 50%, según los distintos estudios y encuestas de sociedades científicas^{4,5}. En el contexto de esta enfermedad destaca que los pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad tienden a ser más cumplidores que los pacientes sin historia de fracturas, con unos porcentajes de cumplimiento del 54 y 48%, respectivamente⁶.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO Y RÉGIMEN DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes con una enfermedad crónica suelen precisar más de una medicación, potencialmente varias veces al día, durante

Correspondencia: N. Guañabens.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
C/ Villarroel 170.
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: nguanabens@ub.edu

períodos prolongados de tiempo. La comorbilidad incrementa el número de fármacos y, por tanto, de tomas. Además, las condiciones de su adecuada administración, con horarios fijos, requieren un día a día de acuerdo con las dosificaciones de los fármacos. Es por ello que los regímenes de medicación que implican una elevada frecuencia de toma diaria del fármaco se asocian a un peor cumplimiento terapéutico^{7,8}. Un estudio que analiza los resultados de 76 artículos que evalúan el cumplimiento, en función del régimen de dosificación de la medicación según una pauta de una vez, dos veces, tres veces o 4 veces al día, concluye que el número de dosis diarias del fármaco se relaciona de forma inversa con el cumplimiento. Así, aunque este estudio no se refiere a la medicación utilizada en la osteoporosis, muestra que hay una variación del 40 al 74% cuando la administración diaria del fármaco es de 4 veces a una vez al día². Estos resultados son similares a los descritos en otra revisión que incluye distintos análisis de cumplimiento. Entre ellos destaca un estudio del cumplimiento con las mismas pautas de dosificación a las del estudio previo, pero con fármacos antidepresivos. El régimen de 4 administraciones diarias se asociaba a un mal cumplimiento del 70%, que pasaba a ser del 60%, 30% y 20% cuando la administración era de tres, dos o una vez al día⁸. En conjunto, la mayoría de estudios coinciden en mostrar que el cumplimiento terapéutico es peor a medida que aumenta el número de tomas diarias del fármaco.

En los últimos años se han introducido regímenes terapéuticos de administración semanal en el tratamiento de la osteoporosis. Aunque existen escasos estudios que comparen el grado de cumplimiento y de adherencia con estos regímenes terapéuticos en la práctica clínica, en la mayoría de ellos se ha observado que el cumplimiento y la adherencia son algo superiores con la administración semanal que con la diaria. Así, cuando se comparó el grado de adherencia en 1.273 pacientes que seguían el régimen diario con el de 7.092 pacientes que seguían tratamiento semanal, la adherencia al tratamiento diario con bisfosfonatos fue del 53,8% mientras que con el semanal fue del 62,5%⁹. Otro estudio que comparaba el cumplimiento y la per-

sistencia entre las formulaciones diarias y semanales de bisfosfonatos en 2.741 mujeres halló unos resultados similares, de forma que el cumplimiento con el régimen de administración diaria era del 57,6%, mientras que con la administración semanal el cumplimiento era del 69,2%. Además, las pacientes en régimen semanal tenían una persistencia terapéutica más prolongada¹⁰. Recientemente, otros autores han vuelto a analizar el impacto de la frecuencia de dosificación con bisfosfonatos, y nuevamente hallan que las pacientes que siguen un régimen terapéutico semanal tienen una mejor adherencia, pero los porcentajes son bajos en ambos grupos, de forma que sólo alrededor de un tercio de las pacientes con dosificación diaria y menos de la mitad de las que siguen una dosificación semanal tienen una adherencia adecuada¹¹. Por último, y apoyando estos datos, un documento de la *International Osteoporosis Foundation*, basado en una encuesta realizada a pacientes de distintos países de Europa, resaltaba que casi un 80% de los pacientes que toman bisfosfonatos en dosificación diaria y hasta un 60% de los que reciben dosificación semanal discontinúan el tratamiento durante el primer año⁵.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO Y TIPO DE FÁRMACO

Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis incluyen los suplementos de calcio, los antirresortivos o anticatabólicos, los osteoformadores o anabólicos y otra clase de fármacos de probable acción dual. La mayoría de estudios de cumplimiento terapéutico se han realizado con los fármacos antirresortivos como los bisfosfonatos, el raloxifeno y la terapia hormonal. Además, hay algún estudio aislado que también incluye el cumplimiento de los suplementos de calcio.

Un estudio realizado en población canadiense que analizaba el impacto del cumplimiento terapéutico en la práctica clínica, con 8 fármacos específicos para la osteoporosis en 11.249 mujeres, destacó que menos de la mitad de las pacientes eran buenas cumplidoras (> 80% de la medicación)⁶. Sin embargo este estudio, que

evaluaba las prescripciones entre 1996 y 2001, no incluyó las formulaciones semanales de bisfosfonatos ni los fármacos de posterior aplicación y, por tanto, no abordó el problema del cumplimiento con todos los regímenes terapéuticos disponibles en la actualidad. Esta consideración es importante, pues como se describe previamente en este artículo, el régimen de bisfosfonatos en administración semanal se asocia a un mejor cumplimiento y a una persistencia terapéutica más prolongada. Otro estudio similar realizado en EE. UU. entre 1998 y 2001 analizó el cumplimiento con bisfosfonatos, raloxifeno y tratamiento hormonal en más de 50.000 mujeres en «el mundo real» de la práctica clínica. El cumplimiento durante el primer año fue inferior al 25% para todos los fármacos. Analizando los datos por grupos de fármacos sólo el 24% de pacientes que habían iniciado tratamiento con bisfosfonatos lo continuaban de forma ininterrumpida al año, y el porcentaje era aún inferior con raloxifeno, del 17,9%. Los pacientes en tratamiento con raloxifeno eran menos cumplidores que los pacientes en tratamiento con estrógenos administrados aisladamente o con bisfosfonatos¹². En relación con el tratamiento con raloxifeno, destaca un estudio prospectivo realizado en un grupo reducido de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, que evaluaba la adherencia y persistencia con este fármaco, utilizando dos estrategias: la monitorización de una enfermera entrenada asociada o no a la determinación de marcadores óseos y la ausencia de monitorización. En este último grupo la adherencia a raloxifeno fue baja (< 75%) en el 58% de las pacientes¹³. El cumplimiento terapéutico de los suplementos de calcio y vitamina D ha sido menos estudiado, pero según afirman Farrerons et al en una revisión reciente, no parece diferir mucho del observado con los bisfosfonatos o el raloxifeno¹⁴. Quizás por el impacto del estudio cabe resaltar la adherencia a los suplementos de calcio y vitamina D observados en el estudio WHI. En éste, realizado en 36.282 mujeres de las cuales 18.176 recibían 1.000 mg de carbonato cálcico y 400 UI de vitamina D₃ al día, el índice de adherencia, definido por la toma del 80% o más de los suplementos, fue del 60 al 63% durante los tres primeros años del estudio¹⁵.

Nuestro grupo realizó un estudio en el 2001 que analizaba la adherencia a distintos tratamientos de la osteoporosis, valorada por diversos métodos como la comunicación de autocumplimiento y el test de Morisky. La adherencia se situaba entre el 86,7 y el 66,3%, según el método utilizado. Un aspecto a destacar fue que el fármaco que con mayor frecuencia dejaban de tomar las pacientes era el calcio asociado o no a vitamina D y el principal motivo de abandono en este caso era el olvido¹⁶.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO, CARACTERÍSTICAS Y PREFERENCIAS DEL PACIENTE

La edad avanzada del paciente y la toma de numerosos fármacos, a raíz de comorbilidad, son habitualmente considerados indicativos de un peor cumplimiento terapéutico. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en apoyar estos datos. Así, estudios realizados en grupos amplios de población osteoporótica hallaron que la edad no se asociaba a variaciones en el cumplimiento, o incluso que los pacientes de edad más avanzada tenían un mejor cumplimiento terapéutico¹². Sin embargo, un estudio realizado en más de 2.500 mujeres con osteoporosis posmenopáusica que analizaba el cumplimiento terapéutico con bisfosfonatos en pacientes mayores o menores de 65 años halló que los pacientes mayores tenían un peor cumplimiento del tratamiento con bisfosfonatos que los individuos más jóvenes, aunque no había diferencias significativas en la persistencia¹⁰. La comorbilidad tenía unos efectos variables en función de los fármacos utilizados¹². Así, siguiendo la teoría general, los pacientes con un mayor número de medicación concomitante con mayor frecuencia discontinúan el tratamiento con bisfosfonatos¹⁰.

Un aspecto importante que se ha de considerar son las expectativas del paciente referidas a los resultados del tratamiento y sus preferencias en función de las características del fármaco y su posología. En este sentido, ya en 2002 se publicó un estudio que mostraba que un 86,4% de pacientes preferían una dosificación semanal del fármaco

frente a un 9,2% que preferían una dosificación diaria¹⁷. Además, en otro estudio que se realizó en mujeres de 19 países que seguían tratamiento con bisfosfonatos, la opinión general fue que la dosificación semanal, además de ser mejor aceptada, facilitaría la persistencia en el tratamiento¹⁸.

Por último, cuando se analizan las encuestas realizadas a los pacientes en distintos países europeos, destaca la uniformidad de las respuestas. El informe de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF), que analiza la percepción del paciente referida al cumplimiento y a la adherencia al tratamiento de la osteoporosis, resalta la falta de interrelación entre el médico y la paciente, además de la escasa motivación que tiene la paciente para seguir el tratamiento recomendado⁵.

CONSIDERACIONES FINALES

No deja de sorprender el escaso cumplimiento de los fármacos que se recomiendan a los pacientes con osteoporosis. Por ello, la comunidad médica debe concienciarse de este problema de la práctica clínica. Se han perfeccionado los métodos de identificación del paciente con mayor riesgo de fractura y disponemos de fármacos con capacidad para reducir este riesgo. El esfuerzo del médico para la asistencia del paciente es importante y el gasto sanitario es elevado, pero si el paciente no toma la medicación toda esta inversión de recursos está desaprovechada. Probablemente influyen múltiples factores, pero una estrategia para mejorar el cumplimiento es la simplificación de los regímenes terapéuticos que reduce la frecuencia de administración de las dosis, como podrían ser una dosificación mensual o anual y, por descontado, un punto clave es una mayor interrelación entre el personal sanitario y el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Ginebra: WHO Library; 2003.
2. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-310.

3. Houston Miller N. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med.* 1997;102:43-9.
4. Yood RA, Emami S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14:965-8.
5. Anónimo. The adherence Gap: Why osteoporosis patients don't continue with treatment. International Osteoporosis Foundation, 2005. Disponible en: www.osteofound.org/publications/adherence_gap_report.html
6. 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.
7. Ritcher A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003;25:2307-35.
8. Tashkin DP. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest.* 1995;107 Supl:176S-82S.
9. Boccuzzi SJ, Foltz SH, Omar MA, Kahler KH. Assessment of adherence and persistence with daily and weekly dosing regimens of oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2005;16 Supl 3:S3.
10. 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.
11. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:856-61.
12. 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.
13. Clowes JA, Peel NFA, 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.
14. Farrerons J, Malouf J, Longobardi V, Laiz YA. Cumplimiento terapéutico de los suplementos de vitamina D. *REEMO.* 2005;14 Supl 1:32-4.
15. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
16. Ros I, Guañabens N, Codina C, Peris P, Roca M, Monegal A, et al. Análisis preliminar de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Comparación de distintos métodos de evaluación. *REEMO.* 2002;11:92-6.
17. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke PA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: A multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther.* 2002;24:1871-86.
18. Kendler D, Kung AWC, Fuleihan Gel-H, González-González JC, Gaines KA, Verbruggen N, et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas.* 2004;48:243-51.