

Colección

Conferencias Relevantes

Serie

Tratamiento de la Osteoporosis

Ibandronato



Liubov Popova, «Mujer sentada», óleo sobre lienzo, 1913-1914.

Ibandronato Mensual: Una Nueva Opción Terapéutica para la Osteoporosis Posmenopáusica

Dr. Andrés Alvarisqueta
Servicio de Osteopatías Metabólicas,
Clínica de Fracturas y Ortopedia, Mar del Plata

Marcadores Oseos. Control Terapéutico

Dra. Marta Cortelezzi
Comité Científico de SAEGR, Buenos Aires

El Problema de la Continuidad en los Tratamientos Crónicos

Dr. Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología, Rosario



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Ibandronato Mensual: Una Nueva Opción Terapéutica para la Osteoporosis Posmenopáusia

Conferencia dictada por el doctor

Andrés Alvarisqueta

en el

Simposio Satélite Elea Avances en el Tratamiento de la Osteoporosis. Foco Ibandronato

2 de mayo de 2006

Celebrado durante el

**IV Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva «Cronobiología de la Mujer Siglo XXI»,
V Congreso Argentino de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, SAEGRE 2006**

El Dr. Alvarisqueta es miembro del

Servicio de Osteopatías Metabólicas, Clínica de Fracturas y Ortopedia, Mar del Plata

Los bifosfonatos (fig. 1) son una herramienta muy útil y posiblemente de elección para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia. No obstante su probada eficacia, se sabe que una de las causas de reducción de la adherencia de las pacientes al tratamiento son los efectos adversos gastrointestinales; también es conocida su escasa absorción. Para disminuir ambos inconvenientes, es decir, evitar los efectos secundarios y aumentar la absorción de estos fármacos, se han recomendado diversas formas de ingerirlos, lo que ha causado la reducción de la preferencia, la conveniencia y el cumplimiento terapéutico; por este motivo, la preocupación actual se centra en lograr regímenes de menor frecuencia de administración. Como se ha comprobado en diversos estudios, al mejorar la observancia de las prescripciones aumenta la eficacia del tratamiento.

El presente es un trabajo retrospectivo publicado hace algunos años, en el cual se demuestra que la eficacia terapéutica en las pacientes con alto cumplimiento del tratamiento es mayor que en aquellas que obedecen poco las indicaciones.

Por otra parte, la aplicación de estos sistemas de reducción de la frecuencia de la dosis –como mostró Palmisano en el año 2002– mejora la preferencia y la conveniencia y aumenta la adherencia de las pacientes al tratamiento.

En este sentido, se cuenta con una nueva molécula, el ibandronato, un bifosfonato (aminobifosfonato) cuyas características farmacocinéticas y farmacodinámicas permiten administrarlo tanto en dosis diarias por vía oral como en dosis intermitentes por vía oral o intravenosa.

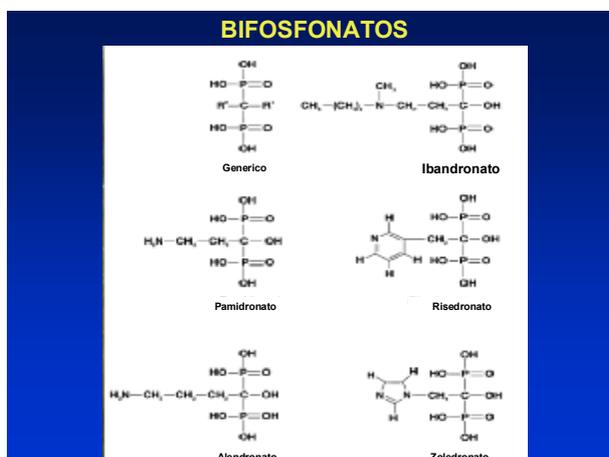
En un esquema *in vivo* de resorción ósea se ha demostrado que el ibandronato supera 5 veces la potencia del risedronato, 10 veces la del alendronato y 25 veces la del pamidronato, como puede observarse en el cuadro 1.

Esto motivó la realización de estudios de fase preclínica en animales y de ensayos en perros, ratas y monos. El ibandronato resultó eficaz para el mantenimiento de la masa ósea y de la calidad y la resistencia del hueso.

En un diseño experimental en el que se midió la frecuencia de activación del osteoclasto en ratas ovariectomizadas tratadas con placebo se observó una relación dosis-beneficio favorable, con una disminución de la frecuencia de activación con el ibandronato vinculada al aumento de la dosis. Los efectos similares obtenidos con las dosis diaria e intermitente han permitido la continuidad de las etapas de investigación siguientes.

A continuación, describiremos brevemente los trabajos más importantes de fase II en los que se utilizó la masa ósea y los marcadores óseos para evaluar la eficacia del medicamento.

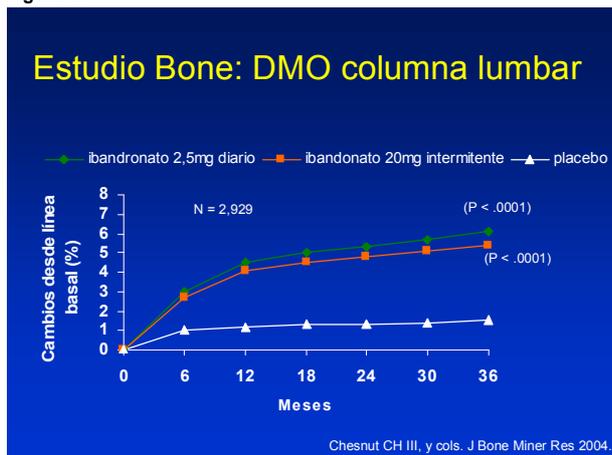
Figura 1



Cuadro 1

Bifosfonatos					
Potencia de inhibición de la resorción ósea					
~1 x	~10 x	~100 x	>100 – <1000 x	>1000 – <10000 x	>10000 x
Etidronato	Clodronato Tiludronato	Neridronato Pamidronato	Alendronato EB-1053 Incadronato Olpadronato	Ibandronato Residronato	Minodronato Zoledronato

Figura 2



Algunos trabajos de titulación efectuados en 1996 y 1997 determinaron que la dosis diaria oral era de 2.5 mg.

En 2001 se realizó un trabajo de fase II que comparó la utilización de 2.5 mg y de 20 mg en dosis alternas (12 dosis cada 3 meses) con placebo. Este fue el primer trabajo de fase II que demostró que el efecto sobre la masa ósea de la columna lumbar de 20 mg en esquema intermitente es similar al de la dosis diaria. La evolución de la masa ósea a lo largo de dos años con la dosis diaria de 2.5 mg y con la dosis intermitente fue estadísticamente significativa al año respecto del placebo y sin diferencias entre sí.

Cuando se suspendió la rama de placebo y se administraron 2.5 mg y 20 mg en ambos grupos, se observó el incremento de la masa ósea. De esta manera se demostró que las dosis intermitentes tienen un efecto similar sobre la masa ósea que las dosis diarias. Esto permitió continuar hacia la fase III de investigación.

El estudio BONE (figs. 2, 3 y 4 y cuadro 2) fue el primero en demostrar un efecto antifractura en las vértebras de la dosis intermitente, en comparación con la dosis diaria y con placebo.

Se trató de un trabajo aleatorizado, a doble ciego, de fase III, de 3 años de duración, efectuado en aproximadamente 3 000 mujeres posmenopáusicas, osteoporóticas y que habían sufrido por lo menos una fractura vertebral.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la incidencia de fracturas vertebrales. Las pacientes recibieron 2.5 mg/día del bifosfonato o una dosis intermitente simi-

Figura 3

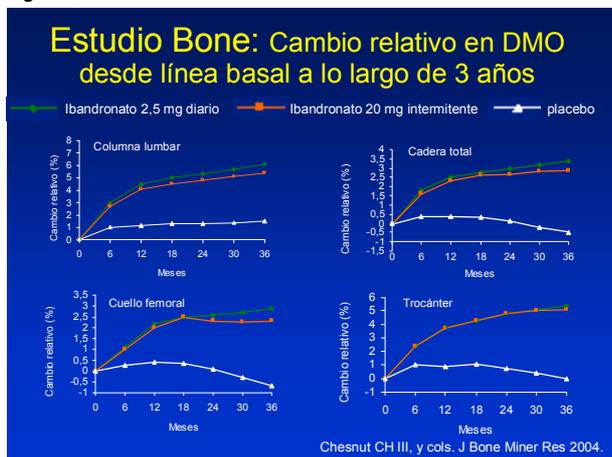
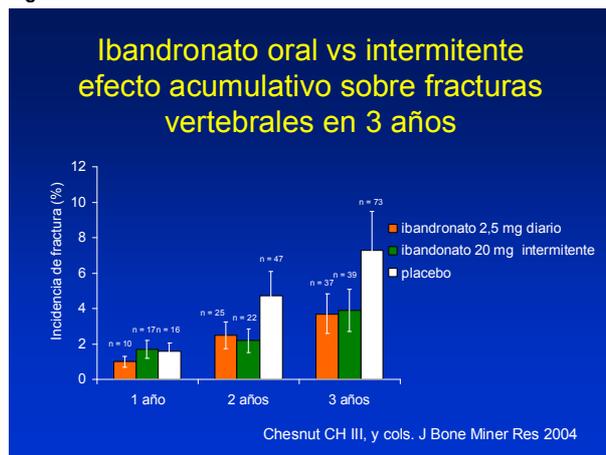


Figura 4



lar a la utilizada en la fase II de 20 mg en días alternos (12 dosis cada 3 meses) y placebo. Se evaluó la incidencia de fracturas vertebrales a lo largo de los 3 años.

En el primer año no se produjeron diferencias significativas. En el segundo año, y fundamentalmente en el tercero, se destacó la diferencia de disminución del riesgo relativo de fracturas con las dosis de 2.5 mg y 20 mg respecto del placebo, que resultó estadísticamente significativa y sin diferencias entre ambas. Esto representa una reducción del riesgo de fracturas vertebrales del 62% con el régimen diario y del 50% con el régimen intermitente.

Cuando se analiza el diseño original, la incidencia de fracturas no vertebrales no muestra significación estadística. Sin embargo, el análisis *post hoc* de este estudio revela que en el grupo de pacientes la densitometría de cadera era bastante normal, puesto que se trataba de pacientes osteopénicas con un T de -1.7. Si se toma el grupo de baja densidad mineral ósea en la cadera y se selecciona el grupo de T -3, se nota una diferencia significativa en la incidencia de fracturas periféricas favorable al grupo tratado con ibandronato, cualquiera que sea la dosis, respecto del grupo placebo. La diferencia fue del 60% con el régimen de administración diaria y de aproximadamente el 40% con el de administración intermitente. Como puede apreciarse, la diferencia no es estadísticamente significativa. Los resultados son los mismos en el caso de nuevas fracturas vertebrales clínicas y de fracturas vertebrales graves.

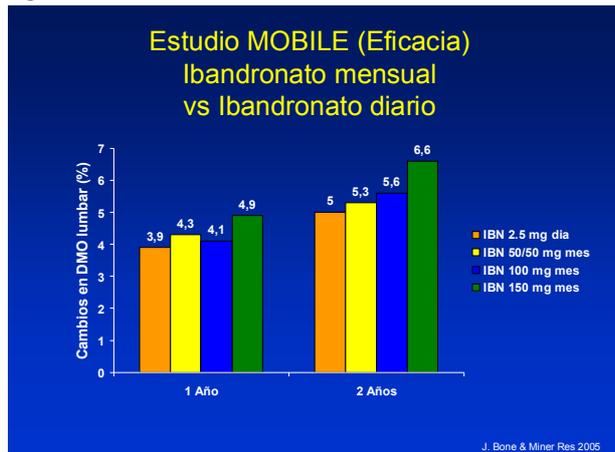
Cuadro 2

**Estudio Bone:
3 años - Eficacia de ibandronato oral**

	Placebo	Ibandronato	
		2.5 mg diario	20 mg Intermitente
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales (%)	9.6	4.7 ^t	4.9 ^t
DMO columna lumbar (%)	1.3	6.5 ^t	5.7 ^t
DMO cadera total (%)	-0.7	3.4 ^t	2.9 ^t
CTX urinario (%)	-9.3	-65.3 ^t	-52.7 ^t
Osteocalcina sérica (%)	-2.1	-35.8 ^t	-40.9 ^t

N = 2,929

Figura 5



Hubo un incremento de la masa ósea en la columna lumbar con ambas dosis, significativamente distinto del placebo y sin diferencias entre éstas; la evolución fue igual en los distintos sectores de la cadera.

La incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue del 9.6% en el grupo placebo; la reducción de las fracturas vertebrales resultó del 60% con el régimen diario y del 50% con el régimen intermitente, sin diferencias significativas entre los tres grupos. Asimismo, se observó aumento de la masa ósea en los distintos sectores y reducción de los recambios de formación y destrucción, sin cambios significativos entre ambas dosis.

Posteriormente se realizó el estudio MOBILE (fig. 5), que incluyó a 1 609 mujeres osteoporóticas (dado que no se utilizó radiología, no se conoce la prevalencia de fracturas vertebrales), de 2 años de duración, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de una dosis diaria con probado efecto antifractura y regímenes mensuales de 50/50 mg cada 15 días, 100 mg y 150 mg. El criterio principal de valoración fue evaluar la evolución de la masa ósea en la columna lumbar, tal como se hizo en los trabajos efectuados con 10 mg o 70 mg de alendronato. Los criterios de valoración secundarios fueron los porcentajes de cambios en las distintas regiones de la cadera y en los marcadores óseos por comparación de las distintas dosis mensuales con respecto a la dosis diaria. También se evaluó la seguridad.

El estudio registró la evolución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar a lo largo de 2 años. Se trató de

Figura 6

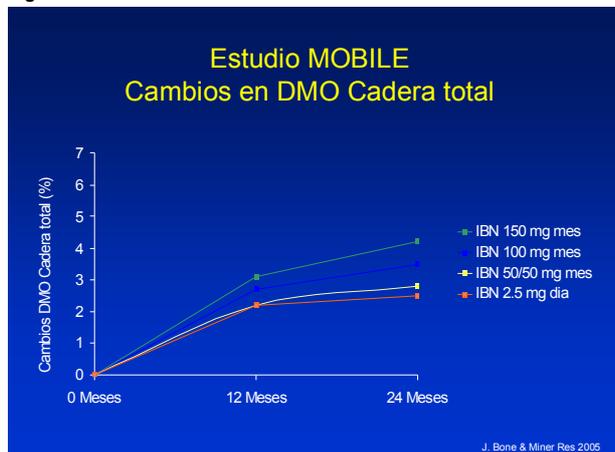
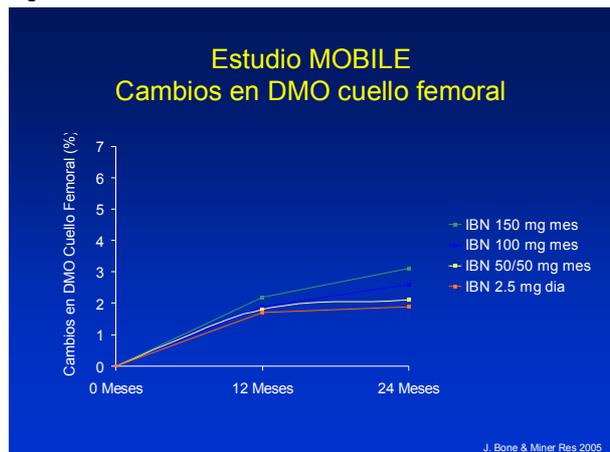


Figura 7



un estudio de no inferioridad cuyo objetivo primario fue demostrar que cualquiera de las dosis mensuales no era inferior a la dosis diaria. Las dosis mensuales de 50 mg (en amarillo), 100 mg (en azul) y 150 mg (en verde) no resultaron inferiores a la dosis diaria (en naranja) en sus efectos sobre la evolución de la masa ósea.

El análisis de superioridad (figs. 6, 7 y 8) ulterior demostró que la dosis de 150 mg es superior a la dosis diaria en forma estadísticamente significativa en lo que se refiere a la evolución de la columna lumbar. Estos datos se corroboraron a lo largo del segundo año y también en cualquiera de los sectores medidos, pero esta vez no fueron superiores, sino que se demostró que 150 mg o cualquiera de las dosis mensuales no tuvieron efectos inferiores a la dosis diaria sobre la densidad de ningún sector de la cadera. Esto se observó en el cuello femoral y en el trocánter.

Cuando se midió el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (fig. 9), los resultados en el grupo que había recibido 150 mg fueron estadísticamente significativos. Hubo mayor porcentaje de pacientes con respuesta que en el grupo de dosis diaria.

De acuerdo con otros trabajos publicados (fig. 10), cuando las pacientes presentan una respuesta del 6% en la densidad de columna o de más del 3% en la cadera y se observa un efecto antirresortivo y disminución del riesgo de fractura adecuados, el tratamiento con 150 mg tiene un porcentaje de casos con alta respuesta superior respecto de la dosis diaria.

Figura 8

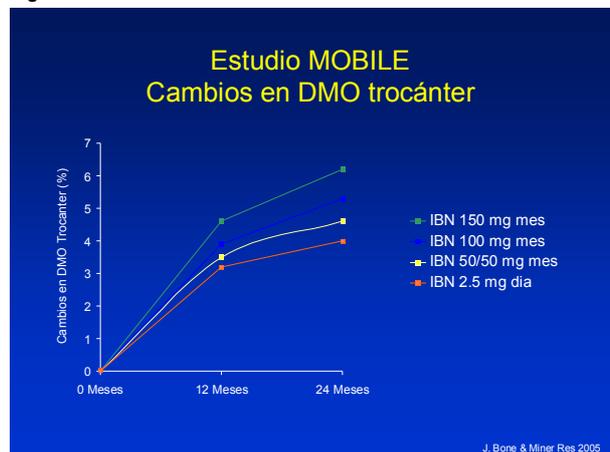
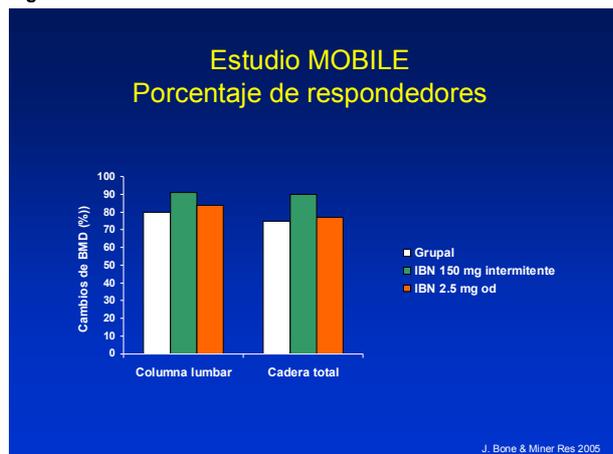
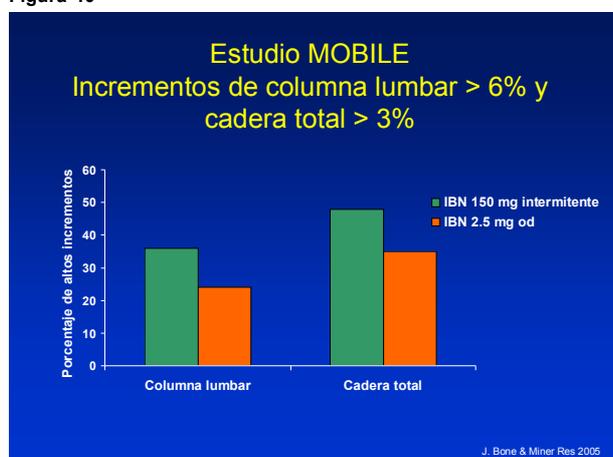


Figura 9



- Esto permite incrementos significativos de la densidad mineral de la cadera en cualquiera de sus regiones o de los marcadores óseos.
- El ibandronato mensual es bien tolerado, con un perfil de seguridad adecuado.
- Sin embargo, cuando hay que indicar tratamiento, además del perfil de eficacia y seguridad, es necesario tener en cuenta la necesidad de la observancia de las prescripciones por parte de la paciente.
- Algunas áreas terapéuticas demuestran que cuanto menor es la frecuencia del régimen podría tener mayor adherencia y, sin duda, mayor diferencia y mayor conveniencia.
- El impacto de la menor frecuencia de dosis sobre la adherencia al tratamiento con el ibandronato mensual está actualmente en estudio y debe seguir investigándose para mejorar el cumplimiento terapéutico de las pacientes.

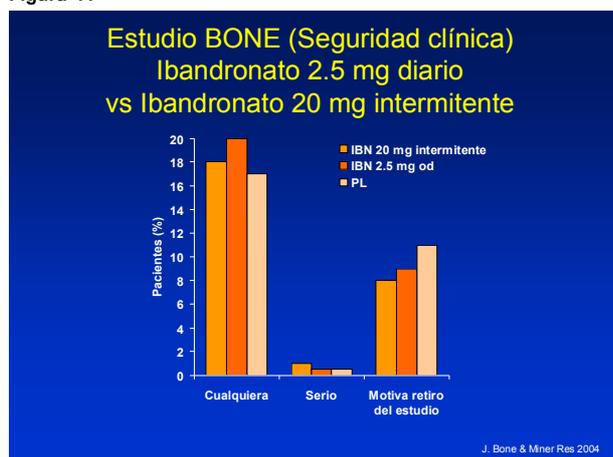
Figura 10



Conclusiones I

- El ibandronato mensual es por lo menos tan eficaz y bien tolerado como el ibandronato diario en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

Figura 11



Conclusiones II

- El ibandronato mensual es una nueva herramienta terapéutica para intentar mejorar la adherencia y la compliance en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

En síntesis, como se observa en la figura 11, cualquiera de los efectos adversos, relacionados, no relacionados, serios o que influyeron en el retiro del estudio, fue similar en todos los grupos. Lo mismo ocurrió en el estudio BONE.

Esto permite extraer una serie de conclusiones:

- La dosis mensual de ibandronato en cualquiera de sus regímenes no es inferior a la dosis diaria.
- El efecto de la dosis de 150 mg/mes sobre la densidad mineral de columna (lumbar) es superior al de la dosis diaria.

La disertación original titulada **Ibandronato Mensual. Novedad en Osteoporosis** fue grabada y desgrabada por SIIC Congresos. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella.
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2007

Marcadores Oseos. Control Terapéutico

Conferencia dictada por la doctora

Dra. Marta Cortelezzi

en el

Simposio Satélite Elea Avances en el Tratamiento de la Osteoporosis. Foco Ibandronato

2 de mayo de 2006

Celebrado durante el

**IV Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva «Cronobiología de la Mujer Siglo XXI»,
V Congreso Argentino de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, SAEGRE 2006**

La Dra. Cortelezzi es miembro del

Comité Científico de SAEGRE (Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva), Buenos Aires

En los últimos años, varios trabajos científicos destacaron el concepto global de calidad ósea, que es más abarcativo que el concepto de densidad mineral ósea (cuadro 1), como hace hincapié el protocolo presentado en la XXIV Reunión de la Sociedad Americana en 2004.

Cuadro 1

MOBILE (Monthly Oral iBandronate In Ladies)

Ensayo aleatorizado doble ciego en 1609 mujeres para probar eficacia y seguridad de ibandronato oral en dosis mensuales.

CALIDAD OSEA

26th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral Research, Seattle, USA. 3,4,5

Como indica la figura 1, la densidad ósea es uno de los componentes, junto con el *turnover* (recambio) óseo, la microarquitectura y el contenido mineral del hueso.

Figura 1



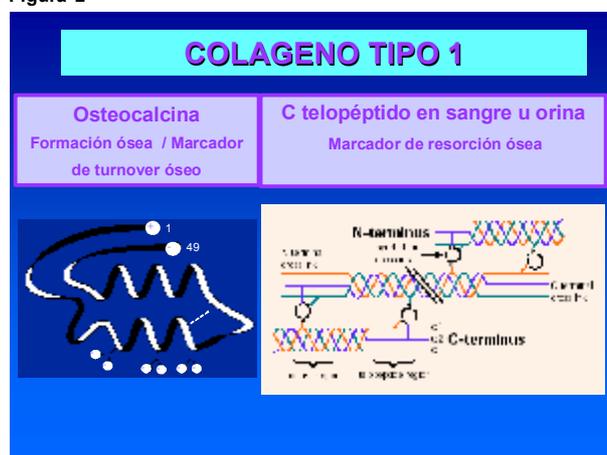
Se sabe que en la osteoporosis hay un deterioro progresivo del hueso, por el cual se ven modificados y afectados varios de estos componentes. Con el tratamiento, en especial con los bifosfonatos, se intenta revertir en parte algunas de estas alteraciones.

En la actualidad, a partir de la determinación de los marcadores óseos en el laboratorio de análisis clínicos, es posible evaluar e inferir este *turnover* alterado en las pacientes con osteoporosis. Para eso, es necesario recordar que tanto en el proceso de resorción como en el de formación se liberan a la circulación o en la orina marcadores de resorción o de formación.

Para hablar de los marcadores de resorción es necesario referirse a la molécula madre, el colágeno tipo I, formada por fibras helicoidales de triple hélice que se unen mediante puentes de piridinolina y de deoxipiridinolina muy fuertes, que le dan la característica de resistencia y elasticidad al hueso. Estos extremos del colágeno (fig. 2) pueden caracterizarse como N-terminal o C-terminal. En el momento de la degradación del hueso, se liberan a la sangre o la orina diferentes productos de degradación de distinto tamaño. Por eso, hay *kits* comerciales que posibilitan la medición sérica o urinaria tanto de piridinolinas o deoxipiridinolinas, como de N-telopéptido o C-telopéptido.

En el caso de los marcadores de formación, la segunda proteína en importancia es la osteocalcina, la cual se libera

Figura 2



en sangre periférica no sólo cuando se forma hueso sino cuando se degrada, debido a que es un componente de la matriz ósea. Algunos autores la consideran un verdadero marcador de *turnover* óseo.

El uso de estos marcadores (cuadro 2) ha sido propuesto y recomendado por la *International Osteoporosis Foundation* (Fundación Internacional de Osteoporosis) para el control terapéutico y la predicción de la pérdida de masa ósea, de los cambios en la densidad mineral y del riesgo de fracturas. Estos marcadores permiten controlar el tratamiento en un período corto y valorar de alguna manera su cumplimiento y eficacia.

También permiten mejorar la adherencia al tratamiento, dado que la devolución del resultado llega rápidamente a manos del profesional y, por ende, de la paciente. Brindan así una información de gran utilidad, ya que es posible identificar si la paciente no responde al tratamiento o si no está cumpliendo con la toma de la medicación en las condiciones que le fuera indicado.

Un descenso muy pronunciado del marcador de resorción ósea (el C-telopéptido) permite valorar la respuesta en un período corto (al mes). Es aconsejable realizar esta evaluación en forma basal, en el período de pretratamiento y a los tres meses postratamiento.

Hay que tener en cuenta un concepto que cobra cada vez mayor relevancia: el de variabilidad biológica. Esta variabilidad sirve para interpretar que un dato no va a ser clínicamente útil, a menos que el cambio observado en el marcador óseo sea mayor que su variabilidad biológica. Estos marcadores tienen una importante variación intraindividual, de modo que para el control clínico o para valorar si el tratamiento fue eficaz es necesario conocer esta variabilidad biológica, que es distinta para cada uno de ellos. Los marcadores óseos séricos presentan mayor variabilidad biológica que los urinarios.

En resumen, para ser clínicamente útiles, los marcadores óseos deben tener variabilidad biológica mínima y coeficientes de variación aceptables. A fin de poder controlar la respuesta al tratamiento, un marcador debe disminuir respecto de su valor basal más que la variabilidad normal del analito.

Mediante el uso de una fórmula, es posible cuantificar el mínimo cambio significativo para valorar si dos mediciones seriadas antes y después del tratamiento pueden considerarse estadísticamente significativas.

Cuadro 2

Marcadores óseos

International Osteoporosis Foundation recomienda el uso de marcadores óseos para (Delmas et al):

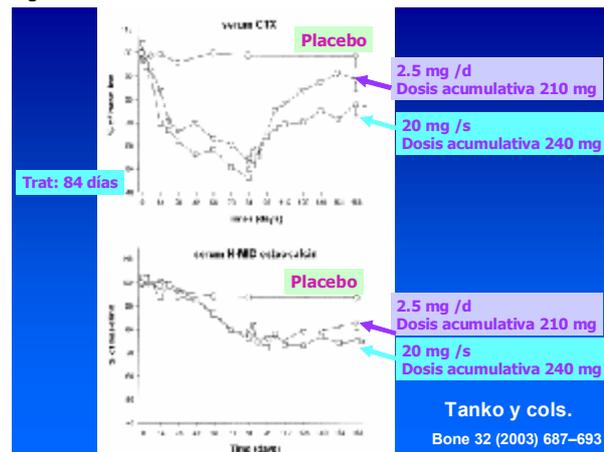
- ✓Control terapéutico
- ✓Predicción de pérdida de masa ósea
- ✓Predicción de riesgo de fracturas
- ✓Predicción de cambios de DMO

CONTROLAR EL TRATAMIENTO EN UN CORTO PERÍODO: CUMPLIMIENTO Y EFECTIVIDAD.

- ✓Mejora la adherencia al tratamiento
- ✓Identificación de las no respondedoras

Osteoporosis Int, Suppl 6, 2000

Figura 3



El C-telopéptido en sangre (beta Crosslaps) tiene una variabilidad biológica del 21%, muestra el mayor descenso postratamiento (casi 71%) e identifica un mayor número de pacientes con respuesta al tratamiento; en este caso, el cambio sería mayor que el mínimo cambio significativo, por lo tanto se considera que, realizado dentro de 1-3 meses postratamiento, es el mejor predictor de aumento de la densidad mineral ósea evaluada al año de tratamiento.

El trabajo de Tanko y cols. (fig. 3), presentado en 2003, muestra con claridad cómo en un tratamiento con ibandronato oral durante 84 días hay un descenso temprano del C-telopéptido al mes; se observa una disminución del marcador de resorción a lo largo del tratamiento, pero cuando éste se suspende, aumentan los marcadores nuevamente. Se compara la dosis diaria con la dosis semanal; el retorno al nivel basal una vez suspendido el tratamiento dependerá de la dosis que las pacientes recibieron. Por supuesto, con el placebo no hay modificación de los marcadores de resorción o de formación. En el caso del marcador de formación, la osteocalcina, el descenso fue mucho más tardío y de menor valor, como ya fuera ampliamente publicado en la bibliografía.

Con respecto al valor predictivo (fig. 4) de fractura de cadera, el mayor porcentaje de cambio en el C-telopéptido –en este caso evaluado en orina al mes– demostró ser el mejor, seguido de la deoxipiridinolina en menor medida, lo que destaca que los niveles elevados de marcadores de resorción ósea pueden preceder a los cambios significativos

Figura 4

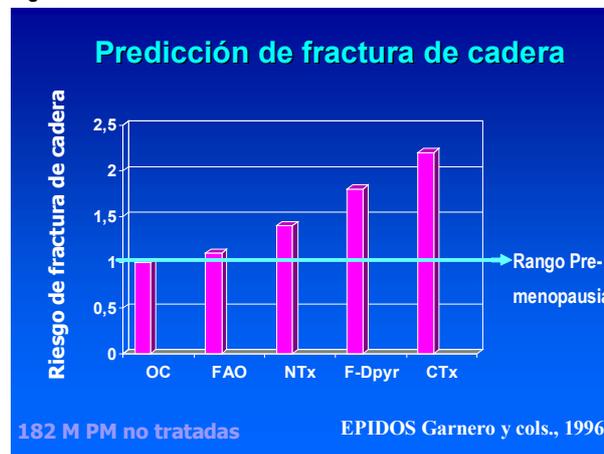
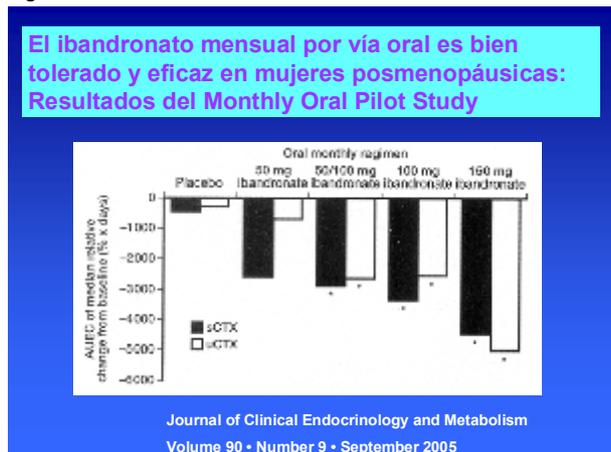


Figura 5



evaluables a través de la densitometría. Cabe señalar que para algunos autores los cambios en la densitometría son evaluables al año y para otros, recién a los dos años.

- Dos conceptos importantes surgen de los trabajos publicados: El remodelado óseo evaluado por marcadores bioquímicos parece tener un impacto significativo en el riesgo de fractura, independiente de la densidad mineral ósea.
- El éxito de la respuesta a los tratamientos antirresortivos con la reducción del riesgo de fracturas se explica en parte por el aumento de la densidad mineral ósea.

En el estudio MOBILE (fig. 5), en los resultados a un año con rama placebo y cuatro ramas de tratamiento: 50 mg, 50 mg/100 mg (1 mes de 50 mg y 2 meses de 100 mg), 100 mg (3 meses), 150 mg (3 meses), los cambios más significativos se observaron para la dosis de 100 mg (41% de descenso) y para la dosis de 150 mg (57% de descenso).

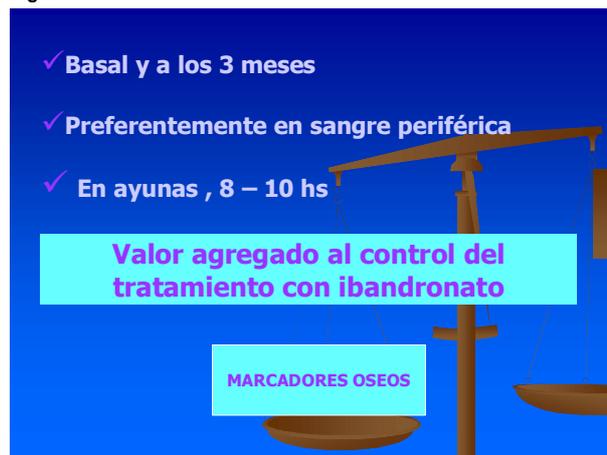
Los resultados del estudio MOBILE a dos años, publicados en Internet en mayo de este año, siguen mostrando una marcada disminución del C-telopéptido en las tres ramas mantenidas a lo largo de esos años, con una mayor supresión observada en la rama de 150 mg.

Por otra parte, el trabajo de Bauer, Garnero y cols. (*Bone Miner Res* 2006; 21[2]:292-9), cuando se refiere al valor predictivo de la respuesta al tratamiento, destaca que es posible demostrar que la paciente con un alto *turnover* óseo antes del tratamiento tiene la posibilidad de responder mejor a éste. Este estudio evaluó a 3 495 mujeres con osteoporosis

sis y 2 689 controles. Los hallazgos sugieren que el tratamiento con bifosfonatos sería más eficaz en las mujeres con alto *turnover* óseo pretratamiento.

Por último, con respecto a la adherencia al tratamiento – que no es un tema menor –, cabe destacar que las pacientes con falta de *compliance* no respondieron al tratamiento con reducción de los marcadores óseos de resorción; las pacientes que respondieron lo hicieron en forma bastante precoz y aquellas que por distintos motivos suspendieron el tratamiento, volvieron a aumentarlos. En 2004, Clowes concluyó que las pacientes que son controladas aumentan su adherencia al tratamiento 67% por año comparadas con las que no lo son.

Figura 7



En el trabajo de Tanko y cols. (fig. 6) se trató de mimetizar la falta de toma de la medicación. En estas tres ramas, las pacientes tomaron durante 28 días sistemáticamente la dosis diaria y se observó la caída de los marcadores óseos; a posteriori, se redujeron las tomas de la medicación a dos o tres semanales y, según las dosis acumulativas, los marcadores óseos fueron aumentando por la falta de respuesta. Cuando la toma era intermitente desde el comienzo del tratamiento, no se logró la reducción de los marcadores óseos. El *feedback* del resultado a la paciente mejora la adherencia al tratamiento al dar señales positivas de respuesta.

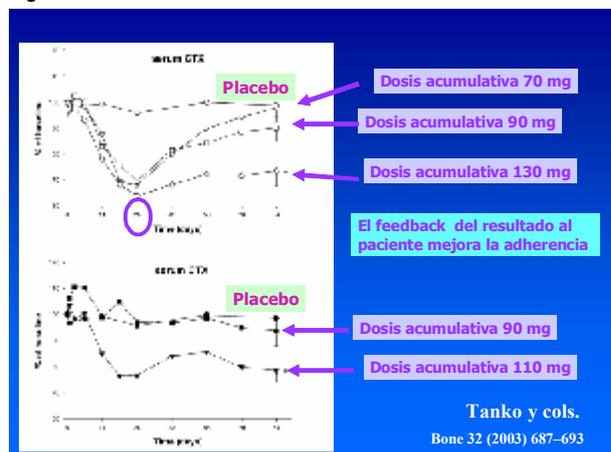
Por lo tanto, hay suficientes razones para considerar el uso de estos marcadores óseos realizado en forma basal y a los tres meses postratamiento, preferiblemente en sangre periférica, por la menor variabilidad biológica que presentan. La extracción de sangre debe realizarse en ayunas, entre las 8 y las 10 de la mañana, para estandarizar las condiciones de toma de la muestra.

Así, mediante el aporte de la información que brindan los marcadores óseos se propone recategorizar a las pacientes con densidad mineral ósea baja o moderadamente baja en:

- Bajo riesgo
- Alto riesgo

El uso de estos marcadores representa una herramienta útil para el control del tratamiento con antirresortivos, ya que permite individualizar la terapia y considerar el ajuste de las dosis, el cambio o el agregado de otro fármaco.

Figura 6



La disertación original titulada **Marcadores Bioquímicos. Monitoreo Terapéutico** fue grabada y *desgrabada* por SIIC Congresos. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella.
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2007

El Problema de la Continuidad en los Tratamientos Crónicos

Conferencia dictada por el doctor

Dr. Ariel Sánchez

en el

Simposio Satélite Elea Avances en el Tratamiento de la Osteoporosis. Foco Ibandronato

6 de mayo de 2006

Celebrado durante el

**IV Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva «Cronobiología de la Mujer Siglo XXI»,
V Congreso Argentino de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, SAEGRE 2006**

El Dr. Sánchez es miembro del

Centro de Endocrinología, Rosario

A continuación se tratarán algunos aspectos referidos al problema de la adherencia de los pacientes a los tratamientos crónicos. El foco, por supuesto, se va a centrar en la osteoporosis. En primer lugar, ¿qué es *compliance*? Ante todo, cabe aclarar que es una mala traducción de un término del francés y del inglés. *Compliance* significa «cumplimiento»: es la exactitud y la regularidad con que se sigue un régimen terapéutico. La persistencia es el tiempo que dura el tratamiento prescrito por el médico. El término «adherencia», que reúne ambos conceptos, se refiere a cuánto hay de *compliance* y de persistencia en un tratamiento.

Las tasas de *compliance* por áreas terapéuticas (cuadro 1) están lejos de lo ideal. Posiblemente por razones obvias, en los pacientes con cáncer la tasa de adherencia promedio es del 80%, pero el intervalo varía entre el 35% y 97%. En el caso de la enfermedad cardiovascular, es del 71%, con un intervalo que varía entre el 40% y 90%. En la epilepsia, es del 70%, con un intervalo también amplio.

En el glaucoma, la tasa es bastante buena: 78%, con un intervalo también considerable. En la diabetes, es del 73%, mientras que en las enfermedades psiquiátricas alcanza casi el 80%. En el asma desciende al 54% y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la tasa es similar.

El incumplimiento terapéutico es un problema mayor en muchas enfermedades. La alta tasa de desobediencia no se corresponde con el estado de la dolencia ni con su gravedad. Menos de la mitad de los tratamientos logran los resultados deseados. La osteoporosis no es una excepción.

Cuadro 1

Tasas de compliance por área terapéutica		
Área	Tasa promedio (%)	Rango (%)
Cáncer	80	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	50-52

Claxton AJ, *Clin Therap* 2001

Como sucede con otras enfermedades «silenciosas» –por ejemplo, la hipertensión arterial– plantea un desafío especial, dado que los pacientes piensan que los medicamentos no son necesarios e interrumpen el tratamiento. En el caso de la osteoporosis, ésta no causa dolor ni molestia, salvo que el paciente se quiebre un hueso. Por eso, no percibe la necesidad real de continuar con el tratamiento.

Es difícil medir el cumplimiento terapéutico, ya que resulta mucho más alto en las investigaciones clínicas que en el consultorio común. Por eso, las tasas de adherencia suelen ser superiores en los estudios controlados, con vigilancia regular, en los que el seguimiento del paciente es más cercano.

Todas las intervenciones que controlan el tratamiento también introducen un sesgo. Este es otro de los motivos por los cuales lo publicado en los estudios grandes no se corresponde con la realidad. Por otro lado, el autoinforme del paciente también suele ser inexacto; a veces miente, dice que «sigue o siguió» el tratamiento y no fue realmente así.

Hay otras razones por las cuales la adherencia al tratamiento es difícil de medir. Las revisiones retrospectivas de registros de farmacia, que constituyen uno de los métodos empleados para establecer la obediencia terapéutica, tienen limitaciones. Además, el porcentaje que se utiliza para definir lo que corresponde a una buena adherencia varía según los distintos estudios. En un artículo reciente (Osterberg y Blaschke, *NEJM*, 2005), los autores resaltan que en algunos ensayos clínicos se consideraban tasas de adherencia buenas a las superiores al 80%; en otros, debían ser obligatoriamente mayores del 95%.

Los principales factores de pronóstico de escasa adherencia a la medicación son los trastornos psiquiátricos (fundamentalmente la depresión); algunos trastornos cognitivos; la enfermedad asintomática (ya mencionada); por supuesto, los efectos colaterales, dado que cuantos más sean, menos posibilidades habrá de que el paciente adhiera a la medicación; la complejidad del régimen terapéutico (por ejemplo, si el tratamiento requiere varias tomas en el día en distintos horarios); y el seguimiento inadecuadamente planificado.

Cuando se trata de un centro médico que no suele hacer recordatorios a los pacientes y éstos faltan a las consultas y no se los llama ni se les envía una notificación, hay una mayor tendencia a abandonar el tratamiento.

Otro factor muy importante es el prospecto que acompaña a la medicación. Está probado que los pacientes que lo

Cuadro 2

Adherencia a la medicación según la frecuencia de las dosis

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

Modificado de Claxton AJ, *Clin Therap* 2001

Cuadro 3

La persistencia en el tratamiento de la osteoporosis es escasa

En un estudio retrospectivo (1 año; n = 58 109 pacientes que iniciaban tratamiento):

- Todas las terapias: Persistencia < 25%
- Raloxifeno: Promedio 221 días
- Bifosfonatos: Promedio 245 días
- Estrógenos: Promedio 262 días
- Estróg/Progest.: Promedio 292 días

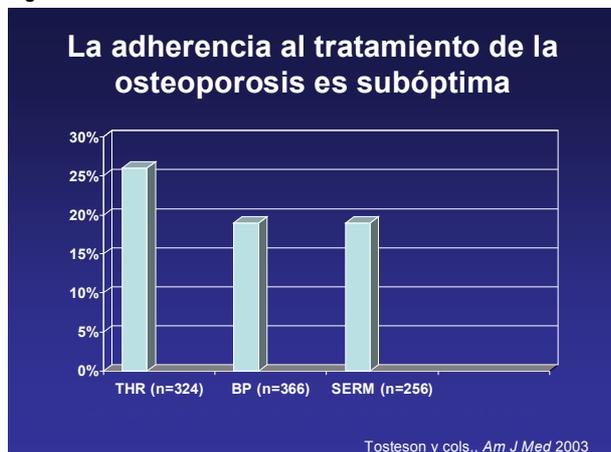
McCombs y cols., *Maturitas* 2004

leen tienen mucho miedo de continuar con el tratamiento debido a que otorgan más importancia a los efectos colaterales descritos –aunque sean infrecuentes y raros– que a los beneficios que van a obtener.

Los factores que pronostican escasa adherencia son la falta de confianza del paciente en el beneficio del tratamiento; el desconocimiento que el propio paciente tiene de su enfermedad; la mala relación entre el médico y el paciente; el costo del tratamiento y los problemas con las obras sociales (que hacen el reintegro o pagan gran parte del medicamento); y los olvidos de las citas de consultorio cuando están muy separadas entre sí y no requieren un intercambio continuo del paciente con su médico.

Se puede decir que las barreras para lograr la adherencia adecuada están en el propio paciente, en el proveedor, en el sistema de salud y en las interrelaciones entre éstos. A menudo, el proveedor de salud –en este caso el médico– desconoce si la obra social del paciente tiene o no un vademécum cerrado o si el producto que desea recetar figura allí. Muchas veces lo prescribe y después el paciente se enfrenta con la realidad de que el medicamento no está cubierto por el sistema. También puede ocurrir que el paciente acuda a un consultor que no es su médico de cabecera y que éste efectúe una prescripción no reconocida por la obra social, dado que tiene que ser un médico del sistema cerrado. Estos son algunos de los numerosos obstáculos que encuentra el paciente para iniciar un tratamiento y, a veces, para seguirlo.

Figura 1



La adherencia a la medicación (cuadro 2) dependerá de la frecuencia de la dosis. Cuando el medicamento se toma una vez por día, el promedio de adherencia es del 80%; si se toma dos veces por día, la tasa se reduce a menos del 70% y si la toma es tres veces por día, desciende al 64%. En el caso de los medicamentos que deben tomarse cuatro veces por día, posiblemente la mitad de los pacientes no cumplan con la prescripción.

¿Es diferente lo que ocurre en la osteoporosis respecto de estos problemas? También en la osteoporosis la adherencia al tratamiento es subóptima (fig.1). Se calcula que tanto para la terapia hormonal de reemplazo (THR), el bifosfonato (BP) y el SERM (raloxifeno) con 300 o 200 pacientes en cada grupo, 1 de cada 4 pacientes abandona el tratamiento dentro de los primeros siete meses. De modo que la situación está lejos de ser ideal.

En un estudio retrospectivo (cuadro 3) a un año, efectuado en 58 000 pacientes que iniciaban tratamiento, para «todas las terapias», hubo una persistencia de menos del 25%, en tanto que el promedio de la toma de cada uno de los medicamentos (raloxifeno, bifosfonatos, estrógenos y estrógenos combinados con progestágenos) fue de aproximadamente 200 días. El promedio de persistencia en el tratamiento no alcanzó el año.

Un estudio nacional italiano (cuadro 4), de un año de duración, que evaluó a 9 800 pacientes, aportó los siguientes resultados: el total de abandono del tratamiento (para todas las terapias utilizadas) fue del 19%; la mayoría de los

Cuadro 4

La persistencia en el tratamiento de la osteoporosis es escasa

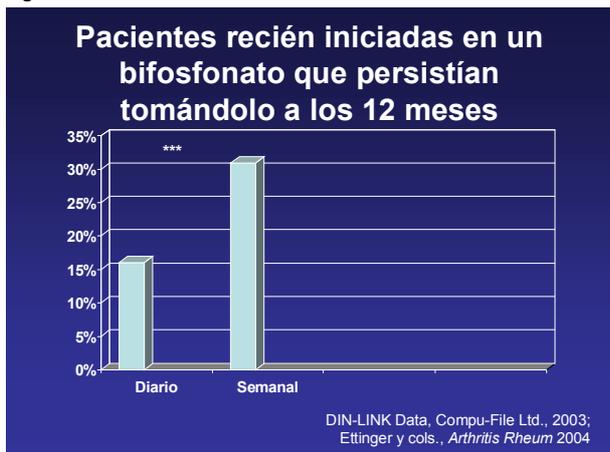
Estudio nacional italiano de 9 851 mujeres, por un año:

- Todas las terapias: 19% abandono (mayoría: antes de 6 meses)
- Clodronato diario: 29% abandono
- Alendronato sem.: 7% abandono

Razones del abandono: intolerancia, poca motivación, temor a efectos colaterales (sobre todo con THR). La adherencia fue mayor en pacientes con densitometría, fracturas previas o en tratamiento con corticoides/AINE; fue menor en las tratadas por generalistas o traumatólogos

Rossini y cols., *Osteoporos Int* 2006

Figura 2



abandonos se produjeron antes de los seis meses; en el grupo tratado con clodronato –un bifosfonato de primera generación utilizado en Italia– en dosis diarias, la tasa de abandono fue de casi un 30%, en tanto que con el alendronato de administración semanal este porcentaje fue del 7%. Es decir que cuando baja la frecuencia de la toma, la paciente adhiere mejor al tratamiento. Las razones del abandono fueron intolerancia, escasa motivación y miedo a los efectos colaterales, principalmente con la THR. La adherencia fue mayor en las pacientes que tenían una densitometría hecha, en las que tomaban conciencia de la enfermedad debido a fracturas previas –es decir, cuando ya habían experimentado los efectos colaterales y los efectos serios de la enfermedad– y en aquellas tratadas con corticoides o con AINE; y fue menor en las pacientes tratadas por generalistas o por traumatólogos.

Entre las pacientes que recién iniciaban tratamiento con un bifosfonato y que continuaban tomándolo a los 12 meses (figs. 2 y 3), hubo una diferencia significativa según lo tomaran diariamente (el caso del alendronato) o en forma semanal. También se hizo con risedronato. Se realizó un *pool* de ambos bifosfonatos, los más conocidos. Los datos provienen de los Estados Unidos y también de Ettinger y cols., de la Clínica Kaiser Permanente, del sistema de abonados que corresponden a obras sociales o prepagas más grande del país. Se estudió cuántas de las pacientes que ya estaban en tratamiento con bifosfonatos lo continuaban al año. Cuando la indicación era diaria, al año continuaba el 40%; este porcentaje era del 60% entre las que lo tomaban se-

Figura 3

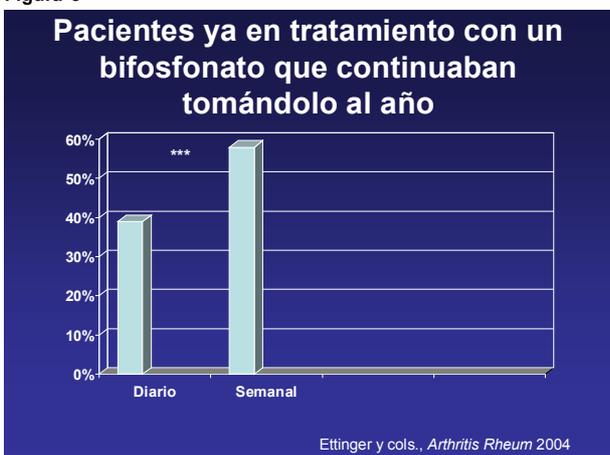
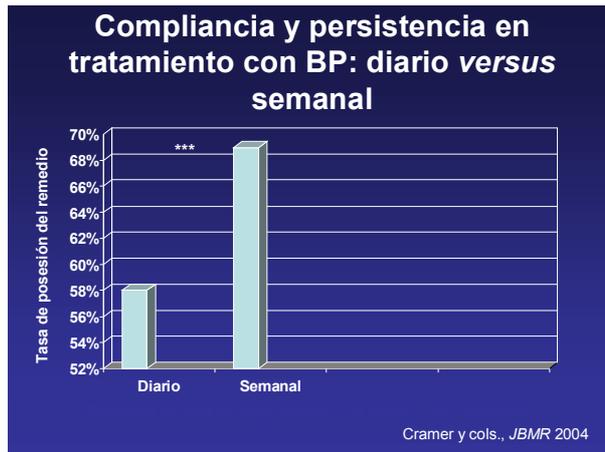


Figura 4



manalmente. De modo que las posibilidades de adherencia al tratamiento y de persistencia son mayores cuando hay más tiempo entre las tomas.

Cramer y cols. (fig. 4) también realizaron un estudio de *compliance* y persistencia en el tratamiento con un bifosfonato diario y otro semanal –con un promedio de seguimiento de 133 días para el primero y de 169 días para el segundo–, que se midieron por tasa de posesión del medicamento; es decir, cuántas pacientes cuando eran entrevistadas tenían en su poder el fármaco que debían tomar regularmente.

La tasa de posesión fue mucho más alta cuando se trató del medicamento semanal en comparación con el de toma diaria. Los autores completan la información y presentan los porcentajes de persistencia correspondientes.

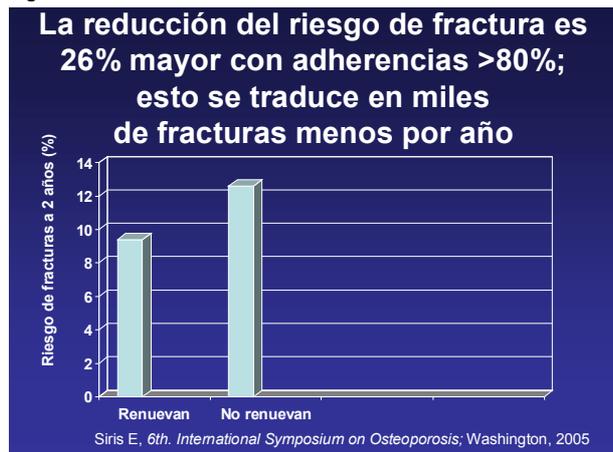
En un estudio argentino, del que participó el doctor Zanchetta, se estudió la probabilidad de continuar el tratamiento con alendronato en 400 pacientes de una clínica para la atención de la osteoporosis. A los seis meses, el 40% había abandonado el tratamiento; al año, la tasa de abandono llegaba prácticamente al 50%; a los dos años, sólo el 30% de las pacientes continuaba con el tratamiento. Esto tiene consecuencias sobre el tratamiento de la enfermedad y sobre las complicaciones que se quieren evitar.

En una experiencia realizada en España y en la Argentina, de la cual participaron 325 médicos –en su mayoría internistas– y 3 000 pacientes con osteoporosis diagnosticada por densitometría (el 85% de las pacientes fueron seleccionadas a partir de este criterio) o pacientes sin densitometría y con fracturas por fragilidad (15%), el 4% nunca empezó el tratamiento por razones de costo. De las 2 552 pacientes seguidas, el 13% abandonó el tratamiento antes de los seis meses; las razones del abandono fueron costo (46%), intolerancia (25%) y motivos personales diversos (20%). La *compliance* al año en este estudio apenas superó la obtenida por el mismo grupo con alendronato diario, que había sido del 15%. La *compliance* semanal fue del 16% o 17%.

¿Ayuda a tener mayor persistencia que la paciente se haya realizado una densitometría y que se le informe su resultado?

Evidentemente, sí. Las pacientes tienen que comprender su diagnóstico para poder continuar. En el estudio de Pickney y Arnason, 1 014 pacientes fueron estudiadas con densitometría. Luego, al ser interrogadas sobre los resultados, sólo el 80% había recibido información acerca de éstos. Se hallaron discrepancias entre lo que la paciente sabía de su densitometría y los resultados reales. El 63% conocía que

Figura 5



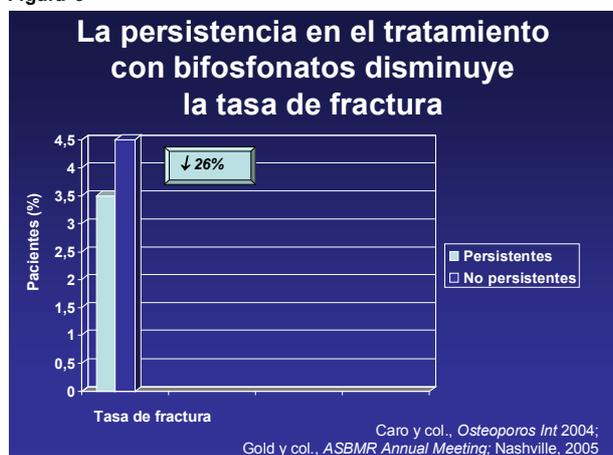
eran normales, pero sólo el 31% de las osteopénicas y el 50% de las osteoporósicas sabían que presentaban esta condición. Esto señala la mala comunicación que existe en algunos sistemas de salud.

Además, para persistir, los pacientes deben recordar las consignas. Los resultados de una encuesta europea efectuada entre médicos y mujeres con osteoporosis (2005) señalan que el 82% de los médicos dicen indicar a sus pacientes que deben continuar el tratamiento durante un año o indefinidamente; no obstante, el 50% de las mujeres no recordaba por cuánto tiempo debían seguir tomando la medicación. El mensaje no llega, o si llega, se lo olvida porque no hay refuerzo. El 27% de las mujeres pensaban que el riesgo de fractura era el mismo, tomaran o no el medicamento prescrito. No tenían conciencia del beneficio del tratamiento. Tres de cada cinco mujeres opinaron que reconocer los resultados positivos del tratamiento era la principal motivación para continuarlo.

No cabe duda de que la actitud del médico es sumamente importante. El 12% de las mujeres encuestadas refirieron no haber recibido ningún comentario del médico cuando le informaban que habían interrumpido el tratamiento para la osteoporosis.

Si el profesional permite esta situación, la paciente cree que está de acuerdo con la decisión adoptada. Siete de cada 10 médicos admitieron desconocer por qué tantas pacientes interrumpen la terapia. Los comentarios de los médicos sobre sus tácticas para motivar a las pacientes fueron: provocar temor al recordarles los riesgos de las fracturas y sus

Figura 6



consecuencias; tener una enfermera o secretaria que las anime a volver a los controles y que se los recuerde por carta, telefónicamente o por correo electrónico; comparar a las mujeres con sus madres, lo cual es una gran motivación, dado que las hijas de mujeres con osteoporosis no quieren padecer cifosis o reemplazo de cadera, por lo que el cumplimiento es mayor. También es importante explicar los factores de riesgo de osteoporosis y la repercusión que tiene esta enfermedad en la calidad de vida.

La relación médico-paciente es fundamental. Una buena adherencia (figs. 5 y 6) mejora el efecto terapéutico. Las pacientes con osteoporosis que tomaron más del 80% de las dosis indicadas tienen menos fracturas que las incumplidoras. Esto se observó en un estudio efectuado a dos años, con un 16% menos de riesgo de fracturas; en otro, este riesgo fue un 26% menor.

La adherencia alta durante un año se asocia con mayor densidad mineral lumbar y femoral, disminución importante de los marcadores de recambio óseo en mujeres con baja densidad mineral, costos médicos más reducidos y menor número de fracturas.

Es decir, para el sistema de salud es más conveniente que el paciente tome más medicación durante más tiempo porque se evitan los costos por complicaciones.

En la figura 7 se describe la diferencia porcentual en la densidad mineral lumbar a tres años en usuarias constantes e inconstantes. Las que tomaron la medicación durante los tres años tenían mucha mejor densidad mineral que las que la tomaron durante menos tiempo.

En cuanto a la menor frecuencia de las dosis, en un estudio sobre ibandronato que comparó la toma diaria con la toma de 50 mg cada 15 días, la de 100 mg y 150 mg en una toma mensual, el cambio en la densidad mineral fue mejor, por supuesto, con las dosis un poco más altas. Pero fundamentalmente fue mejor en las que presentaron mayor adherencia al tratamiento.

La reducción del riesgo de fractura es un 26% mayor con adherencias superiores al 80%, lo cual se traduce en miles de fracturas menos por año, como ha calculado la doctora Siris en un simposio reciente sobre el tema. En otro estudio, la persistencia en el tratamiento con bifosfonatos disminuyó la tasa de fracturas un 23% cuando se compararon las mujeres persistentes con las no persistentes.

En la figura 8 se señalan los cocientes de riesgo y los intervalos de confianza para fracturas según el factor de riesgo considerado en más de 11 000 mujeres en trata-

Figura 7

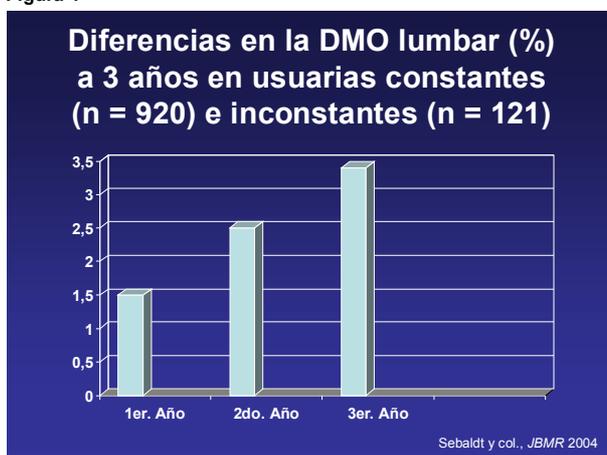
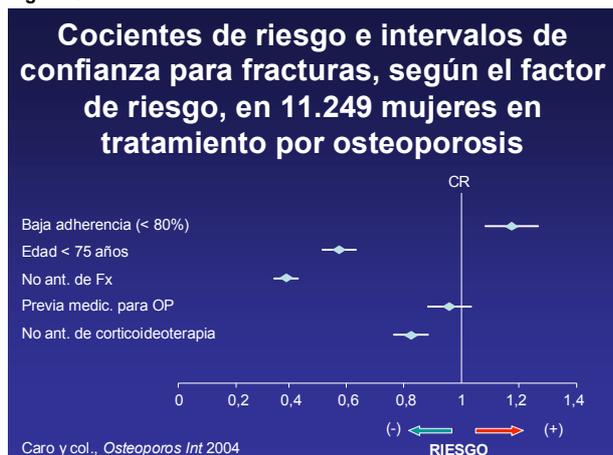


Figura 8



miento por osteoporosis. La baja adherencia (< 80%) en realidad constituye un factor de riesgo; el riesgo de fractura aumenta un 20%. El uso persistente de bifosfonatos disminuye el riesgo de hospitalización por fracturas osteoporóticas. En un estudio holandés efectuado en casi 9 000 mujeres de 50 años o mayores que eran nuevas usuarias de alendronato, risedronato o etidronato, la persistencia en el uso de bifosfonatos se asoció con un riesgo de hospitalización por fracturas un 22% menor y con un riesgo 30% menor entre las que habían tomado la medicación durante más de un año. Por lo tanto, hay bastante información que señala que es necesario reforzar el concepto de que no es lo mismo ser adherente que no adherente, o ser persistente que no persistente. Con respecto a la preferencia de las pacientes por el tratamiento intermitente con un bifosfonato, se estudiaron casi 300 mujeres posmenopáusicas norteamerica-

Figura 9

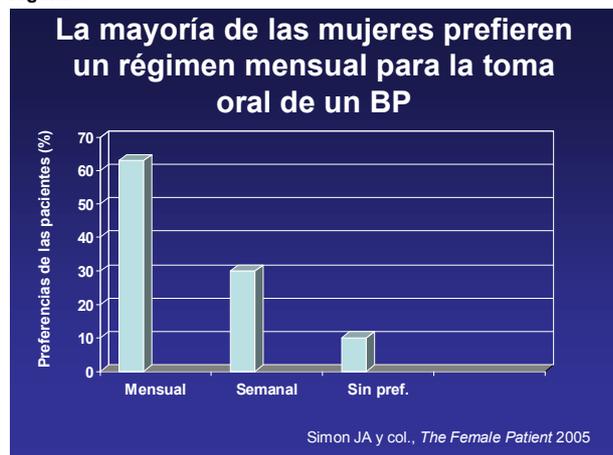
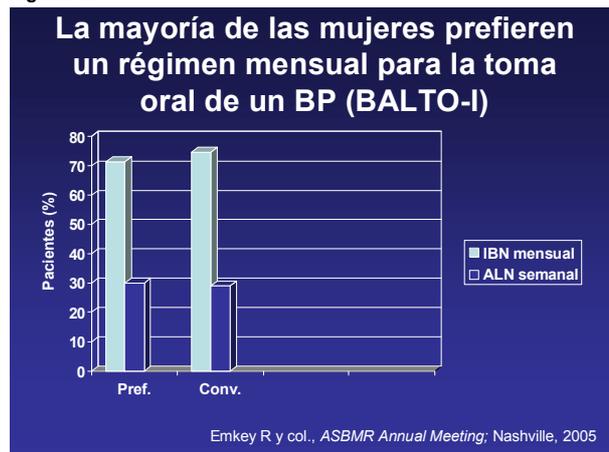


Figura 10



nas cruzadas de modo aleatorio a tratamiento con alendronato en dosis de 70 mg/semana o 10 mg/día; 272 de ellas respondieron un cuestionario en su visita final de consultorio. El 86% prefirió la toma semanal, el 9% prefirió la toma diaria, un 5% no mostró ninguna preferencia y el 89% refirió que era más conveniente el esquema semanal y anticipó una mejor adherencia en caso de seguir con éste.

En lo referente al régimen mensual (fig. 9), según una evaluación realizada por Simon y cols., la preferencia por la toma mensual es mucho más alta que por la semanal.

En el estudio BALTO-I, llevado a cabo para analizar este tema, la mayoría de las mujeres prefirieron el régimen mensual para la toma oral de un bifosfonato. En la figura 10 se observa la preferencia y la conveniencia en porcentajes de pacientes.

Conclusiones

La persistencia en la terapia antiosteoporósica es subóptima y cae sustancialmente con la prolongación del tratamiento. La falta de adherencia ocasiona malos resultados y la persistencia los mejora. Algunos aspectos importantes son promover la educación y la participación de las pacientes; tener una óptima relación médico-paciente; hacer refuerzos periódicos –los marcadores son útiles para mostrar que con estas medicaciones se consigue bajar el recambio óseo–; indicar una densitometría con intervalos estipulados, pero no dejar de efectuarla; resaltar la calidad de vida que se obtiene e implementar el régimen de administración más conveniente.

La disertación original titulada **Apego al Tratamiento de Osteoporosis. Luces y Sombras** fue grabada y desgrabada por SIIC Congresos. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella. Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2007



SIIC, Consejo de Dirección:
 Edificio Calmer, Avda. Belgrano
 430 (C1092AAR),
 Buenos Aires, Argentina
 Tel.: +54 11 4342 4901
 admiedit@siicsalud.com
 www.siicsalud.com

Las disertaciones de Conferencias Relevantes (CR) fueron seleccionadas por Laboratorio Elea SACIFyA.
 Las conferencias originales fueron grabadas y desgrabadas por SIIC Congresos. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con fidelidad y objetividad las exposiciones de los conferencistas, responsables de las opiniones vertidas en ellas.
 Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, enero de 2007.
 Colección Conferencias Relevantes (CR), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.