

Condicionantes de la efectividad de un tratamiento farmacológico en la osteoporosis. Adherencia y cumplimiento

J.M. Quesada Gómez^a, E.I. García Criado^b y R. Cuenca Acevedo^c

^aUnidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

^bEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de El Carpio. Córdoba.

^cHospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén.

El riesgo de fractura osteoporótica en lo que le queda de vida para una mujer de raza blanca de 50 años de edad se estima aproximadamente en un 50% y en un 20% para el varón. La alta morbilidad y mortalidad, y los costes económicos resultantes, han estimulado el desarrollo de intervenciones eficaces para reducir el riesgo de fractura.

Identificar a pacientes con un mayor riesgo de fractura y garantizar la adherencia (cumplimiento y persistencia) del tratamiento instaurado, son fundamentales en el cuidado de la osteoporosis.

Datos de estudios longitudinales, retrospectivos, o prospectivos demuestran que el cumplimiento y la persistencia en el tratamiento de la osteoporosis es muy pobre. En una encuesta llevada a cabo en 9.859 mujeres se observa que más de la mitad abandonan el tratamiento en los primeros 6 meses. Abandono que aumenta con el paso del tiempo. Sólo un 20% de los pacientes continúan con el tratamiento de manera ininterrumpida.

El incumplimiento terapéutico, con una pobre adherencia y mínima persistencia en el tratamiento de la osteoporosis, constituye un grave problema de salud pública, que afecta negativamente al objetivo de disminución de la fractura osteoporótica.

La posología de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis desempeña un papel importante en la adherencia al mismo. Cuanto más sencilla sea su administración y cuanto menor sea la frecuencia de la toma mejor será la adherencia (asumiendo que la adherencia a un tratamiento preventivo es siempre baja). La administración semanal de bifosfonatos se asocia con una mejor adherencia que la administración diaria. La administración mensual aumenta el

cumplimiento y es tan eficaz como la diaria en el incremento de masa ósea y reducción de los marcadores de remodelado. Además, junto a una fácil administración del fármaco, es necesaria una información detallada al paciente, para que asuma parte de la responsabilidad de su enfermedad y en unión con el facultativo aumente la adherencia al tratamiento instaurado, incrementando la masa ósea y reduciendo el riesgo de fractura, que en definitiva, es el objetivo que perseguimos con el tratamiento de la osteoporosis.

Palabras clave: adherencia, cumplimiento, persistencia, osteoporosis, fracturas, bifosfonatos, alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno, vitamina D.

The risk of osteoporotic fracture in the remaining life time of a white 50-year-old woman is estimated to be approximately 50%, this being 20% for the man. The higher morbidity and mortality and resulting economic costs have encouraged the development of effective interventions to reduce the risk of fracture.

Identifying patients with a greater risk of fracture and guaranteeing adherence (compliance and persistence) of the established treatment are essential in the treatment of osteoporosis.

Data from longitudinal, retrospective or prospective studies show that compliance and persistence in the treatment of osteoporosis is very poor. In a survey conducted in 9,859 women, it was observed that more than half of the women dropped out of the treatment in the first six months. This dropout increases over time. Only 20% of the patients continue with the treatment without interrupting it.

Therapeutic noncompliance, with poor adherence, and minimum persistence in the treatment of osteoporosis is a serious problem of public health that negatively affects the goal of decreasing osteoporotic fracture.

The drug dosage for the treatment of osteoporosis plays an important role in its adherence. The easier its administration and the less frequent the dosage, the better the adhe-

Correspondencia: J.M. Quesada Gómez.
Unidad de Metabolismo Mineral.
Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba.
Correo electrónico: md1qugoj@uco.es

Recibido el 11-09-06; aceptado para su publicación el 12-06-07.

rence, (assuming that adherence to a preventive treatment is always low). The weekly administration of bisphosphonates is associated with better appearance than the daily administration. Monthly administration increases compliance and is as effective as the daily one in the increase of bone mass and reduction of remodeling markers. Furthermore, together with the easy administration of the drug, detailed information must be given to the patient in order for the patient to assume part of the responsibility for his/her disease and together with the professional increase adherence to the established treatment, increasing bone mass and reducing the risk of fracture, which is, finally, the goal we pursue with the treatment of osteoporosis.

Key words: adherence, compliance, persistent, osteoporosis, fractures, bisphosphonates, alendronate, risedronate, ibandronate, raloxifene, vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis constituye la causa más importante de fracturas en hombres y en mujeres de mediana edad y ancianos, por lo que se ha constituido en un problema de salud pública en las sociedades desarrolladas¹.

El riesgo de fractura en lo que le queda de vida para una mujer de raza blanca de 50 años de edad se ha estimado en un 40% y en un 13%, aproximadamente, si es un varón². Pero probablemente el riesgo sea incluso mayor porque está calculado sobre la base de que la expectativa de vida permanecerá estable. Datos estimados en Malmö (Suecia), teniendo en cuenta la tendencia de las tasas de mortalidad, calculan ese riesgo en un 47% para mujeres y un 22% para hombres³.

Estos datos coinciden con el riesgo obtenido en el *European Prospective Osteoporosis Study* (EPOS), el cual fue más alto de lo esperado (un 40% para mujeres y un 20% para hombres a la edad de 80 años)⁴.

Las fracturas osteoporóticas tienen consecuencias devastadoras tanto físicas como médicas, psicológicas o sociales para los pacientes que las padecen. Las fracturas vertebrales conducen a dolor de espalda, pérdida de estatura, cifoescoliosis, aumento de días de baja laboral y encamamiento, e incluso insuficiencia ventilatoria⁵⁻⁹.

La calidad de vida también resulta dañada como resultado de la pérdida de autoestima, distorsión de la propia imagen y depresión^{5,8,10-15}. Las fracturas vertebrales también tienen un impacto elevado en la actividad del vivir cotidiano^{10,16}.

Por otra parte, la temida fractura de cadera se asocia invariablemente con dolor crónico, movilidad disminuida, incapacidad y marcado aumento del grado de dependencia¹⁷. Después de padecer una fractura de cadera el 10-20% de los pacientes que viven en comunidad requieren al menos cuidados de enfermería¹⁸⁻²² o ingreso en centros geriátricos^{19,21}.

Cada vez son más claras las evidencias de que las fracturas de cadera y vertebrales se asocian con un exceso de

mortalidad²³⁻²⁶. En el EPOS los riesgos relativos (ajustados por edad) de mortalidad asociados con fracturas vertebrales fueron de 1,9 y 1,3, respectivamente²⁶. La fractura de cadera se asocia con un incremento relativo en la tasa de mortalidad de un 2,18 y un 3,17²³.

Una mujer de 50 años tiene un 2,8% de riesgo de muerte en relación con una fractura de cadera el resto de lo que le queda de vida, equivalente al riesgo de muerte por cáncer de mama y 4 veces más alto que por cáncer de endometrio²⁷.

Aunque las tasas de mortalidad son más altas en ancianos, las muertes en pacientes jóvenes (< 70 años) contribuyen sustancialmente al exceso de mortalidad y acortamiento de la vida que se asocia con fracturas osteoporóticas²³.

La combinación entre la alta prevalencia y la gran morbilidad de esta enfermedad hace que la osteoporosis tenga un gran impacto sobre los costes sanitarios. Un estudio desarrollado por el sistema público de salud de Suiza demuestra claramente que el tiempo de hospitalización por fractura de cadera es superior al requerido en otras enfermedades prevalentes como el infarto agudo de miocardio, ictus cerebral y cáncer de mama, y tan sólo un poco inferior a la enfermedad obstructiva crónica. Esto, por tanto, conlleva un coste anual directo por hospitalización muy elevado^{28,29}. Los gastos derivados del cuidado médico, de enfermería y social tras el alta del paciente también son considerables²⁰.

Lo que es más importante, los gastos derivados de las fracturas de cadera se prevé que aumentarán dramáticamente a menos que las políticas dirigidas tanto al tratamiento como a la prevención de la enfermedad, sean puestas en marcha.

Estudios epidemiológicos indican que la osteoporosis actualmente está infradiagnosticada e infratratada^{22,30}, a pesar de existir técnicas para el diagnóstico adecuadas y tratamientos efectivos tanto para la prevención como para el cuidado de la enfermedad. Las opciones terapéuticas actualmente disponibles, como los agentes antirresortivos y el tratamiento anabolizante o mixto, aprobadas para la osteoporosis, han demostrado ser eficaces tanto para disminuir el riesgo de fractura como para aumentar la densidad mineral ósea, que es el subrogado comúnmente aceptado de osteoporosis^{31,32}.

Las consecuencias de la osteoporosis son por tanto evitables y debemos considerarlas como inaceptables.

LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS DE LA OSTEOPOROSIS ES BAJA

Sin embargo, los fármacos empleados para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado su eficacia en el marco "idílico" de los ensayos clínicos donde los pacientes tienen habitualmente más facilidades para el cumplimiento terapéutico que el que brinda la asistencia médica habitual³³.

El cumplimiento terapéutico se ha definido como el grado en el que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, seguimiento de la dieta o modificación del estilo de vida coincide con la prescripción médica³⁴.

El marco de tratamiento real lleva consigo por parte de los pacientes una menor obediencia o acatamiento (*compliance*), un menor cumplimiento de la prescripción médica, tanto en el tiempo como en la manera de tomar la medicación (*fulfillment*)³⁴, menor persistencia o perseverancia en el tratamiento, y en su conjunto una menor adherencia al mismo.

La adherencia comprende el cumplimiento y la persistencia en el tratamiento, entendiendo como cumplimiento cómo se toma la medicación o la calidad de la toma; mientras que la persistencia se define como el intervalo desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento. Por tanto, una buena adherencia a un tratamiento implica una responsabilidad por parte del médico para empatizar con el paciente y explicarle la importancia, objetivos y efectos del tratamiento prescrito. De tal modo que el paciente entienda mejor su problema de salud, facilitando así el cumplimiento y la efectividad del tratamiento, creando por tanto una decisión compartida entre el paciente y el médico^{35,36}.

La falta de eficacia del tratamiento por incumplimiento en la osteoporosis hace que el médico no valore con claridad la utilidad del tratamiento y llegue a pensar que éste no es eficaz. Esto puede llevar a someter al paciente a pruebas complementarias innecesarias, aumento de la dosis, cambio de los fármacos, o la instauración de tratamientos más agresivos, incrementando el riesgo para el paciente y el gasto para el sistema público de salud³⁴.

Los datos disponibles de estudios longitudinales, retrospectivos, o prospectivos demuestran que el cumplimiento y la persistencia a tratamientos de la osteoporosis es muy pobre³⁷⁻³⁹, con un notable abandono del tratamiento ya en los seis primeros meses⁴⁰⁻⁴² y que se incrementa con el paso del tiempo⁴³.

De tal modo que, independientemente del tratamiento antirresortivo utilizado, tan sólo un 20% de los pacientes continúa con el tratamiento de manera ininterrumpida⁴⁴.

Tosteson et al señalaron que uno de cada cinco pacientes que estaban en tratamiento para la osteoporosis con distintos fármacos (bifosfonatos, tratamiento hormonal sustitutorio) abandonaron el tratamiento a los 5-6 meses de iniciarlo⁴⁰. Bandeira et al concluyeron que un 18% de los pacientes en tratamiento con alendronato y un 17% en tratamiento con raloxifeno abandonaron el tratamiento a los 6 meses de iniciarlo⁴⁵.

Por tanto, el abandono es frecuente en los seis primeros meses del tratamiento, aumentando drásticamente después del primer año⁴⁶.

Muy recientemente, Rossini et al³⁷, en una encuesta llevada a cabo en 9.859 mujeres tratadas por diversas especialidades en 141 centros italianos encontraron la misma proporción de abandonos que Tosteson, un 19%, antes de la revisión anual y más de la mitad antes de los 6 meses de tratamiento. La medicación más frecuentemente interrumpida era el clodronato, no autorizado en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis, seguido por el calcio y la vitamina D en un 23% y en orden decreciente tratamiento hormonal sustitutivo en un 23%, alendronato diario en

un 21%, risedronato diario en un 19% y raloxifeno en un 16%³⁷.

En el 5.º ECCEO (*European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and osteoarthritis*) Bocuzzi et al⁴⁷, en una cohorte de 10.566 mujeres, indicaron que la adherencia con los tratamientos antirresortivos a los 12 meses sólo llegaba al 60,7% en el mejor de los casos (alendronato 60,7%, risedronato 58,4% y raloxifeno 53,9%). Al año, la persistencia era bastante peor (alendronato 23%, risedronato 19,4% y raloxifeno 16,2%). En la misma reunión Cramer et al⁴⁸ en 2.741 mujeres comunicaron una persistencia del 32% con los bifosfonatos en régimen diario y del 44% en régimen semanal. En ambos estudios las curvas de persistencia son superponibles, reflejando un rápido declive a partir de los tres meses del comienzo del tratamiento.

En un estudio prospectivo y abierto para prevenir la osteoporosis en mujeres con cáncer de mama, el tratamiento con calcio y vitamina D se siguió de una adherencia del 95% a los 12 meses⁴⁹. En otro trabajo, randomizado, controlado y abierto, conducido por enfermeras se consiguió una adherencia del 63% a los 12 meses y del 59% a los 18 meses con el tratamiento con calcio y vitamina D⁵⁰.

En el *RECORD Trial Group*⁵¹ encuentran un cumplimiento del tratamiento con calcio y vitamina D del 60%. Se valora el cumplimiento por cuestionario y se acepta una adecuada adherencia cuando se consume el 80% de la dosis indicada. Los autores reconocen que la intolerancia digestiva del calcio puede haber afectado a las respuestas de los cuestionarios, si bien el cumplimiento únicamente con vitamina D fue sólo algo mejor (80,8%).

En el año 2006 se publicaron los datos para fracturas del estudio de salud de la mujer, *Women's Health Initiative* (WHI)⁵²; en este ensayo clínico aleatorizado que incluyó 36.282 mujeres posmenopáusicas, los autores describieron un cumplimiento del tratamiento con calcio y vitamina D del 63%.

En una base de datos de 14.000 pacientes obtenida a partir de las oficinas de farmacia, Gold et al obtuvieron un cumplimiento del 36,9% y una persistencia del 31,7% con los bisfosfonatos administrados diariamente, y un cumplimiento del 54,6% y una persistencia del 44,2% si se administraban una vez a la semana. Todo ello sugiere que la menor frecuencia de administración mejora el cumplimiento, aunque no es capaz de llevarlo a unos niveles adecuados⁵³.

La falta de adherencia y persistencia en el tratamiento para la osteoporosis es responsable de gran parte del fracaso terapéutico⁵⁴.

En España, entre la tercera parte y la mitad de las personas mayores de 65 años en tratamiento crónico no siguen correctamente la prescripción, y nueve de cada diez toman dosis menores de las prescritas por su médico⁵⁵. Por sus consecuencias negativas, tanto clínicas como económicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la falta de adherencia a los tratamientos crónicos objetivo-prioritarios para mejorar la salud pública en cualquiera de sus aspectos⁵⁶.

REPERCUSIÓN DE LA BAJA ADHERENCIA Y CUMPLIMIENTO DE LOS TRATAMIENTOS DE LA OSTEOPOROSIS

La consecuencia de la baja adherencia al tratamiento tiene gran trascendencia y ha sido revisada en diversos trabajos; así una pobre adherencia conduce a una menor ganancia de densidad mineral ósea, débil supresión del recambio óseo y, en consecuencia, un incremento en el riesgo de fracturas osteoporóticas^{57,58}.

Yood et al⁵⁷ en 176 mujeres tratadas en una consulta multidisciplinaria tratadas con estrógenos y bifosfonatos y seguidas algo menos de 18 meses, mediante un modelo de regresión logística múltiple, evidenciaron que el aumento de la densidad ósea en columna y cadera se correlacionaba con el cumplimiento terapéutico cuando éste era $\geq 66\%$ de las dosis establecidas. Datos semejantes han sido descritos por Sebaldt et al⁵⁹, que en 1.041 pacientes osteoporóticos, según criterios densitométricos de las OMS⁶⁰, demostraron que el grupo de enfermos que no tomaba la medicación o lo hacía de manera inconstante tenía un menor aumento de masa ósea que el grupo que la tomaba de manera correcta.

Una mejor adherencia al tratamiento antirresortivo conlleva una mayor eficacia, como lo demuestra la disminución del remodelado óseo. Así, se comprueba la reducción del telopéptido amino terminal del colágeno tipo 1, marcador de resorción ósea en el primer caso⁶¹ y del telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 en el segundo⁶² en el grupo de sujetos que cumplían el tratamiento.

El cumplimiento terapéutico disminuyó la tasa de fracturas un 16%, demostrando que la mejoría del cumplimiento en la clínica práctica disminuye de forma significativa el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis⁵⁸.

La disminución a la adherencia terapéutica en general tiene un gran efecto perjudicial sobre los sistemas de salud pública, aumentando las visitas médicas, las prescripciones innecesarias y las hospitalizaciones derivadas, lo que incrementa los costes terapéuticos^{44,63-65}.

En la osteoporosis además de la reducción en la morbilidad asociada a las fracturas y el gasto sanitario directo, mejorar el cumplimiento y la persistencia en el tratamiento reduce la carga sanitaria.

FACTORES QUE CONDICIONAN EL CUMPLIMIENTO Y LA PERSISTENCIA CON EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Múltiples factores intervienen en el cumplimiento terapéutico y la persistencia, relacionados con el paciente, el fármaco y la relación médico-paciente^{66,67}.

Cabe destacar entre los factores del paciente la edad (a mayor edad menor grado de adherencia), el sexo (mujeres menos cumplidoras), soporte familiar (los pacientes que viven solos muestran menor cumplimiento) y el antecedente de incumplimiento que favorece un nuevo abandono. Entre los factores debidos al fármaco destacar la polimedición que aumenta el grado de cumplimiento y la posología del fármaco (número de tomas al día, presentación farmacológica, etc.). La relación médico-paciente es

fundamental para que el paciente se responsabilice de la necesidad del tratamiento y de los objetivos de éste. Por tanto, la mejora de la adherencia al tratamiento con la terapia osteoporótica requiere una mejor relación médico-paciente y un seguimiento-monitorización de éste para identificar precozmente la falta de adherencia al tratamiento⁶⁷.

La osteoporosis es una enfermedad crónica y asintomática, salvo que se produzcan fracturas, y su seguimiento entre consultas suele ser distante, lo que lleva a que las pacientes no sean capaces de valorar si el tratamiento es útil, planteándose con frecuencia si es necesario continuarlo.

Por ello, el conocimiento por parte del paciente de padecer osteoporosis, sus consecuencias y los beneficios demostrados por los tratamientos actuales, en relación a la disminución del número de fracturas, aumenta la adherencia al tratamiento. La confianza del paciente en la medicación instaurada contribuye a mejorar la adherencia⁴⁰.

Hasta un 6% de los pacientes no comienzan el tratamiento de la osteoporosis por no confiar en el mismo⁶⁸. En el ensayo PHOTOS⁶⁹ se estableció el perfil de 970 pacientes osteoporóticas en un estudio transversal, encontrando tres perfiles de pacientes: a) pacientes reacias a cualquier tipo de tratamiento (6%); b) pacientes preocupadas por su estatus osteoporótico, muchas tenían fracturas y comprendían la gravedad de la enfermedad y estaban muy motivadas para efectuar el tratamiento (35%), y c) pacientes no preocupadas por su salud, en su mayoría asintomáticas y no preocupadas ni temerosas por su osteoporosis o las fracturas (58%); la mayor parte de estas pacientes no confían en que el tratamiento prevendrá la fractura. Estos datos indican la necesidad de explicar a los pacientes los beneficios del tratamiento y animarlos a que lo efectúen y de educarlos sobre las consecuencias de la fractura.

De hecho, algunos trabajos prueban que una mejor comunicación entre los pacientes y profesionales de la salud mejora la adherencia.

La monitorización del tratamiento por enfermeras empleando marcadores de remodelado óseo aumenta la adherencia acumulativa al tratamiento en un 57% comparado con el grupo de no monitorización y una tendencia no significativa a incrementar la persistencia del tratamiento (25%). La utilización de los marcadores de remodelado no aumentaba significativamente la adherencia, aunque las mujeres, al comprobar que el tratamiento mejoraba el perfil de los marcadores, se adherían más⁶¹.

La medida periódica de la masa ósea mediante densitometría ósea de doble haz de rayos X (DEXA) aumenta la adherencia al tratamiento, aunque esta medida no está siempre disponible^{70,71}. No hay datos si es la medida de la masa ósea lo que motiva al paciente o es el conocer que se padece osteoporosis lo que hace que aumente el cumplimiento³⁸.

En relación al fármaco indicado es necesaria una posología sencilla para el paciente. La frecuencia de administración es un factor decisivo para condicionar la adheren-

cia al tratamiento. Cuanto menos frecuente es la administración mayor es la adherencia^{39,72}.

Uno de los mayores problemas con la adherencia al tratamiento con bifosfonatos viene dado por la complejidad en la toma de esos medicamentos. La paciente debe tomar la medicación 30 o 60 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua corriente, sin comer ni tomar zumos o café, y permanecer en pie al menos treinta minutos, por lo que adherirse y cumplir estas instrucciones es habitualmente percibido como difícil por las pacientes; además los efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal superior pueden dificultar la discontinuación del tratamiento.

Uno de cada cuatro pacientes que toman bifosfonatos orales no siguen las indicaciones prescritas por los facultativos; un 15% toman poca agua con la medicación, un 7% no cumplen el ayuno necesario y un 3% no se mantienen erguidos tras la toma, lo cual aumenta el riesgo de efectos secundarios y reduce la efectividad del tratamiento⁷³.

Los bifosfonatos han demostrado ser eficaces en el incremento de la masa ósea, reducción de los marcadores de remodelado y en la disminución de las fracturas cuando eran administrados a diario, pero también se ha demostrado que cuando son administrados semanalmente se consiguen efectos beneficiosos⁷⁴.

Por otro lado, la administración semanal de bifosfonatos para el tratamiento y prevención de osteoporosis se ha asociado con una mejor adherencia que la administración diaria durante un período de seguimiento de un año. A pesar de esto, incluso la administración del preparado semanal obtiene una falta de adherencia cercana al 50%⁵⁴.

La administración mensual del ibandronato ha demostrado ser tan eficaz como la diaria en el aumento de masa ósea y reducción de los marcadores⁷⁵, ya que incrementa la adherencia en comparación a otras formas de administración⁷⁶.

CONCLUSIONES

La pobre adherencia y mínima persistencia en el tratamiento de la osteoporosis es un grave problema de salud pública que afecta negativamente al objetivo de disminución de la fractura osteoporótica. Cuando nos planteamos un tratamiento de la osteoporosis debemos tener en cuenta los siguientes aspectos⁷⁷:

1) La farmacología y la posología de los fármacos para el cuidado de la osteoporosis desempeñan un papel importante en la adherencia al tratamiento. Cuanto más sencilla sea la forma de administrar el producto y menor la frecuencia en la toma mejor será la adherencia, aun asumiendo que la adherencia a un tratamiento preventivo es baja.

2) La adherencia al tratamiento podría mejorar con la simplificación de éste y con la motivación de los pacientes, explicándoles su problema.

3) Independientemente del tratamiento antiosteoporótico instaurado se deberán tomar medidas para adecuar los niveles séricos de vitamina D y optimizar el aporte de calcio, fundamentales en cualquier abordaje terapéutico, pero teniendo en cuenta también la baja adherencia y cumplimiento terapéutico de este tratamiento.

Por todo ello, junto a una fácil administración es necesaria una información detallada al paciente para que asuma parte de la responsabilidad de su enfermedad y, en unión con el facultativo, aumente la adherencia al tratamiento instaurado, que en consecuencia dará un mejor resultado, tanto en el mantenimiento de la masa ósea como en la reducción de marcadores de remodelado y del riesgo de fractura, que en definitiva es el objetivo que perseguimos con el tratamiento para la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report on osteoporosis in the European Union. European Commission 1998.
2. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective: how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7:1005-10.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11:669-74.
4. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int.* 1999;9:206-13.
5. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18 Suppl 3:185S-9S.
6. Schlaich C, Minne HW, Brucker T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1998;8:261-7.
7. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998;128:793-800.
8. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire for the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Osteoporos Int.* 1999;10:150-60.
9. Pluijm SM, Dik MG, Jonker C, Deeg DJ, van Kamp GJ, Lips P. Effects of gender and age on the association of apolipoprotein E-4 with bone mineral density, bone turnover and the risk of fractures in older people. *Osteoporos Int.* 2002;13:701-9.
10. Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 1999;9:508-15.
11. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures: psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:255-62.
12. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:732-6.
13. Lyles KW. Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:827-8.
14. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001;12:1042-9.
15. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1384-92.
16. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Seibaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:11-8.
17. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 1993;307:1248-50.
18. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study of socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1935-42.
19. Reginster JY, Gillet P, Sedrine WB, Brands G, Ethgen O, de Froidmont C, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics.* 1999;15:507-14.

20. Autier P, Haentjens P, Bentin J, Baillon JM, Grivegne AR, Closon MC, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. *Belgian Hip Fracture Study Group. Osteoporos Int.* 2000;11:373-80.
21. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:283-8.
22. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggenes MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2002;162:2217-2.
23. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999;353:878-82.
24. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int.* 2002;13:731-7.
25. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11:556-61.
26. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women; results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 1998;8:291-7.
27. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1989;149:2445-8.
28. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int.* 1997;7:414-25.
29. International Osteoporosis Foundation. Survey by Helmut Minne, November 1999. Disponible en: <http://www.osteofound.org>
30. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurse's Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health.* 1997;6:49-62.
31. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:496-507.
32. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14:2-12.
33. McClung B, McClung M. Pharmacologic therapy for the treatment and prevention of osteoporosis. *Nurs Clin North Am.* 2001;36:433-40.
34. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DJ, editors. *Compliance in heart care.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976. p. 516.
35. Wilson HG. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother.* 2004;38:161-2.
36. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Assess Health Care.* 1995;11:443-55.
37. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17:914-21.
38. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med.* 2005;165:2414-9.
39. Reginster JY. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone.* 2006;38 Suppl 2:S18-21.
40. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Herbert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med.* 2003;115:209-16.
41. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:859-62.
42. Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Grana J, Miguelez R, et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: an open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther.* 2004;26:245-56.
43. Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. *J Bone Miner Res.* 2001;15 Suppl 1:S529.
44. 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.
45. Bandeira F, Kayath M, Marqus-Neto J, Ragi S, Danovski J, Radominski S. Patients' clinical features and compliance associated with raloxifene or alendronate after a 6-month observational Brazilian study. *J Bone Miner Res.* 2003;18 Suppl 2:S379.
46. General Practitioners Research Database, UK. Disponible en: <http://www.gprd.com/home/>
47. Bocuzzi SJ, Foltz SH, Omar MA, Kahler KH, Gutiérrez B. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 3:S24.
48. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Suppappanya N. Bisphosphonate dosing influences treatment adherence in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 3:S3.
49. Waltman NL, Twiss JJ, Ott CD, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE, et al. Testing an intervention for preventing osteoporosis in postmenopausal breast cancer survivors. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35:333-8.
50. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Asparay T, et al. Randomised controlled trial of calcium with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330:1003-6.
51. The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of lowtrauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1621-8.
52. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
53. Gold DT, Ettinger ME, Gallagher R, Amonkar MM, Bonnick SL. Medication burden among women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 4:S36.
54. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbin KA, Brouwers MC, Kanani R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (CD000011).
55. Sanfelió Genovés J, Palop Larrea V, Pereiró Belenguer I, Martínez-Mir I. Influencia del sexo del paciente en la calidad de los medicamentos consumidos. *Aten Primaria.* 2002;30:163-70.
56. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. *World Health Organization;* 2003.
57. Yood AR, Emani S, Reed JI, Edelman Lewis B, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14:965-8.
58. 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.
59. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham BZ, Cook RJ, Thabane L, Petrie A. 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.
60. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
61. 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.
62. Tankó LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, Warming L, Moelgaard A, Christgau S. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone.* 2003;32:687-93.
63. Bronder E, Klimpel A. Unused drugs returned to the pharmacy—New data. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:480-3.
64. Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: a literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharm Econ.* 1990;2:19-33.
65. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med.* 1990;150:841-5.
66. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97.
67. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48:1978-88.

68. Zanchetta JR, Hakim C, Lombas C. Compliance with raloxifene treatment in an osteoporosis clinic: adverse events and reasons for discontinuation. *J Bone Miner Res.* 2000;15 Suppl 1:S436.
69. Ferdellone P, Lespessailles E, Trudeau E. The PHOTOS study: profiles of osteoporotic women under treatment based on their perceptions of the disease and its management. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 3:S61.
70. Pressman A, Forsyth B, Ettinger B, Tosteson A. Initiation of osteoporosis treatment after bone mineral density testing. *Osteoporos Int.* 2001;12:337-42.
71. Pickney CS, Arnason JA. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int.* 2005;16:1156-60.
72. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-310.
73. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2003;14:259-62.
74. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, Hawker G, Bianchi G, Wilson K, Schimmer RC. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4609-15.
75. Reginster JY. Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des.* 2005;11:3711-2.
76. Reginster JY, Felsenberg D, Cooper C, Stakkestad JA, Miller PD, Kendler DL, et al. A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int.* 2006;17:159-66.
77. Compston J, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet.* 2006;368:973-4.