

Aapego al ibandronato mensual en mujeres mexicanas y chilenas con osteoporosis, con o sin una estrategia de bio-retroalimentación

Pedro García-Hernández,* Sebastián Carranza-Lira,** Eduardo Motta-Martínez***

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Introducción: la falta de apego al tratamiento tiene una ventaja reducida en las pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

Objetivo: analizar la repercusión de la bio-retroalimentación en el apego al tratamiento mensual con ibandronato.

Pacientes y método: estudio clínico abierto, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico realizado para investigar la repercusión de la bio-retroalimentación de los marcadores del remodelado óseo en el apego terapéutico mensual al ibandronato en 781 mujeres mexicanas y chilenas con osteoporosis posmenopáusica (estudio BOHEMIA) de 24 centros en México (700 pacientes) y 24 centros en Chile (81 pacientes). Todas las pacientes recibieron una dosis mensual de 150 mg de ibandronato durante seis meses. Se incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento con bisfosfonatos, las que alguna vez fueron tratadas con ellos y las que estaban siendo tratadas con éstos. Las pacientes se dividieron al inicio, al azar, para recibir bio-retroalimentación o no.

Resultados: hubo una diferencia estadísticamente significativa en el apego terapéutico de las pacientes que recibieron bio-retroalimentación, en comparación con las que no la recibieron [98.8% a 99.8% (IC 95%) y 95.5% a 97.5%, respectivamente, $p < 0.001$].

Conclusiones: a pesar de que la bio-retroalimentación por medio de marcadores del remodelado óseo se asoció con un apego significativamente mayor, no fue lo suficientemente grande como para recomendar la bio-retroalimentación como una estrategia para lograr un apego óptimo. El ibandronato, en dosis única mensual, por sí mismo, puede lograr un adecuado apego terapéutico.

Palabras clave: ibandronato, apego, bio-retroalimentación, osteoporosis posmenopáusica, marcadores del remodelado óseo.

ABSTRACT

Background: Osteoporosis affects 1 in 3 postmenopausal women and is associated with significant morbidity and mortality. The utility of bisphosphonates is often affected by lack of attachment and acceptance of treatment.

Objective: To analyze the impact of biofeedback in the adherence to once-monthly oral ibandronate treatment.

Patients and method: We designed an open-label, prospective, randomized, multicenter clinical study to investigate the impact of biofeedback with bone turnover markers on adherence to once-monthly oral ibandronate treatment in 781 Mexican and Chilean patients with postmenopausal osteoporosis (BOHEMIA study). They were enrolled at 25 centers in Mexico (700 patients) and 24 centers in Chile (81 patients). All patients received once-monthly oral ibandronate 150 mg for 6 months. Patients without previous bisphosphonate treatment, previous bisphosphonate users, or current bisphosphonate users were included. Patients were randomly divided into two arms at baseline, either to receive biofeedback or not.

Results: A statistically significant improvement in adherence was found in patients who received biofeedback when compared with those who did not (98.8 to 99.8% [95% CI] and 95.5 to 97.5%, respectively [$p < 0.001$]).

Conclusions: Even though biofeedback with bone turnover markers was associated with a significantly greater adherence, it was not great enough to recommend biofeedback as a strategy to achieve optimal adherence. Once-monthly ibandronate by itself can achieve an adequate therapeutic adherence.

Key words: ibandronate, adherence, biofeedback, postmenopausal osteoporosis, bone turnover markers.

RÉSUMÉ

Antécédents: l'ostéoporose touche 1 sur 3 des femmes post ménopausiques et elle est associée avec morbidité et mortalité importantes. L'utilité des bisphosphonates se découvre fréquemment touchée par le manque d'attachement et acceptation thérapeutiques.

Objectif: faire l'analyse de l'effet de la biorétroalimentation et de l'attachement au traitement d'ibandronate mensuel.

Patients et méthode: étude clinique ouverte, prospective, au hasard et multicentrique afin de faire une recherche sur l'effet de la biorétroalimentation et de l'attachement thérapeutique à l'ibandronate mensuel dans les marqueurs de la restructuration osseuse de 781 femmes (mexicaines et chiliennes) avec ostéoporose post ménopausique (étude BOHEMIA), recrutées de 25 centres du Mexique (700 patientes) et de 24 centres du Chili (81 patientes). Toutes les patientes ont reçu pendant six mois une dose mensuelle de 150 mg d'ibandronate. On a inclus des patientes sans traitement préalable de biphosphonates, ainsi que des patientes avec traitement préalable ou actuel de biphosphonates. Pour recevoir ou non la biorétroalimentation, au début les patientes ont été distribuées au hasard en deux groupes.

Résultats: on a observé une différence statistiquement significative entre l'attachement thérapeutique des patientes qui ont reçu la biorétroalimentation et celui des femmes qui ne l'ont pas reçue (98,8 à 99,8% [IC 95%] et 95,5 à 97,5%, respectivement [$p < 0,001$]).

Conclusions: malgré le fait que la biorétroalimentation et les concentrations des marqueurs de la restructuration osseuse ont été associées avec un attachement significativement supérieur, celui-ci n'a pas été suffisamment grand pour indiquer que la biorétroalimentation soit une bonne stratégie pour réussir un attachement optimal. À dose unique mensuelle, l'ibandronate peut atteindre par lui-même un attachement thérapeutique adéquat.

Mots-clés: ibandronate, attachement, biorétroalimentation, ostéoporose post ménopausique, marqueurs de la restructuration osseuse.

RESUMO

Antecedentes: a osteoporose afeta a 1 de cada 3 mulheres pós menopáusicas e está associada com morbidade e mortalidade importantes. A utilidade dos bisfosfonatos é afetada freqüentemente por falta de apego e aceitação terapêutica.

Objetivo: analisar o efeito da biorretroalimentação e do apego ao tratamento de ibandronato mensal.

Pacientes e método: estudo clínico aberto, prospectivo, ao azar e multicêntrico para pesquisar o efeito da biorretroalimentação e do apego terapêutico ao ibandronato mensal nos marcadores da reestruturação óssea de 781 mulheres (mexicanas e chilenas) com osteoporose pós menopáusica (estudo BOHEMIA), recrutadas de 25 centros de México (700 pacientes) e de 24 centros de Chile (81 pacientes). Todas as pacientes receberam durante 6 meses uma dose mensal de 150 mg de ibandronato. Foram incluídas pacientes sem tratamento prévio de bisfosfonatos, assim como pacientes com tratamento prévio ou atual de bisfosfonatos. Para receber ou não a biorretroalimentação, ao inicio as pacientes foram distribuídas ao azar em dois grupos.

Resultados: foram observadas uma diferença estatisticamente significativa entre o apego terapêutico das pacientes que receberam a biorretroalimentação e nas que não receberam (98,8 a 99,8% [IC 95%] e 95,5 a 97,5%, respectivamente [$p < 0,001$]).

Conclusões: apesar de que a biorretroalimentação e as concentrações dos marcadores da reestruturação óssea foram associadas com um apego significativamente maior, este não foi o suficientemente grande como para indicar que a biorretroalimentação é uma boa estratégia para conseguir um ótimo apego. Em dose única mensal o ibandronato pode conseguir por si mesmo um adequado apego terapêutico.

Palavras chave: ibandronato, apego, biorretroalimentação, osteoporose pós menopáusica, marcadores da reestruturação óssea.

La osteoporosis es una enfermedad crónica, asintomática, con masa ósea baja y microarquitectura alterada, circunstancias que incrementan el riesgo de fracturas por fragilidad.¹ La osteoporosis afecta a una de cada tres mujeres posmenopáusicas y se asocia con una importante morbilidad y mortalidad,^{2,3} lo que representa una gran carga para los servicios de salud en el mundo occidental.⁴ La ausencia de síntomas hace que las pacientes no busquen tratamiento.⁵ En la actualidad se dispone de diversos tratamientos, entre ellos los bisfosfonatos han

demonstrado detener la pérdida ósea, incrementar la masa ósea, normalizar los marcadores de remodelado óseo a concentraciones premenopáusicas y disminuir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.⁵⁻⁸ La utilidad de los bisfosfonatos se ve afectada, frecuentemente, por la falta de apego y aceptación terapéuticas. Una de las causas de este problema es que las instrucciones de su dosificación pueden ser complejas (por ejemplo, tomarlos al despertar, con el estómago vacío, sin otro medicamento).

En un estudio en el que se evaluó el apego terapéutico con bisfosfonatos, se observó que la probabilidad de continuar el tratamiento oral diario después de un año fue de 50%.⁶ En otro estudio, el efecto del apego terapéutico en el riesgo de fractura se evaluó en casi 38,000 mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Las pacientes con apego (48%) tuvieron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de fractura, en comparación con el grupo de pacientes sin apego durante los 24 meses del periodo de estudio.⁹

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, de dos brazos, de seis meses de duración, llamado BOHEMIA, efectuado

* Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

** Médica Sur, México, DF.

*** Centro de Medicina Especializada en la Mujer, México, DF.

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza Lira. Puente de Piedra 150-422, Torre I, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. Correo electrónico: scarranzal@mexis.com

Recibido: agosto, 2009. Aprobado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Hernández P, Carranza-Lira S, Motta-Martínez E. Apego al ibandronato mensual en mujeres mexicanas y chilenas con osteoporosis, con o sin una estrategia de bio-retroalimentación. Ginecol Obstet Mex 2010;78(6):322-328.

www.nietoeditores.com.mx

con el propósito de evaluar la repercusión de la estrategia de bio-retroalimentación en el apego terapéutico con ibandronato mensual utilizando marcadores del remodelado óseo en mujeres latinoamericanas (mexicanas y chilenas) con osteoporosis posmenopáusica.

Los objetivos secundarios fueron: determinar la satisfacción de las pacientes respecto al tratamiento, el cambio porcentual en el remodelado óseo medido con el telopéptido C (CTX), la tolerabilidad, satisfacción y seguridad. También se evaluó la satisfacción de los médicos con el tratamiento y con el sistema de bio-retroalimentación.

El protocolo de estudio lo aprobó un Comité de Ética independiente y el estudio se inició en marzo de 2006 y finalizó en enero de 2007.

Se incluyeron mujeres con osteoporosis posmenopáusica que hubieran o no recibido bisfosfonatos. Se excluyeron quienes tuvieran: anomalías esofágicas, vaciamiento esofágico retardado (estenosis o acalasia), antecedentes de enfermedades en la parte superior del tubo gastrointestinal, como: dispepsia no controlada o reflujo gastroesofágico no controlado, úlceras gástricas o duodenales; las que eran incapaces de mantenerse en una posición erguida (sentadas o de pie) o no podían tragar la tableta, si tenían alguna alteración metabólica ósea, expresada con un valor de calcio sérico fuera del rango $< 8.0 \text{ mg/dL}$.

Después de la firma del consentimiento informado se realizaron los procedimientos de selección (cuestionarios basales y asignación al azar).

Al inicio, las pacientes se estratificaron según su tratamiento previo con bisfosfonatos y se asignaron al azar a uno de los dos brazos, para recibir o no bio-retroalimentación. Las muestras para determinar las concentraciones de telopéptido C en suero se obtuvieron al inicio y al final del estudio para todas las pacientes. Las pacientes no fueron informadas del valor obtenido de telopéptido C al inicio del estudio. Al grupo con bio-retroalimentación se le tomó una muestra adicional para evaluar el telopéptido C sérico a los tres meses de haber iniciado el estudio (visita 2a) y se les informó el resultado de esta evaluación en la visita 2b (bio-retroalimentación). A los médicos se les dio un “formato de bio-retroalimentación” consistente en una figura en la que se mostraba cómo se encontraba el valor del telopéptido C. Esta figura sirvió para facilitarles la comunicación de los resultados de los marcadores óseos.

A todas las pacientes se les pidió completar el Cuestionario de Satisfacción del Paciente con Osteoporosis

(*Osteoporosis Patient Satisfaction Questionnaire [OPSAT-Q]*) al final del estudio o cuando se retiraran del segundo periodo de tratamiento.

Los eventos adversos, parámetros de seguridad de laboratorio y la información clínica relevante sobre los medicamentos concomitantes los evaluó y registró el investigador del estudio y los analizó el personal de farmacovigilancia.

Medicamento de estudio

Durante la primera visita se les proveyó de tres tabletas de ibandronato de 150 mg y se les pidió tomar la primera dosis a la mañana siguiente. Posteriormente, tomaron una tableta cada mes en los siguientes cinco meses (en la segunda visita se les dieron otras tres tabletas). A las pacientes se les motivó a tomar su medicamento regularmente, cada 30 días. Si las pacientes olvidaban ingerir la tableta, se les recomendaba tomarla a la mañana siguiente, pero no en los siete días previos a la siguiente toma agendada. No se uso ningún programa de relación con la paciente.

Todas las pacientes recibieron instrucciones detalladas de cómo tomar el medicamento: cada tableta debía tomarse con 200 mL de agua simple, por la mañana, después de un ayuno de por lo menos seis horas, permanecer en una posición erguida (sentada o de pie) y evitar acostarse o comer en los siguientes 60 minutos después de cada dosis. Las pacientes tomaron, además, suplementos de calcio y vitamina D (formulaciones con 600 mg de calcio más 400 UI de vitamina D) de acuerdo con las recomendaciones del investigador, durante el estudio. El cumplimiento de la paciente se evaluó a través del registro de medicamento dado y regresado, que si bien puede tener un sesgo potencial debido a que la paciente pudiera no ingerir el medicamento y no devolverlo, no existe alguna manera de comprobarlo.

Análisis estadístico

Los datos demográficos y las condiciones de selección se resumieron para la población con intención de tratar con estadística descriptiva. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, con un error tipo I de 0.05 ($\alpha = 0.05$). Los análisis de eficacia se efectuaron en la población con intención de tratar. Para el objetivo principal, las pacientes se definieron con apego al tratamiento mayor de 83% de cumplimiento si tomaban cinco de las seis dosis de ibandronato mensual durante un periodo de -1 a +21 días. Este análisis comparó el apego porcentual al tratamiento mensual con o sin bio-retroalimentación, comprobado con prueba de la *t* de Student

para grupos independientes. Además, se analizó una variable binaria modificada para el apego, por medio de la prueba de Cochrane-Maentel-Haenzel para comparar las diferencias con respecto a la retroalimentación, tratamiento previo con bisfosfonatos o la edad.

El cambio porcentual promedio desde el valor basal en las concentraciones de telopéptido C en suero se midió al tercero y sexto mes. Al sexto mes, la información obtenida del cuestionario de satisfacción se utilizó para determinar, comparativamente, la satisfacción en los dos brazos de estudio, con o sin la bio-retroalimentación; las diferencias se determinaron por medio de un análisis de covarianza.

Como un subestudio, al inicio las usuarias actuales respondieron el cuestionario OPSAT-Q para conocer el cambio de satisfacción que hubo con la introducción del esquema de ibandronato mensual.

La población con intención de tratar que había recibido, al menos, una dosis del medicamento de estudio, se utilizó para evaluar la información sobre seguridad. Ésta se sintetizó mediante un diccionario de códigos de registro (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*, COSTART).

RESULTADOS

Datos demográficos de las pacientes

Se reclutaron 781 pacientes de 24 centros de México (700 pacientes) y 24 centros en Chile (81 pacientes); 384 recibieron bio-retroalimentación y 397 no la recibieron. (Figura 1)

La edad promedio de la población de estudio fue de 63.6 ± 8.9 años y el tiempo medio desde el inicio de la menopausia fue de 16.9 ± 9.4 años. El peso y la talla fueron de 153.5 ± 6.5 cm y 62.1 ± 10.0 kg, respectivamente, 14.7% de las pacientes eran fumadoras activas. El 48% de las mujeres incluidas en el estudio estaba tomando bisfosfonatos por primera vez y 16% de ellas tenían antecedente de fracturas. La mayoría de las pacientes (89.4%) recibió, al menos, un medicamento concomitante durante el estudio.

Apego

En ambos grupos el apego al tratamiento fue alto, pero estadísticamente significativo mayor ($p < 0.0001$) en el grupo con bio-retroalimentación (99.3%; IC 95%: 98.8% a 99.8%) que en el grupo sin ésta (96.5%; IC: 95%: 95.5% a 97.5%;). (Figura 2)

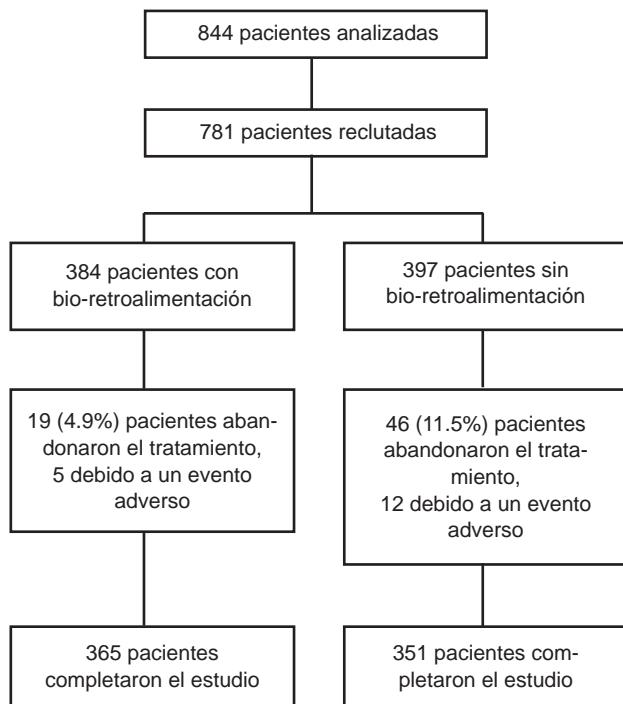


Figura 1. Distribución de las pacientes.

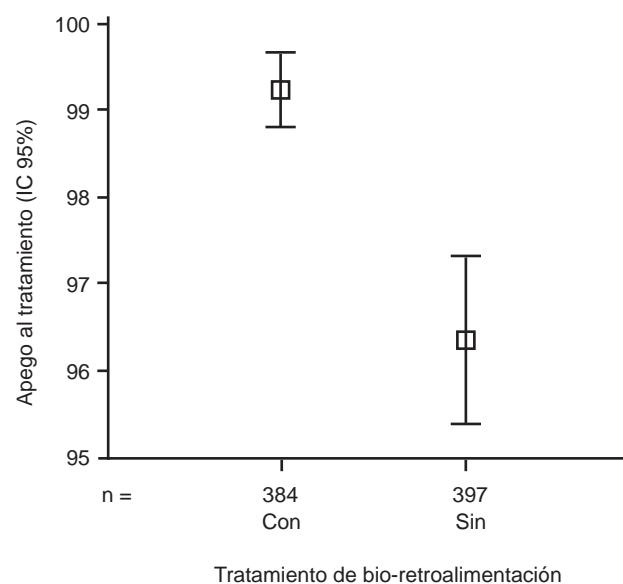


Figura 2. Apego al ibandronato oral mensual en pacientes que recibieron bio-retroalimentación en comparación con quienes no la recibieron.

La prueba de Cochrane-Maentel-Haenzel indicó que el tratamiento previo con bisfosfonatos y la edad no tienen repercusión en el apego al esquema terapéutico ($p = 0.957$ y $p = 0.148$, respectivamente).

Evaluación del telopéptido C

Con independencia de la retroalimentación, la reducción de la concentración en suero de telopéptido C fue estadísticamente significativa, comparada con el valor basal para ambos grupos, ($p < 0.001$). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la disminución porcentual de las concentraciones séricas de telopéptido C a los tres y a los seis meses de tratamiento en usuarias con antecedentes de tratamiento con bisfosfonatos (-20.3% y -28.9%, respectivamente) y en las que nunca los habían recibido (-52.7% y -58.7%, respectivamente) ($p = 0.001$). A los seis meses hubo una reducción significativamente mayor en los valores séricos de telopéptido C en las pacientes del grupo que nunca había recibido tratamiento con bisfosfonatos que en el grupo de pacientes con tratamiento previo ($p = 0.001$).

Satisfacción

La evaluación de la satisfacción de los médicos indicó que sólo 49% recomendaría la bio-retroalimentación usando marcadores del remodelado óseo cada seis meses.

La satisfacción de las pacientes, considerando si estaban satisfechas o muy satisfechas con el esquema mensual y la información que recibieron, fue de 89.4% en el grupo con bio-retroalimentación y de 78.4% en el grupo sin bio-retroalimentación. Las pacientes en el grupo con bio-retroalimentación estuvieron más satisfechas que las pacientes en el grupo que no recibió bio-retroalimentación ($p = 0.003$). (Cuadro 1)

Seguridad

Alrededor de un tercio de las pacientes (31.6%; 247 pacientes) tuvo, al menos, un evento adverso; 250 de estos eventos adversos (54.5%) se consideraron, según el investigador del estudio, relacionados con el tratamiento con ibandronato. A pesar de la relación con el tratamiento, el evento adverso más reportado fue la artralgia, seguido de cefalea y mareo. (Cuadro 2)

Sólo 10 eventos adversos, considerados como relacionados con el medicamento de estudio, se consideraron graves y 12 no relacionados.

Cuadro 1. Satisfacción entre los grupos

	Bio-retroalimentación (%)	Control (%)
Muy satisfecha	36	22
Satisfecha	53	54
Insatisfecha	-	5
Muy insatisfecha	-	3
Otro	3	-
Indiferente	8	16

Se retiraron del estudio 53 mujeres, aunque sólo 16 de ellas lo hicieron debido a un evento adverso. Dos pacientes fallecieron, una a causa de carcinoma pulmonar y la otra por carcinoma de páncreas, ninguna de estas causas se relacionó con el medicamento de estudio.

Cuadro 2. Incidencia de los eventos adversos más comunes

	Eventos adversos relacionados <i>n</i>	Eventos adversos no relacionados <i>n</i>	Total <i>n</i>
Artralgia	51	14	65
Cefalea	15	9	24
Mareo	21	6	27
Diarrea	16	3	19
Astenia	17	1	18
Dolor de espalda	12	10	22
Dolor estomacal	17	4	21
Faringitis	0	14	14
Rinorrea	3	9	12

DISCUSIÓN

El apego es el porcentaje tomado del medicamento prescrito y la persistencia la continuación de la toma del medicamento prescrito.¹⁰ El apego al tratamiento es una expresión que comprende a la persistencia y aceptación de la toma del medicamento.¹¹

El ibandronato¹² se desarrolló para ser administrado a intervalos prolongados libres de dosis, de ahí que se minimice la interrupción del mismo, así como los inconvenientes en el estilo de vida de la paciente. En el estudio BONE (*iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North america and Europe*), el tratamiento durante tres años con

ibandronato oral (2.5 mg/día) redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en 62%, al compararlo con placebo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica ($p = 0.0001$).⁸ Sin embargo, en este estudio, como en casi todos los ensayos clínicos, no se evaluó el apego al tratamiento. En un análisis retrospectivo se encontró que el pobre apego al tratamiento a los esquemas farmacológicos para prevenir la osteoporosis pone en riesgo su eficacia.¹³ Sebaldt y colaboradores¹⁴ revisaron un subgrupo de pacientes que habían tenido un seguimiento constante durante tres años. Ese estudio demostró que aunque la mayoría de las pacientes fueron constantes en la toma del medicamento (88%) hubo una diferencia significativa entre las pacientes constantes e inconstantes, respecto al incremento en la densidad mineral ósea (DMO) ($p < 0.05$).

Se requiere desarrollar estrategias que motiven a las pacientes a mantener su tratamiento. Una de esas ideas es la bio-retroalimentación. Esta consiste en informar a las pacientes que el medicamento que toman para prevenir la osteoporosis está funcionando, dándoles el resultado del cambio que tuvieron en los valores de los marcadores del remodelado óseo después de un tiempo en tratamiento, por ejemplo a los seis meses.

Este estudio se diseñó para probar esta hipótesis y se encontró una mejoría estadísticamente significativa en el apego al tratamiento con el ibandronato oral mensual en las pacientes que recibieron la bio-retroalimentación, en comparación con las que no la recibieron; sin embargo, el apego también fue alto en el grupo que no recibió bio-retroalimentación.

La utilidad de vigilar el apego se ha establecido para otros medicamentos, como el raloxifeno.¹⁰ En otro estudio en el que se comparó risedronato con ibandronato, el apego fue mayor con el primero, aun cuando la dosis era semanal;¹⁵ sin embargo, se requiere mayor información acerca del uso de la bio-retroalimentación en la práctica clínica antes de poder hacer recomendaciones al respecto. Estos resultados están apoyados por un estudio realizado en el Reino Unido, en el que las pacientes recibieron ibandronato oral mensual más un programa de apoyo al paciente o alendronato semanal.¹⁶ En este estudio, la persistencia fue significativamente mayor en el grupo de ibandronato más el apoyo a la paciente, comparado con el grupo de alendronato ($p < 0.0001$). Esto confirma que la inclusión de una estrategia de apoyo, además de reducir la frecuencia de dosificación, puede mejorar el apego.

Otro factor para explicar la mejoría en el apego con ibandronato mensual puede ser la preferencia de las pacientes; una gran cantidad de reportes sugiere que el esquema de ibandronato oral mensual es más cómodo que el de alendronato semanal ($p < 0.0001$) y es la opción de tratamiento preferida por la mayoría de las pacientes ($p < 0.0001$).^{17,18}

La reducción en la concentración sérica de telopéptido C reportada en este estudio, particularmente para el grupo virgen a bisfosfonatos, concuerda con los resultados encontrados por Reginster y colaboradores¹⁹ después de dos años de tratamiento con ibandronato mensual en el estudio MOBILE.

Aunque los ensayos clínicos con bisfosfonatos orales, por lo general han demostrado un perfil de seguridad semejante a placebo,^{8,20-22} en la práctica clínica existe evidencia de mayor número de eventos adversos gastrointestinales superiores, en especial cuando se reciben dosis diarias.²²⁻²⁴

En este estudio, 31% de las pacientes tuvieron, al menos, un evento adverso relacionado con el tratamiento de ibandronato y sólo 2% se retiró del estudio debido a un evento adverso. La información disponible del estudio BONE y otros estudios indican que el perfil de seguridad en el tubo gastrointestinal superior con el ibandronato es semejante al del placebo.^{12,25}

CONCLUSIONES

Por lo anterior, puede concluirse que la mejoría en el apego al tratamiento se refleja en mejores resultados terapéuticos.

La bio-retroalimentación incrementa el apego al tratamiento, pero, aun cuando ésta fue significativamente mayor que en el grupo que no la recibió, no puede recomendarse, ya que en este último el apego también fue alto. El esquema mensual del ibandronato oral es suficiente, por sí mismo, para lograr un apego al tratamiento importante y no se requiere una terapia de bio-retroalimentación.

Otros investigadores que participaron en el estudio:
México

Pilar de la Peña-Rodríguez, Imelda Hernández-Marín, Víctor Manuel Mercado-Cárdenas, Fernanda Río de la Loza, Gabriel Gallo-Olvera, Jesús Zaraín-García, Carlos Salinas-Dorantes, Margarita Deleze-Hinojosa, Luis Jaime

Elizondo-Alanís, Alfonso Murillo-Uribe, José Alberto Hernández-Bueno, Lourdes Morato, Sergio Gutiérrez Ureña, Agustín Escobar Fematt, Guillermo Ortiz Luna, Hugo Peña Ríos, Alberto Alvarado García, Eduardo Gayón Vera, Joel Rodríguez Saldaña, Roberto Silvestri Tomassoni, Rogelio Zácaras Castillo, Juan Manuel Ruiz Acosta.

Chile

María Soledad Quero, Gloria Vizcarra, Jorge Gordillo, María Eugenia Álvarez, Carolina Foster, Sergio Palma, Miriam González, Víctor Perl, Pedro Miranda, Silvia Fischer, Daniel Pacheco, Alexei Borges, Augusto Brizzolara, Miguel Gutiérrez, Cecilia Rojas, Cecilia Trejo, Dina Schachter, Sofía Oviedo, Francisca Brusco, Mabel Arinoviche, Marta Aliste, Óscar Neira, Marcela Cisternas, Claudia Campuzano.

Este estudio fue patrocinado por Roche México, que también brindó los medicamentos para el mismo. En el momento actual ningún investigador recibe apoyo para congresos ni imparte conferencias apoyadas por esa empresa farmacéutica.

REFERENCIAS

1. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000;17(1):1-36.
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.
3. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-2026.
4. Barrett-Connor E. The economic and human costs of osteoporotic fracture. *Am J Med* 1995;98(Suppl. 2A):3-8.
5. Tosteson ANA, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003;115:209-216.
6. Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. *J Bone Miner Res* 2001;15(Suppl.):S529.
7. Finigan J, Bainbridge PR, Eastell R. Adherence to osteoporosis therapies. *Osteoporos Int* 2001;12:S48-S49.
8. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.
9. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-1022.
10. 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;89:1117-1123.
11. Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A. Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone* 2006;38:S2-S6.
12. Mühlbauer RC, Bauss F, Schenk R, et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res* 1991;6:1003-1011.
13. Caro J, Huybrechts K, Ishak K, Naujoks C. The impact of adherence to osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Value Health* 2002;5:127 (abstract).
14. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham B, et al. Longer-term effectiveness outcomes of non-compliance and non-persistence with daily-regimen bisphosphonates therapy in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl. 1):S107.
15. Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2383-2391.
16. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.
17. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-1903.
18. Hadji P, Minne H, Pfeifer M, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, cross-over study (BALTO II). *Joint Bone Spine* 2008;75:303-310.
19. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-661.
20. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792-798.
21. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.
22. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:11-18.
23. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, non-compliance with patient instructions, and discontinuation. *J Managed Care Pharm* 1998;4:488-492.
24. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119:631-638.
25. Epstein S, Delmas PD, Emkey R, et al. Oral ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: review of upper gastrointestinal safety. *Maturitas* 2006;54:1-10.