

# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Consecución de objetivos terapéuticos

**Teresa Mantilla**

*Medicina de Familia, Centro de Salud Prosperidad, Madrid, España*

### PALABRAS CLAVE

Combinación;  
Cumplimiento;  
Dislipemia aterogénica;  
Objetivos terapéuticos

### Resumen

La consecución de los objetivos terapéuticos en los pacientes con dislipemia aterogénica se consigue mejorando el cumplimiento y la adherencia del paciente. Las guías de práctica clínica abordan la importancia del cumplimiento para conseguir los objetivos. La combinación a dosis fija de pravastatina y fenofibrato aumenta la adherencia, ya que simplifica el régimen medicamentoso reduciendo el número de dosis diaria. La buena tolerancia, el coste de la combinación y la posibilidad de adecuar la administración al estilo de vida del paciente facilitan la consecución de los objetivos en esos pacientes de alto riesgo cardiovascular.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.  
Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Atherogenic  
dyslipidemia;  
Compliance;  
Combination;  
Therapeutic objectives

### Achievement of therapeutic objectives

#### Abstract

Therapeutic objectives for patients with atherogenic dyslipidemia are achieved by improving patient compliance and adherence. Clinical practice guidelines address the importance of treatment compliance for achieving objectives. The combination of a fixed dose of pravastatin and fenofibrate increases the adherence by simplifying the drug regimen and reducing the number of daily doses. The good tolerance, the cost of the combination and the possibility of adjusting the administration to the patient's lifestyle helps achieve the objectives for these patients with high cardiovascular risk.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Consecución de objetivos terapéuticos

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en todos los países. En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2012 —publicado en 2014<sup>1</sup>—, las enfermedades del aparato circulatorio siguen siendo la causa más frecuente de muerte (30,3 de cada 100 defunciones). Por sexo, constituyen la primera causa de muerte en la mujer (286 muertes por cada 100.000) y la segunda causa en varones (239,4 muertes por cada 100.000). Además, las enfermedades isquémicas disminuyeron un 0,2% respecto al año anterior, aunque las cerebrovasculares aumentaron un 2,3%.

El control de la dislipemia contribuye de forma importante en la reducción de las enfermedades cardiovasculares. En los pacientes con dislipemia aterogénica, la utilización de combinaciones o asociaciones de fármacos con distinto mecanismo de actuación ayuda a la consecución de los objetivos terapéuticos. Asimismo, se pueden disminuir los efectos adversos de alguno de ellos, mejorar el perfil lipídico del paciente y en ocasiones abaratar el tratamiento.

Como recomiendan la Guía de Dislipemia de la *Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS)<sup>2</sup>, la Guía de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares<sup>3,4</sup> y la Guía de Dislipemia de la *American Heart Association*<sup>5</sup> (AHA), los fármacos de elección son las estatinas. La EAS<sup>6</sup> también se posicionó en este sentido. Una vez utilizada la estatina a la dosis y potencia necesarias para la consecución de los objetivos, habrá pacientes que no los alcancen, de modo que necesiten la utilización de otros fármacos hipolipemiantes.

Es frecuente la necesidad de emplear tratamiento combinado en las hiperlipemias genéticas graves (hiperlipemia familiar combinada o hiperlipemia familiar heterocigota), en pacientes que no han presentado un evento cardiovascular pero son de alto riesgo, en aquellos que ya han sufrido un evento y no han conseguido los objetivos terapéuticos o los pacientes con dislipemia aterogénica<sup>7</sup>.

No hay que olvidar a los pacientes que no toleran dosis máximas de estatinas o presentan efectos adversos y necesitarán la asociación de otro u otros fármacos para conseguir los objetivos.

En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), el grupo de pacientes diabéticos con lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas y triglicéridos altos obtuvo beneficio con la asociación de simvastatina y fenofibrato<sup>8-10</sup>.

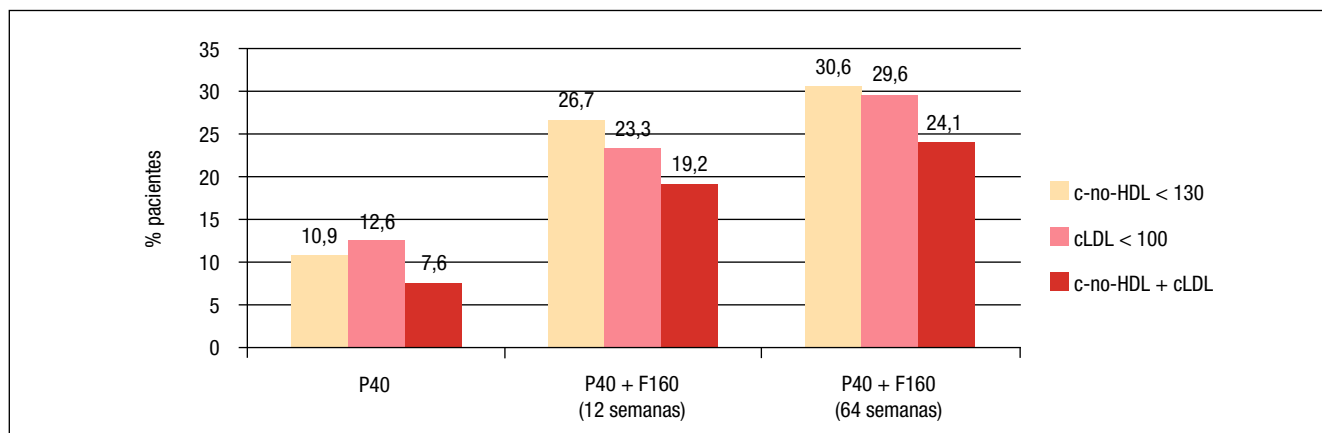
La combinación a dosis fija de pravastatina 40 mg con fenofibrato 160 mg frente a pravastatina 40 mg en monoterapia en pacientes con hiperlipemia mixta fue bien tolerada, con un mayor descenso del colesterol no-HDL en comparación con el grupo en tratamiento con pravastatina en monoterapia<sup>11,12</sup> (fig. 1). En pacientes diabéticos con hiperlipemia mixta también se obtuvo un mayor descenso en el colesterol no-HDL y triglicéridos<sup>13</sup> (fig. 2).

Asimismo, la utilización de tratamiento combinado de estatina con fenofibrato en pacientes con dislipemia aterogénica puede ayudar a vencer la inercia clínica<sup>14</sup>.

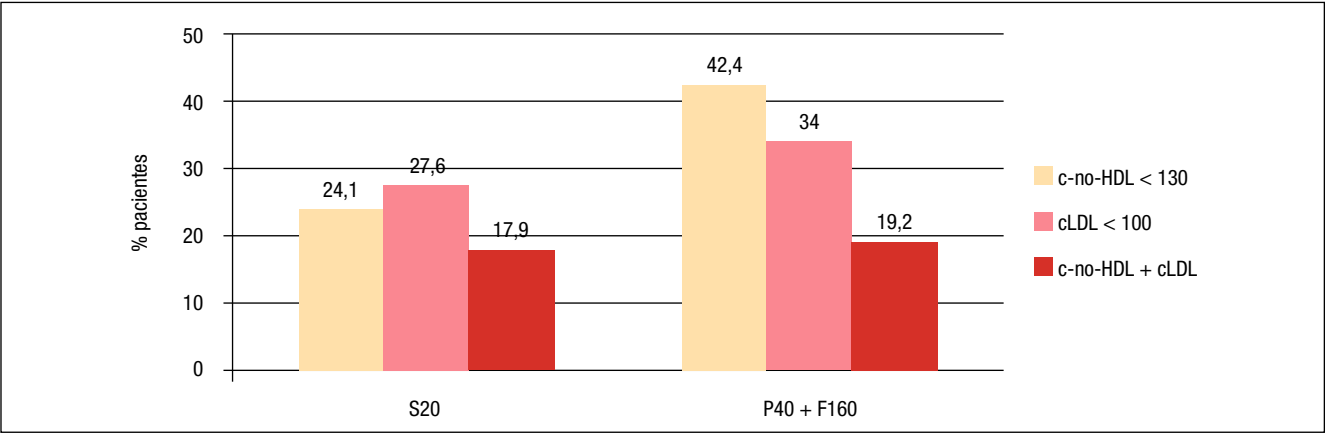
Un estudio realizado en España<sup>15</sup> para valorar la inercia terapéutica en el seguimiento extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica concluyó que la formación y el conocimiento de las guías de práctica clínica, la relación entre los diferentes niveles de asistencia, la educación del paciente y la facilidad en la administración de la medicación ayudan a vencer la inercia y, por tanto, aumentan el cumplimiento.

Las Guías de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular<sup>3,4</sup> dan relevancia al uso de tratamiento combinado en diferentes situaciones, e insisten en los pacientes con enfermedad cardiovascular, con diabetes mellitus o de alto riesgo que no alcanzan los objetivos en monoterapia con estatinas. La asociación de estatinas con fibratos, específicamente con fenofibrato, se recomienda en aquellos pacientes que requieren reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de los triglicéridos y aumento del HDL, es decir, pacientes con dislipemia aterogénica. Además, insisten en la precaución de la utilización de fármacos que se metabolizan por el citocromo P450.

Otra parte importante en la consecución de los objetivos corresponde al paciente. También las guías de práctica clínica dan recomendaciones para aumentar la adherencia, intentando reducir el número de tomas para facilitar el cumplimiento<sup>16</sup>, valorando el copago sanitario y adaptando la medicación a la situación individual del paciente<sup>17</sup> (tabla 1).



**Figura 1** Pravastatina más fenofibrato frente a pravastatina en monoterapia. c-no-HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F160: fenofibrato 160 mg; P40: pravastatina 40 mg. Tomada de Farnier et al<sup>11,12</sup>.



**Figura 2** Pravastatina más fenofibrato frente a pravastatina en monoterapia. c-no-HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F160: fenofibrato 160 mg; P40: pravastatina 40 mg; S20: simvastatina 20 mg. Tomada de Farnier et al<sup>13</sup>.

Se ha publicado que al mes de un infarto agudo de miocardio el 25-30% de los pacientes ha retirado algún fármaco y menos del 50% sigue al año un tratamiento con estatinas, betabloqueantes o antihipertensivos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica en cinco categorías la falta de adherencia<sup>18,19</sup>, siendo una de ellas la complejidad del tratamiento y la dificultad que tiene el paciente para realizar correctamente la prescripción (tablas 2 y 3). Varios estudios muestran que la reducción en

el número de dosis es la medida aislada más efectiva para conseguir aumentar la adherencia y, por tanto, mejorar la consecución de objetivos<sup>20-22</sup>.

Tabla 1 Recomendaciones sobre la adherencia del paciente			
Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE
El médico debe evaluar la adherencia a la medicación e identificar las razones de su incumplimiento para adaptar las siguientes intervenciones a las necesidades individuales del paciente o de la persona en riesgo	I	A	Fuerte
En la práctica clínica se recomienda reducir el número de tomas al menor nivel aceptable. Además, se implementarán monitorización repetida y retroalimentación. En caso de que persista la falta de adherencia, se ofrecerán sesiones múltiples o combinadas de intervenciones conductuales siempre que sea posible	Ila	A	Fuerte

<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.  
Tomada de Perk et al<sup>3</sup>.

Tabla 2 Causas de la falta de adherencia a la medicación según la Organización Mundial de la Salud	
Categoría de la falta de adherencia	Ejemplo
Del sistema de salud	Mala calidad de la relación entre el personal médico y el paciente; conocimiento insuficiente sobre la medicación o baja aceptación de las guías de práctica clínica; mala comunicación (p. ej., consejo insuficiente, complejo o confuso); falta de acceso a la atención sanitaria; falta de continuidad de la atención sanitaria
De la enfermedad	Enfermedad crónica asintomática (falta de señales físicas); trastornos mentales asociados (como la depresión)
Del paciente	Discapacidad física (como problemas de visión o motricidad disminuida); trastornos cognitivos; factores psicológicos y conductuales (como falta de motivación, poca autoeficacia, impulsividad, juventud)
Del tratamiento	Complejidad del régimen; efectos secundarios
Socioeconómica	Nivel educativo bajo; coste elevado de la medicación; poco apoyo social

Tomada de Perk et al<sup>3</sup>.

**Tabla 3** Recomendaciones para fomentar la adherencia al tratamiento

Proporcione consejos claros sobre los beneficios y posibles efectos adversos del tratamiento y sobre la posología y duración del tratamiento
Tenga en cuenta los hábitos y preferencias del paciente
Reduzca el número de tomas al mínimo posible
Pregunte al paciente, sin emitir juicios de valor, cómo cree que actúa la medicación y discuta las posibles razones para la falta de adherencia (efectos secundarios, preocupaciones, etc.)
Implemente una monitorización repetida y retroalimentación
En caso de no disponer del tiempo necesario, involucre a asistentes médicos o personal de enfermería siempre que sea necesario y posible
En caso de que persista la falta de adherencia, ofrezca sesiones múltiples o combinadas de intervenciones conductuales

Tomada de Perk et al<sup>3</sup>.

En Atención Primaria se valoró el cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedad cardiovascular y la concordancia entre el grado de cumplimiento y la opinión subjetiva del médico que atendía al paciente, siendo la mitad de los pacientes cumplidores y la primera causa de incumplimiento el olvido de la toma<sup>23</sup>.

## Conclusiones

En resumen, en los pacientes con dislipemia aterogénica la consecución de los objetivos lipídicos se consigue mejorando el cumplimiento y la adherencia del paciente. Para ello, la utilización de combinaciones fijas que disminuyan el número de pastillas y dosis diarias mejorará el perfil lipídico del paciente. En la dislipemia aterogénica es de elección la estatina, y cuando se asocia con un fibrato será con el fenofibrato. La buena tolerancia de la combinación pravastatina-fenofibrato contribuye al cumplimiento y, por tanto, a la consecución de los objetivos terapéuticos<sup>24</sup>.

## Conflicto de intereses

La autora ha colaborado con Abbott en el desarrollo de este monográfico.

## Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística 2014. Disponible en: [www.ine.es/prensa/prensa.htm](http://www.ine.es/prensa/prensa.htm).
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of

- Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
4. Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Álvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, y cols. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:103-20.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 November 12. [Epub ahead of print.]
6. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendation for the Management of Dyslipidemia. Disponible en: [http://www.athero.org/download/IASGuidelines\\_FullText\\_SPANISH\\_20140107.pdf](http://www.athero.org/download/IASGuidelines_FullText_SPANISH_20140107.pdf).
7. Millán J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:36-44.
8. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP; International Steering Committee of R(3)i. Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1793-7.
9. Dujovne CA, Williams CD, Ito MK. What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:12-22.
10. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2010;362:1563-74.
11. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:787-92.
12. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2165-73.
13. Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther*. 2011;33:1-12.
14. García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al; REALITY Study Group. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. *The REALITY Study*. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(Suppl 3):1-12.
15. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA; en nombre de los investigadores del estudio INERCIA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. *Estudio Inercia*. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428-37.
16. Fuster V, Sanz G. Compuestos de dosis fija en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. *Rev Clin Esp*. 2011;64(Suppl 2):3-9.
17. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation*. 2009;119:390-7.
18. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.

19. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
20. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50.
21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
22. Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Villar F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentario del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:103-28.
23. De Frutos E, Lorenz G, Manzotti C, Espínola A, Hernández A, Val A, et al. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2008;20:8-13.
24. Pedro-Botet J, Millán J, Brea A, Díaz A, González-Santos P, Hernández A, et al. Decálogo de Recomendaciones clínicas en dislipemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:38-40.