

Adherencia al tratamiento con agentes hipolipemiantes en pacientes afiliados a un Departamento de Asistencia Médico-Social Universitaria de Argentina

O.J. Sacchi, L.D. Kaiser, E.C. Riestra, M.P. Zapata, E.L. Rodríguez Echandía

Pren. Méd. Argent.
Marzo 2015
Vol. 101 - N° 1
15-20

INTRODUCCION Y OBJETIVOS

En general, se considera como hiperlipidemia a los niveles plasmáticos de colesterol total, en ayunas, superiores a 200 mg/dl en adultos de mediana edad. Niveles superiores a 240mg/dl son considerados de riesgo. Frecuentemente se acompaña de un aumento de los triglicéridos plasmáticos pero, el principal objetivo del tratamiento farmacológico de las hiperlipidemias es reducir el nivel del colesterol total y del colesterol LDL, éste por debajo de 130 mg/dl en prevención primaria y de 100 mg/dl en prevención secundaria⁽¹⁾.

El tratamiento indicado para tratar las hiperlipidemias moderadas es inicialmente una reducción del sobrepeso, si lo hubiere, ejercicios físicos y una dieta, que debe ser relativamente rica en aceites vegetales poliinsaturados y pobre en colesterol y ácidos grasos saturados, durante un periodo de 3 a 6 meses. Si en este periodo este tratamiento no resulta suficiente para normalizar la colesterolemia puede entonces complementarse con un tratamiento farmacológico⁽²⁾.

Los llamados medicamentos hipolipemiantes reducen los niveles elevados de lípidos por varios mecanismos. Los fibratos (genfibrozilo, clofibrato, etc) aceleran el aclaramiento de las VLDL, precursoras de las LDL. Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) estimulan el aclaramiento de LDL mediante su acción sobre el receptor LDL hepático. El ácido nicotínico (niacina) reduce la síntesis de las VLDL. Las estatinas (Rosuvastatina, atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina y otras) son inhibidoras de la 3-hidroxi-

3-metilglutarilcoenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) disminuyendo la síntesis hepática de colesterol⁽²⁾. Las estatinas son actualmente los medicamentos de elección para el tratamiento farmacológico tanto de las hiperlipidemias primarias como de las secundarias a eventos cardiovasculares u otros tipos de trastornos metabólicos, asociándolas a los tratamientos específicos para cada uno de ellos.

Todas las estatinas, aunque con diferente eficacia y potencia, reducen el colesterol LDL plasmático de manera dosis dependiente y también, aunque en menor proporción, el colesterol VLDL y los triglicéridos⁽³⁾. Además de estas acciones, las estatinas contribuyen a la restauración de la disfunción endotelial, a la estabilización de las placas aterogénicas, a la reducción de la inflamación de la placa, a la reducción de la oxidación del LDL y a la reducción de la agregación plaquetaria⁽⁴⁾. A estos efectos beneficiosos se suma el de provocar menos efectos adversos comunes que los demás grupos de medicamentos hipolipemiantes, lo que facilitaría una buena adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Las hiperlipidemias son trastornos metabólicos crónicas y, en consecuencia, su tratamiento farmacológico debe ser también por tiempo indefinido, utilizando dosis diarias adecuadas a cada paciente. Es conocido que la adherencia (compliance) de los pacientes a los tratamientos crónicos de patologías con escasa sintomatología, como es el caso de las hiperlipidemias, suele ser baja⁽²⁾. Los pacientes tienden, por su cuenta, a espaciar las dosis, a introducir días libres del medicamento y también a interrumpir la

medicación durante periodos más o menos largos. En el caso de las hiperlipidemias este comportamiento atenta contra el principal objetivo del tratamiento, que es preventivo para evitar las complicaciones cardiovasculares derivadas del exceso de colesterol (ateroesclerosis, enfermedad coronaria, ACV y otras) o prevenir su agravamiento cuando ya ocurrieron.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar las características demográficas de los usuarios de medicamentos hipolipemiantes, las características de su prescripción y el grado de adherencia al tratamiento, utilizando como muestra a la totalidad de afiliados al DAMSU de la U.N.Cuyo a los que se les prescribieron hipolipemiantes durante el año 2012.

MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo, cuantitativo y retrospectivo. Las cifras de las prescripciones de medicamentos hipolipemiantes dispensados fueron seleccionadas del total de medicamentos dispensados en la farmacia del DAMSU durante 2012 (aproximadamente 369.200 unidades). Todos los medicamentos despachados con cobertura en DAMSU son con receta médica, por lo que cada envase dispensado equivale a una prescripción. Las cifras de dispensación de los medicamentos hipolipemiantes provistas fueron recolectadas de acuerdo a la metodología del DURG⁽⁵⁾ y se utilizó un programa EPI INFO para la elaboración de la base de datos y para su procesamiento. Nuestra base de datos contiene información sobre: N° de factura, denominación comercial y denominación común internacional del medicamento (genérica), clasificación y código ATC, presentación, N° de unidades, miligramos/comprimido, Dosis Diaria Definida (DDD) de ATC (ver 5), N° de DDDs dispensados, código del afiliado, sexo, edad, fecha de dispensación y código del médico prescriptor. La cantidad

de hipolipemiantes dispensados a cada paciente en 2012 (mg/paciente/año) fueron utilizadas para calcular el número de Dosis Anual Definida (DAD= DDD x 365) dispensadas. Estas fueron consideradas como indicadores de adherencia al tratamiento. La posibilidad de que estos pacientes adquirieran estos medicamentos por otras vías es remota porque, en ese caso, no obtendrían el correspondiente descuento.

Estadística: Para las comparaciones del número de prescripciones dispensadas y del número de mg/año utilizados por los pacientes para cada medicamento hipolipemiente se empleó la aproximación binomial para eventos con igual probabilidad, dicotómicos o mutuamente excluyentes (Prueba no paramétrica de los signos)⁽⁶⁾. Las $p < 0.05$ fueron consideradas significativas.

RESULTADOS

Características demográficas de la muestra y epidemiología de los medicamentos hipolipemiantes dispensados:

Del total de afiliados a DAMSU en 2012 (26.097) a 1579 afiliados les fueron dispensadas 7748 recetas con medicamentos hipolipemiantes en el año. La prevalencia bruta de la población que utilizó estos medicamentos fue de 6,0%; y la prevalencia de recetas de hipolipemiantes fue de 2,1% del total de recetas dispensadas (369.105 recetas). El 54,2% de los usuarios fue de sexo femenino y el 45,8% masculino. Estas diferencias fueron significativas ($p < 0.05$). La edad promedio de la muestra fue de 64 años, con un 12,5% entre 2 y 50 años y un 87,4% entre 51 y 97 años. Al 100% de la muestra se le prescribieron solamente estatinas en el año. La Fig. 1 muestra el número de usuarios de las 4 estatinas prescriptas: rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina y fluvastatina. La diferencia entre las 2 primeras no fue significativa, si lo fue

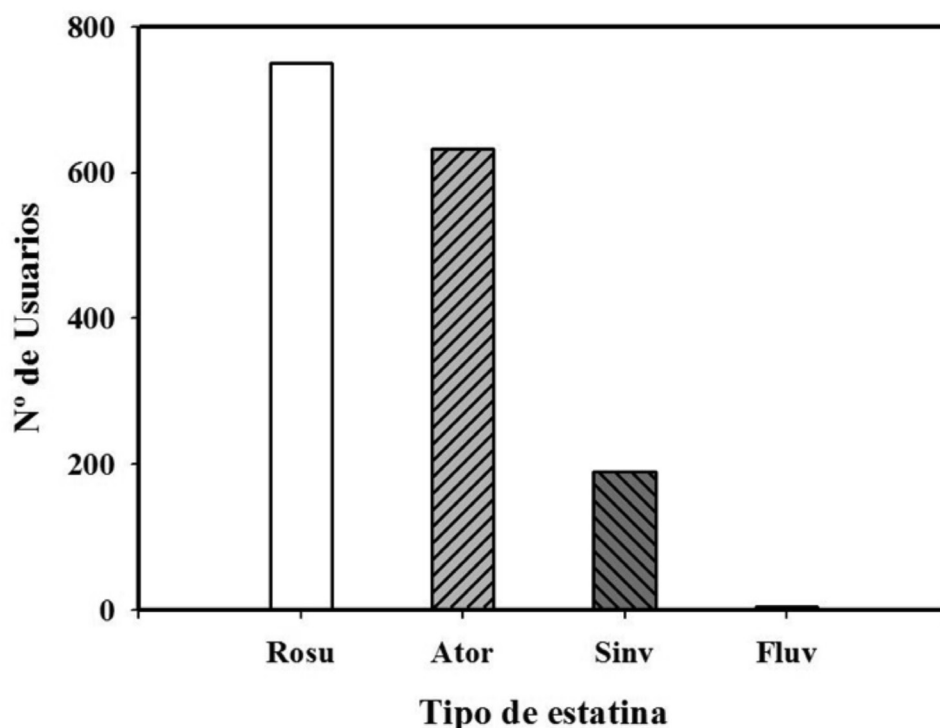


Figura 1: Cantidad de usuarios de las estatinas dispensadas en 2012.

entre ambas y sinvastatina ($p < 0.01$). Solo a 5 pacientes se les prescribió fluvastatina por lo que fue descartada al efectuar comparaciones. No se detectaron prescripciones del resto de los grupos de medicamentos hipolipemiantes mencionados anteriormente.

Grado de adherencia al tratamiento con estatinas de acuerdo a la cantidad de mg utilizados durante todo el año:

La tabla 1 muestra el grado de utilización de las 3 estatinas que encabezaron el ranking de utilización divididos arbitrariamente en 4 rangos o grupos. Fue considerada como "muy baja" cuando alcanzó solamente hasta 30 DDD en el año. Pertenece a este grupo una media del 12,7% del total de usuarios. La utilización fue considerada como "baja" cuando llegó hasta alrededor de 100 DDD en el año. El porcentaje medio de usuarios en este grupo fue del 20,7% del total. Fueron considerados como de rango "intermedio" a los que se fueron acercando a la DAD y que representaron un porcentaje

medio de alrededor del 51%. Finalmente, el cuarto grupo mostró un consumo equivalente o superior a la DAD y representó solamente alrededor del 15% del total de usuarios.

DISCUSIÓN

En resumen, la prevalencia bruta de la afiliación de DAMSU con prescripción de estatinas fue baja, alrededor del 6 %, de la cual la mayoría correspondió a los mayores de 50 años con predominio de sexo femenino. Algunos autores sostienen que alrededor de 20 % de la población de USA tienen niveles elevados de colesterol y consideran que solamente un 40 % de la población con niveles altos de colesterol son los que reciben un tratamiento adecuado⁽¹⁾. La prevalencia de afiliados con hiperlipidemia en DAMSU podría ser entonces bastante más elevada que el 6 % con prescripción de estatinas.

Rosuvastatina y atorvastatina y, en menor medida, sinvastatina son las es-

Tabla 1:

Rangos de utilización (total mg/año) y porcentaje de usuarios en los diferentes rangos de utilización de estatinas en 2012.

Utilización U = mg/año	Rosuvastatina (DDD: 10 mg)	Atorvastatina (DDD: 10 mg)	Sinvastatina (DDD: 15 mg)
Muy Baja	$U \leq 300$ mg (18.3%)	$U \leq 300$ mg (9.9%)	$U \leq 450$ mg (10%)
Baja	$300 > U \leq 990$ mg (21.3%)	$300 > U \leq 990$ (18.5%)	$450 > U \leq 1485$ (22.4%)
Intermedia	$990 > U \leq 3500$ (49.2%)	$990 > U \leq 3500$ (48.5%)	$1485 > U \leq 5250$ (55.2%)
\geq DAD	$3500 > U \leq 7889$ (11.2%)	$3500 > U \leq 14400$ (22.8%)	$5250 > U \leq 14400$ (12.4%)

tatinas más potentes para reducir el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos y elevar el colesterol HDL. Que rosuvastatina y atorvastatina sean las primeras en el ranking de prescripción de hipolipemiantes en DAMSU se ajustó a lo que actualmente se considera adecuado para una selección racional de estos medicamentos Fluvastatina, de una potencia inferior a las otras, prácticamente no fue prescrita (sólo 5 pacientes en el año).

Si bien las estatinas se asocian en general con escasos efectos adversos las evidencias sobre efectos adversos comunes tales como mialgia, fatiga, pérdida de memoria, elevación persistente de las transaminasas plasmáticas, que pueden presentarse en el 20% de los pacientes⁽⁷⁾, y los efectos adversos graves, más raros, como rabdomiolisis, y diabetes, han sido bien documentados⁽⁷⁾. Para su prescripción debe tenerse en cuenta entonces la relación entre el riesgo y el beneficio de un tratamiento crónico con estatinas.

Actualmente, la prescripción de estatinas está destinada tanto para prevención primaria de patologías cardiovasculares como para prevención secundaria a eventos cardiovasculares preexistentes y/o a la presencia de varios factores de riesgo (hipertensión arterial, enfermedad coronaria familiar, diabetes, tabaquismo, trastornos circulatorios periféricos, hipotiroidismo y otros). En estos casos, el tratamiento con estatinas

está plenamente justificado porque previene significativamente tanto la muerte por eventos cardiovasculares como la producción de los mismos⁽⁷⁾. Sin embargo, se calcula que dos tercios de las estatinas no se prescriben para prevención secundaria sino para prevención primaria, es decir para individuos sanos, aun con hipercolesterolemias moderadas, sin antecedentes cardiovasculares personales ni familiares y con escasos factores de riesgo (ej. edad avanzada, obesidad)⁽⁷⁾. Según un trabajo reciente, realizado en USA, un 84% de los médicos recomiendan el uso de estatinas en estas condiciones a pesar de que las evidencias derivadas de ensayos clínicos serios indican que, en estos casos, los riesgos de efectos adversos superan ampliamente a los beneficios⁽⁸⁾.

En este trabajo comprobamos, utilizando los parámetros del ATC, que la adherencia al tratamiento con estatinas en los afiliados a DAMSU fue muy baja en 2012. Alrededor del 13% habría interrumpido muy prematuramente el tratamiento porque consumió en todo el año solamente 1 o 2 envases de los correspondientes productos comerciales disponibles. Alrededor del 21% habría cumplido con el tratamiento menos de la tercera parte del año, o bien habría espaciado excesivamente las dosis. El 51% de los usuarios utilizó las estatinas por debajo de las DAD pero en menor medida que el grupo ante-

rior, por lo que puede considerarse de mediana adherencia. Finalmente, solo un 15% de los usuarios habría cumplido con una adherencia plena a estos tratamientos. Suponiendo que este grupo esté mayoritariamente integrado por pacientes con prescripción para prevención secundaria, su motivación para adherir a lo prescripto por el médico podría haber sido alta. Sin embargo, si se calcula que un tercio de las estatinas son utilizadas para prevención secundaria, más de un 15% de estos pacientes de alto riesgo no habrían cumplido estrictamente con lo prescripto. En otras palabras, es posible que una alta proporción de pacientes medicados para prevención secundaria deben haber integrado los grupos que aquí hemos clasificado como de mediana o baja adherencia. Considerando que la afiliación del DAMSU (alrededor de 26.000 afiliados en 2012) es suficientemente amplia, esta señal de alarma podría ser válida también para la población general en tratamiento con agentes hipolipemiantes.

REFERENCIAS

1. Bosker G. Pills that Work-Pills that Don't. 1th Edition. Harmony Books. New York, 1997.
2. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª Edición. Interamericana. McGraw-Hill, 2009.
3. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Bases of Therapeutics. 17th International Edition. Mac-Grow-Hill ed. New York, 2009.
4. Formulario Terapéutico Nacional. 10ma Edición. Editorial COMRA. Buenos Aires, 2005.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHO ed. Oslo, 2006.
6. Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. 3th ed. John Wiley ed. New York, 1999.
7. Redberg R, Katz M. Healthy men should not take statins. JAMA 307 (14): 1491-1492, 2012.
8. Johansen ME, Gold KJ, Sen A, Arato N, Green LA. A national survey of the treatment of hyperlipidemia in primary prevention. JAMA Intern Med. 173 (7): 586-588, 2013.

RESUMEN

Los medicamentos hipolipemiantes son utilizados para prevención primaria y secundaria de patologías cardiovasculares asociadas a las hiperlipemias. Este es un estudio descriptivo y retrospectivo destinado fundamentalmente a determinar el grado de adherencia al tratamiento con hipolipemiantes en los afiliados al DAMSU de la U.N.Cuyo a los que se les prescribieron estos medicamentos en el año 2012. Para ello, se procesó la totalidad de las recetas de hipolipemiantes dispensadas. Las cifras de dispensación fueron recolectadas mediante un programa EPI INFO y procesadas de acuerdo al DURG. La cantidad de hipolipemiantes dispensada a cada paciente en el año (mg/paciente/año) fueron convertidas a las correspondientes DDDs de ATC y estas a DADs (DDD x 365). La prevalencia de la prescripción de hipolipemiantes en DAMSU fue de 6% con predominio significativo del sexo femenino. A esta muestra se les prescribieron solamente estatinas y de estas, en orden decreciente, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina y fluvastatina. En comparación con las DDDs de ATC, la utilización de estas estatinas fue muy baja en 2012. El 13% de la muestra consumió solamente 30 DDDs en el año lo que equivale a 1 o 2 envases de los correspondientes productos comerciales. Alrededor del 21% cumplió con menos de la tercera parte de la DAD y el 51% mostró un grado de adherencia mayor pero

tampoco llegó a cumplir con la DAD. Solamente el 15% de los usuarios mostró una adherencia plena al tratamiento. Se calcula que alrededor de un tercio de las estatinas son utilizadas para prevención secundaria, en pacientes considerados de alto riesgo, por lo que, si asumimos que el porcentaje de adherencia plena representa a esos pacientes, con mayor motivación para una buena adherencia, una proporción similar estaría integrando los grupos considerados como de adherencia mediana o baja, lo que representa una señal de alarma y sugiere implementar medidas educativas tendientes a revertir esta situación.

SUMMARY

This is a descriptive, quantitative and retrospective study devoted to ascertain the modality of prescription and the degree of compliance to lipid-lowering medication in the DAMSU's affiliation dispensed with these drugs in 2012 (1579 patients). The total number of prescription orders delivered along the year and the doses/year used by each patient (mg/year/patient) were recorded according to the DURG methods in

an EPI INFO program and transformed to ATC-DDDs and DADs (DDD \times 365). These data were considered as indicators of treatment compliance. Prevalence of patients prescribed with lipid-lowering medications was 6% of the total affiliation (26097 affiliates in 2012). All patients were prescribed with statins (rosuvastatin>atorvastatin>simvastatin>fluvastatin). The other kinds of lipid-lowering drugs were not prescribed. Utilizations of statins was to low in 15% of patients (up to 30 DDDs/year i.e. 1 to 3 medication units), was low in about 21% of users (up to 100 DDDs/year), was insufficient in about 51% of users and equivalent or above the DAD in 15% of patients only. In summary, it was found that 85% of patients made major omission in dosing or even interrupted the treatment. The 15% of compliance-full patients might represent those prescribed for secondary prevention. However, they should represent more than 30% of the lipid-lowering drugs prescription. Therefore, a similar proportion of these patients would integrate the groups of low compliance patients. This is, therefore, an alarm signal suggesting the need of implementation of educative programs tending to revert this situation.