

## Editorial

## Cumplimiento terapéutico del tratamiento con estatinas: medicina de precisión para optimizar la adherencia



## To Persist or Not to Persist: Learning From Precision Medicine to Optimize Statin Adherence

Siqin Ye e Ian M. Kronish\*

Center for Behavioral Cardiovascular Health, Columbia University Medical Center, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 11 de noviembre de 2017

La afirmación de que la falta de adherencia a la medicación es un factor importante que contribuye a producir unos resultados de salud subóptimos se ha convertido en una obviedad. En una reciente revisión, se estimó que no tomar las medicaciones según lo prescrito era la causa de 125.000 muertes y de un coste para el sistema sanitario de entre 100.000 y 289.000 millones de dólares al año<sup>1</sup>. La falta de adherencia al tratamiento con estatinas es especialmente frecuente y genera un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares<sup>2-4</sup>. A pesar del reconocimiento creciente de la elevada prevalencia y las consecuencias adversas de la falta de adherencia a las estatinas, las medidas adoptadas para optimizarla mediante intervenciones como la educación sanitaria, el apoyo al tratamiento y los recordatorios han tenido escaso éxito<sup>5</sup>.

En un reciente artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Malo et al.<sup>6</sup> exponen la elevada prevalencia de falta de adherencia al tratamiento con estatinas en una población formada principalmente por varones jóvenes (media de edad, 54,7 años) trabajadores de una fábrica en España, que no tenían enfermedades cardiovasculares. De los 725 individuos de la muestra que iniciaron un tratamiento de prevención primaria con estatinas, alrededor de un 15% abandonó este tratamiento después de solo 1 dispensación. Además, en el 70,5% hubo como mínimo un importante retraso en las renovaciones de la prescripción al cabo de 1 año y, de ellos, alrededor del 42% fueron casos de abandono real del tratamiento que no reiniciaron la toma de estatinas durante el resto del periodo de observación de 1 año. Este artículo amplía nuestro conocimiento sobre el alcance de la falta de adherencia a las estatinas al determinar su prevalencia en una población de prevención primaria relativamente poco estudiada con anterioridad. En consonancia con lo indicado por estudios previos sobre los factores correlacionados con la falta de adherencia, tener menos edad y menos comorbilidad se asociaron a un aumento del riesgo de falta de adherencia<sup>7</sup>.

Los autores se centraron en la «falta de persistencia», una forma específica de falta de adherencia definida como un retraso en la renovación de la prescripción de estatinas durante un periodo superior a 56 días (el doble del periodo habitual cubierto por una prescripción de estatinas en España). Estas estimaciones no incluyeron a los pacientes que no renovaron la prescripción

inicial de estatinas. En estudios previos se ha estimado que alrededor de un 15% de los pacientes a los que se prescribe un nuevo tratamiento con estatinas no llegan a obtener el medicamento ni siquiera una vez<sup>8</sup>. Además, esta medida de la falta de adherencia no incluía la debida a una interrupción intermitente durante periodos más cortos, que a menudo se mide con el porcentaje de días cubiertos<sup>4</sup> o los retrasos acumulados de múltiples renovaciones de la prescripción<sup>3</sup>. Además, los autores solo describieron 1 aspecto de la conducta de adherencia, la dispensación de las renovaciones de la prescripción. Medir la adherencia mediante la renovación de la prescripción no evalúa en qué grado los pacientes toman realmente la medicación según lo prescrito<sup>9,10</sup>. En consecuencia, se subestimó el grado total de falta de adherencia.

Aunque debe felicitarse a los autores por aportar luz sobre la alta prevalencia de la falta de adherencia a las estatinas (una prevalencia tan alta que debe hacer que los clínicos prevean que la mayoría de sus pacientes en prevención primaria abandonarán el tratamiento con estatinas en el primer año), no se debe perder de vista los matices en el contexto específico de los pacientes antes de decidir cómo abordar la falta de adherencia, definida generalmente como el grado en que los pacientes no siguen las recomendaciones sobre los tratamientos prescritos. Por lo que respecta al tratamiento con estatinas para la prevención primaria, sigue habiendo tensión entre lo que recomiendan las guías para el tratamiento de una población y lo que los clínicos deben hacer al aplicar estas guías a pacientes concretos. Aunque las guías actuales especifican categorías de pacientes para los que las estatinas pueden ser útiles<sup>11,12</sup>, la decisión de iniciar un tratamiento con estatinas en un momento concreto de la asistencia debe tener en cuenta la heterogeneidad de los riesgos y beneficios que comporta para cada paciente concreto. Por ejemplo, una mujer de 45 años con diabetes o un varón de 60 años con un riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años estimado con la puntuación *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) de un 5% serían pacientes candidatos a tratamiento con estatinas según la guía de 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society* para el tratamiento de las dislipemias<sup>11</sup>, pero estos pacientes pueden considerar que su riesgo no es suficiente para compensar la pérdida de calidad de vida que les supone la obligación de tomar diariamente una medicación preventiva<sup>13,14</sup>. Además, aunque en general las estatinas se toleran bien, pueden producirse efectos adversos como diabetes o disfunción muscular o hepática inducidas por estos fármacos<sup>12</sup>. En especial respecto a la prevención primaria, la aparición de esos efectos adversos puede modificar el cálculo de la relación riesgo-beneficio y hacer que se reconsidere si la persistencia en el tratamiento con estatinas es

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.027>, Rev Esp Cardiol. 2018;71:26-32.

\* Autor para correspondencia: Center for Behavioral Cardiovascular Health, Columbia University Medical Center, 622 West 168<sup>th</sup> St., PH9-311, Nueva York, NY 10032, Estados Unidos.

Correo electrónico: [ik2293@columbia.edu](mailto:ik2293@columbia.edu) (I.M. Kronish).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.06.032>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

idónea. En estas situaciones, a pesar de que los pacientes expresen inicialmente su voluntad de probar un tratamiento con estatinas, la falta de persistencia puede reflejar la concordancia con las preferencias y los valores de los pacientes. En otras palabras, no toda falta de persistencia en el tratamiento con estatinas es inapropiada, y parte de ella puede representar una asistencia de alto valor centrada en el paciente.

La valoración de los costes y beneficios comparativos del tratamiento con estatinas se complica además por los datos cada vez más abundantes que indican que los pacientes pueden estar obteniendo un conocimiento incorrecto sobre los efectos del tratamiento. Hay que destacar que los efectos adversos atribuidos a las estatinas, como la mialgia, puede que no se deban siempre a los efectos biológicos de estos fármacos. En un reciente y riguroso ensayo clínico de 1 solo paciente<sup>15</sup> y en un análisis secundario del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*<sup>16</sup>, se observó que los efectos adversos musculares percibidos a menudo correspondían a efectos «nocebo», es decir, síntomas que son reales pero que se deben a la expectativa de un efecto indeseable. Puede que este fenómeno, parcialmente debido a que los comentarios sobre las estatinas que aparecen en los medios de comunicación con frecuencia se centran en los efectos adversos y en el riesgo del tratamiento, pueda contribuir a la falta de adherencia inapropiada. En estos casos, los pacientes pueden sobrestimar los «costes» del tratamiento con estatinas, tanto antes de iniciarlo como cuando ya las están tomando. Un médico de confianza del paciente debe hacer una evaluación exacta y equilibrada de los riesgos del tratamiento.

Para dar respuesta a la pregunta central sobre cómo se puede abordar la falta de persistencia en el tratamiento con estatinas, conviene tener en cuenta la perspectiva de la medicina de precisión, que recomienda «estrategias de prevención y tratamiento que tienen en cuenta la variabilidad individual»<sup>17</sup>. En el caso del tratamiento con estatinas, los riesgos y beneficios poblacionales, así como las bases científicas de la estimación del riesgo cardiovascular, están claramente establecidos. Ahora es imprescindible aplicar principios centrados en el paciente durante todo el proceso de inicio y mantenimiento del tratamiento con estatinas, de manera que las recomendaciones terapéuticas se personalicen para cada paciente, según la variabilidad en las preferencias y los valores de los pacientes. Por lo que respecta al inicio del tratamiento con estatinas, es esencial un enfoque de toma de decisiones compartido en el que se examinen los beneficios y riesgos de las estatinas de cada paciente individual teniendo en cuenta sus preferencias; con ello podría mejorarse la adherencia a largo plazo<sup>18</sup>. Una vez iniciado el tratamiento, la evaluación de la adherencia debe formar parte del seguimiento, y preguntarse al paciente de modo directo y no valorativo por la adherencia día a día, y también sobre las inquietudes y los efectos adversos de la medicación. A medida que los pacientes adquieren una experiencia directa con las estatinas, un proceso iterativo de toma de decisiones compartida puede ser útil, ya que el perfil de riesgo-beneficio de las estatinas en un paciente individual y el conocimiento y la percepción que este tiene de ellas pueden cambiar con el paso del tiempo. Los enfoques del sistema de salud que se basan en identificar a los pacientes con un patrón de falta de persistencia en la renovación de la prescripción de estatinas pueden ser útiles para detectar a aquellos para quienes puede ser conveniente una intervención respecto a la adherencia. Sin embargo, los clínicos deben tener presente que no todos los casos de falta de persistencia constituyen una conducta de salud inadecuada. El examen de las razones específicas de la falta de adherencia puede servir de guía para repetir las evaluaciones de la carga y los beneficios del tratamiento individuales, corregir los conceptos erróneos sobre el riesgo y las atribuciones incorrectas de los síntomas de efectos adversos, y abordar otros factores como el coste y la polifarmacia. Otros enfoques novedosos, como los ensayos personalizados («N de 1»), en los que los pacientes comparan las estatinas con placebo para diferenciar los

efectos nocebo de los efectos adversos reales, podrían llegar a ser instrumentos útiles para proporcionar datos objetivos que permitan guiar el examen de la cuestión. Aunque queda mucha investigación por hacer sobre cómo estandarizar y aplicar estos enfoques centrados en el paciente, el avance más allá de los estudios descriptivos de la falta de adherencia es algo que debemos a nuestros pacientes. Ha llegado el momento de adoptar perspectivas centradas en el paciente que nos ayuden a comprender por qué los pacientes dejan de tomar los medicamentos y aporten una información útil para nuestros esfuerzos por prestar ayuda a los pacientes en el proceso de tratamiento de la enfermedad crónica.

## FINANCIACIÓN

S. Ye cuenta con financiación de una *Career Development Award* del *National Institute of Health* (K23 HL121144). I.M. Kronish cuenta con financiación del *National Center of Advancing Translational Sciences* (UL1 TR001873).

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the united states: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157:785-795.
2. Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, Fuster V, Sperling LS. Utilization of and Adherence to Guideline-Recommended Lipid-Lowering Therapy After Acute Coronary Syndrome: Opportunities for Improvement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:184-192.
3. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bemstein SJ, Stiles RA, Fendrick MA. Suboptimal Statin Adherence and Discontinuation in Primary and Secondary Prevention Populations: Should We Target Patients with the Most to Gain? *J Gen Intern Med*. 2004;19:638-645.
4. Vupputuri S, Joski PJ, Kilpatrick R, et al. LDL cholesterol response and statin adherence among high-risk patients initiating treatment. *Am J Manag Care*. 2016;22:e106-e115.
5. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;11:CD000011.
6. Malo S, Aguilar-Palacio I, Feja C, et al. Persistence with Statins in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Findings From a Cohort of Spanish Workers. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:26-32.
7. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1410-1421.
8. Cheetham TC, Niu F, Green K, et al. Primary nonadherence to statin medications in a managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:367-373.
9. Steiner JF. Rethinking adherence. *Ann Intern Med*. 2012;157:580-585.
10. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. 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;32:1769-1818.
12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
13. Montori VM, Brito JP, Ting HH. Patient-centered and practical application of new high cholesterol guidelines to prevent cardiovascular disease. *JAMA*. 2014;311:465-466.
14. Fontana M, Asaria P, Moraldo M, et al. Patient-accessible tool for shared decision making in cardiovascular primary prevention: balancing longevity benefit against medication disutility. *Circulation*. 2014;129:2539-2546.
15. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (Single-Patient) Trials for Statin-Related Myalgia. *Ann Intern Med*. 2014;160:301-310.
16. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9).
17. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793-795.
18. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-Patient Risk Discussion for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention: Importance to Implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1361-1368.