

Aspectos generales de las terapias combinadas: influencia en el cumplimiento

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Córdoba

El otro día vino Juan, un paciente de 59 años, a consulta para revisión de su hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) tipo 2. Por su profesión de autónomo (transportista), son escasas las visitas que realiza al centro de salud y suele venir en los espacios vacacionales y en consulta no programada para «ver cómo voy del azúcar y la tensión». Hace un mes, a raíz de un dolor de cabeza, fue a la farmacia y le dijeron que tenía la tensión arterial (TA) alta (172/98); consultó con el médico en la localidad donde estaba, confirmó esas cifras de TA, descartó un problema urgente y le añadió clortalidona 25 mg/día a su tratamiento previo (enalapril 20 mg/día, metformina 850 mg/12 horas), recomendándole seguimiento. Aprovechamos la visita para completar la revisión y el control de la TA.

Éste es un caso frecuente en consulta, en donde se observa un descontrol en objetivos de enfermedad crónica y se inicia una terapia combinada (TC) como opción terapéutica para optimizar dicho control, que no se conseguía con tratamientos en monoterapia y no lograba alcanzar los objetivos terapéuticos y, en el caso que nos ocupa, intentando reducir el riesgo cardiovascular asociado. Si todo esto fuera tan simple, ya habríamos acabado el artículo; no obstante, vamos a desmenuzar el caso que se ha expuesto, pues surgen algunas reflexiones: ¿realmente necesitaba una TC? ¿Juan había sido «cumplidor» de su tratamiento previo? ¿Existía una adhesión a las medidas no farmacológicas? ¿Conocía y comprendía los efectos de no alcanzar los objetivos? ¿Había compartido con «su» médico el tratamiento que realizaba? ¿Hubiera sido mejor un medicamento con dosis fija (enalapril y tiazida) para simplificar el tratamiento?

¿QUÉ ENTENDEMOS POR TERAPIA COMBINADA?

A falta de una definición consensuada y de una forma amplia, podemos entender la TC como la conjunción de varios tipos de tratamiento (fármacos, cirugía, radioterapia, quimio-

terapia, psicoterapia, inmunoterapia, etc.) en combinación (alternativamente o simultáneamente), con el fin de obtener los mejores resultados en una enfermedad. De esta forma, nos encontramos que la TC se está utilizando en diferentes campos de la medicina con diferentes fundamentos; por un lado, para reducir el desarrollo de la resistencia a los fármacos (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], malaria, leishmaniasis, tuberculosis, lepra, etc.); por otro, para conseguir por diferentes mecanismos de acción obtener mayores beneficios (glaucoma, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, hipertrofia prostática, etc.), en el campo de la salud mental, en el oncológico, etc. Sería interminable la extensa patología donde abordamos una TC. Sin embargo, la mayoría de las veces con este término nos estamos refiriendo a la **administración simultánea de dos o más fármacos para tratar una sola enfermedad**, que va a ser el punto de interés de esta revisión; incluso podría ser de mayor interés en aquellos pacientes con un alto riesgo cardiovascular el desarrollo de estrategias efectivas de una TC en prevención de la aterosclerosis, de enfermedades metabólicas y sus comorbilidades, etc.

EL PORQUÉ DE LA TERAPIA COMBINADA

En el campo de la práctica clínica, básicamente son dos los motivos que nos inducen a una TC:

1. Enfermedades crónicas en donde el razonamiento terapéutico nos hace instaurar dicha TC, tras el fracaso de la monoterapia. Así, en el campo de la HTA es conocido que al menos un 75% va a requerir una TC para alcanzar los objetivos¹. En la DM tipo 2 y posiblemente a consecuencia de la desaparición progresiva de la función de las células β , por su evolución natural, hace que sea difícil alcanzar los niveles deseados de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con monoterapia, por lo que generalmente se necesita un tratamiento que escalone dosis y una combinación de varios fármacos con diferente mecanismo de acción y/o insulina².

- En la combinación de dos fármacos se puede producir una acción entre ellos (interacción), en el sentido de un incremento de la acción de uno de los fármacos (sinergismo) o, por el contrario, disminución del efecto (antagonismo), que hemos simplificado en la tabla 1. Se conocen las interacciones farmacocinéticas (aumento o disminución de la concentración del fármaco en el organismo) en donde a menor concentración, menor efecto, o al contrario, y las interacciones farmacodinámicas (aumento o disminución de la acción farmacológica y, por lo tanto, de la respuesta). En la práctica clínica de todos es conocido que tenemos interacciones beneficiosas en donde se puede obtener un incremento del efecto terapéutico sin aumentar e incluso disminuyendo las reacciones adversas; en este contexto, el uso de la TC permite reducir los riesgos de intolerancia inherentes al uso prolongado de altas dosis de un fármaco (los efectos secundarios de un fármaco dependen, entre otras cosas, de la dosis administrada; así, se ha observado que altas dosis se asocian con una baja adherencia al tratamiento), pues se prefiere la combinación de dosis no máximas de más de un fármaco³.

¿CUÁNDO LA TERAPIA COMBINADA: AL INICIO O EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD?

Las diferentes guías clínicas (HTA, DM, etc.) recomiendan por consenso la asociación de diversos fármacos con diferentes modos de acción cuando no se alcanzan los objetivos en el seguimiento de la enfermedad, y en su inicio algunas guías estratifican el tratamiento (monoterapia o TC) según el grado inicial de descontrol o riesgo cardiovascular^{2,4-7}. Por otro lado, hay autores que refieren que se pueden alcanzar mayores beneficios con tratamientos iniciales⁸⁻¹⁰ que hagan cumplir objetivos prontamente, sobre todo en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

No disponemos de evidencia suficiente que nos hable de un plazo óptimo desde el inicio de la terapia para alcanzar los objetivos de control (cifras de TA, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad [LDL], HbA1c, etc.) y que influyan en los resultados cardiovasculares finales y, por tanto, de un tratamiento más intensivo. Una serie de trabajos en pacientes con HTA y otros factores de riesgo cardiovasculares apoyan que el logro de control de la TA, idealmente entre uno y tres meses, se traduce en mejores resultados cardiovasculares, aunque la fuerza de esta conclusión está limitada, ya que no se diseñaron para este objetivo¹¹. Otros autores en el campo de la diabetes nos indican que se ha de obtener el control en los primeros seis meses¹².

¿CÓMO INDICAMOS LA TERAPIA COMBINADA: EN DOSIS FIJAS O VARIABLES?

Entendemos TC en dosis fijas (TCDF) como fármacos que contienen dos o más principios activos en proporciones fijas en la misma formulación. Deben tener una bioequivalencia, farmacocinética y farmacodinámica similares a si se administraran los principios activos por separado (dosis variables). Su utilidad en la práctica clínica básicamente sería para simplificar el tratamiento, sobre todo en pacientes polimedicados (realidad que se suele presentar en pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular), y con ello mejorar la adherencia o cumplimiento del tratamiento; además, como hemos comentado anteriormente, puede existir un beneficio clínico en utilizar dos principios activos en dosis más bajas que uno en dosis máxima, al reducir las reacciones adversas relacionadas con la dosis (tabla 2).

Hasta la fecha la evidencia de mejora del cumplimiento es limitada para soportar esta aseveración; la evaluación de la adherencia a la medicación tiene una complejidad más allá de la evaluación de efectos bioquímicos o clínicos. A menudo sólo hay una observación de reposición de recetas a tra-

Tabla 1: Interacciones farmacológicas

Sinergismo medicamentoso	
Sinergia aditiva o sumativa	La acción resultante de ambos fármacos es la suma de las acciones individuales (diuréticos tiazídicos e IECA)
Sinergia de potenciación	La acción resultante es mayor que la suma de las acciones individuales (trimetoprim y sulfametoxazol)
Antagonismo medicamentoso	
Antagonismo competitivo	Ambos fármacos compiten por el mismo receptor (propranolol con la norepinefrina)
Antagonismo no competitivo	Ambos fármacos se unen a receptores diferentes (fenoxibenzamina con histamina)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 2: Ventajas e inconvenientes de la TCDF

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> • Horario de dosificación más simple, lo que mejora el cumplimiento y, por lo tanto, los resultados del tratamiento • Reduce los errores de medicación involuntaria, al tener menor número de fármacos • Previene y/o retrasa la creación de resistencia a los antimicrobianos mediante la eliminación de monoterapia • Permite combinaciones sinérgicas • Sólo una fecha de caducidad, que simplifica la administración 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferentes propiedades farmacocinéticas pueden plantear dificultades en la frecuencia de la administración • Una TCDF dificulta identificar qué principio activo puede ser responsable de una reacción adversa al medicamento • La dosis de un principio activo de la TCDF no puede ser alterada, con lo que se puede infra o sobredosificar a determinados pacientes

TCDF: terapia combinada en dosis fijas.

vés de los registros de farmacia o seguimiento de dispositivos electrónicos de medición, que dan sólo una medida indirecta de la utilización real de la medicación por los pacientes. Schertharner revisa datos recientes de TCDF utilizados en las terapias hipoglucemiantes¹³. Describe cinco estudios que muestran un ligero aumento de la adhesión de una gran variedad de TCDF. El documento indica que no hay estudios clínicos prospectivos con resultados utilizando TCDF, lo que refleja la complejidad del estudio de estos fármacos. En el metaanálisis de Bangalore se describen en un subgrupo cuatro estudios en HTA, donde el incumplimiento con TCDF se redujo un 24%, comparado con TC variable¹⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe sobre medicamentos esenciales realizado en 2001 indica en su punto 7 (actualizado en 2005) que «La mayoría de los medicamentos esenciales deben formularse como compuestos simples. Como productos en combinación en dosis fija se seleccionan sólo cuando la combinación ha demostrado ser una ventaja sobre los compuestos administrados por separado en el efecto terapéutico, la seguridad, la adherencia o retrasar el desarrollo de resistencia a los medicamentos de la malaria, la tuberculosis y el VIH/sida». Aunque no hace una mención explícita a enfermedades crónicas no infecciosas, deja implícito que una TCDF debe mostrar un valor añadido en los aspectos de eficacia y/o seguridad y/o adherencia.

Recordemos que existe abundante literatura científica que nos subraya que uno de los problemas más importantes en las patologías crónicas asintomáticas (HTA, DM tipo 2, dislipemia, etc.) es el fracaso en alcanzar objetivos terapéuticos por falta de cumplimiento por parte de los pacientes de las recomendaciones que les hacen los profesionales sanitarios. Brian Haynes definía hace más de 25 años que, en el

campo de la medicina, el cumplimiento podía ser entendido como la medida en que los individuos siguen los consejos de los profesionales de la salud. En el mismo sentido definió la OMS la adherencia, yendo ambos términos más allá del puro concepto de toma de medicamentos prescritos, al tener en cuenta también las conductas relacionadas con la salud. Dichos términos dan a luz uno de los problemas más importantes de la práctica clínica, ya que de nada sirve la inversión de tiempo en explicar medidas no farmacológicas o la prescripción de tratamientos costosos, si no somos capaces de que el paciente se corresponsabilice de su enfermedad y se adhiera a los diferentes tratamientos para alcanzar los objetivos terapéuticos («el más efectivo tratamiento prescrito por el clínico más cuidadoso sólo controlará la tensión si el paciente está motivado»). Se han investigado las posibles causas del incumplimiento terapéutico (tabla 3) y medidas para aumentar la adherencia terapéutica¹⁵.

CONCLUSIÓN

Juan en esa consulta «confesó» que se le olvidaba la toma de pastillas y que no seguía las recomendaciones dietéticas ni de actividad física, pero que él se encontraba bien. De alguna forma no se había realizado un abordaje centrado en él, tenía falta de información, falsas creencias, falta de compromiso con su enfermedad y, por tanto, con el tratamiento, circunstancias que empezaron a abordarse fijando una próxima visita. Bajo el punto de vista de los profesionales, aparte del razonamiento terapéutico previo (con toma de decisión de TCDF o variable), el control del cumplimiento y el seguimiento del tratamiento con una actitud activa debe formar parte del «proceso clínico» de atención al paciente en las enfermedades crónicas prevalentes asintomáticas.

Tabla 3: Hipótesis sobre las posibles causas de incumplimiento

Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Por las características de la enfermedad (asintomática) • Comorbilidades asociadas • Características del tratamiento (polifarmacia y/o multidosis) • Reacciones adversas a los medicamentos
Psicológica	<ul style="list-style-type: none"> • Por trastornos afectivos (ansiedad-depresión, etc.) • Falta de información sobre su enfermedad y consecuencias
Social	Déficit de apoyo y red social
Cultural	Falsas creencias (no curación, está sano, no síntomas)
Relación médico-paciente disfuncional	<p>Paciente difícil de tipo negador</p> <p>No abordaje centrado en el paciente</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(1):42-50.
2. Menéndez EL, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
3. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):705-8.
4. Committee CDACPGE. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S1-201.
5. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(suppl 1):1-68.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Revisión de la guía Europea de manejo de hipertensión: documento de la Sociedad Europea de Hipertensión. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
7. Comité de Expertos de la SEH-LELHA. Guía Española de Hipertensión Arterial. *Hipertensión* 2005;22(Supl 2).
8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120(16):1598-605.
9. Bell DS, Ovalle F. Outcomes of initiation of therapy with once-daily combination of a thiazolidinedione and a biguanide at an early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(5):363-6.
10. Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time? *Am J Med* 2011;124(1 Suppl):S19-34.
11. Weir MR, Zappe D, Orloski LA, Sowers JR. How early should blood pressure control be achieved for optimal cardiovascular outcomes? *J Hum Hypertens* 2010 [Epub ahead of print].
12. Kuritzky L, Epstein BJ, Lavernia F. How to obtain appropriate type 2 diabetes control in the first 180 days of treatment initiation. *Postgrad Med* 2010;122(3):33-42.
13. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 2010;27(7):739-43.
14. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
15. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.