



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Problemas de adherencia al inicio de tratamientos para la enfermedad cardiovascular y diabetes

Carles Vilaplana Carnerero



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**PROBLEMAS DE ADHERENCIA AL INICIO DE TRATAMIENTOS
PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y DIABETES**

CARLES VILAPLANA CARNERERO

2020

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

DOCTORAT DE RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE MEDICAMENTS

PROBLEMAS DE ADHERENCIA AL INICIO DE TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y
DIABETES

Memòria presentada per Carles Vilaplana Carnerero per optar al títol de doctor per la Universitat de
Barcelona

Directores:

Maria Rubio Valera

Maria Antonia March Pujol

Doctorand:

Carles Vilaplana Carnerero

Tutora:

Maria Antonia March Pujol

CARLES VILAPLANA CARNERERO, 2020

“Pero... ¿y las risas?”

Fuentes de financiación

Esta tesis se desarrolla en el marco de un proyecto financiado por el Instituto Carlos III (El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos mixtos; PI14/00052) apoyado por investigadores del Institut Català de la Salut (ICS), la Universidad de Zaragoza, el Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), y la Red de Investigación en Actividades de Prevención y Promoción de la salud (rediAPP).

Artículos publicados de la tesis doctoral

Vilaplana-Carnerero C, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, Serrano-Blanco A, Fernández-Vergel R, Petitbò-Antúnez D, et al. Initiation and single dispensing in cardiovascular and insulin medications: Prevalence and explanatory factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):1–17. **IF: 2,468 (Q1)**.

Comunicaciones orales y divulgación científica de la tesis doctoral

Presentación: Carbonell Duacastella, Cristina; Autores: **Vilaplana Carnerero**, Carles; Carbonell Duacastella, Cristina; Aznar Lou, Ignacio; Peñarrubia-María, María Teresa; Serrano-Blanco, Antoni; Fernández-Vergel, Rita; Petitbò-Antúnez, Dolors; Gil Girbau, Maria Montserrat; March-Pujol, Marian; Rubio-Valera, María. Iniciación y dispensación única en medicación cardiovascular e insulinas: impacto en el seguimiento clínico del paciente. Segundo Congreso Nacional Médico & Farmacéutico SEMERGEN – SEFAC celebrado en el Colegio Oficial de Médicos de Valencia los días 24 y 25 de enero de 2020.

Premios concedidos relacionados con la tesis doctoral

Premio Accésit a la mejor comunicación en el Segundo Congreso Nacional Médico & Farmacéutico SEMERGEN – SEFAC celebrado en el Colegio Oficial de Médicos de Valencia los días 24 y 25 de enero de 2020: Iniciación y dispensación única en medicación cardiovascular e insulinas: impacto en el seguimiento clínico del paciente.

Agraïments

Les coses es demostren amb fets, però vull que aquestes paraules quedin pel record. Al inici no ho pensava, però qui comença un doctorat, no és el mateix que el que en surt. Tot i la tossuderia, que no ha desaparegut, penso que he canviat a millor. Seria impossible sense els que m'heu acompanyat.

Primer, agrair a la meva família tot el suport, hores de desgast i paciència infinita. Als meus pares, Carmen i Carlos. La vostra generositat no té límits, sempre heu estat i sense vosaltres hagués sigut impensable. A la meva germana Lena, gràcies per ser sempre molt més que una germana i empènyer quan tot sembla perdut. Ferran, tenías razón desde el inicio, pero ya lo sabes, no te hago caso. Als meus tiets, Tata i Fernando, i cosins, Fer i Guille, uns segons pares i germans. Als meus avis, us la dedico, sense els vostres esforços i amor hagués sigut impossible. Tots m'heu aguantat sempre i heu estat al darrere empenyent. La tesi es tant vostra, com meva.

A les meves directores de tesi. Maria, confiaste en mi desde el principio y eres la persona más *crack* que he conocido nunca. No dejas de sorprenderme cada día con tu profesionalidad, rigor científico y humanidad. No hay nada que se te resista en investigación. Marian, moltes gràcies pel suport en les tasques de tutora i directora. Sense la confiança que em vas i vau (amb en Pere) donar des d'un principi, hagués sigut impossible. El meu agraïment cap a les dues, és enorme.

Al Toni Serrano per deixar-me formar part del millor grup de recerca, tant a nivell professional com humà. Ignacio, Marcos, Montses, Maite, Eli, Cristina i Stephen. No me olvido de la mejor compañera de despacho y amiga. Fede, contigo siempre me divierto y aprendo.

Als companys de recerca del Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sense ells, la recerca no seria el mateix. Tot i ser reservat, he conegut a persones increïbles amb les que m'ho he passat molt bé i espero seguir-ho fent. A les futures Doctores Bayés Marín, Marcó García i Torres Moral.

A l'equip de la Divisió d'Acció Territorial del Medicament del CatSalut. No només per haver-me permès treballar en el camp de l'Adherència, així com per acollir-me i permetre'm el luxe de conèixer companys

més enllà del àmbit laboral. Anna, Marta, Tània, Esther, Magda, Belén, Pilar, Francis, Noe i Rita entre altres.

Xevi, David, Nuria i Rafa. Ens va unir una afició fa molt de temps, però no heu deixat de ser-hi. Aconseguiu que els moments més durs no ho siguin tant. Gràcies!

Als companys d'universitat que sempre m'han donat suport i bons moments. Txell, Míriam, Adri, Raquels, Ana, Alba, Laura, Tati, Kevin, Toni i Claudia, les nostres quedades són sempre un plaer.

Per últim, les amistats més properes. Igual que els companys d'universitat, els vaig conèixer al Grau de Farmàcia i han sigut de les millors coses que m'han passat. Pol, gràcies per ser-hi sempre que ho he necessitat, ser la meva vàlvula d'escapament i el millor conseller en moments de dubte. Gerard, em sento afortunat de poder comptar sempre amb tu, poder parlar sobre qualsevol tema i tenir múltiples aficions en comú. Ana, el teu suport, sentit de l'humor i sessions musicals o debats, m'han donat la vida al final de la tesis. Adriana, sin duda, fuiste la mejor compañera que se puede pedir durante la tesis. No puc demanar més de vosaltres, gràcies per la vostra amistat. Desitjo que, tot i que passi el temps, puguem seguir-ho passant molt bé junts.

A tots els que m'han arrancat un somriure en algun moment. Heu aconseguit que arribi fins aquí i us estic agraït.

ÍNDICE Y CONTENIDOS

RESUMEN	23
ABSTRACT	27
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	31
1.1 PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR	33
1.1.1 <i>Introducción general y relevancia.....</i>	33
1.1.2 <i>Caracterización de la enfermedad cardiovascular.....</i>	33
1.1.3 <i>Fases de evolución de la enfermedad cardiovascular.....</i>	34
1.1.4 <i>Prevalencia de la enfermedad cardiovascular y morbimortalidad asociadas</i>	35
1.1.5 <i>Mortalidad de la enfermedad cardiovascular</i>	37
1.1.5.1 <i>Discapacidad asociada de la enfermedad cardiovascular</i>	37
1.1.5.2 <i>Consecuencias económicas de la enfermedad cardiovascular.....</i>	39
1.1.6 <i>Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular</i>	40
1.2 PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	42
1.2.1 <i>Prevención primaria y secundaria</i>	42
1.2.2 <i>Herramientas de prevención.....</i>	42
1.2.3 <i>Grandes estudios de cohortes: Framingham, SCORE y REGICOR.....</i>	43
1.2.3.1 <i>'Framingham Heart Study'</i>	43
1.2.3.2 <i>SCORE.....</i>	44
1.2.3.3 <i>REGICOR.....</i>	44
1.2.4 <i>Manejo farmacológico y seguimiento riesgo cardiovascular en Atención Primaria</i>	
<i>Catalunya.....</i>	45
1.2.4.1 <i>Antihiperglucémicos.....</i>	46
1.2.4.2 <i>Antiagregantes plaquetarios</i>	47
1.2.4.3 <i>Antihipertensivos</i>	48
1.2.4.4 <i>Anticolesterolémicos.....</i>	48

1.2.5	<i>Adecuado seguimiento clínico a parámetros de riesgo cardiovascular al inicio del tratamiento</i>	49
1.2.5.1	Adecuación del seguimiento clínico a antihipertensivos.....	50
1.2.5.2	Adecuación del seguimiento clínico a estatinas	50
1.3	ADHERENCIA DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	51
1.3.1	<i>Adherencia farmacológica</i>	51
1.3.1.1	Tipificación de la falta de adherencia farmacológica	52
1.3.2	<i>Prevalencia y consecuencias de la falta de adherencia</i>	54
1.3.2.1	Falta de adherencia a fármacos del tratamiento para la enfermedad cardiovascular	54
1.3.2.2	Consecuencias de la falta de adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular	54
1.3.3	<i>Factores explicativos de la falta de adherencia</i>	55
1.3.3.1	Factores del paciente	55
1.3.3.2	Factores de la enfermedad.....	56
1.3.3.3	Factores del tratamiento.....	56
1.3.3.4	Factores interpersonales	57
1.3.3.5	Factores sociales y marco organizativo	57
1.4	PROBLEMAS DE ADHERENCIA AL INICIO DEL TRATAMIENTO: NO INICIACIÓN Y DISPENSACIÓN ÚNICA	59
1.4.1	<i>No iniciación</i>	59
1.4.2	<i>Dispensación única</i>	60
1.4.3	<i>Prevalencia de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento</i>	62
1.4.3.1	Prevalencia de la no iniciación en España	62
1.4.3.2	Prevalencia de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular	63
1.4.3.2.1	Antidiabéticos.....	63
1.4.3.2.2	Antiagregantes plaquetarios.....	63
1.4.3.2.3	Antihipertensivos.....	64
1.4.3.2.4	Anticolesterolémicos	64
1.4.3.3	Prevalencia de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular.....	68
1.4.3.3.1	Antidiabéticos.....	68
1.4.3.3.2	Antihipertensivos.....	68
1.4.3.3.3	Anticolesterolémicos	68
1.4.4	<i>Consecuencias de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento</i>	70

1.4.4.1	Consecuencias de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular	70
1.4.5	<i>Factores explicativos de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento</i>	71
1.4.5.1	Factores explicativos no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular	71
1.4.5.2	Factores explicativos dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular....	72
1.5	JUSTIFICACIÓN	73
1.6	OBJETIVOS	74
1.6.1	<i>Objetivo general</i>	74
1.6.2	<i>Objetivos específicos</i>	74
CAPÍTULO 2	MÉTODOS	75
1.1	ÁMBITO DE ESTUDIO	77
1.1.1	<i>Contexto de estudio</i>	77
1.2	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	78
1.3	ORIGEN DE LA INFORMACIÓN	79
1.4	MUESTRA	80
1.4.1	<i>Tipo de muestreo y tamaño muestral</i>	80
1.4.2	<i>Criterios de inclusión</i>	80
1.4.3	<i>Horizonte temporal</i>	81
1.4.3.1	Prevalencia y factores explicativos.....	81
1.4.3.2	Adecuación al seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica	81
1.5	VARIABLES	82
1.5.1	<i>Variables a nivel de prescripción</i>	82
1.5.2	<i>Variables a nivel de paciente</i>	83
1.5.3	<i>Variables a nivel de médico prescriptor</i>	88
1.5.4	<i>Variables a nivel de centro sanitario</i>	88
1.6	ASPECTOS ÉTICOS	88
1.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	89
1.7.1	<i>Prevalencia y factores explicativos</i>	89
1.7.1.1	Características de la muestra	89
1.7.1.2	Prevalencia de no iniciación y dispensación única	90

1.7.1.3	Factores explicativos de la no iniciación y dispensación única.....	90
1.7.1.4	Análisis bivariado.....	90
1.7.1.5	Análisis multivariado	91
1.7.2	<i>Adecuación del seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica</i>	<i>91</i>
1.7.2.1	Características de la muestra	92
1.7.2.2	Adecuación del seguimiento clínico del tratamiento para la enfermedad cardiovascular.....	92
CAPÍTULO 3 RESULTADOS.....		95
1.1	PREVALENCIA Y FACTORES EXPLICATIVOS DE LA NO INICIACIÓN Y DISPENSACIÓN ÚNICA DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ATENCIÓN PRIMARIA.....	97
1.1.1	<i>Características de la población de estudio</i>	<i>97</i>
1.1.2	<i>Prevalencia de la no iniciación y dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria.....</i>	<i>103</i>
1.1.3	<i>Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular tras tres meses desde la prescripción.....</i>	<i>104</i>
1.1.3.1	Análisis bivariado.....	104
1.1.3.2	Análisis multivariado	108
1.1.4	<i>Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular tras seis meses desde la prescripción</i>	<i>112</i>
1.1.4.1	Análisis bivariado.....	112
1.1.4.2	Análisis multivariado	117
1.1.5	<i>Factores explicativos de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular</i>	<i>121</i>
1.1.5.1	Análisis bivariado.....	121
1.1.5.2	Análisis multivariado	126
1.1.6	<i>Comparación resultados modelos no iniciación y dispensación única.....</i>	<i>130</i>
1.2	SEGUIMIENTO CLÍNICO DEL PACIENTE SEGÚN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	131
1.2.1	<i>Características de la población de estudio</i>	<i>131</i>
1.2.2	<i>Impacto de la no iniciación y dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en el seguimiento clínico del paciente.....</i>	<i>136</i>

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN.....	139
1.1 PREVALENCIA DE LA NO INICIACIÓN Y LA DISPENSACIÓN ÚNICA DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ATENCIÓN PRIMARIA.....	141
1.1.1 <i>No iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular</i>	141
1.1.1.1 No iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos	141
1.1.1.2 No iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Catalunya.....	143
1.1.2 <i>Dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular</i>	144
1.1.2.1 Dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos	145
1.1.2.2 Dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Catalunya.....	146
1.2 FACTORES EXPLICATIVOS DE LA NO INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	146
1.2.1 <i>Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos y situación en Catalunya</i>	146
1.2.1.1 Percepción de gravedad enfermedad	147
1.2.1.2 Nivel socioeconómico y país de origen.....	148
1.2.1.3 Enfermedad Cardiovascular	149
1.2.1.4 Otras patologías	150
1.2.1.5 Relación profesional sanitario-paciente	151
1.3 FACTORES EXPLICATIVOS DE LA DISPENSACIÓN ÚNICA DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	152
1.3.1 <i>Factores explicativos de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos y situación en Catalunya</i>	152
1.3.2 <i>Comparación entre los factores explicativos de la no iniciación y la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Catalunya</i>	153
1.4 SEGUIMIENTO CLÍNICO DEL PACIENTE SEGÚN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	154
1.4.1 <i>Seguimiento clínico del paciente según Guías de Práctica Clínica: comparativa con otros contextos</i>	154
1.4.2 <i>Seguimiento clínico del paciente según Guías de Práctica Clínica en Catalunya</i>	155
1.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	156

1.6	IMPLICACIONES PRÁCTICAS	159
1.7	INVESTIGACIONES FUTURAS	160
1.7.1	<i>Estudio de variables clínicas y otros factores explicativos.....</i>	161
1.7.2	<i>Diabetes y nivel socioeconómico</i>	161
1.7.3	<i>Enfermedad cardiovascular</i>	161
1.7.4	<i>Trastornos mentales</i>	162
1.7.5	<i>Farmacéutico</i>	162
1.7.6	<i>Adherencia farmacológica como un conjunto</i>	162
1.7.7	<i>Importancia dispensación única</i>	162
1.7.8	<i>Consecuencias de la no iniciación y dispensación única y adecuado seguimiento clínico</i>	162
1.7.9	<i>Desarrollo de intervenciones</i>	163
CAPÍTULO 5 CONCLUSIONES		165
CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA.....		169
CAPÍTULO 7 ANNEXO.....		205
1.1	TABLAS.....	207
1.2	PUBLICACIONES.....	208

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Historia Natural de la enfermedad cardiovascular.....	35
Figura 1.2 Prevalencia ajustada por edad de la enfermedad cardiovascular en Europa en hombre y mujeres en 2015.....	36
Figura 1.3 Mortalidad por Comunidades Autónomas en España en 2016.....	38
Figura 1.4 Proporción de AVAD's perdidos en Europa en 2015 por las diferentes causas.	39
Figura 1.5 Coste Sanitario de las enfermedades cardiovasculares per cápita (en precios de 2014), 2014 y 2020 en Euros.....	40
Figura 1.6 Cuadro resumen de los factores de la enfermedad cardiovascular.	41
Figura 1.7 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo II	47
Figura 1.8 Algoritmo de tratamiento inicial de la Hipertensión Arterial.	49
Figura 1.9 Tipos de falta de adherencia	53
Figura 1.10 Factores de la falta de adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular.....	58
Figura 1.11 Diagrama de flujo del proceso de iniciación.....	61
Figura 3.1 Figura resumen de los factores explicativos que incrementan o disminuyen la probabilidad de no iniciar tras tres meses (▲/▼), seis meses (↑/↓) y dispensación única (△/▽)	130

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Estudios de adecuación del seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica.....	50
Tabla 1.2 Prevalencia no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en nuevas prescripciones.....	65
Tabla 1.3 Tasas de dispensación única del tratamiento cardiovascular tras una nueva prescripción.....	69
Tabla 2.1 Subgrupos farmacológicos ATC-4 de la muestra original	79

Tabla 2.2 Subgrupos farmacológicos ATC-4 cardiovasculares de la submuestra.	80
Tabla 2.3 Agrupación de la país de origen según zonas de origen.	84
Tabla 2.4 Grupo patológico según patologías.	85
Tabla 3.1 Características sociodemográficas del total de la muestra de nuevas prescripciones desde 01 de julio de 2013 a 30 de junio de 2014	97
Tabla 3.2 Características sociodemográficas de la muestra de nuevas prescripciones des de 01 de julio de 2013 a 30 de junio de 2014	100
Tabla 3.3 Ratios de no iniciación tras tres y seis meses y de dispensación única.	103
Tabla 3.4 Análisis bivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras tres meses desde la prescripción.	105
Tabla 3.5 Análisis multivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras tres meses desde la prescripción.	109
Tabla 3.6 Análisis bivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras seis meses desde la prescripción.	114
Tabla 3.7 Análisis multivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras seis meses desde la prescripción.	118
Tabla 3.8 Análisis bivariado de los factores explicativos de la dispensación única	123
Tabla 3.9 Análisis multivariado de los factores explicativos de la dispensación única.	127
Tabla 3.10 Características sociodemográficas de los pacientes con nuevas prescripciones para el tratamiento cardiovascular entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013.	131
Tabla 3.11 Características sociodemográficas de los pacientes con nuevas prescripciones de cada subgrupo farmacológico entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013.	134
Tabla 3.12 Criterios y variables proxy utilizadas para estimar el adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica al iniciar una prescripción para el tratamiento para la enfermedad cardiovascular .	136
Tabla 3.13 Proporción de pacientes iniciadores, iniciadores que retiraron dos o más recetas, iniciadores que retiraron una única receta (dispensación única) y no iniciadores por subgrupo farmacológico.	137
Tabla 3.14 Adecuado seguimiento clínico de pacientes iniciadores y pacientes no iniciadores según Guías de Práctica Clínica.....	137

Tabla 3.15 Adecuado seguimiento clínico de pacientes que retiraron dos o más recetas y pacientes que retiraron una única receta (dispensación única) según Guías de Práctica Clínica.138

Tabla A. 1 Códigos CIE-10 de las enfermedades cardiovasculares más destacables a nivel clínico.207

RESUMEN

—

ABSTRACT

PETER:

"Back off, man. I'm a scientist."

GHOSTBUSTERS (1984)

RESUMEN

Introducción

La patología cardiovascular es prevalente y causa una elevada mortalidad, discapacidad y carga económica a nivel mundial. La falta de adherencia a los tratamientos para la enfermedad cardiovascular y la diabetes empeora el control de la enfermedad y los resultados clínicos. Los problemas de adherencia al inicio de los tratamientos, como la no iniciación y la dispensación única, ocurren porque el paciente no empieza los tratamientos farmacológicos prescritos por primera vez u obtiene únicamente la primera unidad o envase de medicación de una nueva prescripción. En España, estos dos comportamientos tienen una prevalencia que oscila entre el 7% y el 23% y los factores explicativos y su impacto ha sido escasamente estudiado.

Objetivos

- 1) Estimar la prevalencia de las conductas de no iniciación tras tres y seis meses y de la dispensación única en tratamientos farmacológicos para la enfermedad cardiovascular y diabetes.
- 2) Identificar los factores explicativos de la no iniciación y de la dispensación única de tratamientos farmacológicos para la enfermedad cardiovascular y diabetes.
- 3) Evaluar el impacto de la no iniciación y la dispensación única del tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular y diabetes en la adecuación al seguimiento clínico del paciente.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohortes observacional basado en registros electrónicos médicos del *Institut Català de Salut*. La variable no iniciación fue creada con datos de prescripción y facturación y se definió como la no dispensación de un fármaco tras tres meses siguientes a la prescripción. Se incluyeron las nuevas prescripciones (sin prescripción de un fármaco del mismo grupo los 3 meses previos) realizadas en Atención Primaria de cuatro subgrupos farmacológicos para el tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular que se encontraban entre los 13 más prescritos y/o costosos en 2014 en

Cataluña: Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección o insulinas (ATC-4: A10AE), Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina o antiagregantes plaquetarios (ATC-4: B01AC), Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos o IECA (ATC-4: C09AA) e Inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa o estatinas (ATC-4: C10AA). Los datos faltantes fueron imputados mediante imputación simple multivariante.

Objetivos 1 y 2: La unidad básica de análisis para este objetivo fue la prescripción. Se seleccionaron aquellas prescripciones que cumplían los criterios de inclusión y que se habían realizado entre el 1 de julio de 2013 y 30 de junio de 2014. Se calcularon las prevalencias de no iniciación tras tres y seis meses y de dispensación única y se identificaron sus factores explicativos mediante modelos de regresión logística multinivel para cada uno de los cuatro subgrupos farmacológicos.

Objetivo 3: La unidad básica de análisis para este objetivo fue el paciente. Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían criterios de inclusión y que habían recibido una nueva prescripción entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013. Se estimó la proporción de pacientes iniciadores y no iniciadores que recibieron un adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica utilizando como variables proxy el coste de las pruebas y las visitas de seguimiento y se realizaron modelos de regresión logística multinivel. Paralelamente, se hizo el mismo análisis para los pacientes que retiraron dos o más recetas y los pacientes que retiraron una única receta (dispensación única).

Resultados

Objetivo 1: La prevalencia de no iniciación del tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular e insulinas fue de entre el 5,7% y el 7,8% tras tres meses, de entre el 5,0% y el 7,9% tras seis meses y de entre el 10,6% y 18,4% para la dispensación única.

Objetivo 2: Los siguientes factores incrementaron la probabilidad de no iniciación y dispensación única: el país de origen extranjero; tener un diagnóstico de enfermedad cardiovascular establecida o urticaria y recibir la prescripción de un médico sustituto. Entre los factores que disminuyeron la probabilidad de no iniciación y dispensación única destacan: mayor edad, mayor índice de masa corporal, mayor nivel

socioeconómico y tener un diagnóstico de hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular reciente y de trastornos mentales.

Objetivo 3: Los pacientes no iniciadores tenían menos probabilidades de tener un adecuado seguimiento clínico que los pacientes iniciadores (Odds Ratio entre 0,60 y 0,77, $p < 0,001$). Los pacientes iniciadores que retiraron una única receta de la medicación tenían menos probabilidades de tener un adecuado seguimiento que los pacientes que retiraron dos o más recetas (Odds Ratio entre 0,64 y 0,70, $p < 0,001$) excepto en el caso de los pacientes con IECA.

Conclusiones

La presente tesis demuestra que la no iniciación y dispensación única de tratamientos para la enfermedad cardiovascular y la diabetes son comportamientos prevalentes en España. Una mayor edad o índice de masa corporal, tener un diagnóstico de hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, el país de origen y recibir la prescripción de un prescriptor sustituto, entre otros, influyó tanto en la no iniciación como en la dispensación única. Estos dos comportamientos se relacionan con un peor seguimiento clínico del paciente del paciente.

ABSTRACT

Introduction

Cardiovascular disease is prevalent and causes high mortality, disability, and economic burden across the globe. The lack of adherence to treatments directed to cardiovascular disease and diabetes worsens the ability to control the illness and the clinical results. Problems of adherence at the beginning of treatments, like non initiation or single dispensing, happen because the patient doesn't start the newly prescribed pharmacological treatment or because the patient only obtains the first unit or container of a newly prescribed drug. In Spain, these two behaviors have a prevalence of 7% to 23%, and the impact and explanatory factors have rarely been studied.

Aims

- 1) Estimate the prevalence of non initiation behaviors after three and six months and of single dispensing in pharmacological treatments for cardiovascular disease and diabetes.
- 2) Identify the explanatory factors of non initiation and of single dispensing of the pharmacological treatments for cardiovascular disease and diabetes.
- 3) Evaluate the impact of non initiation and single dispensing of the pharmacological treatment for cardiovascular disease and diabetes in regards to the patient's adequate clinical follow-up.

Methods

An observational study of cohorts was performed based on the electronic health records of *Institut Català de la Salut*. Variable "non initiation" was created with prescription and billing data, and it was defined as the non administration of a drug after the three first months following its prescription. New prescriptions (no prescriptions of a drug of the same group during the previous three months) prepared in Primary Care were included, and were part of the four pharmacological sub-groups for the treatment of the cardiovascular disease among the 13 most prescribed and/or expensive in Catalonia in 2014: Insulins and analogs for injection, long acting or insulins (ATC-4: A10AE), Platelet aggregation inhibitors, excluding

heparin (ATC-4: B01AC), ACE Inhibitors, plain or ACEI (ATC-4: C09AA) and HMG CoA reductase inhibitors or statins (ACT-4: C10AA). The missing data was attributed with simple multivariate imputation.

Aims 1 and 2: The basic unit of analysis for this aim was the prescription. Only those prescriptions fulfilling the inclusion criteria and made between July 1st, 2013 and June 30th, 2014 were selected. Prevalences were calculated for non initiation after three and after six months and for single dispensing, and their explanatory factors were identified thanks to multilevel logistic regression models for each of the four pharmacological sub-groups.

Aims 3: The basic unit of analysis for this aim was the patient. Only those patients fulfilling the inclusion criteria and who had received a new prescription between January 1st, 2012 and December 31st, 2013 were selected. The ratio of initiating and non initiating patients who received an adequate clinical follow-up (according to the Practical Clinical Guidelines) was estimated using as proxy variables the cost of the tests and the follow-up visits, and preparing models of multilevel logistic regression. In parallel, the same analysis was prepared for patients who picked up two or more prescriptions and for patients who picked up one single prescription (single dispensing).

Results

Aim 1: The prevalence of non initiation of the pharmacological treatment for the cardiovascular disease and insulins was between 5.7% and 7.8% after three months, between 5.0% and 7.9% after six months, and between 10.6% and 18.4% for single dispensing.

Aim 2: The following factors increased the likelihood of non-initiation and of single dispensing: foreign country origin, an established diagnosis of cardiovascular disease or urticaria, and receiving the prescription from a substitute prescriber. Among factors that reduced probability of non-initiation and of single dispensing, the following stand out: adults, higher body mass index, higher socioeconomic status, and a diagnosis of hypertension, dyslipidemia, diabetes, recent cardiovascular disease, and mental health disorders.

Goal 3: Non-initiating patients had a lower probability of an adequate clinical follow-up than the initiating patients (Odds ratio between 0.60 and 0.77, $p < 0.0001$.) The initiating patients who picked up a single

prescription of the drug had lower probabilities of having an adequate follow-up than the patients who picked up two or more prescriptions (Odds Ratio between 0.64 and 0.70, $p < 0.001$), except for ACEI patients.

Conclusions

This thesis proves non-initiation and single dispensing of treatments for cardiovascular disease and diabetes are prevalent behaviors in Spain. Older age or higher body mass, hypertension, dyslipidemia, a previous cardiovascular disease, country of origin, and receiving the prescription from a substitute prescriber, among other factors, influenced both non-initiation and single dispensing. Both behaviors correlate with worse clinical follow-up of the patient.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y

OBJETIVOS

MON CALAMARI CONTROLLER:

"Admiral! We have enemy ships in sector 47."

ADMIRAL ACKBAR:

"It's a trap!"

BATTLE OF ENDOR,

RETURN OF THE JEDI (1983)

1.1 Patología Cardiovascular

1.1.1 Introducción general y relevancia

Las enfermedades cardiovasculares son los trastornos de mayor prevalencia en países desarrollados y representan una problemática creciente en los países en vías de desarrollo (1). Son la principal causa de muerte mundial (2) y suponen un gran problema debido a la discapacidad que generan (3). La relevancia de las enfermedades cardiovasculares es tal, que ocho de las nueve metas mundiales marcadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las enfermedades no transmisibles están dirigidas a incidir directamente en ellas (4). Conseguir estas metas podría reducir en un 34% la mortalidad cardiovascular prematura en 2025 (5) alcanzando los objetivos marcados en 2012 por la OMS (6).

1.1.2 Caracterización de la enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto amplio de enfermedades que incluyen enfermedades cardíacas y enfermedades de los vasos sanguíneos. Dentro de ellas, las más prevalentes y de mayor interés epidemiológico son las que tienen como patología de base la aterosclerosis (1,3,7).

La aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica producida a nivel de pared vascular donde hay un endurecimiento y estrechamiento arterial con depósito de grasa, colesterol y calcio, entre otras sustancias, en forma de placa de ateroma.

Como consecuencia de esta aterosclerosis, la placa puede estrechar los vasos sanguíneos limitando el flujo sanguíneo o puede romperse y acabar obturando súbitamente una arteria (3,7,8). La aterosclerosis es multifocal, multicausal y se puede prevenir (7). Esta patología es causante de una gran proporción de enfermedades cardiovasculares (Décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades o CIE-10: I00-I99) entre las que destacan a nivel clínico la enfermedad isquémica cardíaca (CIE-10 I20-I25), la enfermedad cerebrovascular (CIE-10 I60-I69) y la enfermedad arterial periférica (CIE-10 I70-I79) (7). En la Tabla A1 del Anexo se muestran los códigos de las enfermedades cardiovasculares que destacan a nivel epidemiológico.

La enfermedad isquémica cardíaca, cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria es una alteración entre el aporte coronario y la demanda miocárdica de sangre y oxígeno. Cuando existe un desequilibrio, no se

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

cubre la necesidad constante de oxígeno y sustratos del tejido muscular del corazón ni se eliminan adecuadamente los metabolitos, produciéndose así una isquemia. Esta isquemia produce efectos metabólicos, mecánicos y eléctricos que pueden ocasionar infarto o angina (1,9).

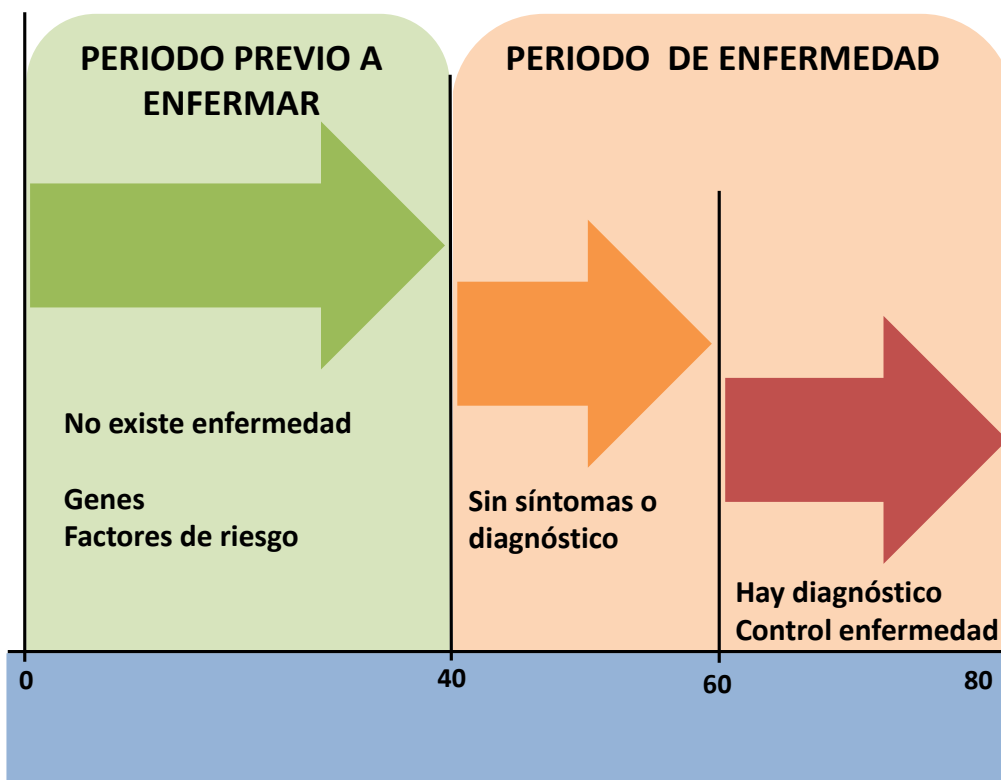
La enfermedad cerebrovascular, también conocida como apoplejía o infarto cerebral, comprende procesos isquémicos y hemorrágicos. En ambos casos, se produce una deficiencia neurológica repentina debida a un problema vascular localizado. En el primer proceso, se desarrolla una isquemia cerebral al reducir el flujo sanguíneo cerebral. En caso de que se recupere el flujo en un breve período de tiempo y no se ocasionen lesiones de los tejidos se denomina isquemia cerebral transitoria. Si, por el contrario, los signos y síntomas persisten más de 24h se denomina apoplejía. En el proceso hemorrágico hay un paso directo de sangre al parénquima encefálico, que acaba generando los síntomas neurológicos (1,9).

Finalmente, la enfermedad arterial periférica, arteriopatía periférica o enfermedad arterial de las extremidades consiste en la estenosis progresiva u oclusión de la aorta, arterias ilíacas y/o de las extremidades. Esto produce una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos de dichas extremidades y, de forma progresiva, una isquemia crónica, que puede ser asintomática o acabar ocasionando claudicación intermitente, dolor o gangrena del tejido que puede poner en peligro la viabilidad del miembro afectado siendo necesaria la amputación (1,9).

1.1.3 Fases de evolución de la enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares pueden ser asintomáticas durante un largo periodo de tiempo y presentarse de forma aguda comportando problemas físicos, psicológicos y cognitivos, discapacidad o muerte del paciente. La historia natural de la enfermedad cardiovascular tal como se muestra en la Figura 1.1 se divide en tres fases con un período previo a enfermar donde no hay enfermedad y sí efectos de los factores de riesgo y dos fases más, en la primera, no hay síntomas y se tiene que diagnosticar la enfermedad, mientras que en la segunda, cuando ya hay diagnóstico, se controla la enfermedad (10).

Figura 1.1 Historia Natural de la enfermedad cardiovascular.



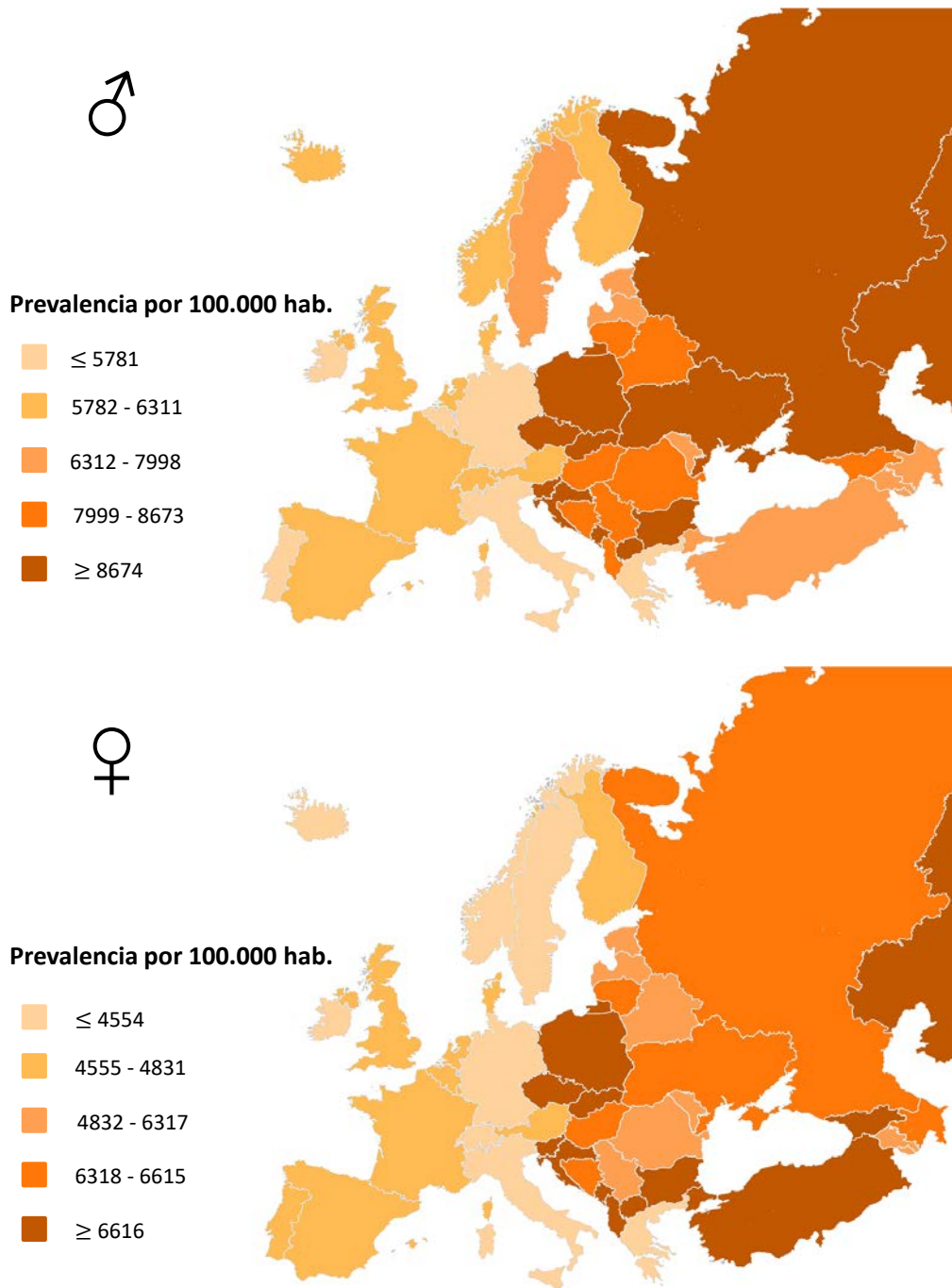
Adaptado de Lopez Farré A., Macaya Miguel C. 2009 (10).

El diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares se realiza a través de una anamnesis y exploración física que puede complementarse con electrocardiograma, estudios de imagen, con o sin penetración corporal (p.ej. cateterismo y ecocardiograma respectivamente), analíticas de sangre, pruebas de función cardiaca o pruebas genéticas (1).

1.1.4 Prevalencia de la enfermedad cardiovascular y morbimortalidad asociadas

En 2017, más de 94 millones de personas en toda Europa vivían con enfermedades cardiovasculares; el 48% de los casos (45,5 millones) eran hombres y el 52% (48,7 millones) mujeres (11). Las afecciones cardiovasculares más prevalentes fueron la enfermedad arterial periférica y la enfermedad isquémica cardiaca. La enfermedad arterial periférica representó 10,6 millones de los casos (23,3% de todas las enfermedades cardiovasculares) entre los hombres y 12,4 millones (25,4% de todas las enfermedades cardiovasculares) entre las mujeres, mientras que la enfermedad isquémica cardiaca causó casi 15,8 millones de casos (34,7% de todas las enfermedades cardiovasculares) en hombres y 14,1 millones de casos (28,9% de todas las enfermedades cardiovasculares) en mujeres (11). En la Figura 1.2 se muestra la distribución por países en Europa en 2015 según datos de la *European Heart Network* (12).

Figura 1.2 Prevalencia ajustada por edad de la enfermedad cardiovascular en Europa en hombre y mujeres en 2015.



Adaptada de Wilkins E, Wilson L et al. 2017 (12)

En la Atención Primaria catalana, la enfermedad cardiovascular tiene una baja prevalencia por debajo de 55 años en hombres (6.6%) y 60 años en mujeres (5,1%), siendo muy elevada a partir de los 65 años en ambos sexos (57,2%). Además, existe una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular superior en varones y al aumentar la edad (13).

1.1.5 Mortalidad de la enfermedad cardiovascular

Desde hace años, las enfermedades crónicas son las principales causas en la mortalidad mundial. De entre ellas, las enfermedades cardiovasculares suponen el mayor contribuyente a dicha morbimortalidad (14).

La enfermedad isquémica cardíaca y la enfermedad cerebrovascular, en 2017, fueron la primera y segunda causa de mortalidad a nivel mundial, en Europa y en España. Estas enfermedades causaron más del 35% del total de las muertes mundiales. En Catalunya, las enfermedades cardiovasculares pasaron de ser la primera causa de mortalidad en 2015 a ser la segunda en 2016 y 2017 tras los tumores (11,15–18). En la Figura 1.3 se puede observar la distribución de la mortalidad cardiovascular por Comunidad Autónoma en España en 2016 según datos del Instituto Nacional de Estadística.

Es destacable que la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares del total de muertes en España (28,3%) y Catalunya (26,3%) sea inferior a mundial (31,8%) y de la unión europea (37%) (11,15–19).

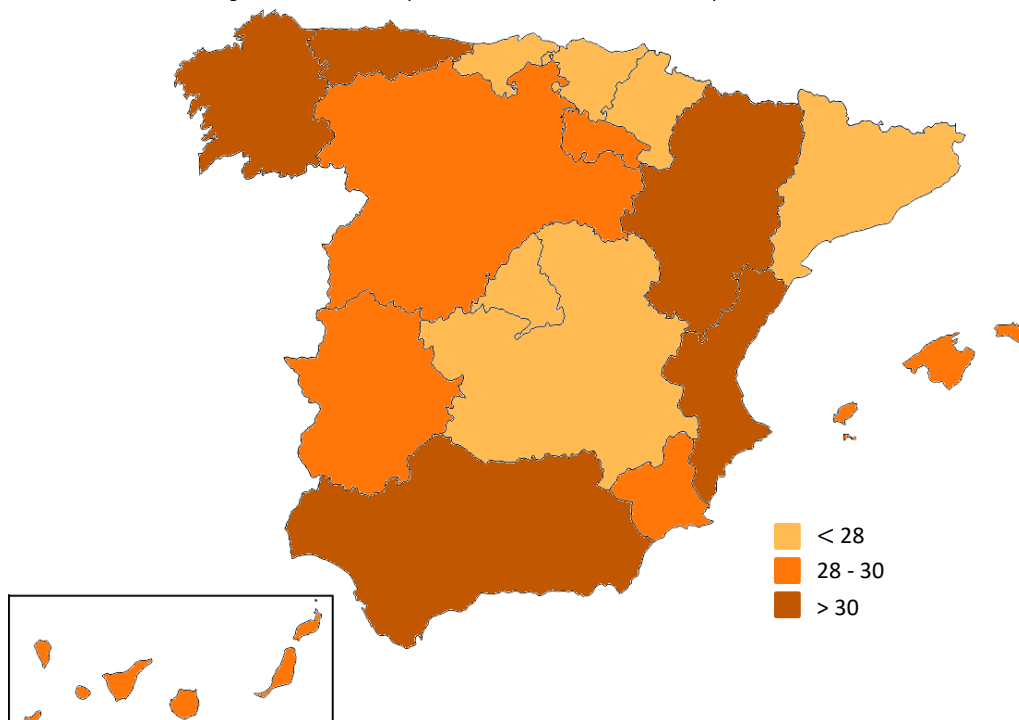
Esta diferencia puede deberse a las paradojas francesa e hispana que atribuyen las diferencias al factor mediterráneo como factor protector por aspectos como la dieta, la genética y/o el clima (7). Al analizar las tasas brutas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares por 100.000 habitantes, se observa cómo en España y Catalunya estas son de 258 y 229 por 100.000 habitantes, respectivamente, mientras que las mundiales y de la unión europea son de 233 y 369 por 100.000 habitantes, respectivamente (11,15,16,18,19).

En 2016, en España y Catalunya la mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca (7,8 y 6,5% respectivamente) fue superior a la enfermedad cerebrovascular (6,6 y 5,7% respectivamente) y la enfermedad arterial periférica (1,2 y 1,4% respectivamente). A nivel global, la enfermedad isquémica cardíaca y la enfermedad arterial periférica causaron más muertes en hombres, mientras que la enfermedad cerebrovascular causó más muertes en mujeres (20–22).

1.1.5.1 Discapacidad asociada de la enfermedad cardiovascular

Añadido a su elevada prevalencia y mortalidad, las enfermedades cardiovasculares suponen un coste elevado a nivel social y económico ya que son una causa importante de incapacidad (3,7,23).

Figura 1.3 Mortalidad por Comunidades Autónomas en España en 2016.



Principado de Asturias	32,44%	Illes Balears	28,88%
Andalucía	32,12%	Canarias	28,21%
Galicia	31,40%	Melilla	27,57%
Aragón	31,34%	Castilla-La-Mancha	27,37%
Comunitat Valenciana	30,45%	Ceuta	27,36%
Extremadura	29,92%	País Vasco	26,98%
Región de Murcia	29,71%	Cantabria	26,72%
La Rioja	29,42%	Catalunya	26,71%
Castilla y León	29,21%	Comunidad Foral de Navarra	26,38%
		Comunidad de Madrid	25,39%

Adaptada de Sociedad Española de Cardiología 2017 (24).

La enfermedad isquémica cardíaca causó la pérdida de 2.730 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por 100.000 habitantes en todo el mundo en 2016 y 3.619 AVADs en Europa en 2015, siendo la primera causa de incapacidad mundial y la segunda en Europa. La enfermedad cerebrovascular fue la segunda causa mundial con 1.849 AVADs por 100.000 habitantes (hab.) y la sexta en Europa con 1.457 AVADs por 100.000 hab. (datos 2015). En conjunto, las enfermedades cardiovasculares supusieron casi el 25% de los AVADs perdidos en Europa. En España, en 2016, la enfermedad isquémica cardíaca ocasionó

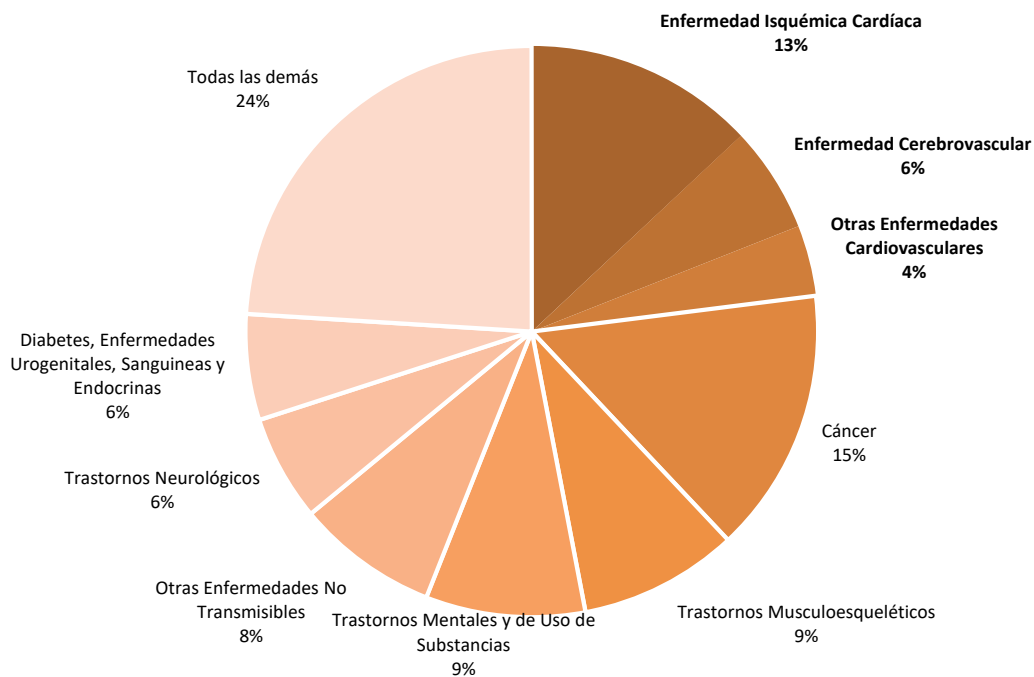
la pérdida de 1.791 AVADs por 100.000 hab. y, la enfermedad cerebrovascular, 994 AVADs por 100.000 hab. (12,18,25). La Figura 1.4 muestra la proporción de AVAD's perdidos por causa en Europa en 2015.

1.1.5.2 Consecuencias económicas de la enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares suponen una elevada carga económica para el sistema sanitario y la sociedad. Así, los costes totales anuales de la enfermedad cardiovascular en Europa fueron de 169 mil millones de Euros en 2003 (26) y de 362 mil millones de dólares en Estados Unidos en 2016 (27). Un análisis del coste económico en 2014 de la enfermedad cardiovascular en seis países europeos (Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) observó que el coste total para dichos países fue de 102 mil millones de Euros de los cuales 81 mil fueron directos y 19,6 mil indirectos (28).

Para 2020, se previó un aumento del coste total en los seis países hasta los 122,6 mil millones de Euros, aumentándose así el coste sanitario per cápita de la enfermedad cardiovascular. Se estimó que se incrementarían las muertes por enfermedad cardiovascular en 100.000 personas y aumentarían en 2,7 mil millones de Euros los costes por la mortalidad prematura (28). La Figura 1.5 muestra la comparación entre el coste sanitario per cápita de las enfermedades cardiovasculares de 2014 y 2020.

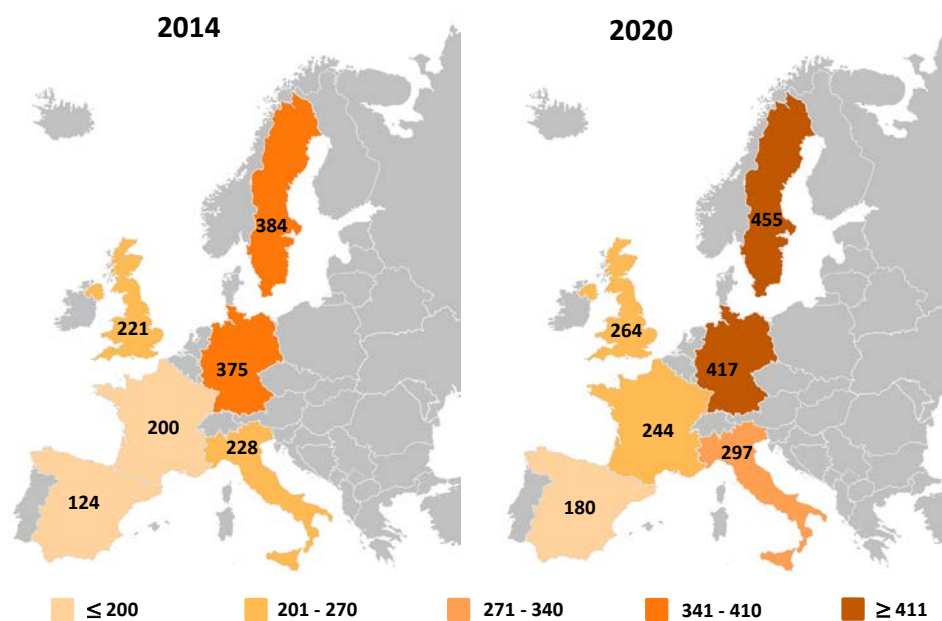
Figura 1.4 Proporción de AVAD's perdidos en Europa en 2015 por las diferentes causas.



Adaptada de Wilkins E, Wilson L et al. 2017 (12).

En 2014, en España, los costes totales de la enfermedad cardiovascular supusieron 7,7 billones de Euros y se estimó que en 2020 se incrementarían a 10,9 billones de Euros, alcanzando las 141.584 muertes (28).

Figura 1.5 Coste Sanitario de las enfermedades cardiovasculares per cápita (en precios de 2014), 2014 y 2020 en Euros.



Adaptada de Bernick S, Davis C 2014 (28).

1.1.6 Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular

Además del diagnóstico clínico de las enfermedades cardiovasculares, el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular, rasgos medibles o características de individuo, permite predecir la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular. La causa principal de esta es la aterosclerosis, pero, además de esta patología, existen gran cantidad de factores de riesgo y protectores cardiovasculares que pueden favorecer o enlentecer su desarrollo. Gracias a la multitud de estudios epidemiológicos de gran envergadura, así como estudios prospectivos longitudinales, de intervención y de casos controles, se han podido conocer algunas de las causas subyacentes de la enfermedad cardiovascular (7).

Los factores de riesgo se clasifican habitualmente en clásicos o emergentes, o bien según si son o no modificables (3). Los factores clásicos son aquellos respaldados por una gran evidencia (7,29) y, a su vez, son modificables y no modificables. En los modificables, se pueden adoptar medidas para corregir o mejorar la situación y, en los no modificables, se trata de factores constitucionales de cada persona. Los nuevos factores o factores emergentes son aquellos con evidencia reciente y que se han ido descubriendo de forma paulatina en los últimos 20 años. A su vez estos, pueden ser o no modificables en función de la evidencia, la evolución científica y la capacidad que se disponga para alterarlos.

En la Figura 1.6 se muestra un cuadro resumen de los factores de la enfermedad cardiovascular.

Figura 1.6 Cuadro resumen de los factores de la enfermedad cardiovascular.

Factores de riesgo

- **Modificables:**
 - Consumo de tabaco
 - Falta de actividad física
 - Alimentación poco saludable
 - Estrés
 - Personalidad
 - Sobrepeso
 - Hiperglucemia
 - Hipercolesterolemia
 - Hipertrigliceridemia
 - Hiperuricemia
 - Hipertensión arterial
- **No Modificables:**
 - Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz
 - Edad
 - Sexo
 - Raza
 - Marcadores genéticos
- **Emergentes:**
 - Hiperinsulinismo endógeno y resistencia a la insulina
 - Colesterol HDL bajo y LDL alto
 - Dislipemias
 - Niveles altos lipoproteína (a)
 - Hiperhomocisteinemia
 - Enfermedades tiroideas
 - Microalbuminuria
 - Disfunción renal
 - Diferencia entre tensión arterial sistólica y diastólica significativa
 - *Chlamydia pneumoniae* entre otros agentes infecciosos
 - Incremento en la proteína C reactiva y la Lp-PLA2
 - Elevada viscosidad sanguínea y sedimentación globular
 - Mayor recuento de leucocitos
 - Aumento fibrinógeno y de ciertos factores de la coagulación
 - Consumo de AINE's, rosiglitazona o haloperidol entre otros
 - Ratio Na⁺/K⁺ en orina
 - Degeneración asociada a la edad
 - Contaminación ambiental
 - Tromboembolismo venoso
 - Rinitis alérgica

Factores protectores

- Niveles elevados de β-estradiol
- Practicar ejercicio físico
- Alto consumo:
 - Fibra
 - Fruta
 - Vegetales
 - Pescado
 - Nueces
- Consumo moderado:
 - Alcohol
 - Té
 - Chocolate negro
- Uso de:
 - complementos de omega 3
 - aceite de oliva.
- Niveles elevados de adiponectina
- Elevada sensibilidad a insulina
- Niveles intermedios de HDL
- Factores genéticos aun por conocer

Elaboración propia a partir de la bibliografía (7,30,39–48,31,49–58,32,59–66,33–38)

1.2 Prevención del Riesgo Cardiovascular

1.2.1 Prevención primaria y secundaria

Debido a que la enfermedad cardiovascular supone una gran problemática a nivel mundial, se mantiene e intensifica la estrategia poblacional de prevención promoviendo la actividad física moderada, los hábitos dietéticos como la reducción de la ingesta de sal, colesterol y grasas en la dieta, el consumo moderado de alcohol y la cesación tabáquica. Aun así, destaca la necesidad de llevar a cabo una buena prevención primaria y secundaria.

La prevención primaria se da cuando la enfermedad aún no se ha desarrollado y ha sido una prioridad en las últimas décadas. La prevención secundaria, que se aplica cuando la enfermedad cardiovascular ya se ha manifestado y establecido, es una prioridad absoluta y requiere de un abordaje global (67). Quizás por ello, ha recibido una mayor atención a nivel científico y ha sido estudiada con mayor atención que la prevención primaria.

1.2.2 Herramientas de prevención

Para la prevención de enfermedades cardiovasculares, se utilizan herramientas que contemplan conjuntamente múltiples factores de riesgo: cribados rutinarios, estrategias dirigidas o cálculo del riesgo cardiovascular.

Las estrategias de cribado recomiendan hacer un cribado oportunista, que tenga en cuenta al paciente que entra en contacto con un profesional sanitario, independientemente de su situación, ya que es una oportunidad para realizar cribado del riesgo cardiovascular en población general. Además, se deben dirigir estrategias de cribado dirigido a grupos específicos de alto riesgo, como los pacientes con enfermedad arteriosclerótica establecida, personas expuestas a una combinación de factores de riesgo clásicos modificables o alteraciones graves de ellas (diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia) y a los familiares cercanos de pacientes con enfermedad arteriosclerótica (67).

El riesgo cardiovascular global es la probabilidad de padecer un evento cardiovascular, fatal o no, en un determinado período de tiempo que, por lo general, oscila entre 5 y 10 años. Este riesgo se calcula a través

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

de ecuaciones matemáticas y algoritmos que parten de modelos de regresión logística, de riesgos proporcionales de Cox o de Weibull, entre otros, y que tienen su origen en el análisis de supervivencia (7).

La ecuación matemática suele ir acompañada por tablas de puntuación con el fin de facilitar su empleo en la práctica clínica. La primera tabla de riesgo cardiovascular fue la de Framingham aunque actualmente, en España, se utilizan principalmente las tablas de riesgo cardiovascular SCORE y REGICOR.

1.2.3 Grandes estudios de cohortes: Framingham, SCORE y REGICOR

1.2.3.1 'Framingham Heart Study'

El 'Framingham Heart Study' fue el primer estudio prospectivo longitudinal de su tipo donde se empezó a seguir, en 1948, a una cohorte de más de 5.000 hombres y mujeres de la ciudad de Framingham (Massachusetts, Estados Unidos). Su finalidad era estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (68) y, hoy en día, tras más de 70 años de seguimiento y haber introducido varias cohortes generacionales, se siguen publicando resultados epidemiológicos de gran relevancia que son la base para otros modelos de riesgo (7,69).

Antes de 1950, se tenía un conocimiento muy pobre sobre la enfermedad cardiovascular y su tratamiento y prevención (70). En 1957, el 'Framingham Heart Study' empezó a dar resultados epidemiológicos y se identificaron el colesterol elevado y la hipertensión como factores importantes en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. A partir de entonces, y a medida que pasaron los años se pudo constatar, entre otros, que la cardiopatía coronaria no definida (1977) se asocia con la enfermedad coronaria; que existe asociación entre la obesidad y la actividad física con la enfermedad cardíaca (1967); que la hipertensión aumenta el riesgo de ictus (1970); que existe una asociación entre diabetes y enfermedad cardiovascular (1974); o que existe una asociación inversa del cHDL con la mortalidad (1988) (68,71).

En 1991 se dieron los primeros pasos para publicar el modelo de riesgo coronario (72) que más tarde se fue mejorando añadiendo categorías (edad, sexo, presión arterial, colesterol, diabetes y tabaquismo)(7,68,70,71,73–76).

Los resultados y modelos obtenidos a partir del 'Framingham Heart Study' tienen validez razonable en la predicción de la enfermedad coronaria en poblaciones de elevado riesgo como la estadounidense,

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

australiana, nueva zelandesa o escocesa, ya que la ecuación de Framingham está basada en una población de estudio norteamericana de alto riesgo cardiovascular. No obstante, estas tablas tienden a sobreestimar el riesgo absoluto en la población europea y poblaciones como las mediterráneas, que tienen menores incidencias de cardiopatía isquémica (7,77), por lo que es necesario un recalibrado (78).

1.2.3.2 SCORE

Otros estudios epidemiológicos de grandes dimensiones han desarrollado sus modelos de riesgo a nivel europeo. Es el caso del estudio 'Systematic Coronary Risk Evaluation' (SCORE). Este modelo une los datos de diferentes estudios prospectivos longitudinales de 12 países europeos (España, Finlandia, Rusia, Noruega, Reino Unido, Escocia, Dinamarca, Suecia, Bélgica, Alemania, Italia y Francia) con el objetivo de desarrollar un modelo de estimación del riesgo cardiovascular a la medida de la población europea (79). A pesar del amplio reconocimiento y respaldo científico europeo y español, el modelo está infrautilizado en nuestro país (7), probablemente porque se dispone de un modelo adaptado a nuestra población como es el REGICOR. Pese a su infrautilización, en España el estudio SCORE es de gran relevancia ya que se utiliza a gran escala en la práctica clínica en Europa estando presente en la gran mayoría de guías clínicas (7,79–83).

Las variables que considera el modelo para obtener el riesgo cardiovascular a partir de las tablas SCORE son: el país de procedencia, el sexo, la edad, el hábito tabáquico, la presión sistólica y el colesterol.

En la actualidad las tablas SCORE se siguen actualizando y son una herramienta de cálculo de riesgo esencial en población europea para mayores de 40 años siendo de fácil acceso al disponer de diferentes valores en función de la nacionalidad del paciente para 15 países y en 17 lenguas (83,84). Por todo ello el estudio SCORE es un modelo de prevención primaria, más preciso y flexible que el estudio de Framingham, que permite la estimación del riesgo de desarrollar en 10 años una enfermedad cardiovascular fatal en países europeos (7,79,83,85). En definitiva, mortalidad cardiovascular en los próximos 10 años.

1.2.3.3 REGICOR

En España se han realizado distintos estudios epidemiológicos, destacando el proyecto 'Registre Gironí del Cor' (REGICOR) que recoge la información de las comarcas de Girona (86).

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En 1978 se inició el registro de todos los pacientes que eran admitidos en el Hospital Universitario Josep Trueta de Girona por infarto de miocardio. A partir de 1990 se empezó a recoger información clínica y sociodemográfica de todos los casos de infarto de miocardio de los 600.000 habitantes de la provincia de Girona. Tras más de 35 años de recogida de registros se han obtenido ecuaciones de riesgo cardiovascular adaptadas a la población mediterránea, se ha establecido la prevalencia de riesgos cardiovasculares y el nivel de control de éstos, se han llevado a cabo estudios nutricionales sobre el factor protector de la dieta mediterránea y se están llevando a cabo estudios cardiovasculares genéticos desde los últimos 10 años (86).

Uno de los motivos por el que el estudio REGICOR ha tenido una gran visibilidad e importancia es la creación de las ecuaciones de riesgo coronario adaptadas a la población española (86). Además, tras el estudio SCORE, se recalibró REGICOR para la población española y se ha podido obtener una información más ajustada y cercana al valor real (87).

El modelo REGICOR requiere siete variables para obtener el valor de riesgo cardiovascular y cinco de ellas son comunes a las que usaba SCORE: sexo, hábito tabáquico, padecer diabetes mellitus, edad, presión arterial sistólica y diastólica y colesterol. A parte, el valor de colesterol HDL en sangre aplica una corrección matemática protectora al valor obtenido. El valor indica el riesgo a 10 años de sufrir un acontecimiento coronario, ya sea angina o infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no.

1.2.4 Manejo farmacológico y seguimiento riesgo cardiovascular en Atención Primaria Catalunya

Las Guías de Práctica Clínica que abordan la hiperglucemia, el riesgo coronario o cardiovascular, la hipertensión y la hipercolesterolemia en la Atención Primaria catalana establecen como primera línea de abordaje, previo a cualquier inicio farmacológico, la adopción de estilos de vida saludables que corrijan los factores de riesgo más significativos. Si la modificación de estas conductas no consigue controlar los indicadores de riesgo, estas Guías de Práctica Clínica en Atención Primaria en Catalunya recomiendan el uso de medicación crónica para la prevención primaria y secundaria (67,85,88–90).

El manejo farmacológico que se lleva a cabo en la enfermedad cardiovascular en prevención primaria y secundaria se centra principalmente en el control de la hiperglucemia (diabetes mellitus tipo 2) con un tratamiento antidiabético, de la agregación plaquetaria con un tratamiento antiagregante plaquetario, de

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

la tensión arterial con el tratamiento antihipertensivo y de la hipercolesterolemia con el tratamiento anticolesterolémico. El control y seguimiento se lleva a cabo desde la Atención Primaria y en función del grupo farmacológico que utilice el paciente.

El principal beneficio del tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular es la reducción de la presión arterial independientemente de los fármacos utilizados. Aun así, los objetivos del tratamiento son: el control estricto de la presión arterial de los pacientes; el control de los factores de riesgo asociados; la prevención, regresión o retraso de la progresión de las lesiones del órgano diana y la prevención o retraso de la transición a alto riesgo cardiovascular (91).

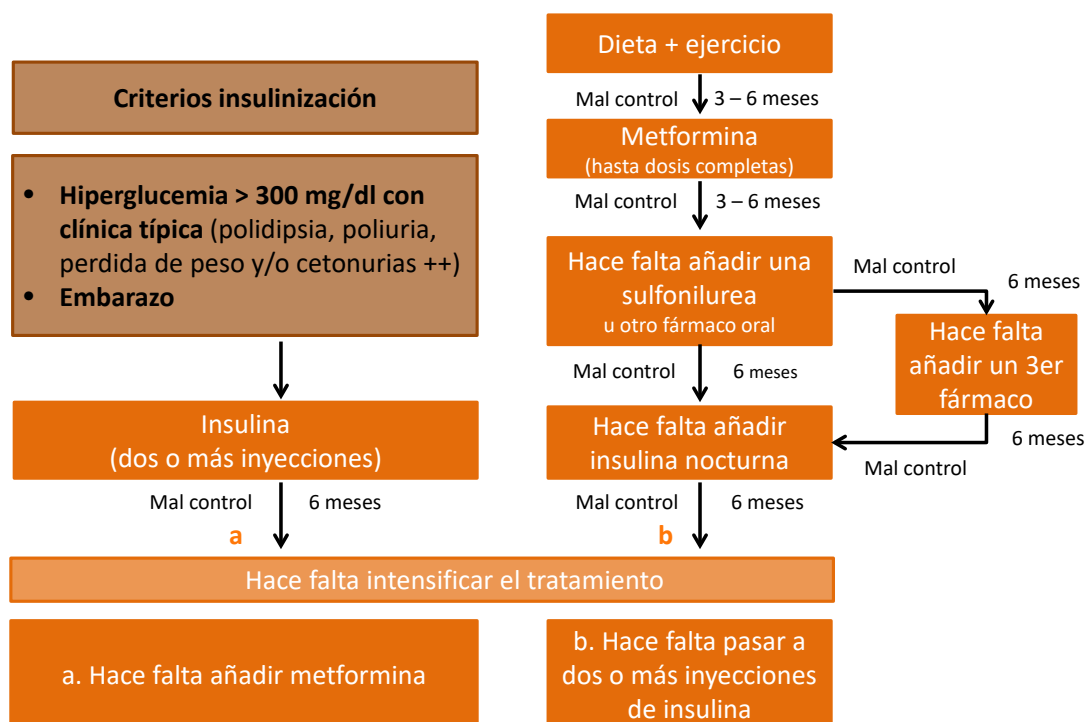
1.2.4.1 Antihiper glucémicos

El manejo farmacológico de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se realiza principalmente mediante fármacos antidiabéticos orales o insulinas subcutánea, aunque existen otros tratamientos. Los fármacos orales de primera y segunda línea utilizados son las biguanidas (principalmente metformina) y las sulfanilureas, respectivamente. La insulina se utiliza como fármaco de tercera línea. El seguimiento realizado a pacientes que inician la terapia antidiabética es, como mínimo, de una analítica de control a los seis meses.

Los objetivos terapéuticos en la hiperglucemia para la enfermedad cardiovascular son similares a los que existen para la diabetes mellitus tipo 2. Se debe conseguir reducir la Hemoglobina glicada (HbA1c) a un porcentaje inferior al 7%; la glucemia preprandial a 5-7,2 mmol/L o 90-130 mg/dl; y la glucemia postprandial de 2h tras ingesta a 10 mmol/L o 180 mg/dl (85,89,90).

A continuación, en la Figura 1.7, se muestra el manejo del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo II.

Figura 1.7 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo II



Adaptada de Mata M et al. (89)

1.2.4.2 Antiagregantes plaquetarios

El manejo farmacológico de la antiagregación plaquetaria para la enfermedad cardiovascular se realiza a través del uso de fármacos orales. En Atención Primaria, como fármacos de primera línea se dispone de los inhibidores de la producción del tromboxano A2, como el ácido acetilsalicílico, y los antagonistas del receptor del ADP, como el clopidogrel. El seguimiento realizado a los pacientes que inician la terapia antiagregante debería ser de, como mínimo, una analítica cada seis-doce meses (90,92).

El objetivo terapéutico se divide en función de la situación del paciente. En el caso de un paciente sano con riesgo cardiovascular elevado se puede considerar realizar una prevención primaria de la enfermedad vascular con aspirina aunque su uso está desaconsejado en la mayoría de la población (93,94). Tampoco existe evidencia científica suficiente para marcar o establecer el límite en el que se inicia el tratamiento farmacológico en prevención primaria (95–97). Pese a ello, se apunta que a partir de un 10% de riesgo cardiovascular según ecuación de REGICOR la prevención podría ser eficaz y los beneficios preventivos superarían el riesgo de sangrado (95). Por otro lado, a un paciente que ya ha tenido un evento

cardiovascular se le hará una prevención secundaria con los fármacos que se crean convenientes de los enumerados anteriormente para minimizar el elevado riesgo cardiovascular (92,98).

1.2.4.3 Antihipertensivos

En el arsenal terapéutico de la hipertensión arterial en Atención Primaria se utilizan, como primera línea, los inhibidores de la enzima conversor de la angiotensina o ECA, diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio y betabloqueantes. Como segunda línea, se utilizan principalmente los antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II o ARA-II. En una gran mayoría de pacientes, es necesario el tratamiento combinado para el control y la reducción de la presión arterial (81,85,88,91). En aquellos pacientes que inician la terapia farmacológica con antihipertensivos se realiza una evaluación de la tensión arterial a las cuatro u ocho semanas de la indicación del fármaco (81,85,88,91).

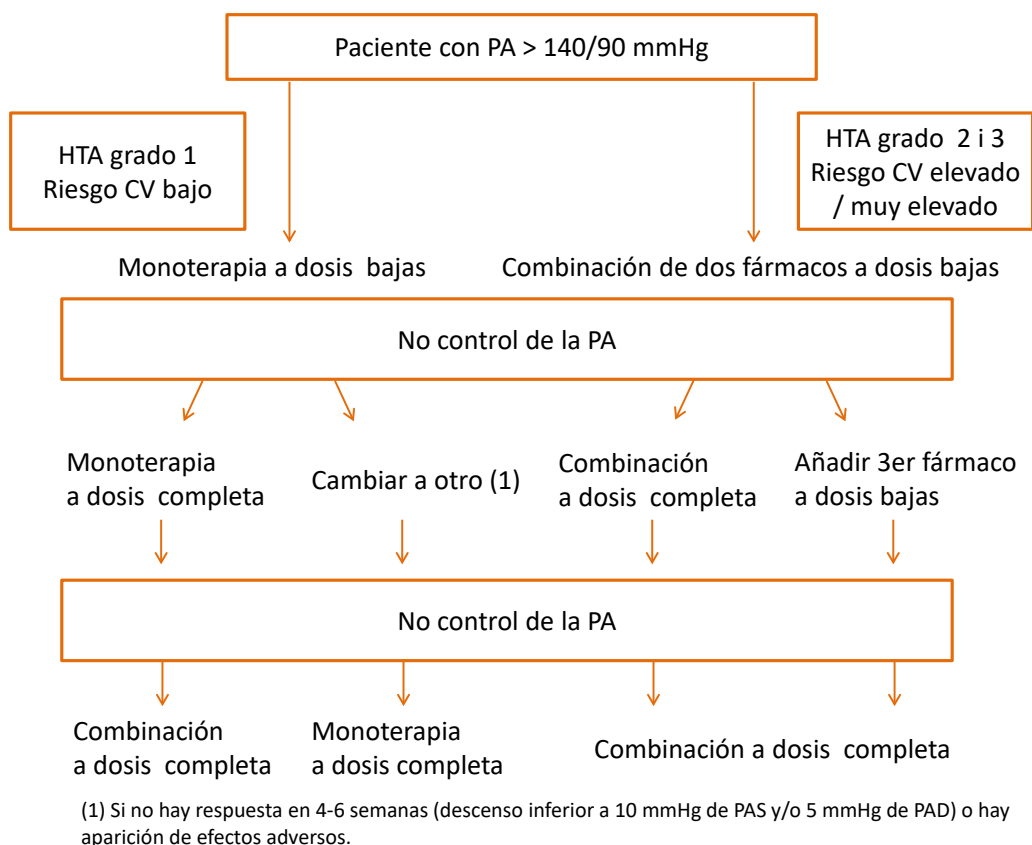
El objetivo terapéutico general para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la hipertensión arterial es la reducción de la presión arterial a niveles inferiores a 140 mmHg, para la presión arterial sistólica, e inferior a 90 mmHg, para la presión arterial diastólica. En ciertos grupos de pacientes, diabéticos, con enfermedad renal crónica con proteinuria y enfermedad cardiovascular establecida conseguir una mayor reducción de las cifras de presión arterial puede aportar beneficios adicionales (85,88).

Para conseguir estos objetivos terapéuticos, es posible llegar a usar hasta un tercer fármaco y variar las dosis farmacológicas según el control de la enfermedad, tal y como se muestra en la Figura 1.8.

1.2.4.4 Anticolesterolémicos

El manejo farmacológico de la hipercolesterolemia en Atención Primaria se hace sobretodo mediante el uso de estatinas o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, que son los fármacos de elección. Entre otros tratamientos, también se utilizan los fibratos, las resinas de intercambio iónico, la ezetimiba o una combinación de estatina con uno de los fármacos anteriores según la necesidad. El seguimiento que se realiza a los pacientes que inician la terapia anticolesterolémica consiste como mínimo en una analítica de control a los tres o seis meses desde la indicación del fármaco (90).

Figura 1.8 Algoritmo de tratamiento inicial de la Hipertensión Arterial.



Adaptada de Coll de Tuero G et al. 2012 (88).

Los objetivos terapéuticos del tratamiento anticolesterolémico se basan en reducir el colesterol plasmático total a niveles inferiores a 5 mmol/L o 190 mg/dl y el colesterol LDL a niveles inferiores a 2,5-3 mmol/L o 100-115 mg/dl. Además, se recomienda, según diferentes estudios, reducir los triglicéridos a niveles inferiores o iguales a 1,7 mmol/L y de colesterol HDL a niveles iguales o superiores a 1 mmol/L o 40 mg/dl (67,80,85,88-90).

1.2.5 Adecuado seguimiento clínico a parámetros de riesgo cardiovascular al inicio del tratamiento

La adherencia a las Guías de Práctica Clínica por parte de clínicos y pacientes es necesaria para reducir el riesgo cardiovascular y mejorar el control de la enfermedad. El seguimiento y manejo clínico es crucial para evitar complicaciones en esta enfermedad y es una función clave de Atención Primaria (99). Un aspecto importante para conseguirlo es el adecuado seguimiento clínico que se le debe hacer al paciente que inicia fármacos cardiovasculares.

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Este fenómeno ha sido escasamente estudiado. En la bibliografía se han encontrado cuatro estudios que evalúen la adecuación del seguimiento clínico en primeras prescripciones cardiovasculares (100–103). En la Tabla 1.1. se muestran los resultados de los estudios.

1.2.5.1 Adecuación del seguimiento clínico a antihipertensivos

En un estudio realizado en Estados Unidos, al 28% de los pacientes que iniciaban un tratamiento antihipertensivo con IECA o ARA-II se les realizó un perfil metabólico básico o una medida de creatinina o potasio tras 1 mes de la iniciación (102). En otro estudio en Reino Unido el porcentaje fue del 14,8% mientras que en otro estudio en Escocia fue del 27,1%, teniendo en cuenta que en estos dos casos se debía realizar un control de la función renal a la semana o dos de la iniciación (100,101).

1.2.5.2 Adecuación del seguimiento clínico a estatinas

En Estados Unidos se siguió a pacientes que recibieron una nueva prescripción de estatinas y se observó que el 9,32% de los pacientes tenían realizada una medida de colesterol LDL tras 4-12 semanas de la prescripción. El valor aumentó hasta un 31,6% de los pacientes pasados 6 meses de la prescripción (103).

Tabla 1.1 Estudios de adecuación del seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica.

Autor	Diag.	Prescripción	Región	Indicaciones Guía Práctica Clínica	Prueba seguimiento	% Adecuado seguimiento ^a
Tjia J, et al. 2011 (102)	-	IECA o ARA-II	EEUU	PMB, Cr o K tras 1 mes iniciación	PMB/Cr o K ⁺	28,1
Schmidt M et al. 2017 (101)	-	IECA o ARA-II	UK	Cr tras 2 semanas iniciación	Cr	14,8
Mathieson L et al. 2013 (100)	Diabético	IECA o ARA-II	Escocia	FR tras 1-2 semanas iniciación	Cr	27,1
Ng C et al. 2016 (103)	-	Estatinas	EEUU	PL tras 4-12 semanas iniciación	PL	9,3

^aEn aquellos estudios que reportaban diversos datos de adecuación de seguimiento, se seleccionaron aquellos que más se asemejaban con las recomendaciones en nuestro contexto.

IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina monofármacos; ARA-II: grupo ATC C09CA antagonistas de la angiotensina II monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa; Diag.: Diagnóstico; PMB: Perfil metabólico básico; Cr: Creatinina; K: Potasio; FR: función renal; PL: Perfil lipídico

1.3 Adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

1.3.1 Adherencia farmacológica

La OMS define la adherencia como «el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario» (104). Esta definición contempla tanto la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico como la adherencia al tratamiento no farmacológico. Sin embargo, la adherencia es un concepto más amplio que la toma de la medicación ya que abarca la implicación y el compromiso del paciente con su enfermedad, con su tratamiento y con los profesionales sanitarios (105).

Una definición más actual aportada por la Sociedad Internacional de Investigación en Farmacoeconomía y Resultados (ISPOR del inglés: International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research) define el cumplimiento de la medicación (sinónimo: adherencia) como «grado de conformidad que tiene un paciente de acuerdo con un régimen de dosificación referido a un intervalo y dosis prescrita» (106).

Existen tres conceptos clave en la adherencia: el cumplimiento, la adherencia y la concordancia. El cumplimiento implica un rol pasivo donde hay sumisión o conformidad involuntaria del paciente. El paciente cumple con la prescripción del médico sin interacción de los puntos de vista de cada actor (107,108). La adherencia por contra requiere de una implicación activa, voluntaria y colaboradora del paciente con un mutuo acuerdo entre paciente-profesional y la decisión del paciente para seguir las indicaciones acordadas (107–109). Por último, el concepto de concordancia es un concepto más reciente que implica un empoderamiento del paciente relacionado con la toma de decisiones compartidas. El paciente llega a un consenso con el profesional sanitario y negocia la toma de decisiones respecto a un tratamiento (108). Cuando se utiliza Real-World Data como origen de la información es difícil diferenciar entre estos tres conceptos ya que se observa la dispensación de la medicación según prescripción, pero se desconoce cómo se tomó la decisión sobre el tratamiento. En esta tesis se ha utilizado el término adherencia para referirnos al comportamiento relacionado con la medicación del paciente.

Independientemente de la definición utilizada, la adherencia farmacológica es una condición clave para alcanzar los objetivos clínicos y asegurar la efectividad del tratamiento farmacológico en la rutina diaria del cuidado de la salud (109).

1.3.1.1 Tipificación de la falta de adherencia farmacológica

La adherencia a un tratamiento farmacológico puede dividirse en tres fases: aceptación o iniciación, ejecución o implementación y discontinuación (110,111). La primera fase incluye tener una prescripción, recogerla de la farmacia e iniciar la terapia farmacológica prescrita. La segunda fase tiene que ver con cómo el paciente hace uso del fármaco según la prescripción médica. Finalmente, la tercera fase marca el final de la terapia y se define como el momento en el que se omite la siguiente dosis a tomar y no se continúa el tratamiento. Un concepto también muy utilizado es el concepto de persistencia, es decir, el periodo de tiempo que comprende entre el inicio y la última dosis de toma de la medicación por parte del paciente. Esta última dosis precede de forma inmediata a la discontinuación (110,111).

Cualquier desviación de los parámetros de adherencia explicados anteriormente puede considerarse como una falta de adherencia. A nivel teórico, para considerar que hay adherencia farmacológica se requiere del cumplimiento completo por parte del paciente según el régimen establecido. En la práctica, en la mayoría de publicaciones se marca como límite de buena adherencia la toma o retirada del 80% de la medicación según la herramienta de medida (112) aunque este límite está en entredicho. El límite del 80% no es aplicable a todos los tratamientos y pautas, en cada caso y en función del tratamiento y de la clínica del paciente, el médico o el farmacéutico deben decidir el límite aceptable de adherencia (113).

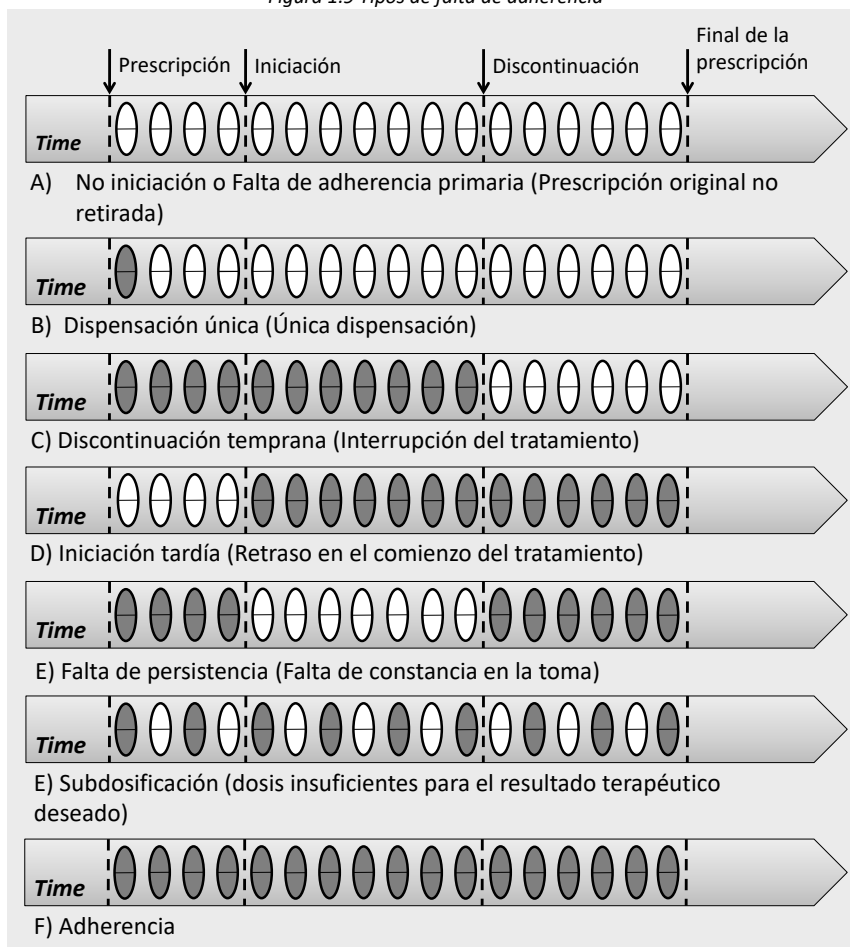
Aunque se trata como un concepto dicotómico (adherente/no adherente), existen diferentes tipos de falta de adherencia según el prisma a través del cual se tipifique. La falta de adherencia del tratamiento farmacológico se puede clasificar según la intencionalidad y según la temporalidad.

En cuanto a la intencionalidad, puede haber falta de adherencia intencionada y no intencionada. En la primera, el paciente es consciente de su falta de adherencia y, por tanto, ésta puede estar influida por sus actitudes, expectativas o creencias. En la no intencionada, la falta de adherencia se produce sin intencionalidad por parte del paciente y sucede debido a ciertas limitaciones (p.ej. la demencia) (114).

La falta de adherencia según temporalidad tiene en cuenta el momento en que ocurre y cómo se produce. Incluye falta de adherencia inicial y falta de adherencia post-iniciación. En la falta de adherencia inicial o no iniciación, el paciente no retira la medicación prescrita de la farmacia y/o no toma la primera dosis de un nuevo tratamiento. Por otro lado, en la falta de adherencia post-iniciación el paciente no toma la medicación según la prescripción una vez iniciado el tratamiento (114,115).

La Figura 1.9 muestra diferentes comportamientos de falta de adherencia. La discontinuación temprana sucede cuando el paciente interrumpe la medicación antes del plazo establecido con el profesional médico; la iniciación tardía cuando el paciente retrasa el inicio de la medicación prescrita; la falta de persistencia cuando el paciente interrumpe la medicación durante cierto periodo y vuelve a iniciarla más tarde; y la subdosificación cuando el paciente toma menos dosis de la necesaria para alcanzar el resultado terapéutico deseado. Los comportamientos de falta de adherencia inicial, no iniciación y dispensación única, se detallan en el próximo capítulo.

Figura 1.9 Tipos de falta de adherencia



Adaptada de Rubio-Valera M (116).

1.3.2 Prevalencia y consecuencias de la falta de adherencia

La OMS estima que la falta de adherencia a tratamientos crónicos en países desarrollados es de alrededor del 50% (104). Esto repercute en peores resultados clínicos (117), que afectan a la calidad de vida de los pacientes y aumentan el riesgo de mortalidad (118), e incrementa la utilización de servicios de atención sanitaria y las hospitalizaciones, aumentando el gasto sanitario (119) y generando pérdidas para el sistema y la sociedad (120). Los pacientes adherentes tienen un 26% más de probabilidad de experimentar un buen resultado clínico que los no adherentes (117).

1.3.2.1 Falta de adherencia a fármacos del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

La falta de adherencia de los pacientes limita el potencial beneficio que podría conseguirse mediante la medicación preventiva (121). Tanto en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular como en secundaria, hay baja adherencia y ésta puede disminuir progresivamente con el tiempo (122,123).

Dos meta-análisis con elevado número de pacientes observaron entre un 40% y 50% de prevalencia de falta de adherencia a medicación para la prevención de la enfermedad cardiovascular en edades superiores a 60 años (123,124). La falta de adherencia farmacológica relacionada con la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en países desarrollados como Estados Unidos, Canadá, Australia, Escocia, Italia, Dinamarca u Holanda es del 50%, mientras que para la prevención secundaria es del 34% (123). Si se desglosan las prevalencias de falta de adherencia por grupos de fármacos, se observa una prevalencia de falta de adherencia del 31% en antidiabéticos, del 30% en aspirina, del 41% en antihipertensivos y del 46% en estatinas (124).

Si nos centramos en la persistencia tras un año de seguimiento, es del 80% en insulinas (125), del 23,4% para aspirina (126), de entre el 30% y 78% en antihipertensivos (127–129) y del 59,7% en estatinas (130).

1.3.2.2 Consecuencias de la falta de adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

La falta de adherencia del tratamiento cardiovascular empeora el control de la enfermedad (131–133) y los resultados clínicos del paciente tanto en la prevención primaria como en la secundaria, aumentando el número de eventos adversos médicos y cardiovasculares (134,135,144,145,136–143). Todo ello supone una peor calidad de vida para los pacientes (145) y conlleva una mayor morbimortalidad cardiovascular (112,140,146,147).

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A nivel de costes, la falta de adherencia del tratamiento cardiovascular se asocia sobre todo con un aumento de los costes sanitarios directos e indirectos (121) derivados del aumento de la morbilidad causada por el peor control clínico de la enfermedad, que a su vez comporta el aumento de complicaciones (3,7,23). Aunque los costes farmacéuticos disminuyen debido a la falta de adherencia, aumentan los costes sanitarios directos por el aumento en las necesidades de atención médica del paciente, las visitas clínicas, hospitalarias y las hospitalizaciones y su duración (112,141,148–153).

Mejorar la adherencia del tratamiento cardiovascular es clave para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario (121).

1.3.3 Factores explicativos de la falta de adherencia

La falta de adherencia es un proceso con múltiples causas. Para reducirla, es necesario identificar los factores explicativos. Estos se agrupan en: factores del paciente, factores de la enfermedad, factores del tratamiento, factores interpersonales (relación del paciente con su entorno y/o con los profesionales sanitarios), y factores sociales y relacionados con el marco organizativo (154). Hay autores que proponen una distribución diferente de los factores y eliminan los factores interpersonales sustituyéndolos por factores del cuidado de la salud (155).

1.3.3.1 Factores del paciente

Las barreras o factores más comunes proceden del paciente y por ello se les debe prestar mayor atención (156) al ser la parte más importante en el proceso de la adherencia (116). En la literatura, se han descrito muchas características y factores distintos relacionados con el paciente que se asocian a la falta de adherencia como los aspectos sociodemográficos (edad, género, nivel de educación o de convivencia entre otros), pero sobre todo se han destacado las creencias personales sobre la enfermedad y el tratamiento como factores más relevantes (114,116). Los factores de aceptación y percepción de la enfermedad y los tratamientos se ven influidos por factores del paciente y factores del tratamiento. Estos últimos se detallan en siguientes secciones.

En el tratamiento cardiovascular, las creencias o percepciones del paciente respecto al fármaco, la enfermedad y el grado de conocimiento sobre éstos se asocian a un aumento de la falta de adherencia (157–162). A nivel sociodemográfico en el tratamiento cardiovascular la mujer es quien presenta un peor

nivel de adherencia. Las personas mayores de 65 años son más adherentes, aunque a edades superiores aumenta la falta de adherencia por lo que la relación de la adherencia con la edad no es lineal (163,164).

Características como la etnia, el estatus de minoría y el nivel educativo afectan negativamente a la adherencia del tratamiento cardiovascular (165–168). Un nivel socioeconómico elevado supone mayor adherencia (157,161,164,166,169,170).

Hay otros factores del paciente como la falta de tiempo para agendar citas médicas, el estrés/ansiedad, el olvido de la toma y el consumo de alcohol que también afectan negativamente a la adherencia del tratamiento cardiovascular (157,159,162,171,172), mientras que el auto-control de la enfermedad afecta positivamente a la adherencia (173).

1.3.3.2 Factores de la enfermedad

La enfermedad puede afectar al comportamiento del paciente respecto al tratamiento. Factores como la ausencia o presencia de síntomas, la severidad o la duración de la enfermedad deben considerarse por las consecuencias que pueden ocasionar (114).

En el caso del tratamiento cardiovascular, la indicación en prevención primaria o en aquellos pacientes con depresión, entre otras comorbilidades, se asocian a un aumento de la falta adherencia de los pacientes (159,164,166,170,174–177), mientras que la diabetes y el uso para prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular aumentan la adherencia (164,166,170,174,175). La diabetes y la indicación en prevención secundaria podrían favorecer la adherencia por su influencia en la percepción de riesgo y enfermedad que tiene el paciente (164). En la depresión, se especula que puede haber un componente de desesperanza y escaso optimismo necesario para el tratamiento de otras patologías, entre otros motivos (178).

1.3.3.3 Factores del tratamiento

Existen multitud de factores explicativos con el tratamiento farmacológico, aunque se destaca su misma complejidad, la presencia de efectos adversos, la efectividad de los medicamentos y la duración de régimen de medicación (114).

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Del tratamiento cardiovascular destaca como factor principal el tipo de fármaco utilizado, que a su vez se ve afectado por los efectos secundarios que tiene cada uno y la dosis y el régimen terapéutico (155,179). La adherencia a los medicamentos diuréticos es inferior mientras que la adherencia a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II es superior, aunque queda por esclarecer si esto se debe a las propiedades del fármaco, el coste o la selección del paciente (166,180–183). Cabe destacar que aquellos tratamientos con elevado número de dosis por día aumentan la falta de adherencia (158,163,184,185).

1.3.3.4 Factores interpersonales

Los factores interpersonales son todos aquellos relacionados con la interacción entre el paciente y terceras personas. La relación más importante es entre médico-paciente pero también es importante destacar la relación farmacéutico-paciente (186). Factores como la comunicación y relación entre los profesionales y el paciente son relevantes en la falta de adherencia (114).

Los factores interpersonales explicativos del tratamiento cardiovascular que afectan de forma negativa a la falta de adherencia son la mala relación y/o comunicación con el médico, no ser atendido por el profesional habitual y el desacuerdo del profesional con las Guías de Práctica Clínica (157,159,160,187).

1.3.3.5 Factores sociales y marco organizativo

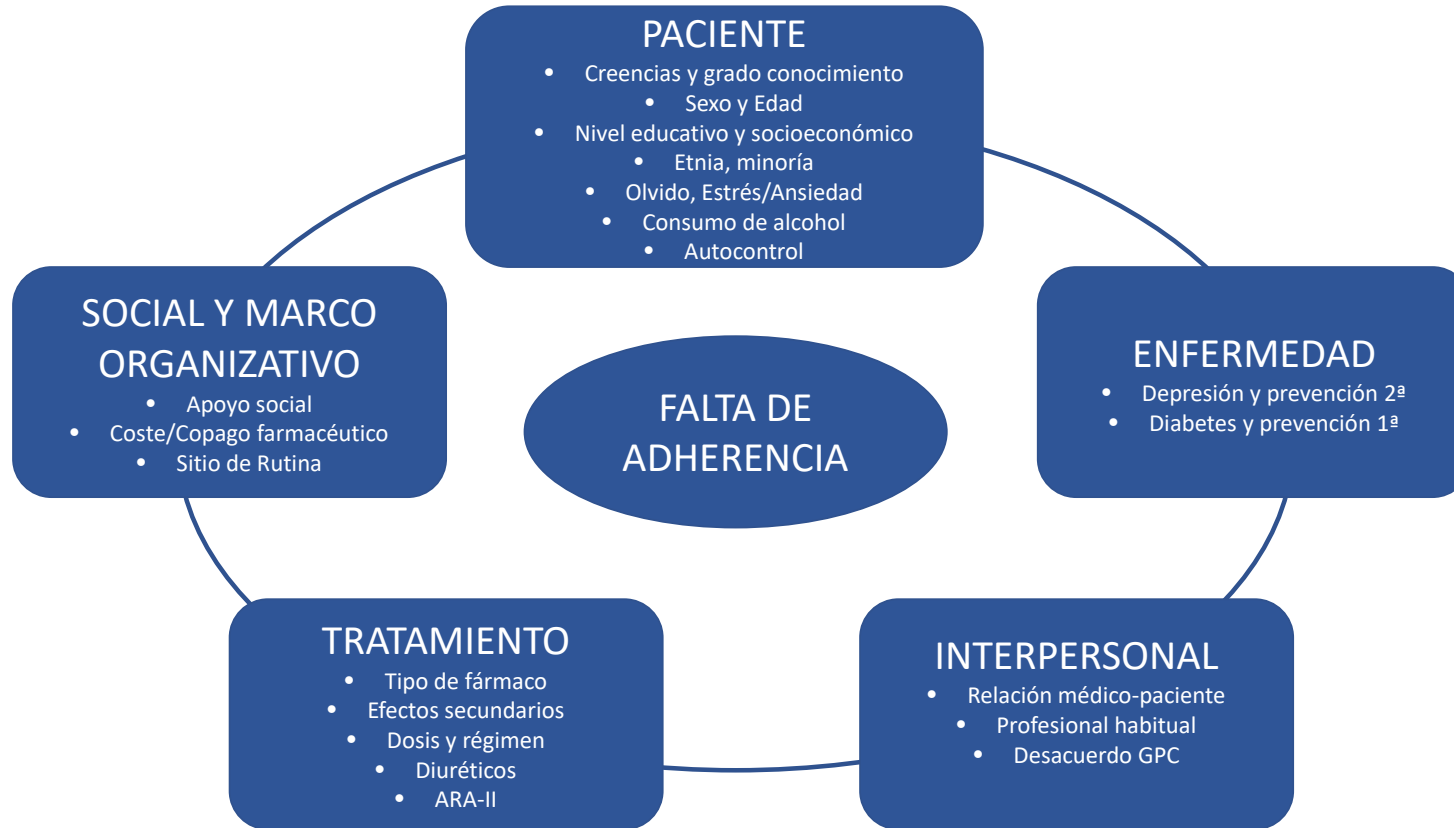
En esta categoría se incluyen factores como el capital social y la organización del sistema sanitario.

Los factores sociales son aquellos factores relacionados con el círculo social como por ejemplo el apoyo familiar o la opinión del entorno del paciente sobre la medicación (186). A nivel del tratamiento cardiovascular, destaca el apoyo social como factor más relevante y asociado a la adherencia (188).

Los factores relacionados con el marco organizativo son aquellos que dependen del sistema sanitario y no del profesional que atiende al paciente. Factores como el tiempo que se puede dedicar a un paciente, o la disponibilidad de tratamiento a nivel de financiación, son algunos de los factores que afectan a la adherencia (116,186). En el caso del tratamiento cardiovascular, el coste o los copagos farmacéuticos se asocian negativamente con la falta de adherencia mientras que disponer de un sitio rutinario para el cuidado (es decir, un centro de salud fijo) beneficia a la adherencia (157,158,162,170,174,187,189).

La Figura 1.10 resume los factores explicativos a la falta de adherencia para la enfermedad cardiovascular.

Figura 1.10 Factores de la falta de adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular



Elaboración propia a partir de la bibliografía (155)

1.4 Problemas de adherencia al inicio del tratamiento: no iniciación y dispensación única

1.4.1 No iniciación

La taxonomía ABC define la iniciación como el “momento en que el paciente toma la primera dosis de una medicación prescrita”(110). Es por ello que la no adherencia ocurre en el caso del “retraso o la no iniciación del tratamiento prescrito”. Esta definición describe tanto a pacientes que no dispensan la primera prescripción, como a pacientes que la dispensan, pero no toman la medicación o la toman más tarde de lo esperado. Se trata de una definición amplia ya que tiene en cuenta el comportamiento del paciente en relación con la primera prescripción.

Teniendo en cuenta el proceso de dispensación la ISPOR define iniciación (o adherencia inicial o primaria) como “la obtención del paciente, por primera vez, de una nueva prescripción médica” (115). Esta definición permite estimar la iniciación con los dos procesos que delimitan el suceso: prescripción médica y dispensación farmacéutica. Pese a ello existe una importante limitación: los pacientes pueden recoger la prescripción, pero no tomar la medicación. Por lo tanto, la no iniciación podría infraestimarse utilizando esta definición. Es por ello que es importante tener en cuenta la dispensación única dentro del concepto no iniciación.

Hay autores que establecen la falta de adherencia terapéutica según temporalidad como falta de adherencia primaria y falta de adherencia secundaria. Definen la primaria como la no recogida del paciente de una medicación prescrita en algún momento de la terapia farmacológica y la secundaria como la no toma de la medicación según prescripción (es decir, a lo que antes nos referimos como problemas de adherencia post-iniciación) (190–192). La falta de adherencia primaria pone el foco en el profesional sanitario prescriptor, reflejando la recogida de cualquier prescripción, independientemente de cuando se produzca a lo largo del continuo de la adherencia. El concepto abarca eventos de dispensación inicial y eventos de dispensación de renovación que a menudo pueden ocurrir una o más veces al año (115). A día de hoy, se sigue usando este concepto aunque la ISPOR lo haya desaconsejado (115,193). En el presente trabajo la no iniciación se definió como “no retirar de la farmacia la primera unidad de medicamento de una nueva prescripción médica”.

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Según la ISPOR, en el proceso de medición de la no iniciación existen tres perspectivas: la del profesional médico prescriptor, la del paciente y la del farmacéutico (115). La Figura 1.11 muestra el proceso de la no iniciación. En un entorno clínico, el proceso de no iniciación empieza en el momento en que la interacción entre un profesional médico prescriptor y un paciente resulta en una prescripción. En ese instante, tanto desde la perspectiva del profesional como del paciente, queda registrada la prescripción, pero no así desde la perspectiva del farmacéutico. Para hablar de no iniciación, la prescripción farmacológica debe ser la primera prescripción de ese grupo terapéutico ya que, en caso contrario, se trataría de una falta de adherencia post-iniciación.

El farmacéutico se percató del evento de la prescripción solo cuando se le comunica la dispensación. Así, el farmacéutico no sabe cuántas prescripciones han ocurrido anteriormente ya que solo conoce cuántas se han comunicado. Una vez que el farmacéutico recibe la prescripción, la comprueba, revisa y la dispensa al paciente. Este último paso es el segundo evento clave para medir la no iniciación. En este momento, tanto desde la perspectiva del farmacéutico como del paciente, queda registrada la dispensación. En el caso del sistema público de salud catalán, el prescriptor puede acceder a la información de dispensación, pero debe hacerlo de forma activa.

Este proceso puede visualizarse al completo desde la perspectiva del paciente, en cambio, desde la óptica del profesional médico prescriptor y del farmacéutico, se observa de forma parcial.

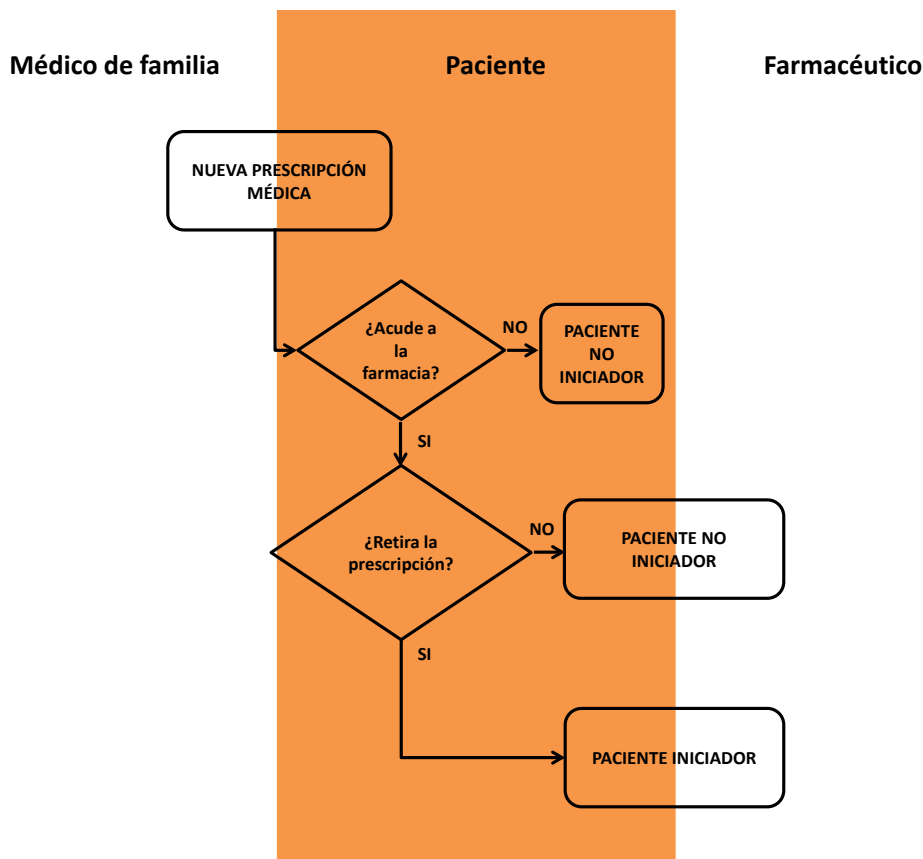
La mayoría de estudios sobre adherencia han obviado hasta el momento la no iniciación debido a las dificultades de registro y de obtención de información a partir de bases de datos (194). El acceso a bases de datos de Atención Primaria y la posibilidad de poder vincularlas con bases de datos de prescripción y dispensación de medicamentos ha permitido ahondar en el estudio de la no iniciación.

1.4.2 Dispensación única

Otro concepto relevante en tratamientos crónicos es la retirada de una única receta o dispensación única, en inglés *“first-fill prescription”, “first-fill discontinuation”, “single fill prescription”* o *“early nonpersistence”*. Este es un tipo de problema de adherencia que se encuentra entre la no iniciación y la post-iniciación y se define como la obtención de la primera unidad o envase de medicación de una nueva prescripción. La definición engloba a pacientes que recogen la prescripción y no la toman (no iniciadores)

y pacientes que prueban la medicación y luego la discontinúan de forma prematura (*“early discontinuation”* es como se define en la taxonomía ABC (110)).

Figura 1.11 Diagrama de flujo del proceso de iniciación.



Adaptada de Hutchins et al. 2015 (115).

Cuando este comportamiento se estima a partir de información proveniente de los profesionales o las bases de datos, no es posible diferenciar si la dispensación única se debe a una no iniciación tras recoger el fármaco o a una discontinuación temprana de la medicación tras una primera prueba (110,195,196). En el primer caso puede derivar del balance beneficio-riesgo que hace el paciente tras consultar el prospecto u otra información que tenga al alcance (195,196) mientras que en el segundo caso el paciente puede estar evaluando su medicación sin llegar a resolver todas sus inquietudes (196).

Hay estudios que señalan la importancia de tener en cuenta la dispensación única en las estimaciones de la adherencia (194). En el momento en que no se tiene en cuenta este comportamiento se podría estar sobreestimando la proporción de pacientes iniciadores (que podrían considerarse adherentes) (194).

Aunque algunos estudios incluyan pacientes que dispensan al menos una prescripción, pocos han estudiado la dispensación única en la medicación cardiovascular y para la diabetes en detalle; menos aún

se han focalizado en Atención Primaria (AP) en donde estas enfermedades se controlan(194,197–204). Las implicaciones clínicas de la dispensación única podrían ser muy relevantes ya que el efecto protector de los tratamientos cardiovasculares se consigue con una adherencia a largo plazo, que permita un control de los parámetros de riesgo (194).

1.4.3 Prevalencia de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento

Pese a la escasa bibliografía existente sobre la no iniciación respecto de la falta de adherencia post-iniciación, la primera ha sido estudiada en los últimos años en una variedad de ámbitos médicos (193,205–211). En estudios realizados a nivel de Atención Primaria se ha observado que puede suponer entre el 9% y el 42,3 % de las prescripciones realizadas (111,208,212–219).

En todos los estudios sobre no iniciación se utiliza la definición de no iniciación definida anteriormente. Aun así, esta tiene dos parámetros importantes a considerar: el tiempo previo sin dicha prescripción para que se considere como una nueva prescripción, también llamado pre-periodo o periodo de *wash-out*, y el periodo de seguimiento hasta la recogida de la medicación en la farmacia. Estos dos aspectos explican parte de la variabilidad entre los datos de prevalencia que se verán a continuación.

1.4.3.1 Prevalencia de la no iniciación en España

En España, se han encontrado dos estudios que analizan la no iniciación.

En el estudio de Rodríguez-Bernal et. al. 2018 realizado en la población de Valencia tras un diagnóstico de fibrilación auricular, y únicamente con fármacos anticoagulantes orales, se obtuvo una prevalencia de no iniciación del 5,6%. En el caso de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina k la no iniciación fue del 4,3%, mientras que en los anticoagulantes no antagonistas de la vitamina k esta fue del 10,8% (209).

En el estudio de Aznar-Lou et al. 2017 se obtuvo un 17,62% de no iniciación para todos los fármacos analizados y prescritos en Atención Primaria en la población catalana tras un mes de la prescripción en el año 2014. La prevalencia de no iniciación más baja tras un mes fue de un 7,46% en los IECA y la más alta de un 22,61% en las anilidas (212).

1.4.3.2 Prevalencia de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

En un metanálisis de no iniciación que incluía tratamiento hipoglucémico, antihipertensivo, y anticolesterolémico a nivel estadounidense se detectó una prevalencia de no iniciación del 17% mientras que a nivel europeo fue del 8,5% (193). A continuación, en la Tabla 1.2, se muestran los datos de prevalencia según región y tipo de fármaco utilizados para la patología cardiovascular.

1.4.3.2.1 Antidiabéticos

La prevalencia de no iniciación en antidiabéticos, tanto orales como insulinas, en Estados Unidos fue de entre el 4% y el 31,4% (insulinas entre 15% y 26%) tras un periodo de seguimiento que varió entre 14 días y hasta 12 meses de seguimiento (198,214,218,220–223). En Argentina, la prevalencia de no iniciación de antidiabéticos fue del 3,3% (insulinas 4,3%) tras 1 mes de seguimiento (219).

En Atención Primaria la prevalencia de no iniciación en Canadá fue del 29% tras nueve meses de seguimiento (216) mientras que en Dinamarca fue del 4% tras cuatro meses desde la prescripción (213).

En la Atención Primaria catalana la prevalencia de no iniciación de insulinas fue del 13,2% tras un mes desde la prescripción (212).

1.4.3.2.2 Antiagregantes plaquetarios

Tanto en Estados Unidos como en Canadá, la prevalencia de no iniciación de clopidogrel fue aproximadamente del 13% en los pacientes a los que se le había colocado un *stent* coronario y se les había dado de alta hospitalaria tras más de cinco días desde la prescripción (224,225). En otro estudio en Canadá la prevalencia de no iniciación de tienopiridinas (clopidogrel o ticlopidina) fue del 7% tras 365 días tras la implantación de un *stent* hospitalario (226).

En Atención Primaria en Dinamarca la no iniciación del ácido acetilsalicílico a dosis bajas fue del 6,9%, mientras que los fármacos de la sangre y órganos formadores de la sangre (grupo farmacológico ATC B) fue del 16,9% 4 meses tras la prescripción (213). En la Atención Primaria catalana la prevalencia de no iniciación de antiagregantes plaquetarios (sobre todo ácido acetilsalicílico a dosis bajas y clopidogrel) fue del 11,8% tras un mes desde la prescripción (212).

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.4.3.2.3 Antihipertensivos

En Estados Unidos, la prevalencia de no iniciación en antihipertensivos fue de entre 3,2% y 28,4% (IECA entre 15,4% y 16%) tras 14 días y hasta 12 meses después (198,214,218,221,223,227,228).

En la Atención Primaria canadiense la prevalencia de no iniciación de antihipertensivos fue del 42,3% tras nueve meses desde la prescripción (216) mientras que en la Atención Primaria danesa la prevalencia de no iniciación de fármacos del sistema cardiovascular (grupo farmacológico ATC C) fue inferior, con un 4,7% (IECA del 3,3%) tras 4 meses de la prescripción (213). En la Atención Primaria catalana la prevalencia de no iniciación de IECA fue del 7,5% tras un mes de la prescripción (212).

1.4.3.2.4 Anticolesterolémicos

En Estados Unidos se obtuvo una prevalencia de no iniciación para todos los anticolesterolémicos de entre 8,5% y 28,2% (estatinas entre 12,4% y 15,4%) tras 14 días y hasta 12 meses después de la prescripción (198,214,218,221,223,229).

En la Atención Primaria canadiense la prevalencia de no iniciación de anticolesterolémicos fue del 40,5% tras 9 meses desde la prescripción (216). La prevalencia de no iniciación en la Atención Primaria danesa e islandesa a estatinas fue del 6,2% y del 6,3% tras 4 y 12 meses desde la prescripción, respectivamente (111,213). En la Atención Primaria catalana la prevalencia de no iniciación de estatinas fue del 8,8% tras un mes de la prescripción (212).

Tabla 1.2 Prevalencia no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en nuevas prescripciones.

Antidiabéticos							
Estudio	Patología	Fármacos	País/Región	Prescripción	Pre-periodo	Seguimiento	Prevalencia (%)
Shin J et al. 2012 (214)	-	Antidiabéticos	EEUU/California	NA	12 meses	14 días	12,6
Raebel, M. A. et al. 2011 (221)	-	Antidiabéticos	EEUU/Colorado	NA	12 meses	30 días	11,3
Shah NR et al. 2009 (220)	-	Antidiabéticos	EEUU/Pennsylvania	NA	Nuevas	30 días	15
Shah NR et al. 2009 (220)	-	ADO (sólo)	EEUU/Pennsylvania	NA	Nuevas	30 días	14
Shah NR et al. 2009 (220)	-	Insulinas (sólo)	EEUU/Pennsylvania	NA	Nuevas	30 días	26
Jackson TH et al. 2014 (223)	-	ADO (sólo)	EEUU/Mid-South	NA	180 días	30 días	12,9
Karter AJ et al. 2009 (198)	Diabetes	Antidiabéticos	EEUU/California	NA	2 años	60 días	4
Flory J et al. 2017 (222)	-	Insulinas y ADO	EEUU	NA	12 meses	12 meses	18
Flory J et al. 2017 (222)	-	Insulinas (sólo)	EEUU	NA	12 meses	12 meses	15
Fischer MA et al. 2010 (218)	-	Antidiabéticos	EEUU/Massachusetts	NA	12 meses	12 meses	31,4
Tamblyn R et al. 2014 (216)	-	Antidiabéticos	Canadá/Quebec	Atención Primaria	12 meses	9 meses	29
Peper FE et al. 2018 (219)	-	Antidiabéticos	Argentina/Buenos Aires	Hospitalaria	12 meses	30 días	3,3
Peper FE et al. 2018 (219)	-	Metformina (sólo)	Argentina/Buenos Aires	Hospitalaria	12 meses	30 días	2,7
Peper FE et al. 2018 (219)	-	Insulinas (sólo)	Argentina/Buenos Aires	Hospitalaria	12 meses	30 días	4,3
Pottegård A et al 2014 (213)	-	Antidiabéticos	Dinamarca	Atención Primaria	2 años	4 meses	4
Aznar I et al. 2017 (212)	-	Insulinas (sólo)	España/Catalunya	Atención Primaria	3 meses	1 mes	13,2
Antiagregantes plaquetarios							
Ho PM et al 2010 (224)	TISC	Clopidogrel	EEUU/California, Colorado y Mineapolis	Hospitalaria	3 meses	>5 días	13,6
Sheehy O et al. 2008 (225)	TISC	Clopidogrel	Canadá	Hospitalaria	1 año	>14 días	12,9
Ko DT et al. (226)	TISC	Clopidogrel y Ticlopidina	Canadá/Ontario	Hospitalaria	90 días	365 días	7
Pottegård A et al 2014 (213)	-	Aspirina dosis bajas	Dinamarca	Atención Primaria	2 años	4 meses	6,9
Pottegård A et al 2014 (213)	-	Grupo ATC B	Dinamarca	Atención Primaria	2 años	4 meses	16,9
Aznar I et al. 2017 (212)	-	Grupo ATC B01AC	España/Catalunya	Atención Primaria	3 meses	1 mes	11,8

Tabla 1.2 (Continuación)

Antihipertensivos

Estudio	Patología	Fármacos	Región	Prescripción	Pre-periodo	Seguimiento	Prevalencia (%)
Shin J et al. 2012 (214)	-	Antihipertensivos	EEUU/California	NA	12 meses	14 días	7,8
Cooke CE et al 2011 (228)	-	Antihipertensivos	EEUU/Mid-Atlantic	NA	Nuevas	14 días	15,6
Cooke CE et al 2011 (228)	-	IECA	EEUU/Mid-Atlantic	NA	Nuevas	14 días	15,4
Raebel, M. A. et al. 2011 (221)	-	Antihipertensivos	EEUU/Colorado	NA	12 meses	30 días	7
Shah NR et al. 2009 (227)	-	Antihipertensivos	EEUU/Pennsylvania	NA	Nuevas	30 días	15,4
Shah NR et al. 2009 (227)	-	IECA	EEUU/Pennsylvania	NA	Nuevas	30 días	16
Jackson TH et al. 2014 (223)	-	Antihipertensivos	EEUU/Mid-South	NA	180 días	30 días	11,3
Karter AJ et al. 2009 (198)	Diabetes	Antihipertensivos	EEUU/California	NA	2 años	60 días	3,2
Fischer MA et al. 2010 (218)	-	Antihipertensivos	EEUU/Massachusetts	NA	12 meses	12 meses	28,4
Tamblyn R et al. 2014 (216)	-	Antihipertensivos	Canadá/Quebec	Atención Primaria	12 meses	9 meses	42,3
Pottegård A et al 2014 (213)	-	Grupo ATC C	Dinamarca	Atención Primaria	2 años	4 meses	4,7
Pottegård A et al 2014 (213)	-	IECA	Dinamarca	Atención Primaria	2 años	4 meses	3,3
Aznar I et al. 2017 (212)	-	IECA	España/Catalunya	Atención Primaria	3 meses	1 mes	7,5

Anticolesterolémicos

Shin J et al. 2012 (214)	-	Anticolesterolémicos	EEUU/California	NA	12 meses	14 días	22,3
Raebel, M. A. et al. 2011 (221)	-	Anticolesterolémicos	EEUU/Colorado	NA	12 meses	30 días	12,6
Jackson TH et al. 2014 (223)	-	Estatinas	EEUU/Mid-South	NA	180 días	30 días	12,4
Karter AJ et al. 2009 (198)	Diabetes	Anticolesterolémicos	EEUU/California	NA	2 años	60 días	8,5
Fischer MA et al. 2010 (218)	-	Anticolesterolémicos	EEUU/Massachusetts	NA	12 meses	12 meses	28,2
Cheetham TC et al. 2013 (229)	-	Estatinas	EEUU/California	NA	365 días	90 días	15,4
Tamblyn R et al. 2014 (216)	-	Anticolesterolémicos	Canadá/Quebec	Atención Primaria	12 meses	9 meses	40,5
Pottegård A et al 2014 (213)	-	Estatinas	Dinamarca	Atención Primaria	2 años	4 meses	6,2
Thengilsdóttir G et al. 2015 (111)	-	Estatinas	Islandia	Atención Primaria	1 año	365 días	6,3
Aznar I et al. 2017 (212)	-	Estatinas	España/Catalunya	Atención Primaria	3 meses	1 mes	8,8

Tabla 1.2 (Continuación)

TRAS IAM

Estudio	Patología	Fármacos	Región	Prescripción	Pre-periodo	Seguimiento	Prevalencia (%)
Jackevicius CA et al. 2008 (230)	IAM	Insulinas	Canadá/Ontario	Hospitalaria	120 días	120 días	14,6
Jackevicius CA et al. 2008 (230)	IAM	Antiagregantes	Canadá/Ontario	Hospitalaria	120 días	120 días	44,3
Jackevicius CA et al. 2008 (230)	IAM	IECA	Canadá/Ontario	Hospitalaria	120 días	120 días	3,8
Jackevicius CA et al. 2008 (230)	IAM	Estatinas	Canadá/Ontario	Hospitalaria	120 días	120 días	5,2

NA: No aplicable; **Pre-periodo**: período libre sin prescripción del fármaco; ADO: Antidiabéticos Orales; TISC: Tras Implantación de Stent Coronario; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; Grupo ATC B: Sangre y órganos hematopoyéticos; Grupo ATC B01AC: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; Grupo ATC C: fármacos del sistema cardiovascular; Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

Cabe destacar un estudio realizado en Canadá donde la prevalencia de no iniciación tras un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) fue del 21,4% (14,6% insulinas, 44,3% de antiagregantes plaquetarios, 3,8% IECAs y 5,2% estatinas, entre otros) después de 4 meses desde de la prescripción (230).

1.4.3.3 Prevalencia de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

A pesar de ser un fenómeno relevante y conocido, la dispensación única ha estado escasamente cuantificada, sobretodo en el caso de los antiagregantes plaquetarios y en Europa. En la Tabla 1.3 se presentan las prevalencias de dispensación única en tratamientos para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

1.4.3.3.1 Antidiabéticos

La prevalencia de dispensación única de antidiabéticos en Estados Unidos fue aproximadamente del 15% (194,198). En el caso de las insulinas esta prevalencia era de hasta el 22,6% (202).

1.4.3.3.2 Antihipertensivos

La prevalencia de dispensación única para antihipertensivos en Estados Unidos varía entre el 16,7% y el 26% (194,198) mientras que en Italia fue del 18% (200). En Australia la prevalencia fue del 19% para todos los antihipertensivos estudiados mientras que para los IECA fue del 18% (201).

1.4.3.3.3 Anticolesterolémicos

En Estados Unidos la prevalencia de dispensación única de anticolesterolémicos fue aproximadamente del 21%, siendo menor en el caso concreto de las estatinas (18%) (203). En Canadá la prevalencia de dispensación única en estatinas fue del 8,6%, 6,3% y 13,8% en los tres grupos de pacientes estudiados (hipertensos, con cardiopatía isquémica y con insuficiencia cardíaca)(199).

Tabla 1.3 Tasas de dispensación única del tratamiento cardiovascular tras una nueva prescripción.

Autor	Año	Región	Patología	Fármaco	Pre-periodo	Seguimiento	Dispensación única (%)
Karter AJ et al. 2009 (198)	2006	EEUU	-	Antidiabéticos	2 años	120 días*	15,8
Raebel, M. A. et al. 2011 (194)	2007-2008	EEUU	-	Antidiabéticos	1 año	180 días	15
Hertz RP et al. 2005 (202)	1997-2000	EEUU	Diabetes tipo II	Insulina	12 meses	12 meses	22,6
Evans, Charity D. et al. 2012 (197)	1994-2002	Canadá	-	Antihipertensivos	5 años	1 año	19,4
Karter AJ et al. 2009 (198)	2006	EEUU	-	Antihipertensivos	2 años	120 días*	16,7
Simons, Leon A. et al. 2008 (201)	2004-2006	Australia	-	Antihipertensivos	6 meses	3 meses	19
Poluzzi, Elisabetta et al. 2005 (200)	1999	Italia	-	Antihipertensivos	1 año	3 años	18
Raebel, M. A. et al. 2011(194)	2007-2008	EEUU	-	Antihipertensivos	1 año	180 días	26
Simons, Leon A. et al. 2008 (201)	2004-2006	Australia	-	IECA	6 meses	3 meses	18
Karter AJ et al. 2009 (198)	2006	EEUU	-	Anticolesterolémicos	2 años	120 días*	21,8
Raebel, M. A. et al. 2011 (194)	2007-2008	EEUU	-	Anticolesterolémicos	1 año	180 días	21
Lemstra, Mark, and David Blackburn. 2012 (199)	1994-2001	Canadá	Hipertensión	Estatinas	5 años	1 año	8,6
Lemstra, Mark, and David Blackburn. 2012 (199)	1994-2001	Canadá	Cardiopatía isquémica	Estatinas	5 años	1 año	6,3
Lemstra, Mark, and David Blackburn. 2012 (199)	1994-2001	Canadá	Insuficiencia cardíaca	Estatinas	5 años	1 año	13,8
Pedan, Alexander et al. 2007 (203)	2004	EEUU	-	Estatinas	6 meses	1 año	18

*El tiempo o período de seguimiento en este caso es el período definido por el número de días de medicación dispensada (suministro de días) en la primera dispensación más un período de gracia de 90 días. Al ser una medicación mensual en esta revisión se ha considerado que el suministro de días debe ser de 30 días.

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. **Pre-periodo**: tiempo previo sin dicha prescripción para que se considere como una nueva prescripción.

1.4.4 Consecuencias de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento

Los estudios previos que se han centrado en la falta de adherencia post-iniciación, han relacionado la falta de adherencia con peores resultados en salud y mayores costes (117–120). Las consecuencias de la no iniciación, cuyos potenciales efectos nocivos se sumarían a las consecuencias de la falta de adherencia post-iniciación, han sido escasamente estudiadas.

A nivel general la no iniciación tiene un impacto negativo a corto plazo (2 años de seguimiento) en la productividad y en los costes. Los pacientes que no iniciaron la medicación prescrita hicieron menos uso de: visitas a médico de familia y enfermería, de fármacos y de pruebas de laboratorio y de medicina nuclear. Por el contrario hicieron más uso de visitas domiciliarias al médico y la enfermera de familia y estuvieron más días de baja (231).

El impacto de la no iniciación de los 13 fármacos más utilizados y/o más costosos en Catalunya fue de entre 8 y 89 millones de Euros entre 2012 y 2014, teniendo en cuenta el salario mínimo por baja laboral y la media del salario por baja laboral, respectivamente (231).

Se desconocen las consecuencias de la dispensación única del tratamiento al no haber encontrado bibliografía al respecto. Al ser un comportamiento solapado a la no iniciación se asume que las consecuencias deben ser muy similares.

1.4.4.1 Consecuencias de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Hasta el momento, hay poca evidencia sobre el impacto clínico y económico de la no iniciación del tratamiento cardiovascular. Aun así, se disponen de algunos datos clínicos que pueden ayudar a orientar la problemática. En un estudio con 1.132 en pacientes mayores de 18 años que iniciaban una nueva medicación antidiabética se midieron los valores de hemoglobina glicada o HbA1c en el momento de la prescripción y tras 30 días en un seguimiento. Entre los pacientes que tuvieron ambas medidas de HbA1c (n=56) se vio que los valores se redujeron de forma absoluta en 3,25 veces más en los pacientes que iniciaron la medicación antidiabética que en los pacientes que no iniciaron la medicación (220).

En el caso de los antiagregantes plaquetarios el retraso en más de 3 días del inicio de clopidogrel en pacientes recién salidos del hospital tras la implantación de un *stent* coronario se asoció con un incremento del riesgo de muerte, de readmisión por infarto de miocardio y de ambos hechos combinados

(232). Aquellos pacientes que nunca iniciaron la prescripción de clopidogrel tuvieron mayor riesgo de muerte respecto de los pacientes que retrasaron la recogida de la medicación en más de 3 días (232). En Canadá, se estudió la prevalencia de no iniciación de insulinas, antiagregantes, IECA y estatinas tras un IAM y se observó que los pacientes que no iniciaban un tratamiento, tanto cardíaco como no cardíaco, tenían un 80% más de probabilidades de muerte respecto de los que recogían todas las prescripciones a lo largo del tiempo (230).

Se desconoce el impacto que tiene la no iniciación y dispensación única del paciente en el adecuado seguimiento clínico.

1.4.5 Factores explicativos de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento

1.4.5.1 Factores explicativos no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas que analizan los factores explicativos a la no iniciación (233–236) y una de ellas se centró en la Atención Primaria (236). Todas ellas coinciden en que los factores relacionados con la no iniciación son comunes a los factores de la falta adherencia y que se pueden clasificar de una forma muy similar a la presentada en el apartado 3 de este capítulo.

A pesar del creciente interés existente en la literatura sobre la temática, se conoce poco sobre los factores que influyen en la no iniciación de la medicación cardiovascular y la diabetes. Una reciente revisión sistemática sintetizó los factores que contribuyeron a la no iniciación (234) e identificó nueve estudios que se focalizaron en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes (111,192,221,229,230,237–240). Los estudios mostraron que en esos pacientes la no iniciación se veía influenciada por factores relacionados con el paciente (edad y sexo), el tratamiento (coste de la medicación, complejidad del tratamiento y número de medicación concomitante) y proveedor de salud (falta de comunicación entre paciente y médico de AP y desconfianza en el proveedor).

Se encontró un artículo centrado en los factores para no iniciar la terapia farmacológica a insulinas. En éste, a través de entrevistas telefónicas, se identificaron las barreras para iniciar la medicación inyectada. Las razones más citadas para no iniciar las insulinas fueron la intención de cambiar los estilos de vida en vez de iniciar la medicación, la fobia a la terapia inyectada, el impacto negativo que tendría en el trabajo,

la preocupación sobre el uso crónico de la medicación, su inconveniencia y la creencia de no necesitarla (239).

Por otro lado, en un estudio en el que se realizaron entrevistas telefónicas a pacientes no iniciadores de estatinas los 3 motivos más frecuentes para no iniciar fueron la preocupación por la toma de la medicación, la decisión de probar modificaciones en estilos de vida como el ejercicio o la dieta que eviten el tratamiento y el miedo a los efectos adversos (237).

1.4.5.2 Factores explicativos dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Se dispone de escasa información de los factores que influyen en la dispensación única. Que sepamos, sólo tres estudios han reportado los factores explicativos a la dispensación única (197,199,203). Estos estudios detectaron que eran factores de riesgo la menor edad, el sexo femenino, que la prescripción inicial fuera un inhibidor de la alfa-glucosidasa o insulina, el uso de terapia no combinada, tener más de un tipo de fármaco distinto para la hipertensión, un mayor número de medicación no cardiovascular, un menor número de visitas clínicas de seguimiento tras un año, el tipo de prestación económica del paciente y que el tipo de plan médico fuera del proveedor preferido (197,199,202).

Fueron factores protectores la hipertensión, una menor puntuación en la escala de Von Kroff (menor severidad del dolor crónico), el uso de antidiabéticos, nitratos, estatinas, ácido acetil salicílico y una prescripción posterior a 1994 (197,202).

Estudios cualitativos indican que las creencias de los pacientes y su conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento como también las emociones, preferencias por intervenciones en el estilo de vida y la desconfianza en el diagnóstico contribuyen a la no iniciación (240,241).

1.5 Justificación

La patología cardiovascular es una patología muy prevalente que causa una elevada mortalidad y discapacidad en Catalunya y España, así como a nivel mundial. Actualmente, supone una elevada carga económica para el sistema sanitario y se prevé que en el futuro esta se incremente considerablemente. Es por ello que se dedican recursos a la prevención del riesgo cardiovascular y a evitar o retrasar su aparición. El manejo farmacológico y el adecuado seguimiento de la enfermedad cardiovascular son dos de las herramientas claves en el control y prevención de la enfermedad cardiovascular en la población de Atención Primaria.

Pese a ello, se sabe que hay una elevada falta de adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular. Se conocen algunos factores explicativos a esta, pero al tratarse de un problema multifactorial y multicausal no se consigue abordar de forma adecuada la problemática. La no iniciación y la dispensación única son dos comportamientos que forman parte de la falta de adherencia y que suceden tras la primera prescripción de un fármaco. Su impacto se suma al de los problemas de adherencia post-iniciación, pero, hasta el momento, no habían podido ser estudiados suficientemente debido a la imposibilidad de cruzar bases de datos sobre prescripción y dispensación. El estudio y descripción de estas dos problemáticas podría mejorar el abordaje de la falta de adherencia del tratamiento cardiovascular.

Actualmente se desconocen los datos de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento (no iniciación y dispensación única) para la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria, donde se realizan la mayoría de estas prescripciones. Algunos estudios han reportado datos sobre este problema, pero se observan grandes diferencias en función de la región y las definiciones de pre-período o período previo libre de medicación y seguimiento. Si bien se conocen los factores explicativos de la falta de adherencia del tratamiento para la enfermedad cardiovascular se desconocen los factores explicativos de estos dos comportamientos.

Tampoco se ha estudiado el impacto de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento (no iniciación y dispensación única) en el proceso de control de la enfermedad cardiovascular. Algunos estudios apuntan sin demostrar evidencia que la no iniciación podría influir de forma inadecuada en el adecuado seguimiento clínico del paciente.

Por todo ello, es necesario conocer la gravedad del problema, los factores explicativos de los dos comportamientos y su impacto en el seguimiento del paciente.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio epidemiológico descriptivo de los problemas de adherencia al inicio del tratamiento (no iniciación y dispensación única) para la enfermedad cardiovascular entre los años 2011-2014 en la atención primaria de Catalunya.

1.6.2 Objetivos específicos

- 4) Estimar la prevalencia de las conductas de no iniciación tras tres y seis meses y de la dispensación única en tratamientos farmacológicos prescritos en atención primaria para la enfermedad cardiovascular y diabetes.
- 5) Identificar los factores explicativos de la no iniciación y la dispensación única de tratamientos farmacológicos para la enfermedad cardiovascular y diabetes en la población de atención primaria de salud.
- 6) Evaluar el impacto de la no iniciación y la dispensación única del tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular y diabetes en la adecuación al seguimiento clínico del paciente (según Guías de Práctica Clínica o GPC) utilizando la información recogida en la historia clínica informatizada de atención primaria.

CAPÍTULO 2

MÉTODOS

RICK:

"Okay, well, sometimes,
science is more art than science, Morty.

A lot of people don't get that."

RICK AND MORTY, Season 1 Episode 6 (2014)

1.1 Ámbito de estudio

1.1.1 Contexto de estudio

En el sistema de salud español coexisten tres sistemas de salud: el Sistema Nacional de Salud (SNS), el sistema de mutuas para funcionarios, fuerzas armadas y poder judicial (MUFACE, MUGEJU e ISFAS) y las mutuas centradas en la asistencia por accidentes y enfermedades ocupacionales también conocidas como Mutuas colaboradoras con la seguridad social (242).

En el SNS la cobertura es virtualmente universal y se financia principalmente con impuestos. La prestación de servicios es gratuita en el punto de entrega, a excepción de los medicamentos y las prótesis ortopédicas y órtesis específicas donde el coste es compartido con el paciente (copago). Los pacientes pagan parte del coste de la medicación que depende según sus características. El copago se aplica a pensionistas y no pensionistas variando entre un 0% y un 60% con un una reducción del 10% en ciertas medicaciones (sobretudo tratamientos crónicos) (243). Los pacientes en España pueden escoger cualquier farmacia para recoger su prescripción y pueden cambiar entre una y otra en sucesivas visitas. Estas farmacias registran las dispensaciones y la autoridad sanitaria autonómica realiza el reembolso de la diferencia entre el coste del fármaco y la aportación del paciente. El sistema se organiza de forma descentralizada, con algunas de las competencias asignadas a las 17 Comunidades Autónomas. La atención primaria es el elemento central y básico del SNS, es la puerta de entrada al sistema de salud y está formada por médicos de familia, enfermeros y trabajadores sociales, entre otros, que proveen servicios preventivos además del cuidado agudo y crónico (242). Cada paciente tiene asignado un médico de familia que genera todas las prescripciones excepto cuando este está de baja o cuando un residente sustituto realiza la consulta.

El *Institut Català de la Salut (ICS)* gestiona la Atención Primaria pública de la Comunidad Autónoma de Catalunya y cubre al 80% de sus habitantes (aproximadamente 5,8 millones) gestionando la mayoría de centros (244). En 2016 el ICS contó con 286 Equipos de Atención Primaria (EAP) y más de 8.000 profesionales médicos. Se registraron y realizaron 38.367.901 visitas de atención primaria en los centros de atención primaria del ICS. En un día típico en 2016 se dieron 83.682 visitas a médicos de familia y 51.269 visitas a enfermería (245).

Los profesionales de Atención Primaria del ICS usan el programa de historia clínica informatizada (e-CAP) para recoger la información de las visitas y gestionar las prescripciones y derivaciones a medicina secundaria. La implantación del programa se inició a finales de los años 90 y, desde 2005, su uso es universal en todas las visitas, tanto de medicina como de enfermería, realizadas por los EAP del ICS (246).

1.2 Diseño de la investigación

Se llevó a cabo un estudio de cohortes observacional basado en registros electrónicos médicos (Real World Data). Los investigadores no asignaron los factores de estudio, sino que estos se limitaron a observar, medir y analizar determinadas variables sin ejercer un control directo sobre la no iniciación. El estudio tiene una finalidad descriptiva y analítica ya que se estima la tasa de no iniciación y se establecen relaciones causa efecto entre las variables.

Para algunos de los objetivos se ha utilizado un diseño de corte transversal mientras que para otros se ha utilizado un diseño de cohorte longitudinal retrospectivo, que utiliza información contenida en la base de datos entre 2011 y 2014.

Este proyecto se basa en el estudio no iniciadores que tenía como objetivo estimar la prevalencia de no iniciación y determinar los factores que la condicionan (186). Las prescripciones del estudio no iniciadores incluyeron los 10 subgrupos farmacológicos anatómico-terapéutico-químico o ATC-4 de más elevada prescripción y los 10 más caros en Cataluña en 2014. Como se muestra en la Tabla 2.1 al final se analizaron trece subgrupos farmacológicos ya que siete de ellos coincidían en ambas selecciones.

Tabla 2.1 Subgrupos farmacológicos ATC-4 de la muestra original

ATC-4	Descripción ATC-4
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones
A10AE	Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.
B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina.
C09AA	Inhibidores de la ECA, monofármacos.
C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa.
J01CA	Penicilinas de amplio espectro
M01AE	Derivados del ácido propiónico
N02BE	Anilidas
N03AX	Otros antiepilépticos
N05BA	Derivados del benzodiazepina
N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
R03AK	Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias
R03BB	Anticolinérgicos

1.3 Origen de la información

La fuente de los datos que se utilizó fue la Base de Datos “*Sistema d’Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l’Atenció Primària*” o BBDD SIDIAP (246) que contiene toda la información de Atención Primaria del ICS. La base de datos SIDIAP es gestionada por las autoridades sanitarias. Es anónima, cifrada y segura y cumple con todos los requisitos legales actuales.

Esta base de datos contiene información proveniente del e-CAP o programa de historia clínica informatizada de Atención Primaria (datos sociodemográficos, visitas realizadas, problemas de salud, variables clínicas, prescripciones, inmunizaciones y derivaciones, información de los resultados de laboratorio), e información de la medicación dispensada en las oficinas de farmacia (datos de facturación de las oficinas de farmacia).

La validez de la base de datos SIDIAP ha sido evaluada a través de la comparación de la información en la base de datos del estudio REGICOR 2020 para el estudio de las enfermedades cardiovasculares (247). El

estudio de validez mostró un elevado nivel de validez de los datos y buena representatividad de la población en la base de datos SIDIAP para el uso en estudios epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular (247).

1.4 Muestra

1.4.1 Tipo de muestreo y tamaño muestral

No se realizó estimación del tamaño muestral porque se contaba con la totalidad de la población adscrita al sistema público de atención primaria de Cataluña. Se seleccionó todas las prescripciones que cumplían los criterios de inclusión definidos en el estudio (los casos de la muestra tenían un 100% de probabilidades de ser seleccionados).

1.4.2 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se aplicaron a nivel de prescripción. Estos criterios fueron:

- Prescripciones realizadas a pacientes mayores de 15 años que acudían a los centros de Atención Primaria gestionados por el ICS entre el 1 de enero de 2011 y 30 de junio de 2014.
- Primeras o nuevas prescripciones: se determina como “nueva prescripción” cuando no existían prescripciones del mismo grupo farmacológico en los tres meses previos al inicio del tratamiento (periodo de *wash-out* de tres meses). La facturación de estas nuevas prescripciones era seguida hasta 6 meses.
- Prescripciones relacionadas con problemas cardiovasculares, que incluyeron los subgrupos farmacológicos ATC-4 mostrados en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2 Subgrupos farmacológicos ATC-4 cardiovasculares de la submuestra.

ATC-4	Descripción ATC-4
A10AE	Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.
B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina.
C09AA	Inhibidores de la ECA, monofármacos.
C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa.

1.4.3 Horizonte temporal

En función del objetivo o pregunta de estudio se definieron distintos horizontes temporales para:

- Período de selección: es el período delimitado para escoger las nuevas prescripciones.
- Período de seguimiento: es el período de tiempo que se siguen las prescripciones para la observación de eventos (visitas o analíticas).
- Período de ajuste: es el período de tiempo previo a la prescripción índice, utilizado para la recogida de información.

Algunas de las variables tenían valores perdidos: índice de masa corporal (30,8%), sexo del prescriptor (9,7%), nivel socioeconómico (4,2%) y país de origen (41,0%). Para manejar los datos perdidos se utilizó la imputación múltiple con ecuaciones encadenadas con modelos de regresión logística y logística ordinal utilizando todas las variables existentes en el modelo y toda la información disponible (2011-2014) (212). Este método de manejo de los datos perdidos ha sido utilizado anteriormente con buenos resultados (212,231,243,248). Para el índice de masa corporal se utilizó un modelo de regresión truncada con un límite inferior de 10. Posteriormente se comprobó que la distribución y las proporciones de nuevos índices de masa corporales fueran lo más similares posible a la base de datos no imputada.

1.4.3.1 Prevalencia y factores explicativos

La unidad básica de análisis para este objetivo fue la prescripción. Para estimar la prevalencia y los factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular, se seleccionaron a aquellas prescripciones (prescripción índice) que cumplieran los criterios de inclusión anteriormente descritos y que se habían realizado entre el 1 de julio de 2013 y 30 de junio de 2014 (período de selección).

Para recoger información de las variables explicativas (período de ajuste), se extrajo información de la historia clínica de los 12 meses previos de cada prescripción índice.

1.4.3.2 Adecuación al seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica

La unidad básica de análisis para este objetivo fue el paciente. Para evaluar el adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica de los pacientes iniciadores, no iniciadores, que retiran una única receta (dispensación única) y que retiran dos o más recetas tras tres meses, se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión anteriormente descritos y que habían recibido una nueva

prescripción entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013 (periodo de selección). En el caso de que un paciente hubiera recibido más de una nueva prescripción del mismo subgrupo farmacológico en el período de selección, sólo se seleccionó al paciente la primera vez.

Para recoger información sobre la adecuación del seguimiento clínico del paciente tras la primera prescripción, se recogió información de todos los pacientes seleccionados hasta 12 meses después (período de seguimiento) de la fecha de la primera prescripción (entre 1 de enero de 2012 y 31 de diciembre de 2014).

Para recoger información de ciertas variables clínicas que se utilizaron para el ajuste, se extrajo información de la historia clínica de los 12 meses previos de cada prescripción índice (período de ajuste).

1.5 Variables

Toda la información utilizada para el análisis se extrajo exclusivamente de Base de Datos SIDIAP. Esta contiene variables que podrían clasificarse en función del nivel a que corresponden: prescripción, paciente, prescriptor y centro.

1.5.1 Variables a nivel de prescripción

Estas variables se recogieron o estimaron para todas las nuevas prescripciones que cumplieron los criterios de inclusión.

- **Subgrupo farmacológico:** Variable dicotómica (Sí/No) que informa del subgrupo farmacológico ATC-4 de la prescripción.
- **Fecha de prescripción:** Variable continua que informa de la fecha de prescripción. Esta variable identifica el día, mes y año en que se realiza la prescripción.
- **Fecha de facturación:** Variable continua que informa de la fecha de facturación. Esta variable identifica el mes y año en que se realiza la facturación de la medicación.
- **No iniciación:** Variable dicotómica (Sí/No) que informa si la prescripción índice ha sido iniciada o no por el paciente. La variable no iniciación se elaboró cruzando la información de prescripción y facturación presente en la Base de datos SIDIAP. Todas aquellas prescripciones sin facturación por parte del ICS, es decir, que no se han recogido en la oficina de farmacia, se consideraron

prescripciones no iniciadas. La no iniciación se estimó para dos periodos de seguimiento distintos: no iniciación tras tres meses y no iniciación tras seis meses desde la prescripción.

- **Dispensación única:** Variable dicotómica (Sí/No) que informa sobre que el paciente solo recoge el fármaco o dispensación una sola vez. La variable dispensación única se elaboró cruzando la información de prescripción y facturación presente en la Base de datos SIDIAP. Se consideró como dispensación única en caso de que existiera una única facturación en los primeros tres meses. Esta variable permite analizar la posible infraestimación de la no iniciación.
- **Dos o más dispensaciones:** Variable dicotómica (Sí/No) que informa sobre que el paciente recoge dos o más recetas. La variable dos o más dispensaciones se elaboró cruzando la información de prescripción y facturación presente en la Base de datos SIDIAP. Se consideró como que el paciente había retirado dos o más recetas en caso de que existiera dos o más facturaciones en los primeros tres meses. Esta variable permite caracterizar las proporciones de los diferentes tipos de pacientes iniciadores.

1.5.2 Variables a nivel de paciente

Estas variables se recogieron o estimaron para todos los pacientes que tuvieron como mínimo una nueva prescripción identificadas en la selección de los casos.

- **Fecha de nacimiento:** Variable continua que informa de la edad del paciente. A partir de este dato se estimó la edad de los pacientes en el momento de la prescripción.
- **Género:** Variable dicotómica (Hombre/Mujer) que informa del sexo del paciente.
- **País de origen:** Variable cualitativa con cinco categorías que informa de la zona de origen del paciente. Para garantizar la anonimidad de los pacientes, esta variable se recogió en 12 categorías (España, América Anglosajona, Centroamérica y Caribe, Sud América, Asia Oriente medio, Asia oriental, Oceanía, Norte Europa, Centro-Este Europa, Sud-Europa, Norte África y África Central y del Sur). Para facilitar la interpretación, se agruparon en 5 categorías, tal y como se muestra en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3 Agrupación de la país de origen según zonas de origen.

País de origen	Zonas geográficas
España	España
América	América anglosajona, Centroamérica y Caribe y Sudamérica
Asia/Oceanía	Asia (Oriente medio), Asia Oriental, Oceanía,
Europa diferente de España	Norte Europa, Centro-Este Europa, Sud-Europa
África	África del Norte, África Central y Sur

- Nivel socioeconómico:** Variable cualitativa de seis categorías que estima el nivel socioeconómico del paciente. Este se basa en el índice MEDEA (249) que estima el nivel a partir de la suma ponderada de cinco indicadores socioeconómicos del censo: desempleo, trabajadores manuales y eventuales, adultos analfabetos (o menos que la educación básica y obligatoria) y abandono escolar en población inferior a 16 años.

A través del censo, la Base de Datos SIDIAP clasifica al paciente en 6 categorías: Urbano 1, Urbano 2, Urbano 3, Urbano 4, Urbano 5 y Rural. El nivel socioeconómico más bajo entre los niveles urbanos es el Urbano 1 mientras que el más alto es el Urbano 5. El nivel socioeconómico Rural no diferencia por niveles ya que el índice MEDEA únicamente está validado para población urbana.

- Patología:** Variable dicotómica (Sí/No) que informa del diagnóstico existente de cada una de las 10 patologías agrupadas. Dado que la existencia o ausencia de patología es una variable que cambia a lo largo del tiempo, se extrajo para cada paciente la información de patología activa cada seis meses entre el período de estudio (2011 y 2014). Para cada análisis, se ha tenido en cuenta la información sobre patología más adecuada. Para asegurar la anonimidad de los datos solo se obtuvieron las patologías más prevalentes relacionadas con los tratamientos de estudio. En un inicio las patologías se encontraban disgregadas en 26 grupos tal como se muestra en la Tabla 2.4: Urticaria/Alergia; Artritis; Artrosis; Asma; Glaucoma, Cataratas, Degeneración macular y errores refractarios; Cirrosis; Consumo de Alcohol y/o Tabaco; Trastornos del humor (afectivos), neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos; Dislipemia; Diabetes mellitus tipo 1; Diabetes mellitus tipo 2; Dolor de espalda (que incluye

dorsalgia, lumbalgia y cervicalgia); Enfermedad cardiovascular (que incluye Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica); Epilepsia; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC; Estreñimiento crónico; Hernia de hiato y hernia diafragmática; Hipoacusia y pérdida de audición; Hipertensión arterial; Incontinencia urinaria; Migraña; Neuralgia y neuropatía; Reumatismo, tendinitis y fibromialgia; Úlcera gastrointestinal, dispepsia y reflujo gastroesofágico; Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes; e Hiper/Hipotiroidismo.

Estas patologías se agruparon en 10 grupos: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Neurológicas, Diabetes, Trastornos digestivos, Urticaria/Alergia y Hiper/Hipotiroidismo.

- **Enfermedad cardiovascular previa:** Variable cualitativa que informa sobre la existencia de enfermedad cardiovascular en el año anterior a la prescripción índice con tres categorías: No enfermedad cardiovascular previa, enfermedad cardiovascular reciente (menos de seis meses desde el diagnóstico) y enfermedad cardiovascular establecida (más de seis meses desde el diagnóstico). La variable enfermedad cardiovascular previa se elaboró cruzando la información de problemas de salud y de prescripción.

Tabla 2.4 Grupo patológico según patologías.

Grupo Patológico	Patologías
Dolor	Artritis, Artrosis, Dolor de espalda y Reumatismo, tendinitis y fibromialgia
Respiratorio	Asma y EPOC
Discapacidad	Glaucoma, Cataratas, Degeneración macular y errores refractarios, Hipoacusia y pérdida de audición e Incontinencia urinaria
Cardiovascular	Hipertensión, Dislipemia, Enfermedad Cardiovascular y Consumo de alcohol y/o tabaco
Mental	Trastornos del humor, neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos y Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes
Neurológicas	Neuralgia y neuropatía, Epilepsia y Migraña
Diabetes	Diabetes tipo I y tipo II
Digestivo	Cirrosis, Estreñimiento crónico, Hernia de Hiato y hernia diafragmática y Úlcera gastrointestinal, Dispepsia y Reflujo gastroesofágico
Urticaria/Alergia	Urticaria/Alergia
Hiper/Hipotiroidismo	Hiper/Hipotiroidismo

- **Índice de Masa Corporal (IMC):** Variable continua que informa sobre el índice de masa corporal del paciente. Este dato estaba disponible en la BBDD en cortes transversales semestrales y se

escogió el valor más cercano a la prescripción o sino el último que se hubiese recogido para ese paciente en la BBDD como máximo hasta el 1 de enero de 2011.

- **Nuevas prescripciones previas a la prescripción índice:** Variable dicotómica (0 o ≥ 1) que informa si el paciente disponía de nuevas prescripciones en el año previo a la prescripción índice. Esta variable se elaboró como la suma de nuevas prescripciones en los 12 meses previos a la prescripción índice.
- **Nuevas prescripciones cardiovasculares previas a la prescripción índice:** Variable dicotómica (0 o ≥ 1) que informa si el paciente disponía de nuevas prescripciones de los cuatro subgrupos de fármacos del tratamiento para la enfermedad cardiovascular, en el año previo a la prescripción índice. Esta variable se elaboró como la suma de nuevas prescripciones de estos grupos de fármacos en los 12 meses previos a la prescripción índice.
- **Visitas a enfermera de familia en centro:** Variable continua discreta, que informa del número de visitas a enfermera de familia en el centro, que ha realizado el paciente cada mes durante el período de estudio (2011-2014).
- **Visitas a enfermera de familia a domicilio:** Variable continua discreta, que informa del número de visitas que la enfermera de familia ha realizado al domicilio del paciente durante cada mes del período de estudio (2011-2014).
- **Visitas al médico de familia en centro:** Variable continua discreta, que informa del número de visitas al médico de familia del centro, que ha realizado el paciente cada mes durante el período de estudio (2011-2014).
- **Visitas al médico de familia a domicilio:** Variable continua discreta, que informa del número de visitas que el médico de familia ha realizado al domicilio del paciente durante cada mes del período de estudio (2011-2014).
- **Costes en pruebas de laboratorio según catálogo 2012:** Variable continua que informa del coste mensual del paciente al laboratorio mensual según catálogo de 2012 del ICS durante el período de estudio (2011-2014).
- **Número de visitas a médico y enfermera de familia previas a la prescripción índice:** Variables continuas discretas, que informan del número de visitas que ha realizado el paciente al médico

y a la enfermera de familia del centro, en el año previo a la prescripción índice. Las variables se elaboraron cruzando la información de prescripción, de costes y uso de servicios.

- **Adecuación del seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica:** Variable dicotómica (Sí/No) que informa sobre si se hace un adecuado seguimiento clínico según las Guías de Práctica Clínica. Para saber si se hizo un adecuado seguimiento se siguieron los criterios de las Guías de Práctica Clínica para cada fármaco, consensuando la información con un grupo de médicos de atención primaria (88–90). Se creó una variable dicotómica (Adecuado seguimiento o no) para cada fármaco:
 - **Insulinas:** seguimiento adecuado si se realiza, como mínimo, una analítica con perfil para Diabetes Mellitus de control entre 10 días y seis meses tras la fecha de prescripción índice del fármaco. El coste mínimo en pruebas de laboratorio se consideró de 7,63 Euros.
 - **Antiagregantes plaquetarios:** seguimiento adecuado si se realiza como mínimo una analítica con perfil general entre 10 días y 12 meses tras la fecha de prescripción índice del fármaco. El coste mínimo en pruebas de laboratorio se consideró de 11,13 Euros.
 - **Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina o IECA's:** seguimiento adecuado si se realiza como mínimo una visita al médico o a la enfermera de familia de Atención Primaria, en la que se pueda realizar el seguimiento de la tensión arterial entre 10 días y ocho semanas, tras la fecha de prescripción índice del fármaco.
 - **Estatinas:** seguimiento adecuado si se realiza como mínimo una analítica con el perfil hepático y el perfil lipídico de control entre 10 días y seis meses, tras la fecha de prescripción índice del fármaco. El coste mínimo en pruebas de laboratorio se consideró de 21,56 Euros.

La creación de las variables de adecuación al seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica, se realizó en base al registro de visitas en Atención Primaria y al registro de costes de pruebas de laboratorio contenidos en la base de datos de costes y uso de servicios. Las pruebas se determinaron en base a los costes de cada analítica según la información facilitada por el programa informático de Atención Primaria del ICS.

1.5.3 Variables a nivel de médico prescriptor

- **Edad del médico:** Variable continua que informa de la edad del médico prescriptor.
- **Sexo del médico:** Variable dicotómica (Hombre/Mujer) que informa del sexo del médico prescriptor.
- **Prescriptor titular o sustituto:** Variable dicotómica (Titular/Sustituto) que informa sobre si el prescriptor es un profesional titular o se trata de un profesional sustituto.

1.5.4 Variables a nivel de centro sanitario

- **Tipo de centro:** Variable dicotómica (Docente/No Docente) que informa sobre si el centro de atención primaria es un centro de formación de residentes (centro docente) o no.

1.6 Aspectos éticos

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité ético de la IDIAP-JordiGol i Gurina (P14/140) i la Fundació Sant Joan de Deu (PIC-111-14).

Los datos se extrajeron de la base de datos SIDIAP, que ha sido elaborada por el sistema de salud catalán para responder a preguntas clínicas y de eficiencia del sistema a un coste asumible. Esta base de datos está cifrada y anonimizada por lo que los investigadores que la utilizan, no tienen acceso a datos que identifiquen a los pacientes y cumple con todos los requisitos legales actuales. Es una base de datos encriptada, anonimizada, segura y basada en un convenio entre el ICS y el IDIAP Jordi Gol. Es una base de datos que ya ha sido utilizada en anteriores proyectos de investigación en salud sin ningún problema y se han publicado múltiples artículos (250–253). Al igual que otras bases de datos internacionales (CPRD, THIN, QRESEARCH, PHARMO, BIFAP, etc) (254–259) su utilización para proyectos de investigación es fundamental y no hay ningún inconveniente si se cumplen con los requerimientos legales básicos. La Agencia Europea del Medicamento ha promovido el uso de estas bases de datos para estudios de farmacovigilancia y farmacoepidemiología. En España, la Agencia Española del Medicamento ha promovido la creación de la base de datos BIFAP de características similares al SIDIAP. Por tanto, el funcionamiento y utilización de estas bases de datos es amplia en todo el mundo y están claramente establecidos los aspectos ético-legales generales de su utilización.

1.7 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con Stata 13.1 y runmlwin (260) para Windows.

1.7.1 Prevalencia y factores explicativos

La unidad básica de análisis para este objetivo fue la prescripción.

1.7.1.1 Características de la muestra

Para describir las características sociodemográficas y clínicas de la muestra en las variables continuas se obtuvo la media aritmética y la desviación estándar y para las variables dicotómicas y categóricas se estimó la frecuencia absoluta y el porcentaje.

El uso de servicios previos a la prescripción índice (número de visitas a médico o enfermera de familia previas) se consideraron variables continuas. Se asume normalidad al trabajar con una gran base de datos (más de 8.000 observaciones) y que la media de las variables se distribuye de forma normal alrededor del valor verdadero (261).

Las características sociodemográficas como el sexo, la edad, el nivel socioeconómico y el país de origen juntamente con el número de prescripciones previas a la prescripción índice y prescripciones para el tratamiento cardiovascular previas a la prescripción índice, el número de visitas a médico y enfermera previas a la prescripción índice y el índice de masa corporal se describieron a nivel de paciente para los cuatro subgrupos farmacológicos y para el total. Las patologías y el número de comorbilidades se describieron a nivel de prescripción para los cuatro subgrupos farmacológicos y para el total seleccionando aquellas que estuvieran activas en el momento de la prescripción en un periodo anterior o posterior < a la prescripción. Las características del médico prescriptor y del centro donde se atendió al paciente se describieron a nivel de prescriptor y centro respectivamente para cada subgrupo farmacológico y para el total.

Las enfermedades activas se presentaron agrupadas en los diez grupos explicados con anterioridad a excepción de la hipertensión arterial, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular previa y el consumo de alcohol y/o tabaco que se presentaron desagregadas.

1.7.1.2 Prevalencia de no iniciación y dispensación única

Se presentó la no iniciación tras tres y seis meses desde la prescripción y la dispensación única para los cuatro subgrupos farmacológicos con ratios que tenían como denominador el total de prescripciones de cada subgrupo farmacológico.

1.7.1.3 Factores explicativos de la no iniciación y dispensación única

Se realizó el mismo análisis de factores explicativos para los tres grupos de subpoblaciones (no iniciación tras tres y seis meses y dispensación única) y para los cuatro subgrupos farmacológicos. Tanto el análisis de los factores de la no iniciación tras seis meses como el análisis de los factores de la dispensación única no tenían un constructo básico claro desde inicio y se plantearon una vez finalizado el objetivo principal como análisis secundarios, exploratorios y/o de sensibilidad.

1.7.1.4 Análisis bivariado

El primer paso para establecer los factores explicativos de la no iniciación o dispensación única fue realizar un análisis con regresiones bivariadas (una única variable independiente) logísticas multinivel para cuantificar la asociación entre las variables relacionadas con el paciente o prescriptor o centro y una de las variables dependientes (no iniciación tras tres meses, no iniciación tras seis meses o dispensación única). Se evaluó el impacto de todas aquellas variables recogidas en SIDIAP que, desde un punto de vista clínico, fuesen susceptibles de afectar a la no iniciación o dispensación única de cada subgrupo farmacológico.

Las variables testeadas fueron: género del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico, país de origen, número de prescripciones previas y prescripciones para el tratamiento cardiovascular previas, número de visitas a médico y a enfermera de familia previas, índice de masa corporal, número de comorbilidades, enfermedades activas (incluyendo los grupos dolor, respiratorio, discapacidad, trastornos mentales, neurológicas, diabetes, trastornos del sistema digestivo, urticaria/alergia e hiper/hipotiroidismo), enfermedades cardiovasculares (incluyendo hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa y consumo de alcohol y/o tabaco), edad del prescriptor, sexo del prescriptor, titularidad o no del prescriptor y tipo de centro donde se realizó la prescripción para cada subgrupo farmacológico. Además, se testearon distintas interacciones para cada subgrupo farmacológico entre

CAPÍTULO 2 MÉTODOS

características sociodemográficas del paciente y del profesional que se consideraron clínicamente relevantes destacando el género del paciente con el género del profesional, la edad del paciente con la del profesional y una interacción triple que tiene en cuenta el género del paciente y la edad del paciente con el género del profesional.

En base a los resultados de los modelos bivariados, se seleccionaron las variables que entraron en el modelo multivariado. Para seleccionar las variables relevantes se utilizó un doble criterio: de significación estadística y tamaño del efecto como recomendaron Mickey y Greenland (262). Se incluyó en los modelos multivariados todas las variables que en el modelo bivariado fuesen estadísticamente significativas a un nivel de $p < 0,05$ y que generasen un incremento o decremento importante en la variable. Esto se definió como un valor de odds ratio mayor a 1,1 o menor a 0,9 en variables categóricas y mayor a 1,11 o menor a 0,99 en variables continuas. En el caso de las interacción, sólo se seleccionaron aquellas que fueran estadísticamente significativas a un nivel de $p < 0,001$, que cumplieran los criterios de tamaño del efecto definidos anteriormente y que invirtiesen la odds ratio (212).

1.7.1.5 Análisis multivariado

Para establecer los factores explicativos de la no iniciación tras tres y seis meses y de la dispensación única se realizaron para cada comportamiento cuatro modelos de regresión logística multinivel para cada uno de los cuatro subgrupos terapéuticos analizados. Las variables dependientes fueron la no iniciación tras tres meses o bien la no iniciación tras seis meses o bien la dispensación única según comportamiento, mientras que las variables independientes fueron todas aquellas variables e interacciones que cumplieron los criterios de significación estadística y tamaño del efecto descritos anteriormente. La variable comorbilidad no se incluyó en los modelos multivariados, aunque cumpliera criterios, por ser una variable que se explica a partir de todas las demás variables de patología. En el caso del análisis con las insulinas y con las estatinas no se introdujo en los modelos multivariados la patología desagregada diabetes ni la dislipemia respectivamente debido a que los pacientes con estas prescripciones debían tener dichas enfermedades.

1.7.2 Adecuación del seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica

La unidad básica de análisis fue el paciente.

1.7.2.1 Características de la muestra

Para describir las características sociodemográficas y clínicas de la muestra en las variables continuas se obtuvo la media aritmética y la desviación estándar mientras que, para las variables dicotómicas y categóricas, se obtuvo la frecuencia absoluta y el porcentaje.

Las características sociodemográficas como el sexo, la edad, nivel socioeconómico y el país de origen juntamente con la hipertensión, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular previa, el consumo de alcohol y/o tabaco, la diabetes, las comorbilidades y el índice de masa, se describieron a nivel de paciente y tipo de paciente (iniciador y no iniciador) para cada subgrupo farmacológico y para el total de la muestra. Las características del médico prescriptor (edad, sexo y titularidad) y del centro donde se atendió al paciente, se describieron a nivel de prescriptor y centro respectivamente únicamente para el total de la muestra.

1.7.2.2 Adecuación del seguimiento clínico del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Primero se estimaron las proporciones de pacientes iniciadores, subdividiendo a su vez en pacientes que retiraron dos o más recetas y pacientes que retiraron una única receta (dispensación única), y pacientes no iniciadores tras tres meses según subgrupo farmacológico.

Más tarde se estimó la proporción de pacientes iniciadores y pacientes no iniciadores que recibieron un adecuado seguimiento clínico, según Guías de Práctica Clínica para los cuatro subgrupos farmacológicos. Paralelamente se estimó la proporción de pacientes que retiraron dos o más recetas y pacientes que retiraron una única receta (dispensación única) que recibieron un adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica para los cuatro subgrupos farmacológicos. Se realizaron únicamente las comparaciones no iniciación vs iniciación y dispensación única vs dos o más dispensaciones debido a que eran los comportamientos de interés a comparar entre sí.

A continuación, se realizaron 8 modelos de regresión logística multinivel, uno para cada subgrupo farmacológico analizado y cada variable independiente. La variable dependiente fue la adecuación del seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica para cada subgrupo farmacológico mientras que las variables independientes fueron la no iniciación tras tres meses desde la prescripción y la dispensación única para cada subgrupo farmacológico. Estos modelos se ajustaron por todas las variables sociodemográficas y clínicas de las que se disponían. En el caso del análisis con insulinas y estatinas no se

CAPÍTULO 2 MÉTODOS

introdujo en los modelos multivariados la patología desagregada diabetes ni dislipemia respectivamente debido a que los pacientes con estas prescripciones debían tener dichas enfermedades.

Como análisis de sensibilidad, se comparó la probabilidad de haber recibido un adecuado seguimiento entre los pacientes iniciadores y no iniciadores tras tres meses utilizando pruebas de Chi-cuadrado. Este análisis de sensibilidad se repitió para los pacientes iniciadores que retiraron dos o más recetas y para los pacientes que retiraron una única receta (dispensación única) tras tres meses.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

BATTY:

"I've seen things...

(long pause)

seen things you little people
wouldn't believe... Attack ships
on fire off the shoulder of Orion
bright as magnesium... I rode on
the back decks of a blinker and
watched c-beams glitter in the dark
near the Tanhauser Gate.

(pause)

all those moments... they'll be gone."

BLADE RUNNER (1982)

Todos los resultados se presentan por cada uno de los cuatro subgrupos farmacológicos estudiados: 1) las insulinas y análogos de acción prolongada para inyección o insulinas (ATC-4: A10AE); 2) los inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina o antiagregantes plaquetarios (ATC-4: B01AC); 3) los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos o IECA (ATC-4: C09AA); y 4) los inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa o estatinas (ATC-4: C10AA).

1.1 Prevalencia y factores explicativos de la no iniciación y dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria

1.1.1 Características de la población de estudio

La Tabla 3.1 presenta la muestra de la cohorte de prescripciones realizadas entre el 01 de julio de 2013 y 30 de junio de 2014. La muestra estaba formada por 186.357 nuevas prescripciones, 169.143 pacientes, 4.995 prescriptores y 287 centros. A nivel sociodemográfico, en esta cohorte, el sexo se repartió de forma equitativa entre hombres y mujeres. La edad media fue mayor de 65 años y hubo una distribución homogénea entre niveles socioeconómicos. España fue el país de origen más prevalente suponiendo el 90% mientras que el segundo fue América con un 4%.

Tabla 3.1 Características sociodemográficas del total de la muestra de nuevas prescripciones desde 01 de julio de 2013 a 30 de junio de 2014

NIVEL PACIENTE	Total Pacientes (N=169.143)
Sexo: Mujer, % (N)	51,45 (87.027)
Edad, media (SD)	65,43 (14,04)
Nivel socioeconómico, % (N)	
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	16,51 (27.932)
Urbano 2	16,36 (27.676)
Urbano 3	16,55 (28.001)
Urbano 4	16,37 (27.686)
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	15,14 (25.610)
Rural	19,06 (32.238)

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

Tabla 3.1 Continuación.

País de origen, % (N)	
España	90,47 (153.030)
América	3,94 (6.668)
Asia/Oceanía	1,12 (1.902)
Europa diferente de España	2,05 (3.473)
África	2,41 (4.070)
Índice masa corporal, media (SD)	28,97 (5,05)
Nuevas prescripciones ^a, % (N)	
Una o más prescripciones previas	18,14 (30.690)
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	1,41 (2.384)
Número de visitas ^a, media(SD)	
Visitas a médico	6,5 (5,49)
Visitas a enfermera	4,24 (7,06)
NIVEL PRESCRIPCIÓN	Total Prescripciones (N=186.357)
Enfermedades activas, % (N)	
Dolor	46,5 (86.662)
Respiratorio	10,83 (20.180)
Discapacidad ^b	28,55 (51.212)
Cardiovascular	
Hipertensión	61,81 (115.188)
Dislipemia	36,26 (67.577)
Enfermedad Cardiovascular reciente (\leq de 6 meses)	3,64 (6.790)
Enfermedad Cardiovascular establecida ($>$ de 6 meses)	13,14 (24.488)
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^c	26,43 (49.253)
Neurológicas	10,16 (18.927)
Trastornos mentales	27,35 (50.961)
Diabetes (1 y 2)	25,03 (46.640)
Trastorno del sistema digestivo	19,39 (36.136)
Urticaria/Alergia	2,3 (4.288)
Hiper/hipotiroidismo	8,66 (16.141)
Número comorbilidades ^d , media (SD)	2,63 (1,45)
NIVEL PRESCRIPTOR	Total Prescriptores (N=4.995)
Sexo: Mujer, % (N)	68,33 (3.413)
Edad, media (SD)	46 (10,81)
Tipo de prescriptor, % (N)	
Medico titular	68,33 (3.413)
Sustituto/Residente	18,44 (921)
NIVEL CENTRO	Total Centros (N=287)
Centros docentes, % (N)	25,09 (72)

^a En los 12 meses previos a la prescripción índice.

^b 'Discapacidad' incluye ceguera, incontinencia urinaria e hipoacusia

^c 'Consumo de Alcohol y/o Tabaco' se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^d 'Número comorbilidades' incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia, e Hipo/Hipertiroidismo.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

En la Tabla 3.2 se muestran las características sociodemográficas de la cohorte por subgrupos farmacoterapéuticos. El 4,44% (n=8.270) de las prescripciones eran de insulinas, el 18,32% (n=34.139) de antiagregantes plaquetarios, el 39,89% (n=74.346) de IECA's y el 37,35% (n=69.602) de estatinas. El número de pacientes totales (n=169.143) fue ligeramente inferior al número de prescripciones, pero se distribuían de forma similar (4,45% n=8.223; 18,34% n=33.921; 39,88% n= 73.741; 37,34% n=69.043 respectivamente).

Hubo una distribución bastante equitativa a nivel de género en todos los subgrupos farmacológicos. La edad media de la muestra correspondía con una edad avanzada (superior a 63 años en todos los subgrupos farmacológicos). Aproximadamente, el 19% de la población vivía en ámbito rural y el resto de la población estaba distribuida de forma más o menos homogénea en los distintos niveles urbanos. La mayoría de la población era española (90%). América fue el segundo país de origen más prevalente en todos los subgrupos farmacológicos (inferior al 4,2%). África y Europa diferente de España (inferiores al 3,2%) fueron los terceros países de origen más prevalentes en el caso de insulinas e IECA's y de antiagregantes y estatinas.

Tabla 3.2 Características sociodemográficas de la muestra de nuevas prescripciones des de 01 de julio de 2013 a 30 de junio de 2014

NIVEL PACIENTE (N= 169.143)	Pacientes con Insulinas (N= 8.223)	Pacientes con Antiagregantes (N=33.921)	Pacientes con IECA (N=73.741)	Pacientes con Estatinas (N=69.043)
Sexo: Mujer, % (N)	46,8 (3.848)	50,37 (17.087)	49,61 (36.583)	52,63 (36.334)
Edad, media (SD)	67,5 (15,04)	70,47 (13,94)	65,65 (14,28)	62,84 (12,72)
Nivel socioeconómico, % (N)				
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	14,11 (1.160)	17,99 (6.101)	15,89 (11.717)	17,3 (11.945)
Urbano 2	15,46 (1.271)	16,37 (5.552)	16,3 (12.019)	16,53 (11.415)
Urbano 3	16,44 (1.352)	16,09 (5.459)	16,76 (12.360)	16,48 (11.378)
Urbano 4	16,96 (1.395)	16,19 (5.491)	16,59 (12.231)	15,99 (11.041)
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	18,35 (1.509)	14,69 (4.982)	15,55 (11.470)	14,54 (10.040)
Rural	18,68 (1.536)	18,68 (6.336)	18,91 (13.944)	19,15 (13.224)
País de origen, % (N)				
España	90,55 (7.446)	93,02 (31.555)	89,6 (66.075)	90,26 (62.315)
América	3,42 (281)	2,93 (995)	4,1 (3.022)	4,22 (2.915)
Asia/Oceanía	1,39 (114)	0,79 (269)	1,31 (963)	1,1 (758)
Europa diferente de España	1,42 (117)	1,65 (561)	2,2 (1.621)	2,25 (1.555)
África	3,22 (265)	1,59 (541)	2,79 (2.060)	2,17 (1.500)
Índice masa corporal, media (SD)	29,53 (5,56)	28,68 (5,09)	29,31 (5,11)	28,7 (4,87)
Prescripciones previas ^a, % (N)				
Una o más prescripciones previas	18,08 (1.487)	18,43 (6.251)	19,29 (14.225)	19,14 (13.218)
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	3,51 (289)	3,04 (1.030)	2,18 (1.606)	3,03 (2.095)
Número de visitas ^a, media(SD)				
Visitas a médico	8,34 (6,68)	7,05 (5,92)	6,52 (5,54)	5,96 (5,01)
Visitas a enfermera	7,89 (9,31)	4,62 (7,73)	4,43 (6,84)	3,43 (6,38)

Tabla 3.2. (Continuación)

NIVEL PRESCRIPCIÓN (N= 186.357)	Prescripciones de Insulinas (N=8.270)	Prescripciones de Antiagregantes (N=34.139)	Prescripciones de IECA (N=74.346)	Prescripciones de Estatinas (N=69.602)
Enfermedades activas, % (N)				
Dolor	44,23 (3.658)	49,56 (16.919)	46,67 (34.696)	45,1 (31.389)
Respiratorio	13,85 (1.145)	13,27 (4.530)	10,99 (8.174)	9,1 (6.331)
Discapacidad ^b	36,46 (3.015)	35,91 (12.261)	28,95 (21.526)	23,58 (16.410)
Cardiovascular				
Hipertensión	66,23 (5.477)	61,5 (20.996)	75,21 (55.916)	47,12 (32.799)
Dislipemia	38,77 (3.206)	31,99 (10.922)	29,59 (21.998)	45,19 (31.451)
Enfermedad Cardiovascular reciente (\leq de 6 meses)	2,37 (196)	7,9 (2.697)	2,62 (1.949)	2,8 (1.948)
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	25,37 (2.098)	18,66 (6.372)	12,55 (9.333)	9,6 (6.685)
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^c	27,47 (2.272)	24,77 (8.456)	25,44 (18.912)	28,18 (19.613)
Neurológicas	12,78 (1.057)	10,34 (3.529)	9,84 (7.317)	10,09 (7.024)
Trastornos mentales	26,51 (2.192)	27,7 (9.456)	26,35 (19.589)	28,34 (19.724)
Diabetes (1 y 2)	93,08 (7.698)	26,27 (8.967)	20,47 (15.220)	21,2 (14.755)
Trastorno del sistema digestivo	20,21 (1.671)	22,37 (7.638)	19,27 (14.329)	17,96 (12.498)
Urticaria/Alergia	1,75 (145)	2,3 (786)	2,29 (1.705)	2,37 (1.652)
Hiper/hipotiroidismo	9,01 (745)	8,7 (2.970)	8,12 (6.034)	9,18 (6.392)
Número comorbilidades ^d , media (SD)	3,43 (1,47)	2,79 (1,48)	2,61 (1,43)	2,47 (1,42)

Tabla 3.2. (Continuación)

NIVEL PRESCRIPTOR (N= 4.995)	Médicos prescriptores de Insulinas (N=3.125)	Médicos prescriptores de Antiagregantes (N=4.272)	Médicos prescriptores de IECA (N=4.612)	Médicos prescriptores de Estatinas (N=4.541)
Sexo: Mujer, % (N)	64,8 (2.025)	67,11 (2.867)	67,61 (3.118)	67,01 (3.043)
Edad, media (SD)	48,17 (9,98)	47,06 (10,53)	46,51 (10,68)	46,64 (10,68)
Tipo de prescriptor, % (N)				
Medico titular	92,86 (2.902)	86,99 (3.716)	84,22 (3.884)	84,96 (3.858)
Sustituto/Residente	7,14 (223)	13,01 (556)	15,78 (728)	15,04 (683)
NIVEL CENTRO (N=287)	Centros prescriptores de Insulinas (N=283)	Centros prescriptores de Antiagregantes (N=285)	Centros prescriptores de IECA (N=285)	Centros prescriptores de Estatinas (N=286)
Centros docentes, % (N)	25,44 (72)	25,26 (72)	25,26 (72)	25,17 (72)

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

^a En los 12 meses previos a la prescripción índice.

^b `Discapacidad` incluye ceguera, incontinencia urinaria e hipoacusia

^c `Consumo de Alcohol y/o Tabaco` se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^d `Número comorbilidades` incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia e Hipo/Hipertiroidismo.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

El Índice de masa corporal medio se situaba en valores de sobrepeso, superiores a 28,5 kg/m², en todos los subgrupos farmacológicos. El número medio de visitas a médico y enfermería en el año previo a la prescripción índice en todos los subgrupos farmacológicos fue superior a 5 y 3, respectivamente. Los pacientes en tratamiento con insulinas fueron los que más visitas realizaron tanto a médico como a enfermera de familia en el año previo, mientras que los pacientes en tratamiento con estatinas fueron los que menos. Las visitas a enfermería previas fueron el doble en pacientes con insulinas que en pacientes con estatinas. En general, los pacientes tenían una media de más de dos comorbilidades y, en el caso de las insulinas, era superior a tres.

La mayoría de los médicos de atención primaria que habían prescrito los tratamientos eran mujeres. La media de edad de los profesionales era superior a los 45 años y más del 80% eran titulares. Uno de cada cuatro centros de salud eran centros de formación para residentes o centros docentes.

1.1.2 Prevalencia de la no iniciación y dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria

La Tabla 3.3 presenta las ratios de no iniciación tras tres y seis meses de la prescripción y las ratios de dispensación única para los cuatro subgrupos farmacológicos. Tras tres meses, la ratio de no iniciación de estos fármacos fue de entre 5,66% (en IECA) y 9,11% (en antiagregantes). Tras seis meses, la ratio de no iniciación se redujo, como máximo, en 1,7 puntos porcentuales. La ratio más elevada de dispensación única se presentó en los IECA con un 18,42% mientras que la menor se observó en las estatinas con un 10,58%.

Tabla 3.3 Ratios de no iniciación tras tres y seis meses y de dispensación única.

Subgrupo Farmacológico (Código ATC)	% (N) No iniciación tras tres meses	% (N) No iniciación tras seis meses	% (N) Dispensación única
Insulinas (A10AE)	7,78 (643)	6,13 (507)	14,59 (1.207)
Antiagregantes (B01AC)	9,11 (3.111)	7,86 (2.685)	13,59 (4.639)
IECA (C09AA)	5,66 (4.210)	4,95 (3.678)	18,42 (13.691)
Estatinas (C10AA)	6,74 (4.693)	5,83 (4.056)	10,58 (7.362)

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

1.1.3 Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular tras tres meses desde la prescripción

1.1.3.1 Análisis bivariado

La Tabla 3.4 presenta el modelo bivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras tres meses desde la prescripción para insulinas, antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos y estatinas. A continuación, se destacan los factores que aumentan la probabilidad de no iniciación (o de riesgo) y los que disminuyen la probabilidad de no iniciación (o protectores, o que incrementan la probabilidad de iniciar).

La probabilidad de iniciar una nueva prescripción de cualquiera de los subgrupos farmacológicos aumentaba con la edad; España como país de origen; un mayor índice de masa corporal; un mayor número de visitas al médico y a enfermera de familia previas a la prescripción índice; un mayor número de comorbilidades; y tener diagnóstico de dolor, diabetes, hipertensión y dislipemia.

Insulinas: Asia/Oceanía y África como países de origen incrementaban el riesgo de no iniciar un tratamiento con insulinas. La presencia de urticaria/alergia también aumentaba el riesgo de no iniciar el tratamiento con insulinas. Ninguna característica del médico o del centro influyó en la iniciación.

Antiagregantes plaquetarios: Tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular establecido (de más de seis meses) aumentaba el riesgo de no iniciar un tratamiento con antiagregantes. Recibir la prescripción de un médico sustituto disminuía el riesgo de no iniciación de antiagregantes.

IECA: El nivel socioeconómico bajo, América y Asia/Oceanía como países de origen y tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecida) aumentaba el riesgo de no iniciación. También aumentaba el riesgo cuando la prescripción la realizaba un médico sustituto.

Estatinas: Tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular reciente disminuía el riesgo de no iniciar un tratamiento con estatinas mientras que tener diagnóstico establecido lo aumentaba. El riesgo de no iniciar era mayor en los niveles socioeconómicos bajos y recibir la prescripción de un médico sustituto.

Ninguna de las interacciones analizadas cumplió los criterios de significación y tamaño del efecto determinados a priori.

Tabla 3.4 Análisis bivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras tres meses desde la prescripción.

VARIABLES PACIENTE	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	0,843 (0,71; 0,99)	0,043	0,965 (0,90; 1,04)	0,354	0,944 (0,89; 1,01)	0,073	0,882 (0,83; 0,94)	0,001
Edad (continua)	0,988 (0,98; 0,99)	0,001	0,986 (0,98; 0,99)	0,001	0,995 (0,99; 1,00)	0,001	0,983 (0,98; 0,98)	0,001
Nivel socioeconómico (categórica)								
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urbano 2	0,814 (0,61; 1,09)	0,167	0,994 (0,87; 1,14)	0,924	0,805 (0,72; 0,90)	0,001	0,793 (0,72; 0,88)	0,001
Urbano 3	0,719 (0,53; 0,97)	0,031	0,954 (0,83; 1,10)	0,507	0,749 (0,67; 0,84)	0,001	0,756 (0,68; 0,84)	0,001
Urbano 4	0,726 (0,54; 0,98)	0,035	0,845 (0,73; 0,98)	0,022	0,671 (0,59; 0,76)	0,001	0,685 (0,61; 0,76)	0,001
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	0,807 (0,61; 1,08)	0,146	0,888 (0,76; 1,03)	0,121	0,693 (0,61; 0,79)	0,001	0,683 (0,61; 0,76)	0,001
Rural	0,838 (0,63; 1,12)	0,229	1,071 (0,93; 1,23)	0,332	0,792 (0,70; 0,89)	0,001	0,780 (0,70; 0,87)	0,001
País de origen (categórica)								
España	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
América	1,380 (0,92; 2,08)	0,120	1,534 (1,27; 1,86)	0,001	1,221 (1,05; 1,42)	0,008	1,405 (1,23; 1,60)	0,001
Asia/Oceanía	2,370 (1,40; 4,01)	0,001	1,540 (1,07; 2,21)	0,019	1,327 (1,03; 1,71)	0,027	1,379 (1,07; 1,78)	0,014
Europa diferente de España	1,529 (0,84; 2,77)	0,161	2,105 (1,68; 2,63)	0,001	1,188 (0,97; 1,45)	0,091	1,305 (1,09; 1,57)	0,004
África	1,605 (1,08; 2,39)	0,019	1,353 (1,03; 1,77)	0,027	1,175 (0,98; 1,41)	0,081	1,020 (0,83; 1,25)	0,850
Índice masa corporal o IMC (continua)	0,957 (0,94; 0,97)	0,001	0,972 (0,96; 0,98)	0,001	0,976 (0,97; 0,98)	0,001	0,982 (0,98; 0,99)	0,001
Prescripciones previas^a (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones previas	0,705 (0,56; 0,89)	0,004	0,791 (0,71; 0,88)	0,001	0,961 (0,89; 1,04)	0,330	0,800 (0,74; 0,87)	0,001

Tabla 3.4 (Continuación)

VARIABLES PACIENTE	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Prescripciones cardiovasculares previas^a (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	0,810 (0,50; 1,31)	0,392	0,921 (0,74; 1,15)	0,477	0,941 (0,75; 1,17)	0,591	0,786 (0,65; 0,95)	0,014
Número de visitas^a (continua)								
Visitas a médico	0,969 (0,95; 0,98)	0,001	0,962 (0,95; 0,97)	0,001	0,994 (0,99; 1,00)	0,034	0,965 (0,96; 0,97)	0,001
Visitas a enfermera	0,975 (0,96; 0,99)	0,001	0,976 (0,97; 0,98)	0,001	0,997 (0,99; 1,00)	0,219	0,974 (0,97; 0,98)	0,001
Enfermedades activas								
Dolor	0,717 (0,61; 0,85)	0,001	0,798 (0,74; 0,86)	0,001	0,830 (0,78; 0,88)	0,001	0,785 (0,74; 0,84)	0,001
Respiratorio	0,956 (0,75; 1,22)	0,717	0,884 (0,79; 0,99)	0,035	1,037 (0,94; 1,15)	0,475	0,833 (0,75; 0,93)	0,001
Discapacidad^b	0,866 (0,73; 1,03)	0,105	0,721 (0,66; 0,78)	0,001	0,969 (0,90; 1,04)	0,369	0,751 (0,70; 0,81)	0,001
Cardiovascular								
Hipertensión	0,579 (0,49; 0,68)	0,001	0,669 (0,62; 0,72)	0,001	0,768 (0,72; 0,82)	0,001	0,654 (0,61; 0,70)	0,001
Dislipemia	0,631 (0,53; 0,76)	0,001	0,792 (0,73; 0,86)	0,001	0,851 (0,79; 0,91)	0,001	0,915 (0,86; 0,97)	0,004
Enfermedad Cardiovascular previa (categórica)								
No Enfermedad Cardiovascular previa	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Enfermedad Cardiovascular reciente (≤ de 6 meses)	1,221 (0,74; 2,02)	0,437	0,849 (0,72; 1,00)	0,051	1,255 (1,04; 1,52)	0,018	0,551 (0,44; 0,70)	0,001
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	0,999 (0,83; 1,21)	0,993	2,580 (2,38; 2,80)	0,001	2,093 (1,94; 2,26)	0,001	1,152 (1,05; 1,27)	0,004
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^c	1,116 (0,93; 1,34)	0,235	0,921 (0,84; 1,01)	0,070	0,937 (0,87; 1,01)	0,085	1,034 (0,97; 1,11)	0,319
Trastornos mentales	0,677 (0,55; 0,83)	0,001	0,785 (0,72; 0,86)	0,001	0,924 (0,86; 0,99)	0,033	0,937 (0,88; 1,00)	0,058
Neurológicas	0,917 (0,71; 1,18)	0,500	0,964 (0,85; 1,09)	0,563	0,917 (0,82; 1,02)	0,118	0,903 (0,81; 1,00)	0,052
Diabetes (1 y 2)	0,336 (0,27; 0,42)	0,001	0,725 (0,66; 0,79)	0,001	0,900 (0,83; 0,98)	0,010	0,850 (0,79; 0,92)	0,001
Trastornos del sistema digestivo	0,708 (0,57; 0,89)	0,003	0,855 (0,78; 0,94)	0,001	0,924 (0,85; 1,00)	0,058	0,809 (0,74; 0,88)	0,001
Urticaria/Alergia	1,857 (1,13; 3,06)	0,015	0,891 (0,69; 1,16)	0,388	0,986 (0,80; 1,22)	0,896	0,881 (0,72; 1,08)	0,231
Hiper/hipotiroidismo	0,843 (0,62; 1,14)	0,271	0,84 (0,73; 0,97)	0,015	1,038 (0,93; 1,16)	0,515	0,864 (0,77; 0,96)	0,009
Número comorbilidades ^d (continua)	0,808 (0,76; 0,86)	0,001	0,856 (0,83; 0,88)	0,001	0,947 (0,93; 0,97)	0,001	0,874 (0,86; 0,89)	0,001

Tabla 3.4 (Continuación)

VARIABLES PRESCRIPTOR	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	0,913 (0,77; 1,08)	0,295	0,959 (0,89; 1,04)	0,293	0,900 (0,84; 0,96)	0,002	1,029 (0,97; 1,10)	0,376
Edad (continua)	1,001 (0,99; 1,01)	0,865	1,008 (1,00; 1,01)	0,001	1,006 (1,00; 1,01)	0,001	1,005 (1,00; 1,01)	0,001
Tipo de prescriptor								
Médico titular	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sustituto/Residente	1,348 (0,92; 1,97)	0,122	0,791 (0,65; 0,97)	0,021	1,201 (1,04; 1,39)	0,013	1,202 (1,05; 1,37)	0,007
VARIABLES CENTRO								
Centro Docente								
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sí	0,949 (0,77; 1,17)	0,626	0,914 (0,81; 1,03)	0,148	0,983 (0,88; 1,10)	0,761	0,930 (0,85; 1,02)	0,122

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

Ref: Referencia; **Negrita**: resultados estadísticamente significativos

^a En los 12 meses previos a la prescripción índice.

^b 'Discapacidad' incluye ceguera, incontinencia urinaria e hipoacusia

^c 'Consumo de Alcohol y/o Tabaco' se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^d 'Número comorbilidades' incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia e Hipo/Hipertiroidismo.

1.1.3.2 Análisis multivariado

La Tabla 3.5 presenta el modelo multivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras tres meses desde la prescripción para cada uno de los cuatro subgrupos farmacológicos. Algunas de las variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariado la perdieron en el análisis multivariado. La hipertensión aumentaba la probabilidad de iniciar la medicación en todos los subgrupos farmacológicos.

Insulinas: Un mayor índice de masa corporal, un mayor número de visitas a enfermería y tener una o más prescripciones previas a la prescripción índice, la dislipemia y los trastornos mentales aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con insulinas. Asia/Oceanía como países de origen y tener diagnóstico de urticaria era un factor de riesgo para no iniciar este tratamiento.

Antiagregantes plaquetarios: Una mayor edad del paciente, un mayor índice de masa corporal, un mayor número de visitas al médico previas a la prescripción índice, la discapacidad, la dislipemia, los trastornos mentales, la diabetes, y recibir la prescripción de un médico sustituto aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Los factores de riesgo para no iniciarlos fueron América y Europa (diferente de España) como países de origen y la enfermedad cardiovascular establecida (más de seis meses).

IECA: Un mayor nivel socioeconómico, un mayor índice de masa corporal, el dolor, la dislipemia y la diabetes aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con antihipertensivos. América, Asia/Oceanía o África como países de origen, la enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecida) y recibir la prescripción de un médico sustituto fueron factores de riesgo de no iniciar.

Estatinas: Una mayor edad del paciente, un mayor nivel socioeconómico, un mayor número de visitas a médico y tener una o más prescripciones previas a la prescripción índice, el dolor y la enfermedad cardiovascular reciente aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con estatinas. Por el contrario, América como país de origen, la enfermedad cardiovascular establecida y recibir la prescripción de un médico sustituto fueron factores de riesgo de no iniciación.

Tabla 3.5 Análisis multivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras tres meses desde la prescripción.

VARIABLES PACIENTE	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Cte.	0,458 (0,25;0,84)	0,012	0,531 (0,39;0,72)	0,001	0,145 (0,12;0,18)	0,001	0,326 (0,25;0,42)	0,001
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	0,994 (0,84;1,18)	0,950	NA	NA	NA	NA	0,994 (0,93;1,06)	0,845
Edad (continua)	0,998 (0,99;1,00)	0,492	0,987 (0,98;0,99)	0,001	NA	NA	0,988 (0,98;0,99)	0,001
Nivel socioeconómico (categórica)								
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urbano 2	0,842 (0,63;1,13)	0,255	1,024 (0,89;1,17)	0,730	0,812 (0,73;0,91)	0,001	0,807 (0,73;0,89)	0,001
Urbano 3	0,741 (0,55;1,00)	0,052	0,982 (0,85;1,13)	0,803	0,762 (0,68;0,85)	0,001	0,768 (0,69;0,85)	0,001
Urbano 4	0,763 (0,56;1,03)	0,079	0,898 (0,78;1,04)	0,150	0,683 (0,61;0,77)	0,001	0,703 (0,63;0,78)	0,001
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	0,830 (0,62;1,12)	0,216	0,931 (0,80;1,08)	0,361	0,698 (0,62;0,79)	0,001	0,696 (0,62;0,78)	0,001
Rural	0,887 (0,66;1,19)	0,422	1,151 (1,00;1,32)	0,049	0,798 (0,71;0,89)	0,001	0,798 (0,72;0,89)	0,001
País de origen (categórica)								
España	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
América	1,148 (0,76;1,74)	0,516	1,335 (1,10;1,63)	0,004	1,265 (1,09;1,47)	0,002	1,225 (1,07;1,4)	0,003
Asia/Oceanía	1,864 (1,08;3,21)	0,024	1,173 (0,81;1,70)	0,398	1,354 (1,05;1,74)	0,019	1,180 (0,91;1,53)	0,209
Europa diferente de España	1,238 (0,68;2,26)	0,488	1,632 (1,30;2,06)	0,001	1,192 (0,97;1,46)	0,087	1,134 (0,94;1,36)	0,178
África	1,267 (0,84;1,91)	0,261	1,143 (0,87;1,51)	0,345	1,234 (1,04;1,48)	0,025	0,910 (0,74;1,12)	0,375
Índice masa corporal o IMC (continua)	0,971 (0,95;0,99)	0,001	0,979 (0,97;0,99)	0,001	0,981 (0,98;0,99)	0,001	0,991 (0,99;1,00)	0,009
Prescripciones previas^e (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones previas	0,756 (0,60;0,96)	0,022	0,919 (0,83;1,02)	0,119	NA	NA	0,848 (0,78;0,93)	0,001

Tabla 3.5 (Continuación)

VARIABLES PACIENTE	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Prescripciones cardiovasculares previas^e (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,028 (0,83;1,27)	0,794
Número de visitas^e (continua)								
Visitas a médico	0,995 (0,98;1,01)	0,580	0,978 (0,97;0,99)	0,001	NA	NA	0,982 (0,97;0,99)	0,001
Visitas a enfermera	0,985 (0,97;1,00)	0,030	0,993 (0,99;1,00)	0,052	NA	NA	0,998 (0,99;1,00)	0,543
Enfermedades activas								
Dolor	0,909 (0,76;1,09)	0,305	1,000 (0,92;1,08)	0,993	0,850 (0,80;0,91)	0,001	0,919 (0,86;0,98)	0,011
Respiratorio	NA	NA	0,950 (0,84;1,07)	0,401	NA	NA	0,963 (0,86;1,08)	0,510
Discapacidad	NA	NA	0,873 (0,8;0,96)	0,003	NA	NA	0,925 (0,85;1,00)	0,058
Cardiovascular								
Hipertensión	0,751 (0,62;0,91)	0,004	0,813 (0,75;0,88)	0,001	0,800 (0,75;0,86)	0,001	0,767 (0,72;0,82)	0,001
Dislipemia	0,723 (0,60;0,87)	0,001	0,856 (0,78;0,93)	0,001	0,859 (0,80;0,92)	0,001	NA	NA
Enfermedad Cardiovascular previa (categórica)								
No Enfermedad Cardiovascular previa	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Enfermedad Cardiovascular reciente (≤ de 6 meses)	NA	NA	0,909 (0,77;1,07)	0,256	1,268 (1,05;1,53)	0,014	0,625 (0,49;0,79)	0,001
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	NA	NA	3,155 (2,90;3,44)	0,001	2,265 (2,09;2,45)	0,001	1,504 (1,36;1,66)	0,001
Consumo de Alcohol y/o Tabaco	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Trastornos mentales	0,801 (0,65;0,99)	0,041	0,839 (0,77;0,92)	0,001	NA	NA	NA	NA
Neurológicas	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diabetes (1 y 2)	NA	NA	0,817 (0,74;0,90)	0,001	0,871 (0,80;0,95)	0,001	1,000 (0,92;1,08)	0,994
Trastornos del sistema digestivo	0,812 (0,64;1,02)	0,078	0,980 (0,89;1,08)	0,684	NA	NA	0,917 (0,84;1,00)	0,046
Urticaria/Alergia	2,110 (1,27;3,50)	0,004	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hiper/hipotiroidismo	NA	NA	0,939 (0,81;1,08)	0,389	NA	NA	0,927 (0,83;1,04)	0,182

Tabla 3.5 (Continuación)

VARIABLES PRESCRIPTOR	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Edad (continua)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tipo de prescriptor								
Médico titular	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sustituto/Residente	NA	NA	0,805 (0,66;0,99)	0,036	1,212 (1,05;1,40)	0,009	1,204 (1,05;1,38)	0,006
VARIABLES CENTRO								
Centro Docente								
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sí	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

^a Insulinas ajustado por: sexo del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, hipertensión, dislipemias, trastornos mentales, trastornos del sistema digestivo y urticaria/alergia.

^b Antiagregantes ajustado por: edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, respiratorio, discapacidad, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, trastornos mentales, diabetes, trastornos del sistema digestivo, hipo/hipertiroidismo y prescriptor sustituto.

^c IECA ajustado por: nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, índice de masa corporal, dolor, hipertensión, dislipemias, enfermedad cardiovascular previa y prescriptor sustituto.

^d Estatinas ajustado por: sexo del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, una o más prescripciones cardiovasculares previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, respiratorio, discapacidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular previa, diabetes, trastornos del sistema digestivo, hipo/hipertiroidismo y prescriptor sustituto.

^e En los 12 meses previos a la prescripción índice.

`Cte`: Constante; `Ref`: Referencia; `NA`: indica que el factor no se incluyó en el análisis multivariado basándose en los resultados del análisis bivariado; **Negrita**: resultados estadísticamente significativos.

1.1.4 Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular tras seis meses desde la prescripción

1.1.4.1 Análisis bivariado

La Tabla 3.6 presenta el modelo bivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras seis meses desde la prescripción para insulinas, antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos y estatinas. Igual que en el apartado anterior, se distingue entre los factores que aumentan la probabilidad de no iniciación (o de riesgo) y factores que disminuyen la probabilidad de no iniciación (o protectores o que incrementan la probabilidad de iniciar).

La probabilidad de iniciar una nueva prescripción de cualquiera de los subgrupos farmacológicos aumentaba con España como país de origen; un mayor índice de masa corporal; un mayor número de comorbilidades; y la presencia de las siguientes enfermedades: dolor, diabetes, hipertensión y dislipemia.

Insulinas: Una mayor edad del paciente y un mayor número de visitas al médico y a enfermera de familia previas a la prescripción índice aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con insulinas. El nivel socioeconómico bajo y Asia/Oceanía, Europa (diferente de España) y África como países de origen incrementaban el riesgo de no iniciar un tratamiento con insulinas. La presencia de urticaria/alergia también aumentaba el riesgo de no iniciar el tratamiento con insulinas. Ninguna característica del médico o del centro influyó en no iniciar.

Antiagregantes plaquetarios: Una mayor edad del paciente y un mayor número de visitas al médico y a enfermera de familia previas a la prescripción índice aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con antiagregantes. Haber sido diagnosticado de enfermedad cardiovascular reciente aumentó la probabilidad de iniciar un tratamiento con antiagregantes mientras que tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular establecido (de más de seis meses) aumentaba el riesgo de no iniciar-lo. Recibir la prescripción por parte de un médico sustituto disminuía el riesgo de no iniciación de antiagregantes.

IECA: El nivel socioeconómico bajo, América como país de origen y tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecido) aumentaba el riesgo de no iniciación. También aumentaba el riesgo cuando la prescripción la realizaba un médico varón o sustituto.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

Estatinas: Una mayor edad del paciente y un mayor número de visitas al médico y a enfermera de familia previas a la prescripción índice aumentó la probabilidad de iniciar un tratamiento con estatinas. Tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular reciente disminuía el riesgo de no iniciar un tratamiento con estatinas mientras que tener diagnóstico establecido lo aumentaba. El riesgo de no iniciar era mayor en los niveles socioeconómicos bajos y cuando la prescripción la realizaba un médico sustituto.

Ninguna de las interacciones analizadas cumplió los criterios de significación y tamaño del efecto determinados a priori.

Tabla 3.6 Análisis bivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras seis meses desde la prescripción.

VARIABLES PACIENTE	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	0,825 (0,69; 0,99)	0,041	0,955 (0,88; 1,03)	0,254	0,938 (0,88; 1,00)	0,063	0,865 (0,81; 0,92)	0,001
Edad (continua)	0,986 (0,98; 0,99)	0,001	0,984 (0,98; 0,99)	0,001	0,995 (0,99; 1,00)	0,001	0,982 (0,98; 0,98)	0,001
Nivel socioeconómico (categórica)								
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urbano 2	0,706 (0,51; 0,97)	0,034	0,992 (0,86; 1,14)	0,910	0,783 (0,70; 0,88)	0,001	0,784 (0,70; 0,87)	0,001
Urbano 3	0,637 (0,46; 0,88)	0,007	0,945 (0,82; 1,10)	0,454	0,711 (0,63; 0,80)	0,001	0,760 (0,68; 0,85)	0,001
Urbano 4	0,721 (0,53; 0,99)	0,042	0,849 (0,73; 0,99)	0,035	0,633 (0,56; 0,72)	0,001	0,657 (0,59; 0,74)	0,001
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	0,722 (0,53; 0,99)	0,040	0,833 (0,71; 0,98)	0,025	0,675 (0,59; 0,77)	0,001	0,681 (0,60; 0,77)	0,001
Rural	0,754 (0,55; 1,03)	0,073	1,062 (0,92; 1,23)	0,421	0,777 (0,69; 0,88)	0,001	0,782 (0,70; 0,87)	0,001
País de origen (categórica)								
España	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
América	1,524 (0,99; 2,36)	0,058	1,553 (1,27; 1,90)	0,001	1,232 (1,05; 1,44)	0,009	1,280 (1,11; 1,48)	0,001
Asia/Oceanía	2,321 (1,30; 4,14)	0,004	1,465 (0,99; 2,60)	0,055	1,242 (0,94; 1,63)	0,120	1,418 (1,08; 1,86)	0,011
Europa diferente de España	2,012 (1,11; 3,64)	0,021	2,050 (1,61; 2,60)	0,001	1,169 (0,94; 1,45)	0,154	1,273 (1,05; 1,55)	0,016
África	1,702 (1,11; 2,62)	0,015	1,344 (1,01; 1,79)	0,044	1,158 (0,95; 1,41)	0,139	0,972 (0,78; 1,22)	0,807
Índice masa corporal o IMC (continua)	0,959 (0,94; 0,98)	0,001	0,968 (0,96; 0,98)	0,001	0,975 (0,97; 0,98)	0,001	0,979 (0,97; 0,99)	0,001
Prescripciones previas^a (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones previas	0,735 (0,57; 0,95)	0,020	0,793 (0,71; 0,89)	0,001	0,955 (0,88; 1,04)	0,296	0,774 (0,71; 0,85)	0,001

Tabla 3.6 (Continuación)

VARIABLES PACIENTE	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Prescripciones cardiovasculares previas ^a (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	0,765 (0,44; 1,33)	0,343	0,953 (0,75; 1,21)	0,691	0,845 (0,66; 1,08)	0,181	0,794 (0,65; 0,97)	0,028
Número de visitas ^a (continua)								
Visitas a médico	0,967 (0,95; 0,98)	0,001	0,957 (0,95; 0,96)	0,001	0,994 (0,99; 1,00)	0,047	0,965 (0,96; 0,97)	0,001
Visitas a enfermera	0,976 (0,96; 0,99)	0,001	0,974 (0,97; 0,98)	0,001	0,996 (0,99; 1,00)	0,130	0,973 (0,97; 0,98)	0,001
Enfermedades activas								
Dolor	0,671 (0,55; 0,81)	0,001	0,758 (0,70; 0,82)	0,001	0,807 (0,75; 0,86)	0,001	0,771 (0,72; 0,82)	0,001
Respiratorio	0,996 (0,76; 1,30)	0,975	0,855 (0,76; 0,97)	0,013	1,030 (0,93; 1,15)	0,586	0,808 (0,72; 0,91)	0,001
Discapacidad ^b	0,866 (0,71; 1,05)	0,145	0,703 (0,64; 0,77)	0,001	0,961 (0,89; 1,04)	0,299	0,735 (0,68; 0,80)	0,001
Cardiovascular								
Hipertensión	0,596 (0,50; 0,72)	0,001	0,646 (0,60; 0,70)	0,001	0,721 (0,67; 0,78)	0,001	0,636 (0,60; 0,68)	0,001
Dislipemia	0,595 (0,49; 0,73)	0,001	0,765 (0,70; 0,84)	0,001	0,844 (0,78; 0,91)	0,001	0,919 (0,86; 0,98)	0,011
Enfermedad Cardiovascular previa (categórica)								
No Enfermedad Cardiovascular previa	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Enfermedad Cardiovascular reciente (≤ de 6 meses)	0,814 (0,42; 1,57)	0,538	0,793 (0,66; 0,95)	0,012	1,260 (1,03; 1,54)	0,024	0,575 (0,45; 0,74)	0,001
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	0,949 (0,77; 1,17)	0,629	2,534 (2,32; 2,76)	0,001	2,084 (1,92; 2,26)	0,001	1,186 (1,07; 1,31)	0,001
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^c	1,124 (0,92; 1,37)	0,253	0,903 (0,82; 0,99)	0,036	0,940 (0,87; 1,02)	0,123	1,021 (0,95; 1,10)	0,565
Trastornos mentales	0,628 (0,50; 0,79)	0,001	0,777 (0,71; 0,85)	0,001	0,928 (0,86; 1,00)	0,060	0,917 (0,85; 0,99)	0,019
Neurológicas	0,924 (0,70; 1,22)	0,580	0,896 (0,78; 1,03)	0,115	0,905 (0,80; 1,02)	0,094	0,864 (0,77; 0,97)	0,011
Diabetes (1 y 2)	0,320 (0,25; 0,41)	0,001	0,688 (0,62; 0,76)	0,001	0,874 (0,80; 0,95)	0,002	0,816 (0,75; 0,89)	0,001
Trastornos del sistema digestivo	0,678 (0,53; 0,87)	0,003	0,832 (0,75; 0,92)	0,001	0,901 (0,83; 0,98)	0,020	0,771 (0,70; 0,84)	0,001
Urticaria/Alergia	1,948 (1,14; 3,33)	0,015	0,852 (0,64; 1,13)	0,273	0,928 (0,73; 1,17)	0,531	0,930 (0,75; 1,16)	0,514
Hiper/hipotiroidismo	0,986 (0,72; 1,36)	0,930	0,844 (0,73; 0,98)	0,026	1,009 (0,89; 1,14)	0,883	0,877 (0,78; 0,99)	0,027
Número comorbilidades ^d (continua)	0,799 (0,75; 0,85)	0,001	0,834 (0,81; 0,86)	0,001	0,934 (0,91; 0,96)	0,001	0,861 (0,84; 0,88)	0,001

Tabla 3.6 (Continuación)

VARIABLES PRESCRIPTOR	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	0,929 (0,77; 1,12)	0,443	0,944 (0,87; 1,03)	0,176	0,865 (0,81; 0,93)	0,001	1,005 (0,94; 1,08)	0,874
Edad (continua)	1,001 (0,99; 1,01)	0,829	1,008 (1,00; 1,01)	0,001	1,006 (1,00; 1,01)	0,001	1,006 (1,00; 1,01)	0,001
Tipo de prescriptor								
Médico titular	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sustituto/Residente	1,395 (0,92; 2,11)	0,113	0,792 (0,64; 0,98)	0,033	1,205 (1,03; 1,41)	0,017	1,276 (1,11; 1,47)	0,001
VARIABLES CENTRO								
Centro Docente								
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sí	1,033 (0,83; 1,29)	0,773	0,901 (0,79; 1,02)	0,108	0,972 (0,87; 1,09)	0,628	0,926 (0,84; 1,02)	0,122

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

Ref: Referencia; **Negrita**: resultados estadísticamente significativos

^a En los 12 meses previos a la prescripción índice.

^b `Discapacidad` incluye ceguera, incontinencia urinaria e hipoacusia.

^c `Consumo de Alcohol y/o Tabaco` se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^d `Número comorbilidades` incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia e Hipo/Hipertiroidismo.

1.1.4.2 Análisis multivariado

La Tabla 3.7 presenta el modelo multivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras seis meses desde la prescripción para cada uno de los cuatro subgrupos farmacológicos. Algunas de las variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariado la perdieron en el análisis multivariado. Un mayor índice de masa corporal fue el factor que aumentaba la probabilidad de iniciar la medicación en todos los subgrupos farmacológicos.

Insulinas: la dislipemia y los trastornos mentales aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con insulinas. Asia/Oceanía como países de origen y tener diagnóstico de urticaria era un factor de riesgo para no iniciar este tratamiento.

Antiagregantes plaquetarios: Una mayor edad del paciente, un mayor número de visitas al médico previas a la prescripción índice, la discapacidad, la hipertensión, la dislipemia, los trastornos mentales, la diabetes y recibir la prescripción de un médico sustituto aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Los factores de riesgo para no iniciarlos fueron América y Europa (diferente de España) como países de origen y la enfermedad cardiovascular establecida (más de seis meses).

IECA: Un mayor nivel socioeconómico, el dolor, la hipertensión, la dislipemia y la diabetes aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con antihipertensivos. América como país de origen, la enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecida) y tener un prescriptor varón y sustituto fueron factores de riesgo de no iniciar.

Estatinas: Una mayor edad del paciente, un mayor nivel socioeconómico, un mayor número de visitas al médico, tener una o más prescripciones previas a la prescripción índice, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular reciente y los trastornos del sistema digestivo aumentaban la probabilidad de iniciar un tratamiento con estatinas. Por el contrario, la enfermedad cardiovascular establecida y recibir la prescripción de un médico sustituto fueron factores de riesgo de no iniciación

Tabla 3.7 Análisis multivariado de los factores explicativos de la no iniciación tras seis meses desde la prescripción.

VARIABLES PACIENTE	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Cte.	0,390 (0,20;0,76)	0,006	0,571 (0,41;0,79)	0,001	0,149 (0,12;0,19)	0,001	0,312 (0,24;0,41)	0,001
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	0,992 (0,82;1,20)	0,933	NA	NA	NA	NA	0,982 (0,92;1,05)	0,593
Edad (continua)	0,996 (0,99;1,00)	0,277	0,986 (0,98;0,99)	0,001	NA	NA	0,987 (0,98;0,99)	0,001
Nivel socioeconómico (categórica)								
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urbano 2	0,727 (0,52;1,01)	0,055	1,029 (0,89;1,19)	0,696	0,790 (0,70;0,89)	0,001	0,801 (0,72;0,89)	0,001
Urbano 3	0,654 (0,47;0,91)	0,012	0,978 (0,84;1,14)	0,773	0,725 (0,64;0,82)	0,001	0,775 (0,69;0,87)	0,001
Urbano 4	0,753 (0,55;1,04)	0,085	0,916 (0,79;1,07)	0,268	0,647 (0,57;0,74)	0,001	0,679 (0,60;0,76)	0,001
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	0,730 (0,53;1,01)	0,055	0,884 (0,75;1,04)	0,140	0,685 (0,60;0,78)	0,001	0,701 (0,62;0,79)	0,001
Rural	0,791 (0,58;1,08)	0,145	1,149 (0,99;1,33)	0,066	0,768 (0,68;0,87)	0,001	0,800 (0,72;0,89)	0,001
País de origen (categórica)								
España	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
América	1,254 (0,80;1,96)	0,321	1,324 (1,07;1,63)	0,008	1,270 (1,08;1,49)	0,003	1,108 (0,96;1,28)	0,171
Asia/Oceanía	1,824 (1,00;3,32)	0,049	1,090 (0,73;1,63)	0,672	1,267 (0,96;1,67)	0,093	1,202 (0,92;1,58)	0,184
Europa diferente de España	1,611 (0,88;2,94)	0,121	1,535 (1,20;1,96)	0,001	1,166 (0,94;1,45)	0,164	1,092 (0,90;1,33)	0,384
África	1,324 (0,85;2,07)	0,218	1,111 (0,83;1,49)	0,486	1,213 (1,00;1,48)	0,054	0,861 (0,69;1,08)	0,193
Índice masa corporal o IMC (continua)	0,974 (0,96;0,99)	0,003	0,976 (0,97;0,98)	0,001	0,982 (0,97;0,99)	0,001	0,990 (0,98;1,00)	0,003
Prescripciones previas^e (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones previas	0,796 (0,61;1,04)	0,090	0,937 (0,84;1,05)	0,264	NA	NA	0,819 (0,74;0,90)	0,001

Tabla 3.7 (Continuación)

VARIABLES PACIENTE	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Prescripciones cardiovasculares previas^e (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,072 (0,86;1,34)	0,543
Número de visitas^e (continua)								
Visitas a médico	0,994 (0,98;1,01)	0,492	0,974 (0,97;0,98)	0,001	NA	NA	0,984 (0,98;0,99)	0,001
Visitas a enfermera	0,989 (0,97;1,00)	0,117	0,995 (0,99;1,00)	0,164	NA	NA	0,998 (0,99;1,00)	0,544
Enfermedades activas								
Dolor	0,860 (0,70;1,06)	0,148	0,965 (0,89;1,05)	0,418	0,827 (0,77;0,89)	0,001	0,916 (0,85;0,98)	0,013
Respiratorio	NA	NA	0,937 (0,82;1,06)	0,319	NA	NA	0,937 (0,83;1,06)	0,297
Discapacidad	NA	NA	0,878 (0,80;0,97)	0,009	NA	NA	0,913 (0,84;0,99)	0,038
Cardiovascular								
Hipertensión	0,807 (0,65;1,00)	0,051	0,811 (0,74;0,89)	0,001	0,752 (0,70;0,81)	0,001	0,750 (0,70;0,81)	0,001
Dislipemia	0,685 (0,56;0,84)	0,001	0,838 (0,76;0,92)	0,001	0,859 (0,79;0,93)	0,001	NA	NA
Enfermedad Cardiovascular previa (categórica)								
No Enfermedad Cardiovascular previa	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Enfermedad Cardiovascular reciente (≤ de 6 meses)	NA	NA	0,851 (0,71;1,02)	0,083	1,261 (1,03;1,54)	0,024	0,652 (0,51;0,84)	0,001
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	NA	NA	3,146 (2,87;3,45)	0,001	2,262 (2,08;2,46)	0,001	1,572 (1,41;1,75)	0,001
Consumo de Alcohol y/o Tabaco	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Trastornos mentales	0,756 (0,59;0,96)	0,024	0,840 (0,76;0,93)	0,001	NA	NA	NA	NA
Neurológicas	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,923 (0,82;1,03)	0,169
Diabetes (1 y 2)	NA	NA	0,786 (0,71;0,87)	0,001	0,850 (0,78;0,93)	0,001	0,965 (0,88;1,05)	0,421
Trastornos del sistema digestivo	0,798 (0,62;1,04)	0,091	0,973 (0,88;1,08)	0,615	NA	NA	0,880 (0,80;0,97)	0,007
Urticaria/Alergia	2,236 (1,30;3,85)	0,004	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hiper/hipotiroidismo	NA	NA	0,957 (0,82;1,11)	0,570	NA	NA	0,951 (0,84;1,07)	0,408

Tabla 3.7 (Continuación)

VARIABLES PRESCRIPTOR	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	NA	NA	NA	NA	0,870 (0,81;0,93)	0,001	NA	NA
Edad (continua)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tipo de prescriptor								
Médico titular	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sustituto/Residente	NA	NA	0,804 (0,65;1,00)	0,049	1,260 (1,08;1,47)	0,003	1,281 (1,11;1,47)	0,001
VARIABLES CENTRO								
Centro Docente								
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sí	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

^a Insulinas ajustado por: sexo del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, hipertensión, dislipemias, trastornos mentales, trastornos del sistema digestivo y urticaria/alergia.

^b Antiagregantes ajustado por: edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, respiratorio, discapacidad, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, trastornos mentales, diabetes, trastornos del sistema digestivo, hipo/hipertiroidismo y prescriptor sustituto.

^c IECA ajustado por: nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, índice de masa corporal, dolor, hipertensión, dislipemias, enfermedad cardiovascular previa, diabetes, género del prescriptor y prescriptor sustituto.

^d Estatinas ajustado por: sexo del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, una o más prescripciones cardiovasculares previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, respiratorio, discapacidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular previa, neurológicas, diabetes, trastornos del sistema digestivo, hipo/hipertiroidismo y prescriptor sustituto.

^e En los 12 meses previos a la prescripción índice.

`Cte`: Constante; `Ref`: Referencia; `NA`: indica que el factor no se incluyó en el análisis multivariado basándose en los resultados del análisis bivariado; **Negrita**: resultados estadísticamente significativos.

1.1.5 Factores explicativos de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

1.1.5.1 Análisis bivariado

En la Tabla 3.8 se presenta el modelo bivariado de los factores explicativos de la dispensación única de la prescripción de insulinas, antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos y estatinas. Igual que en los apartados anteriores se distingue entre factores que aumentan la probabilidad de dispensación única (o de riesgo) y factores que disminuyen la probabilidad de dispensación única (o protectores).

La probabilidad de realizar una dispensación única de cualquiera de subgrupos farmacológicos disminuyó con España como país de origen; un mayor índice de masa corporal; un mayor número de comorbilidades; y la presencia de las siguientes enfermedades: hipertensión, dislipemia y diabetes. Aumentó la probabilidad de realizar una dispensación única al tener una o más prescripciones previas a la prescripción índice.

Insulinas: el diagnóstico de dolor disminuyó el riesgo de dispensación única en un tratamiento con insulinas mientras que Asia/Oceanía y África como países de origen, incrementaron el riesgo.

Antiagregantes plaquetarios: El paciente varón y más joven tenía un mayor riesgo de dispensación única. Haber sido diagnosticado de enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecida), de un problema respiratorio, de discapacidad o de un trastorno mental disminuyó el riesgo de dispensación única. Recibir la prescripción de un médico sustituto aumentó el riesgo de dispensación única de antiagregantes. Que la prescripción se realizara en un centro docente disminuyó la probabilidad de dispensación única.

IECA: El paciente varón y más joven presentaba un mayor riesgo de dispensación única. Tener una o más prescripciones cardiovasculares previas y tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecido) disminuyó el riesgo de dispensación única. Por el contrario, tener diagnóstico de urticaria/alergia aumentó el riesgo de dispensación única. Recibir la prescripción de un médico sustituto aumentó el riesgo de dispensación única de IECA.

Estatinas: A mayor edad del paciente y mayor número de visitas previas (tanto a médico como a enfermera) disminuyó el riesgo de dispensación única. Tener diagnóstico de enfermedad cardiovascular

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

previa (reciente o establecido) también disminuyó el riesgo de dispensación única. El riesgo de dispensación única era mayor si la prescripción la realizaba un médico sustituto. Si esta prescripción se realizaba en un centro que impartiera docencia disminuyó el riesgo de dispensación única.

Tabla 3.8 Análisis bivariado de los factores explicativos de la dispensación única

VARIABLES PACIENTE	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	1,075 (0,95; 1,22)	0,249	1,225 (1,15; 1,30)	0,001	1,141 (1,10; 1,18)	0,001	0,986 (0,94; 1,04)	0,568
Edad (continua)	0,997 (0,99; 1,00)	0,171	0,973 (0,97; 0,98)	0,001	0,988 (0,99; 0,99)	0,001	0,978 (0,98; 0,98)	0,001
Nivel socioeconómico (categórica)								
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urbano 2	1,128 (0,90; 1,42)	0,299	0,947 (0,85; 1,06)	0,330	1,000 (0,93; 1,07)	0,989	1,010 (0,93; 1,10)	0,821
Urbano 3	0,879 (0,70; 1,11)	0,280	0,939 (0,84; 1,05)	0,267	1,006 (0,94; 1,08)	0,859	0,967 (0,88; 1,06)	0,451
Urbano 4	0,963 (0,77; 1,21)	0,743	0,917 (0,82; 1,03)	0,132	0,976 (0,91; 1,05)	0,511	0,941 (0,86; 1,03)	0,185
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	1,152 (0,92; 1,44)	0,208	0,934 (0,83; 1,05)	0,252	1,031 (0,96; 1,11)	0,422	0,925 (0,84; 1,02)	0,106
Rural	1,043 (0,84; 1,30)	0,708	1,008 (0,90; 1,12)	0,882	0,952 (0,88; 1,03)	0,195	1,002 (0,92; 1,09)	0,957
País de origen (categórica)								
España	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
América	1,329 (0,97; 1,83)	0,081	1,744 (1,48; 2,05)	0,001	1,375 (1,26; 1,50)	0,001	1,736 (1,56; 1,93)	0,001
Asia/Oceanía	1,772 (1,10; 2,85)	0,019	2,291 (1,71; 3,06)	0,001	1,631 (1,40; 1,89)	0,001	1,523 (1,24; 1,88)	0,001
Europa diferente de España	1,454 (0,90; 2,34)	0,123	1,776 (1,43; 2,21)	0,001	1,678 (1,50; 1,88)	0,001	1,792 (1,56; 2,06)	0,001
África	1,936 (1,44; 2,61)	0,001	1,901 (1,54; 2,35)	0,001	1,277 (1,15; 1,42)	0,001	1,437 (1,24; 1,67)	0,001
Índice masa corporal o IMC (continua)	0,976 (0,96; 0,99)	0,001	0,989 (0,98; 0,99)	0,001	0,992 (0,99; 1,00)	0,001	0,984 (0,98; 0,99)	0,001
Prescripciones previas^a (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones previas	1,205 (1,03; 1,40)	0,017	1,235 (1,14; 1,33)	0,001	1,098 (1,05; 1,15)	0,001	1,104 (1,04; 1,17)	0,001

Tabla 3.8 (Continuación)

VARIABLES PACIENTE	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Prescripciones cardiovasculares previas ^a (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	1,128 (0,82; 1,56)	0,464	0,933 (0,77; 1,12)	0,468	0,832 (0,73; 0,95)	0,008	0,868 (0,75; 1,01)	0,063
Número de visitas ^a (continua)								
Visitas a médico	1,005 (1,00; 1,01)	0,267	0,990 (0,98; 1,00)	0,001	0,997 (0,99; 1,00)	0,132	0,978 (0,97; 0,98)	0,001
Visitas a enfermera	0,999 (0,99; 1,01)	0,850	0,993 (0,99; 1,00)	0,002	0,990 (0,99; 0,99)	0,001	0,972 (0,97; 0,98)	0,001
Enfermedades activas								
Dolor	0,842 (0,74; 0,95)	0,007	0,944 (0,89; 1,01)	0,073	0,964 (0,93; 1,00)	0,058	0,928 (0,88; 0,97)	0,003
Respiratorio	1,140 (0,96; 1,36)	0,137	0,814 (0,74; 0,90)	0,001	0,964 (0,91; 1,02)	0,234	0,835 (0,76; 0,91)	0,001
Discapacidad ^b	0,990 (0,87; 1,13)	0,884	0,738 (0,69; 0,79)	0,001	0,897 (0,86; 0,94)	0,001	0,756 (0,71; 0,80)	0,001
Cardiovascular								
Hipertensión	0,775 (0,68; 0,88)	0,001	0,564 (0,53; 0,60)	0,001	0,701 (0,67; 0,73)	0,001	0,622 (0,59; 0,65)	0,001
Dislipemia	0,779 (0,68; 0,89)	0,001	0,756 (0,71; 0,81)	0,001	0,813 (0,78; 0,85)	0,001	0,912 (0,87; 0,96)	0,001
Enfermedad Cardiovascular previa (categórica)								
No Enfermedad Cardiovascular previa	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Enfermedad Cardiovascular reciente (≤ de 6 meses)	1,217 (0,83; 1,79)	0,320	0,526 (0,46; 0,60)	0,001	0,778 (0,69; 0,88)	0,001	0,618 (0,52; 0,74)	0,001
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	1,005 (0,87; 1,16)	0,942	0,533 (0,48; 0,59)	0,001	0,860 (0,81; 0,91)	0,001	0,776 (0,71; 0,85)	0,001
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^c	0,934 (0,81; 1,07)	0,341	0,987 (0,92; 1,06)	0,727	0,958 (0,92; 1,00)	0,054	1,031 (0,98; 1,09)	0,268
Trastornos mentales	0,883 (0,77; 1,02)	0,086	0,909 (0,85; 0,98)	0,008	0,974 (0,93; 1,02)	0,225	0,967 (0,92; 1,02)	0,233
Neurológicas	0,904 (0,75; 1,09)	0,298	1,055 (0,95; 1,17)	0,303	0,993 (0,93; 1,06)	0,829	0,937 (0,86; 1,02)	0,120
Diabetes (1 y 2)	0,387 (0,31; 0,48)	0,001	0,564 (0,52; 0,61)	0,001	0,665 (0,63; 0,70)	0,001	0,689 (0,65; 0,74)	0,001
Trastornos del sistema digestivo	1,107 (0,95; 1,29)	0,184	0,888 (0,82; 0,96)	0,002	0,998 (0,95; 1,05)	0,920	0,876 (0,82; 0,94)	0,001
Urticaria/Alergia	1,000 (0,62; 1,62)	1,000	1,022 (0,83; 1,26)	0,837	1,193 (1,06; 1,34)	0,004	1,109 (0,95; 1,29)	0,185
Hiper/hipotiroidismo	0,962 (0,77; 1,19)	0,725	0,984 (0,88; 1,10)	0,771	0,938 (0,88; 1,01)	0,075	0,972 (0,89; 1,06)	0,512
Número comorbilidades ^d (continua)	0,927 (0,89; 0,97)	0,001	0,845 (0,83; 0,86)	0,001	0,928 (0,92; 0,94)	0,001	0,889 (0,87; 0,91)	0,001

Tabla 3.8 (Continuación)

VARIABLES PRESCRIPTOR	Insulinas (N= 8.223)		Antiagregantes (N= 33.921)		IECA (N= 73.741)		Estatinas (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	1,133 (0,99; 1,29)	0,061	0,987 (0,92; 1,05)	0,694	0,992 (0,95; 1,03)	0,700	0,877 (0,83; 0,92)	0,001
Edad (continua)	0,996 (0,99; 1,00)	0,218	1,000 (1,00; 1,00)	0,984	1,001 (1,00; 1,00)	0,250	1,005 (1,00; 1,01)	0,001
Tipo de prescriptor								
Médico titular	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sustituto/Residente	1,222 (0,90; 1,66)	0,195	1,314 (1,14; 1,51)	0,001	1,373 (1,26; 1,50)	0,001	1,276 (1,15; 1,42)	0,001
VARIABLES CENTRO								
Centro Docente								
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sí	0,954 (0,83; 1,10)	0,525	0,919 (0,85; 1,00)	0,048	0,950 (0,89; 1,01)	0,089	0,889 (0,83; 0,95)	0,001

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

Ref: Referencia; **Negrita**: resultados estadísticamente significativos

^a En los 12 meses previos a la prescripción índice.

^b 'Discapacidad' incluye ceguera, incontinencia urinaria e hipoacusia

^c 'Consumo de Alcohol y/o Tabaco' se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^d 'Número comorbilidades' incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia e Hipo/Hipertiroidismo.

1.1.5.2 Análisis multivariado

La Tabla 3.9 presenta el modelo multivariado de los factores explicativos de la dispensación única de cada uno de los cuatro subgrupos farmacológicos. Algunas de las variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariado la perdieron en el análisis multivariado. No hubo factores comunes que aumentaran o disminuyeran las probabilidades de dispensación única de la medicación para todos los subgrupos farmacológicos.

Insulinas: un mayor índice de masa corporal y tener diagnóstico de dislipemia disminuyó la probabilidad de dispensación única de insulinas. África como país de origen y tener una o más prescripciones previas a la prescripción índice fueron factores de riesgo para la dispensación única en insulinas.

Antiagregantes plaquetarios: El paciente varón y de mayor edad, España como país de origen, el diagnóstico de hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa (reciente o establecido), trastornos mentales y diabetes disminuyeron la probabilidad de dispensación única de un tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Los factores de riesgo para la dispensación única fue tener una o más prescripciones previas y recibir la prescripción de un médico sustituto.

IECA: El paciente varón, el diagnóstico de hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular reciente y diabetes disminuyeron la probabilidad de la dispensación única de un tratamiento con antihipertensivos. América, Asia/Oceanía y Europa (diferente de España) como países de origen, el diagnóstico de urticaria/alergia y recibir la prescripción de un médico sustituto fueron factores de riesgo para la dispensación única.

Estatinas: Una mayor edad del paciente, España como país de origen, el diagnóstico de hipertensión, enfermedad cardiovascular reciente, diabetes y recibir la prescripción de una médica o de un centro docente disminuyeron la probabilidad de dispensación única de un tratamiento con estatinas. Por el contrario, recibir la prescripción de un médico sustituto fue factor de riesgo de dispensación única.

Tabla 3.9 Análisis multivariado de los factores explicativos de la dispensación única.

VARIABLES PACIENTE	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Cte.	0,378 (0,26;0,53)	0,001	1,048 (0,82;1,34)	0,714	0,512 (0,46;0,56)	0,001	0,502 (0,41;0,61)	0,001
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	NA	NA	1,316 (1,23;1,41)	0,001	1,195 (1,15;1,24)	0,001	NA	NA
Edad (continua)	NA	NA	0,979 (0,98;0,98)	0,001	0,991 (0,99;0,99)	0,001	0,985 (0,98;0,99)	0,001
Nivel socioeconómico (categórica)								
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urbano 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Urbano 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Urbano 4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rural	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
País de origen (categórica)								
España	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
América	1,264 (0,92;1,75)	0,155	1,257 (1,06;1,49)	0,008	1,179 (1,08;1,29)	0,001	1,441 (1,30;1,60)	0,001
Asia/Oceanía	1,570 (0,97;2,54)	0,066	1,562 (1,16;2,11)	0,004	1,398 (1,20;1,63)	0,001	1,258 (1,02;1,55)	0,032
Europa diferente de España	1,388 (0,86;2,24)	0,179	1,321 (1,05;1,66)	0,016	1,434 (1,28;1,61)	0,001	1,522 (1,32;1,75)	0,001
África	1,756 (1,30;2,38)	0,001	1,312 (1,05;1,63)	0,015	1,095 (0,98;1,22)	0,108	1,218 (1,05;1,42)	0,010
Índice masa corporal o IMC (continua)	0,980 (0,97;0,99)	0,001	0,997 (0,99;1,00)	0,286	NA	NA	0,993 (0,99;1,00)	0,011
Prescripciones previas^e (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones previas	1,223 (1,05;1,43)	0,011	1,229 (1,14;1,33)	0,001	0,895 (0,78;1,03)	0,114	NA	NA

Tabla 3.9 (Continuación)

VARIABLES PACIENTE	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Prescripciones cardiovasculares previas^e (categórica)								
Ninguna	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Una o más prescripciones cardiovasculares previas	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Número de visitas^e (continua)								
Visitas a médico	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,992 (0,99;1,00)	0,007
Visitas a enfermera	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,997 (0,99;1,00)	0,218
Enfermedades activas								
Dolor	0,897 (0,79;1,02)	0,096	NA	NA	NA	NA	1,056 (1,00;1,11)	0,040
Respiratorio	NA	NA	0,990 (0,90;1,09)	0,839	NA	NA	0,970 (0,89;1,06)	0,507
Discapacidad	NA	NA	1,002 (0,93;1,08)	0,955	1,042 (1,00;1,09)	0,077	0,956 (0,90;1,02)	0,175
Cardiovascular								
Hipertensión	0,879 (0,77;1,01)	0,062	0,773 (0,72;0,83)	0,001	0,751 (0,72;0,78)	0,001	0,784 (0,74;0,83)	0,001
Dislipemia	0,825 (0,72;0,94)	0,004	0,869 (0,81;0,93)	0,001	0,895 (0,86;0,94)	0,001	NA	NA
Enfermedad Cardiovascular previa (categórica)								
No Enfermedad Cardiovascular previa	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Enfermedad Cardiovascular reciente (≤ de 6 meses)	NA	NA	0,558 (0,49;0,64)	0,001	0,861 (0,76;0,98)	0,022	0,709 (0,59;0,84)	0,001
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	NA	NA	0,680 (0,61;0,75)	0,001	1,058 (0,99;1,13)	0,081	1,050 (0,96;1,15)	0,310
Consumo de Alcohol y/o Tabaco	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Trastornos mentales	NA	NA	0,847 (0,79;0,91)	0,001	NA	NA	NA	NA
Neurológicas	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diabetes (1 y 2)	NA	NA	0,658 (0,61;0,71)	0,001	0,735 (0,70;0,77)	0,001	0,826 (0,77;0,89)	0,001
Trastornos del sistema digestivo	NA	NA	1,025 (0,95;1,11)	0,550	NA	NA	0,973 (0,91;1,04)	0,423
Urticaria/Alergia	NA	NA	NA	NA	1,157 (1,03;1,3)	0,017	NA	NA
Hiper/hipotiroidismo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 3.9 (Continuación)

VARIABLES PRESCRIPTOR	Insulinas ^a (N= 8.223)		Antiagregantes ^b (N= 33.921)		IECA ^c (N= 73.741)		Estatinas ^d (N= 69.043)	
	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value	Odds ratio (IC 95%)	p-value
Sexo								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,876 (0,83;0,92)	0,001
Edad (continua)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tipo de prescriptor								
Médico titular	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sustituto/Residente	NA	NA	1,282 (1,11;1,48)	0,001	1,320 (1,21;1,44)	0,001	1,312 (1,18;1,46)	0,001
VARIABLES CENTRO								
Centro Docente								
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Sí	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,888 (0,83;0,95)	0,001

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

^a Insulinas ajustado por: país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, índice de masa corporal, dolor, hipertensión y dislipemias.

^b Antiagregantes ajustado por: sexo del paciente, edad del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, índice de masa corporal, respiratorio, discapacidad, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, trastornos mentales, diabetes, trastornos del sistema digestivo y prescriptor sustituto.

^c IECA ajustado por: sexo del paciente, edad del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones cardiovasculares previas, discapacidad, hipertensión, dislipemias, enfermedad cardiovascular previa, diabetes, urticaria/alergia y prescriptor sustituto.

^d Estatinas ajustado por: edad del paciente, país de origen del paciente, una o más prescripciones previas, visitas a medicina y enfermería, índice de masa corporal, dolor, respiratorio, discapacidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular previa, diabetes, trastornos del sistema digestivo, sexo del prescriptor, prescriptor sustituto y tipo de centro.

^e En los 12 meses previos a la prescripción índice.

`Cte`: Constante; `Ref`: Referencia; `NA`: indica que el factor no se incluyó en el análisis multivariado basándose en los resultados del análisis bivariado; **Negrita**: resultados estadísticamente significativos.

1.1.6 Comparación resultados modelos no iniciación y dispensación única

La Figura 3.1. resume y compara los factores explicativos de no iniciación tras tres y seis meses desde la prescripción y de la dispensación única, basados en los modelos de regresión logística multivariados.

Los factores explicativos en la no iniciación tanto tres como seis meses después de la prescripción fueron, en general, comunes. No fue así en el caso de la dispensación única, donde se cambió el sentido del factor explicativo respecto de la no iniciación en alguno de los cuatro subgrupos farmacológicos en los siguientes factores: diagnóstico de enfermedad cardiovascular reciente y establecida, dolor, tener una o más prescripciones previas a la prescripción índice y tipo de prescriptor.

Figura 3.1 Figura resumen de los factores explicativos que incrementan o disminuyen la probabilidad de no iniciar tras tres meses (▲/▼), seis meses (↑/↓) y dispensación única (△/▽).

FACTORES SOCIODEMO.	INSULINAS	ANTIAGREGANTES	IECA	ESTATINAS
Sexo		Mujer △	Mujer △	
Edad		Mayor edad ▼↓▽	Mayor edad ▽	Mayor edad ▼↓▽
Nivel socioeconómico	Mayor nivel ↓		Mayor nivel ▼↓	Mayor nivel ▼↓
País de origen (vs. España)		América ▲↑△	América ▲↑△	América ▲ △
	Asia/Oceanía ▲↑	Asia/Oceanía △	Asia/Oceanía ▲ △	Asia/Oceanía △
	África △	África △	África ▲	África △
		Otros Europeos ▲↑△	Otros Europeos △	Otros Europeos △
FACTORES CLÍNICOS				
IMC	Mayor IMC ▼↓▽	Mayor IMC ▼↓	Mayor IMC ▼↓	Mayor IMC ↓▽
Enfermedades activas	Hipertensión ▼	Hipertensión ▼↓▽	Hipertensión ▼↓▽	Hipertensión ▼↓▽
	Dislipemia ▼↓▽	Dislipemia ▼↓▽	Dislipemia ▼↓▽	
		ECV reciente ▽	ECV reciente ▲↑▽	ECV reciente ▼↓▽
		ECV establecida ▲↑▽	ECV establecida ▲↑	ECV establecida ▲↑
		Diabetes (1 y 2) ▼↓▽	Diabetes (1 y 2) ▼↓▽	Diabetes (1 y 2) ▽
			Dolor ▼↓	Dolor ▼ △
	Trast. mentales ▼↓	Trast. mentales ▼↓▽		Trast. digestivos ↓
Urticaria/Alergia ▲↑	Discapacidad ▼↓	Urticaria/Alergia △		
FACTORES DE CUIDADO				
≥1 prescripciones previas ^a	Si ▼ △	Si △		Si ▼↓
Número de visitas ^a	Enfermera ▼	Médico ▼↓		Médico ▼↓▽
Sexo del prescriptor			Mujer ↓	Mujer ▽
Tipo de prescriptor		Sustituto/Residente ▼↓△	Sustituto/Residente ▲↑△	Sustituto/Residente ▲↑△
Tipo de centro de AP				Centro docente ▽

^a En los 12 meses previos a la prescripción índice.

IMC: Índice de masa corporal; ECV: Enfermedad Cardiovascular; AP: Atención Primaria.

1.2 Seguimiento clínico del paciente según Guías de Práctica Clínica

1.2.1 Características de la población de estudio

La muestra de la cohorte de pacientes a los que se les había prescrito un nuevo fármaco cardiovascular entre el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013 estaba compuesta por 476.032 pacientes con nuevas prescripciones para tratamientos cardiovasculares. La Tabla 3.10 muestra las características sociodemográficas de estos pacientes, así como de los médicos que les prescribieron los tratamientos y los centros de salud de estos usuarios. De ellos el 4,06% (n=19.348) tenía una nueva prescripción de insulinas, el 17,27% (n=82.206) de antiagregantes plaquetarios, el 33,61% (n=159.977) de IECA's y el 45,03% (n=214.501) de estatinas. La Tabla 3.11 muestra las características sociodemográficas de los pacientes para cada subgrupo farmacológico y para cada tipo de paciente (iniciador y no iniciador).

Tabla 3.10 Características sociodemográficas de los pacientes con nuevas prescripciones para el tratamiento cardiovascular entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013.

	TOTAL (N= 476.032)
NIVEL PACIENTE	
Sexo: Mujer, % (N)	51,19 (212.153)
Edad, media (SD)	65,45 (13,88)
Nivel socioeconómico, % (N)	
Urbano 1 (nivel socioeconómico más bajo)	16,19 (67.078)
Urbano 2	16,37 (67.850)
Urbano 3	16,62 (68.882)
Urbano 4	16,7 (69.224)
Urbano 5 (nivel socioeconómico más alto)	15,49 (64.192)
Rural	18,63 (77.185)
País de origen, % (N)	
España	90,87 (376.576)
América	3,93 (16.277)
Asia/Oceanía	1,02 (4.242)
Europa diferente de España	1,98 (8.220)
África	2,19 (9.096)
Índice masa corporal, media (SD)	29,01 (5,03)

Tabla 3.10 (Continuación)

NIVEL PACIENTE	
Enfermedades cardiovasculares activas, % (N)	
Hipertensión	59,74 (247.576)
Dislipemia	36,57 (151.534)
Enfermedad Cardiovascular reciente (\leq de 6 meses)	2,83 (11.744)
Enfermedad Cardiovascular establecida (> de 6 meses)	13,63 (56.474)
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^a	27,16 (112.540)
Diabetes (1 y 2)	25,1 (104.022)
Número comorbilidades ^b , media (SD)	2,53 (1,42)
NIVEL PRESCRIPTOR	
Sexo: Mujer, % (N)	68,63 (4.228)
Edad, media (SD)	45,66 (11,14)
Tipo de prescriptor, % (N)	
Medico titular	79,97 (4.927)
Sustituto/Residente	20,03 (1.234)
NIVEL CENTRO	
Centros docentes, % (N)	25 (72)

^a 'Consumo de Alcohol y/o Tabaco' se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^b 'Número comorbilidades' incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia e Hipo/Hipertiroidismo.

Hubo una distribución equitativa a nivel de género en todos los subgrupos farmacológicos y tipos de pacientes. La muestra era de edad avanzada (superior a 60 años en todos los subgrupos farmacológicos y grupos de pacientes). Aproximadamente, el 19% de la población vivía en ámbito rural y el resto de la población se distribuyó de forma más o menos homogénea en los distintos niveles de área urbana. Había algunas variaciones en la distribución en el estado sociodemográfico en pacientes iniciadores y no iniciadores en función del subgrupo farmacológico.

La mayoría de la población era española (más del 85%) en todos los subgrupos farmacológicos y grupos de pacientes. América fue el segundo país de origen más prevalente en todos los subgrupos farmacológicos y grupos de pacientes (superior al 2,7% e inferior al 5,6%). África y de Europa (superiores a 1,2% e inferiores a 4,8%) compartían ser los terceros países de origen más prevalentes en los diferentes subgrupos farmacológicos y tipos de pacientes.

El índice de masa corporal, de media, se situó en sobrepeso en todos los grupos estudiados con valores superiores a 28 kg/m². De media, para todos los subgrupos farmacológicos y tipos de pacientes, el número

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

medio de comorbilidades fue superior a 2 a excepción de los pacientes iniciadores de insulinas donde fue superior a 3. Las enfermedades más prevalentes fueron la hipertensión y la dislipemia a excepción de los pacientes no iniciadores con prescripciones de insulinas, donde destacó la diabetes. La enfermedad cardiovascular establecida tenía una prevalencia superior al 30% en el caso de los pacientes no iniciadores con una prescripción de antiagregantes plaquetarios.

Tabla 3.11 Características sociodemográficas de los pacientes con nuevas prescripciones de cada subgrupo farmacológico entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013.

NIVEL PACIENTE	Insulinas (N=19.348)		Antiagregantes (N=82.206)		IECA (N=159.977)		Estatinas (N=214.501)	
	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores
Sexo: Mujer, % (N)	46,41 (8.353)	41,93 (746)	49,66 (38.281)	49,38 (3.516)	49,50 (77.199)	48,63 (4.575)	52,21 (108.308)	50,90 (7.526)
Edad, media (SD)	67,08 (14,85)	63,58 (18,13)	70,65 (13,59)	67,11 (16,3)	65,81 (14,11)	64,25 (15,97)	64,08 (12,69)	60,43 (13,36)
Nivel socioeconómico, % (N)								
Urbano 1 (más bajo)	12,71 (2.287)	14,90 (265)	17,51 (13.497)	20,10 (1.431)	15,34 (23.927)	19,11 (1.798)	16,56 (34.350)	19,25 (2.847)
Urbano 2	15,11 (2.719)	15,63 (278)	16,42 (12.654)	16,85 (1.200)	16,15 (25.194)	17,30 (1.627)	16,49 (34.207)	17,49 (2.586)
Urbano 3	16,56 (2.980)	17,37 (309)	16,49 (12.714)	15,14 (1.078)	16,71 (26.057)	16,11 (1.515)	16,64 (34.522)	16,87 (2.494)
Urbano 4	17,76 (3.197)	16,08 (286)	15,92 (12.269)	14,63 (1.042)	17,03 (26.560)	15,32 (1.441)	16,83 (34.901)	15,30 (2.262)
Urbano 5 (más alto)	18,81 (3.386)	19,51 (347)	14,94 (11.517)	13,22 (941)	16,22 (25.295)	14,09 (1.325)	15,17 (31.459)	13,55 (2.003)
Rural	19,06 (3.431)	16,53 (294)	18,72 (14.434)	20,06 (1.428)	18,55 (28.926)	18,08 (1.701)	18,31 (37.989)	17,54 (2.594)
País de origen, % (N)								
España	91,42 (16.456)	85,83 (1.527)	93,54 (72.102)	90,10 (6.415)	89,83 (140.096)	87,25 (8.208)	91,34 (189.469)	88,62 (13.103)
América	3,34 (601)	5,56 (99)	2,69 (2.074)	4,02 (286)	4,06 (6.327)	5,06 (476)	3,91 (8.114)	5,58 (825)
Asia/Oceanía	1,13 (203)	2,19 (39)	0,68 (527)	1,01 (72)	1,24 (1.936)	1,66 (156)	0,90 (1.877)	1,17 (173)
Europa diferente de España	1,20 (216)	1,63 (29)	1,51 (1.164)	2,84 (202)	2,22 (3.459)	3,15 (296)	1,94 (4.017)	2,63 (389)
África	2,91 (524)	4,78 (85)	1,58 (1.218)	2,04 (145)	2,66 (4.141)	2,88 (271)	1,90 (3.951)	2,00 (296)
Índice masa corporal, media (SD)	29,64 (5,51)	28,39 (5,73)	28,78 (5,08)	28,00 (5,11)	29,39 (5,06)	28,84 (5,28)	28,90 (4,90)	28,21 (4,95)

Tabla 3.11 (Continuación)	Insulinas (N=19.348)		Antiagregantes (N=82.206)		IECA (N=159.977)		Estatinas (N=214.501)	
	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores	Pacientes Iniciadores	Pacientes No Iniciadores
NIVEL PACIENTE								
Enfermedades CV activas, % (N)								
Hipertensión	65,39 (11.771)	55,20 (982)	61,87 (47.694)	51,31 (3.653)	74,26 (115.816)	68,69 (6.462)	50,78 (105.336)	39,89 (5.898)
Dislipemia	38,36 (6.905)	31,53 (561)	31,67 (24.414)	25,93 (1.846)	29,50 (46.014)	25,67 (2.415)	44,39 (92.087)	43,34 (6.408)
Enfermedad CV reciente (≤ de 6 meses)	2,63 (473)	2,75 (49)	8,09 (6.235)	5,38 (383)	3,14 (4.890)	3,75 (353)	2,65 (5.497)	1,61 (238)
Enfermedad CV establecida (> de 6 meses)	24,44 (4.400)	23,5 (418)	17,8 (13.722)	32,06 (2.283)	12,66 (19.742)	20,70 (1.947)	12,02 (24.924)	11,08 (1.639)
Consumo de Alcohol y/o Tabaco ^a	29,14 (5.245)	29,40 (523)	26,31 (20.284)	25,04 (1.783)	26,67 (41.598)	25,51 (2.400)	28,42 (58.960)	29,15 (4.310)
Diabetes (1 y 2)	93,40 (16.812)	84,71 (1.507)	27,82 (21.444)	21,31 (1.517)	21,85 (34.075)	18,43 (1.734)	23,47 (48.683)	19,48 (2.881)
Número comorbilidades ^b , media (SD)	3,36 (1,44)	2,98 (1,53)	2,71 (1,45)	2,41 (1,46)	2,53 (1,40)	2,41 (1,42)	2,46 (1,41)	2,22 (1,39)
NIVEL PRESCRIPTOR								
Sexo: Mujer, % (N)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Edad, media (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tipo de prescriptor, % (N)								
Medico titular	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sustituto/Residente	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NIVEL CENTRO								
Centros docentes, % (N)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estadinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

`NA`: No aplicable ya que la unidad básica de análisis es el paciente; `CV`: Cardiovascular.

^a `Consumo de Alcohol y/o Tabaco` se basó en una apreciación cualitativa de los médicos de familia.

^b `Número comorbilidades` incluye: Dolor, Respiratorio, Discapacidad, Cardiovascular, Mental, Diabetes, Neurológicas, Digestivo, Urticaria y Alergia e Hipo/Hipertiroidismo.

La mayoría de los médicos prescriptores de atención primaria eran mujeres. La media de edad de los profesionales era superior a 46 años y más del 80% eran titulares. Un cuarto de los centros eran centros de formación para residentes (centros docentes).

1.2.2 Impacto de la no iniciación y dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en el seguimiento clínico del paciente

En la Tabla 3.12 se muestran los criterios y variables *proxy* utilizados para estimar el adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica en Catalunya que se seguirán para el análisis del impacto de la no iniciación y la dispensación única.

Para los subgrupos farmacológico de insulinas, antiagregantes y estatinas se consideró que se había realizado un adecuado seguimiento según Guías de Práctica Clínica si se había realizado una analítica específica según fármaco entre 10 días y seis o 12 meses tras la prescripción. Al disponer únicamente de costes de laboratorio se utilizaron estos como variable *proxy* para poder estimar el criterio de seguimiento. No se dispuso de información sobre medidas de tensión arterial y por ello para los antihipertensivos (IECA) se consideró adecuado seguimiento según Guías de Práctica Clínica si el paciente había realizado una visita al médico de Atención Primaria, en la cual se asumió que se habría realizado una medida de tensión arterial, entre 10 días y dos meses tras la prescripción.

Tabla 3.12 Criterios y variables *proxy* utilizadas para estimar el adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica al iniciar una prescripción para el tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Subgrupo farmacológico (ATC-4)	Criterio de seguimiento	Variable <i>proxy</i> utilizada	Tiempo para realizar seguimiento tras prescripción
Insulinas (A10AE)	Analítica perfil Diabetes Mellitus	Coste en pruebas de laboratorio 7,63€*	Entre 10 días y seis meses
Antiagregantes (B01AC)	Analítica perfil general	Coste en pruebas de laboratorio ≥ 11,13€*	Entre 10 días y 12 meses
IECA (C09AA)	Medida presión arterial	Visita médico o enfermera AP	Entre 10 días y dos meses
Estatinas (C10AA)	Analítica perfil hepático y colesterol	Coste en pruebas de laboratorio ≥ 21,56€*	Entre 10 días y seis meses

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. `AP`: Atención Primaria.

*Coste para el perfil de analítica en función del tipo de paciente.

La Tabla 3.13 muestra la proporción de pacientes iniciadores, pacientes iniciadores que retiraron dos o más recetas, iniciadores que retiraron una única receta (dispensación única) y no iniciadores para los cuatro subgrupos farmacológicos.

La ratio de no iniciación de estos fármacos fue de entre 5,69% (en IECA) y 8,99% (en insulinas). La ratio más elevada de dispensación única se presentó en los IECA con un 17,92% mientras que la menor se

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

observó en las estatinas con un 9,33%. A diferencia de la iniciación, la proporción de pacientes que retiraron dos o más recetas de estatinas fue superior al 80% respecto del resto de pacientes que retiraron dos o más recetas de cualquier otro subgrupo farmacológico.

Tabla 3.13 Proporción de pacientes iniciadores, iniciadores que retiraron dos o más recetas, iniciadores que retiraron una única receta (dispensación única) y no iniciadores por subgrupo farmacológico.

Subgrupo farmacológico (ATC-4)	Iniciadores % (N=458.472)	Iniciadores que retiraron dos o más recetas % (N=394.503)	Iniciadores que retiraron una única receta % (dispensación única) (N=63.969)	No iniciadores % (N=33.092)
Insulinas %, N	91,00 (18.000)	76,74 (15.179)	14,26 (2.821)	8,99 (1.779)
Antiagregantes %, N	91,54 (77.085)	78,73 (66.298)	12,81(10.787)	8,46 (7.120)
IECA %, N	94,31 (155.959)	76,39 (126.320)	17,92 (29.639)	5,69 (9.407)
Estatinas %, N	93,34 (207.428)	84,02 (186.706)	9,33 (20.722)	6,65 (14.786)

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

La Tabla 3.14 muestra el porcentaje de adecuado seguimiento clínico según Guías de Práctica Clínica que se hace a los pacientes iniciadores y no iniciadores además de las diferencias existentes entre grupos según subgrupo farmacológico. La proporción de adecuado seguimiento en los pacientes que no iniciaron el tratamiento fue del 32,66% en insulinas, del 46,84% en antiagregantes plaquetarios, del 62,41% en antihipertensivos y del 20,98% en estatinas. En los pacientes que iniciaron el tratamiento la proporción de adecuado seguimiento fue del 44,93%; 59,72%; 73,83% y 26,76%, respectivamente.

Tabla 3.14 Adecuado seguimiento clínico de pacientes iniciadores y pacientes no iniciadores según Guías de Práctica Clínica.

	% Adecuado seguimiento		Odds Ratio Adecuado seguimiento NO Ajustada (95% CI)		Odds Ratio Adecuado seguimiento Ajustada (95% CI)	
	Pacientes iniciadores	Pacientes NO iniciadores	Ref. Pacientes Iniciadores	p-value	Ref. Pacientes Iniciadores	p-value
Insulinas	44,93 (8.088)	32,66 (581)	0,59 (0,53;0,65)	0,001	0,63 (0,57;0,70)	0,001
Antiagregantes	59,72 (46.033)	46,84 (3.335)	0,59 (0,56;0,62)	0,001	0,68 (0,65;0,72)	0,001
IECA	73,83 (115.144)	62,41 (5.871)	0,59 (0,57;0,62)	0,001	0,60 (0,57;0,63)	0,001
Estatinas	26,76 (55.502)	20,98 (3.102)	0,72 (0,69;0,75)	0,001	0,77 (0,74;0,81)	0,001

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

Modelos ajustados por sexo del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, consumo de alcohol o tabaco, número comorbilidades, índice de masa corporal, sexo del prescriptor, edad del prescriptor, prescriptor sustituto y centro docente.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

En comparación con los pacientes iniciadores, los pacientes que no iniciaron el tratamiento farmacológico tenían menos probabilidades de tener un adecuado seguimiento, con odds ratios entre 0,59 y 0,72 ($p < 0,001$) según modelos no ajustados y odds ratios entre 0,60 y 0,77 en los modelos ajustados ($p < 0,001$).

La Tabla 3.15 muestra el porcentaje de adecuado seguimiento clínico de los pacientes iniciadores que retiraron dos o más recetas y de los pacientes iniciadores que retiraron una única receta (dispensación única), además de las diferencias existentes entre grupos según subgrupo farmacológico. La proporción de adecuado seguimiento en los pacientes que retiraron una única receta (dispensación única) del tratamiento fue del 35,91% en insulinas, del 49,32% en antiagregantes plaquetarios, del 73,64% en antihipertensivos y del 19,44% en estatinas. En los pacientes iniciadores que retiraron dos o más recetas la proporción de adecuado seguimiento fue del 46,61%; 61,41%; 73,87% y 27,57%, respectivamente.

Los pacientes iniciadores que retiraron una única receta (dispensación única) de la medicación tenían menos probabilidades de tener un adecuado seguimiento que los pacientes iniciadores que retiraron dos o más recetas excepto en el caso de los pacientes con IECA, con odds ratios entre 0,60 y 0,63 ($p < 0,001$) según modelos no ajustados y odds ratios entre 0,64 y 0,70 en los modelos ajustados ($p < 0,001$).

Tabla 3.15 Adecuado seguimiento clínico de pacientes que retiraron dos o más recetas y pacientes que retiraron una única receta (dispensación única) según Guías de Práctica Clínica.

	% Adecuado seguimiento, (N)		Odds Ratio Adecuado seguimiento NO Ajustada (95% CI)		Odds Ratio Adecuado seguimiento Ajustada (95% CI)	
	Pacientes que retiraron dos o más recetas	Pacientes que retiraron una única receta	Ref. Pacientes que retiraron dos o más recetas	p-value	Ref. Pacientes que retiraron dos o más recetas	p-value
Insulinas	46,61 (7.075)	35,91 (1.013)	0,63 (0,58;0,69)	0,001	0,64 (0,59;0,70)	0,001
Antiagregantes	61,41 (40.713)	49,32 (5.320)	0,60 (0,57;0,62)	0,001	0,70 (0,67;0,73)	0,001
IECA	73,87 (93.318)	73,64 (21.826)	0,99 (0,96;1,02)	0,388	1,02 (0,99;1,05)	0,117
Estatinas	27,57 (51.473)	19,44 (4.029)	0,63 (0,61;0,65)	0,001	0,69 (0,66;0,72)	0,001

Insulinas: grupo ATC A10AE insulinas y análogos de acción prolongada para inyección; Antiagregantes: grupo ATC B01AC inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina; IECA: grupo ATC C09AA inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina en monofármacos; Estatinas: grupo ATC C10AA inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

Modelos ajustados por sexo del paciente, edad del paciente, nivel socioeconómico del paciente, país de origen del paciente, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, consumo de alcohol o tabaco, número comorbilidades, índice de masa corporal, sexo del prescriptor, edad del prescriptor, prescriptor sustituto y centro docente.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

JOHN:

"I know you're taking it in the teeth. The first guy through a wall always gets hurt. But those are dying voices. Any GM that doesn't tear down their team and rebuild it using your model is gonna be a dinosaur."

MONEYBALL (2011)

Los resultados de la presente tesis apuntan a que la prevalencia de no iniciación y dispensación única de los tratamientos prescritos en Atención Primaria en Catalunya para la enfermedad cardiovascular y la diabetes es elevada. Los factores explicativos de la no iniciación y la dispensación única son, en general, similares, con algunas diferencias en función del comportamiento y de la definición de no iniciación y del subgrupo farmacológico. El seguimiento clínico de los pacientes que reciben una nueva prescripción de los tratamientos estudiados es subóptimo tanto en los pacientes que inician estos tratamientos como en los que no. No obstante, se observa un peor seguimiento en los pacientes que retiran una única receta (dispensación única) y los no iniciadores. A continuación, estos resultados se discuten en detalle en el marco de la literatura previa y de las limitaciones de los estudios que componen esta tesis.

1.1 Prevalencia de la no iniciación y la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria

La prevalencia de la conducta de no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular, que se estudió en la cohorte de prescripciones realizadas entre el 01 de julio de 2013 y 30 de junio de 2014, se situó entre el 5,66% (IECA) y el 9,11% (antiagregantes plaquetarios) de las nuevas prescripciones tras tres meses de la fecha de prescripción, aunque podría haber sido superior como indican los datos de dispensación única, que se situaron entre el 10,58% (Estatinas) y el 18,42% (IECA).

1.1.1 No iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Una mayor edad o índice de masa corporal, tener un diagnóstico de hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, el país de origen y recibir la prescripción de un prescriptor sustituto, entre otros, influyó tanto a la no iniciación como a la dispensación única.

1.1.1.1 *No iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos*

Las ratios de no iniciación de los tratamientos para la prevención cardiovascular en Catalunya son en general ligeramente superiores a las encontradas tanto en la bibliografía europea (Dinamarca e Islandia) como en la canadiense (111,213,226,230) e inferiores a las estadounidenses (214,218,221–224,227–229). Por ejemplo, la prevalencia de no iniciación de estatinas fue del 6,2% en Dinamarca, del 6,3% en Islandia,

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

del 5,2% en Canadá y del 15,4% en Estados Unidos. No sucede así en antidiabéticos, antihipertensivos y anticolesterolémicos en el caso del estudio estadounidense de Karter et al. 2009. No obstante, en este estudio sólo se analizaron pacientes diabéticos y, como el propio estudio indica, la estructura del sistema sanitario podría haber afectado a los resultados (198).

Las diferencias en las tasas de no iniciación entre Estados Unidos y otros países podrían explicarse por la organización del sistema sanitario en estos contextos. En los países europeos y Canadá los sistemas sanitarios son universales, financiados con fondos públicos y tienen prestación de servicio gratuita en el punto de entrega, con copago en los medicamentos y otros productos sanitarios financiados por el sistema público de salud (213,263,264). El sistema sanitario estadounidense no es universal, está financiado con fondos tanto públicos como privados, la prestación de servicios no es gratuita a excepción de algunos grupos de población y se basa sobre todo en un sistema de planes de seguro privados (265). El coste que asume el paciente para obtener el diagnóstico, la prescripción y la medicación en Estados Unidos es muy superior al coste en el resto de los países en los que se ha estimado la no iniciación. Un mayor coste del medicamento para el paciente se asocia a mayores tasas de no iniciación (266,267) por lo que esto podría explicar, al menos parcialmente, estas diferencias.

Además, en Europa, los estudios se han centrado en un nivel de Atención Primaria que es similar al que se ha estudiado en Catalunya. En Canadá se encontró un único estudio, Tamblyn et al. 2014, donde se analizaron prescripciones de Atención Primaria y las prevalencias fueron las más elevadas (216). Por contra, en los demás estudios canadienses analizados la figura prescriptora es hospitalaria mientras que, en los estudios de Estados Unidos, el sistema no diferencia claramente la figura prescriptora entre los proveedores, por lo que es difícil comparar los resultados obtenidos. Otros factores de relación con el sistema sanitario o interpersonales, como la relación médico-paciente, influyen en la no iniciación y podrían explicar estas diferencias (155,268).

Por último, estas diferencias también se podrían explicar en parte por cuestiones metodológicas como la definición de los grupos farmacológicos que se estudian, el pre-período, el tiempo de seguimiento o los sistemas que usan como fuente de información (198,213,214,216,225,229).

1.1.1.2 No iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Catalunya

En Catalunya, la tasa de no iniciación de los tratamientos de prevención cardiovascular fueron inferiores que en otros grupos farmacológicos, como los inhibidores de la bomba de protones, derivados del ácido propiónico, anilidas y derivados de benzodiazepinas en los que se observaron tasas de no iniciación tras tres meses tras la prescripción del 16,58%, 19,74%, 20,73% y 15,32%, respectivamente (212). La menor tasa de no iniciación podría explicarse porque estos tratamientos se prescriben para patologías crónicas, que pueden ser consideradas por el paciente como más graves (196,269). Además, la media de edad de los pacientes fue superior a 65 años para los 4 fármacos. Una mayor edad es un factor protector en la adherencia del tratamiento cardiovascular (155), lo que puede explicar también las menores tasas de no iniciación con respecto a los otros grupos farmacológicos que se prescriben tanto en población mayor como en población joven (212).

Sería de esperar que en los fármacos que se indican en patologías más graves, como los antiagregantes plaquetarios y las insulinas, se observara una menor no iniciación, sin embargo, sucede al revés. La resistencia del paciente diabético a adoptar la insulino-terapia podría explicar la mayor ratio de no iniciación en insulinas (270). Los pacientes diabéticos tipo II están acostumbrados a un tratamiento hipoglucemiante oral. El cambio a un tratamiento inyectable y su inicio se asocia al miedo a la punción, a las posibles hipoglucemias, a un posible aumento de peso y a un impacto negativo sobre la vida social y laboral (239,271). Además, como sucede en otras patologías, esta enfermedad y su tratamiento pueden percibirse como un fallo personal y tienen asociados un elevado estigma, especialmente en poblaciones de determinadas culturas, como puede ser en personas de origen sudafricano (239,271–273). También puede existir una percepción equivocada del riesgo que supone la insulina para la salud de la persona. Hay quienes creen que la insulina es causante de ceguera, fallo renal, amputaciones, ataques de corazón o ictus y muerte temprana (239).

En el caso de los antiagregantes plaquetarios, la elevada tasa de no iniciación es de difícil explicación debido a que la percepción de salud de estos pacientes debería ser peor. Otros estudios han obtenido tasas de no iniciación superiores y las achacan al elevado coste del medicamento, a la dificultad para obtener la medicación en el momento del alta hospitalaria y a la falta de comprensión en la necesidad y el régimen de la medicación (224,225,230). Hay estudios que apuntan a que la pronta discontinuación del

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

clopidogrel se debe a los factores anteriormente mencionados pero, sobre todo, a que los pacientes desconocían que tenían que seguir tomando el medicamento (274). Aun así, hay que explorar en profundidad este fenómeno.

En el tratamiento antiagregante para la prevención primaria una mayor tasa de no iniciación podría explicarse porque el paciente no perciba la indicación como grave. La falta de conocimiento, ideas o conceptos erróneos sobre la enfermedad cardiovascular y la falta de alarma delante de la patología, puede provocar la decisión de no iniciar la prescripción (275). Otra posible explicación es que el paciente tuviese una visión fatalista de la enfermedad cardiovascular y la considere como un suceso inevitable del que prefieran evitar cualquier esfuerzo hasta que ocurra (275). Algunos autores sugieren que la desconfianza sobre el diagnóstico de enfermedad cardiovascular podría jugar un papel en la falta de adherencia a los antiagregantes plaquetarios (275). En indicación para prevención secundaria, una posible explicación de la falta de adherencia es la dificultad del paciente para entender, aceptar y seguir las prescripciones tras el evento (276–278). El periodo que sigue el alta hospitalaria es un periodo difícil en el que el paciente se siente vulnerable y experimenta problemas en el cumplimiento de la prescripción (279).

Las tasas de no iniciación de IECA y estatinas aunque son las más bajas de las cuatro analizadas deben tenerse en consideración. Estas menores tasas podrían explicarse por diferentes motivos como la priorización de modificaciones en el estilo de vida, la desconfianza en el prescriptor, dificultades para comprender el trastorno y/o el tratamiento, toma de decisiones compartidas con el médico prescriptor y la polifarmacia (237,240).

Las prevalencias de no iniciación tras seis meses se ven ligeramente reducidas, lo que parece indicar que apenas hay alteración entre la no iniciación tras tres y seis meses.

1.1.2 Dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

La retirada de una única receta o dispensación única del fármaco tras la prescripción es preocupante e indica que el problema de la no iniciación podría ser mayor del que reflejan los datos presentados. La dispensación única puede deberse a un abandono prematuro de la medicación tras una primera prueba, o a una no iniciación después de haber recogido el fármaco. Este último caso, se explica en ocasiones porque el paciente realiza el balance beneficio-riesgo tras consultar el prospecto y otra información que

tiene al alcance (196,241). En cualquiera de los dos casos, las implicaciones clínicas de la dispensación única son muy relevantes, ya que el efecto protector cardiovascular de estos tratamientos se consigue con una adherencia continuada que permita un control de los parámetros de riesgo.

Una de las principales barreras para la adherencia a la medicación crónica es la percepción negativa sobre la medicación (196), que puede derivar de la interrupción de la vida, los efectos secundarios o las dudas sobre la eficacia. También influye la percepción sobre la enfermedad que se ve afectada por la falta de síntomas, o las dificultades para entender el riesgo a largo plazo, lo que le resta valor a la prevención (278). Se ha visto que algunos pacientes evalúan su medicación probando las dificultades y límites que tiene y sopesando pros y contras (196). Mediante esta evaluación, al probar el medicamento, el paciente intenta determinar si existen efectos adversos, si el medicamento le funciona y, en ocasiones, establece la dosis que más se adecua a su situación. Mientras que algunas inquietudes pueden resolverse al probar la medicación otras pueden persistir como el miedo a la dependencia, la tolerancia, la adicción o la imposibilidad de manejar la enfermedad sin fármacos (196). Una última barrera podría ser el coste que asume el paciente para retirar la medicación cardiovascular (267).

1.1.2.1 Dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos

La bibliografía sobre dispensación única en tratamiento cardiovascular es escasa, no encontrando datos sobre antiagregantes. Las ratios de dispensación única en antidiabéticos oscilan entre el 15% y 22,6%, en antihipertensivos entre el 16,7% y el 26% y en estatinas entre el 6,3% y el 21,8% (194,197–203). La patología para la que se indica el tratamiento podría explicar las diferencias entre ratios en el caso de las insulinas y las estatinas (199,202). La mayoría de los estudios evaluaron la dispensación única sin diferenciar la patología para la que se había indicado. Sin embargo, en el estudio de Lemstra & Blackburn 2012, se analizó este comportamiento diferenciando en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad isquémica cardíaca e insuficiencia cardíaca. Este estudio, que obtuvo una media de tasa de no iniciación global del 9,56%, mostró que la probabilidad de retirar una única receta era mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca, e hipertensión que con enfermedad isquémica cardíaca (199).

1.1.2.2 *Dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Catalunya*

La dispensación única en Catalunya es especialmente relevante en antiagregantes plaquetarios y antihipertensivos. Dada la gravedad de estas patologías y su impacto en la salud, la no iniciación y dispensación única de estos tratamientos es importante.

El bajo porcentaje de dispensación única en estatinas y el elevado porcentaje en antihipertensivos se podría explicar por la mayor importancia que se le da al colesterol como factor de riesgo. Los pacientes sobreestiman la importancia del colesterol como factor de riesgo o incluso lo perciben como el factor de riesgo más importante (275).

1.2 Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

La discusión de los factores que condicionan la no iniciación se centra en los resultados del análisis multivariado, ya que el análisis bivariado es un análisis intermedio no ajustado por las variables de confusión.

Entre los factores que aumentan la probabilidad de iniciar el tratamiento cardiovascular destacan: el índice de masa corporal o IMC, el número de visitas a médico o enfermera de familia previas a la prescripción y tener un diagnóstico de hipertensión, dislipemia o enfermedad cardiovascular reciente (menos de 6 meses). Como factores de riesgo de no iniciación destacan: ser de un país de origen extranjero, la enfermedad cardiovascular establecida (más de 6 meses) y la prescripción por parte de un sustituto. Los análisis de sensibilidad mostraron como los factores explicativos de no iniciación tras seis meses son consistentes con los factores de no iniciación tras tres meses. Cabe destacar que el índice de masa corporal y el número de comorbilidades son factores explicativos de no iniciación no descritos en la literatura previa.

1.2.1 Factores explicativos de la no iniciación del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos y situación en Catalunya

Existen pocos estudios que identifiquen los factores explicativos de la no iniciación. Además, los estudios que han evaluado estos factores utilizan bases de datos que, en muchas ocasiones, no han permitido

evaluar los mismos factores. Por ello, la interpretación de las comparaciones debería hacerse con prudencia.

Pese a lo comentado, en línea con estudios anteriores, la menor edad, el menor nivel socioeconómico, el país de origen, y la desconfianza en el proveedor (prescripción realizada por un médico sustituto o residente) (111,229,230,237–241) incrementaron el riesgo de no iniciación.

1.2.1.1 Percepción de gravedad enfermedad

En este estudio se ha visto que la edad aumentaba de forma importante la probabilidad de iniciar los tratamientos con antiagregantes y estatinas. Siete estudios encontraron la misma asociación para los diferentes fármacos (213,214,216,218,223,226,227).

En Catalunya, se encontró que el índice de masa corporal aumentaba las probabilidades de iniciar. Sin embargo, el único estudio que ha evaluado la influencia del índice de masa corporal en la iniciación no encontró una asociación estadísticamente significativa (221). A pesar que se podría percibir como un factor de mal autocuidado, la bibliografía indica que los pacientes obesos o con sobrepeso, debido a las comorbilidades asociadas y/o altos niveles de colesterol y mayor riesgo cardiovascular, tienen una mayor percepción de necesitar farmacoterapia, fortaleciendo de esta forma la adherencia (280).

Tener un diagnóstico de hipertensión, dislipemia o diabetes aumentó la probabilidad de iniciar el fármaco prescrito, mientras que tener un diagnóstico de enfermedad cardiovascular establecida la disminuyó. Esto concuerda con el estudio de Catalan et al. 2000 donde se evidencia que una mayor puntuación en enfermedades crónicas y la presencia de enfermedades cardiovasculares previas incrementa la probabilidad de más de una dispensación (204). Por contra, en el estudio de Shin et al. 2012 se evaluó la asociación de la no iniciación con los diagnósticos de hiperlipidemia, diabetes sin complicaciones, úlcera péptica, enfermedad arterial periférica e infarto de miocardio. En los cuatro primeros, se encontró que estos diagnósticos aumentaban el riesgo de no iniciación mientras que en el último lo disminuyó (214). Los resultados del último estudio son discordantes con los encontrados en el presente estudio. La discordancia se podría explicar porque en el estudio americano las patologías analizadas pueden no haber causado aun percepción de gravedad en el paciente. Para proteger el anonimato de los pacientes, en el presente estudio los datos diagnósticos se obtuvieron agrupados por grupos de enfermedad. Es posible

que, al estudiar las comorbilidades agrupadas, se obtuviera un resultado distinto al que se observa de forma desagrupada.

Tener una o más prescripciones previas de cualquiera de los 13 fármacos más caros y más prescritos aumentó la probabilidad de iniciar. Esto se contradice con la bibliografía que sugieren que la iniciación se ve influenciada negativamente por la polifarmacia (233,241). Este efecto protector se puede observar tanto en insulinas como en estatinas y podría indicar que el paciente percibe mayor necesidad de farmacoterapia y opta por iniciar el tratamiento.

La percepción de gravedad de la enfermedad podría explicar que la mayor edad del paciente, el índice de masa corporal y el diagnóstico de dolor, discapacidad, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular reciente o diabetes se asocien a iniciar el fármaco para el tratamiento cardiovascular. Una mayor conciencia de enfermedad influye positivamente en el balance beneficio-riesgo, decantando la balanza hacia iniciar el tratamiento (196,241,273).

1.2.1.2 Nivel socioeconómico y país de origen

Un nivel socioeconómico más alto aumentó la probabilidad de iniciar el tratamiento cardiovascular en el caso de los IECA y las estatinas. Este hallazgo es similar al encontrado en Estados Unidos (281) y en Dinamarca (213) donde mayores ingresos económicos se asociaron a una mayor probabilidad de iniciar el tratamiento, aunque en el caso danés un mayor nivel educativo tuvo poca o ninguna asociación. El coste del tratamiento es un factor clave para la adherencia (243), lo que explicaría la influencia del nivel socioeconómico.

En todos los tratamientos ser de un país de origen extranjero aumento las probabilidades de no iniciar. Este hallazgo también han sido observados en estudios anteriores (214).

El mayor riesgo de no iniciación en pacientes de países de origen diferentes a España se podría explicar por las diferencias existentes entre los sistemas de salud de origen y por cuestiones culturales (282–284). Ser de América destaca, en casi todos los subgrupos farmacológicos, como factor de riesgo de no iniciación. La barrera idiomática debería ser un problema menor, ya que en nuestro contexto este grupo está conformado principalmente por personas de origen sudamericano (285). La percepción del paciente sudamericano sobre el sistema sanitario en Catalunya podría explicar esta asociación. Según un estudio

con profesionales sanitarios en Catalunya, la población sudamericana suele demandar un gran número de procedimientos médicos en las primeras visitas (286) pudiendo indicar una desconfianza en el sistema o una falta de entendimiento entre pacientes y profesionales por motivos culturales.

1.2.1.3 Enfermedad Cardiovascular

En el caso de las estatinas, tener un diagnóstico de enfermedad cardiovascular (que incluye Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica) reciente aumentó la probabilidad de iniciar mientras que tener un diagnóstico de enfermedad cardiovascular establecida era un factor de riesgo en antiagregantes, IECA y estatinas.

Una posible explicación es que, meses tras el evento, el paciente podría percibir mejoría física y dar menor importancia a la enfermedad, decidiendo no iniciar una nueva prescripción de antiagregantes plaquetarios y estatinas. Hussain *et al* encontró que la adherencia de aquellos pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio descendía significativamente a lo largo del tiempo (287). Por otro lado, un estudio canadiense encontró que los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían menos probabilidades de iniciar clopidogrel o ticlopidina tras el alta hospitalaria por la implantación de un *stent*. Esto podría deberse a que estos pacientes tengan prescritos más fármacos y los clínicos que les atienden puedan tener menor tiempo a la gestión de sus necesidades (226). Además, el paciente podría haber tenido experiencias negativas con la medicación que vayan en detrimento de la adherencia (241).

Esto no sucede así en el caso de los antihipertensivos, donde tanto el diagnóstico de enfermedad cardiovascular reciente como establecida son factores de riesgo de no iniciar. Esto se contradice con los modelos de adherencia que sugieren que una mayor percepción de gravedad aumenta las probabilidades de adecuada adherencia (196,241) y contrasta con los resultados observado para el índice de masa corporal, hipertensión, dislipemia y diabetes entre otros. Estudios previos reportaron menores niveles de adherencia a IECA's que a estatinas tras un evento cardiovascular (288,289). Se sabe que la hipertensión está relacionada directamente con la enfermedad cardiovascular (27) y a nivel de Atención Primaria se están incrementando las campañas para detectar precozmente la hipertensión (290). Sin embargo, el paciente infravalora el peligro de la hipertensión (240,275), no relaciona la hipertensión con enfermedad cardiovascular e infraestima su riesgo cardiovascular (291). El paciente relaciona más los antiagregantes

y estatinas con la reducción del riesgo de la enfermedad cardiovascular porque la relación con la reducción de la formación de coágulos o el colesterol es mayor (275,278). Esta relación de ideas podría explicarse por una asociación más intuitiva pero también por la publicidad (sobre todo en el caso del colesterol) (292), las labores de la educación sanitaria y la información contenida en el prospecto (293–295). Existe un menor número de impactos publicitarios relacionados con la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular que, por ejemplo, con el colesterol. Asimismo, a diferencia de lo que pasa con antiagregantes y estatinas, en el prospecto de los antihipertensivos no se hace mención a la enfermedad cardiovascular (296). El paciente podría tener dificultades para relacionar hipertensión y enfermedad cardiovascular, disminuyendo la percepción de riesgo cardiovascular (297). Por este motivo el paciente puede considerar innecesario iniciar esta medicación aun teniendo un diagnóstico de enfermedad cardiovascular reciente.

1.2.1.4 Otras patologías

En los pacientes que reciben una primera prescripción de insulinas, tener un diagnóstico de urticaria/alergia es un factor de riesgo para no iniciar. Los pacientes con problemas de piel candidatos a iniciar el tratamiento de insulino terapia podrían ser más reacios a la inyección subcutánea por el miedo al dolor y a las potenciales alteraciones en la piel (270).

En el presente estudio se encontró que los trastornos mentales se asociaron a una mayor probabilidad de iniciar la medicación prescrita en insulinas y antiagregantes plaquetarios. En estudios previos no se encontró asociación entre el diagnóstico de depresión e iniciar el fármaco prescrito (214). Es extraña la dirección de esta asociación porque, en general, los problemas mentales se asocian a un peor autocuidado (116,298). La depresión mayor se ha relacionado con una atención más frecuente en la Atención Primaria española (299). Que los pacientes con trastornos mentales tengan una mayor probabilidad de iniciar un tratamiento para la enfermedad cardiovascular o insulinas se podría relacionar con un mayor número de contactos o visitas con sus médicos de Atención Primaria.

Para intentar comprender este hallazgo, se exploró si el diagnóstico de trastorno mental era reciente o no. Los diagnósticos pasados podrían ser diagnósticos que no se hubieran eliminado del registro, lo que podría estar detectando a una población de mayor edad y, por tanto, con mayor tendencia al autocuidado.

Esta hipótesis se descartó, ya que se encontró que los trastornos mentales eran igual de prevalentes en los tres grupos de edad (menor de 25 años, entre 25 y 65 años y mayor de 65 años). También se exploró la asociación entre la no iniciación y el diagnóstico de trastorno mental reciente (menos de 6 meses) y el establecido (más de 6 meses). El diagnóstico de trastorno mental establecido, también se asociaba de forma estadísticamente significativa a iniciar en el caso de los antiagregantes plaquetarios. Por todo ello, no se puede asegurar que la asociación entre tener un trastorno mental e iniciar se deba al acumulo de registros antiguos en el paciente. En el futuro, debería explorarse esta asociación para confirmarla e intentar comprender qué la está causando.

1.2.1.5 Relación profesional sanitario-paciente

No se ha identificado ningún estudio que evalúe el papel predictor del número de visitas previas al médico o a la enfermera de familia ni del tipo de médico prescriptor. Sí se encontraron tres estudios que analizaron la asociación entre la edad, o los años de experiencia del prescriptor, con la no iniciación y no encontraron asociación (213,215,216). Son factores que, en nuestro análisis, se asocian fuertemente con la adherencia. Esto confirma los modelos de adherencia que apuntan a la relación del paciente con el profesional y el sistema, como factor clave para mejorar la adherencia (196,241,268). En el futuro, se deberá confirmar el rol que juegan estos factores en la no iniciación.

El número de visitas al médico o a la enfermera de familia en el año previo a la prescripción aumentan la probabilidad de iniciar el tratamiento cardiovascular. Esto sugiere que una fuerte alianza entre paciente-enfermera en el caso de las insulinas y paciente-médico en el caso de los antiagregantes y estatinas tiene un efecto positivo en la adherencia. Este hecho concordaría con los modelos que señalan la relación médico-paciente y enfermera-paciente como factor clave para la adherencia (268). En la diabetes tipo II, el rol de enfermería en Catalunya es muy importante y ejerce un papel fundamental en la educación sanitaria y control, que explicaría la mayor asociación respecto los médicos (89). Estos factores se confirman de forma parcial en el análisis de sensibilidad de los factores de la no iniciación tras 6 meses.

Entre a las características del prescriptor, destaca el tipo de prescriptor: prescriptor titular o prescriptor sustituto. En los IECA y estatinas, que el médico prescriptor sea un sustituto es un factor de riesgo de no

iniciar. Una mayor confianza hacia el médico titular, con el que el paciente ha establecido una alianza terapéutica, aumentaría la confianza en el diagnóstico y el tratamiento (155).

En el caso de los antiagregantes plaquetarios, sucede, al contrario. Cuando la prescripción la realiza un médico sustituto aumenta la probabilidad de que se inicie el tratamiento. Esto puede deberse a que estas prescripciones se realicen en urgencias al detectar que el paciente no toma la medicación antiagregante. Es probable que una prescripción de antiagregante por parte de un médico sustituto se haya realizado ante una situación de urgencia o de elevada gravedad lo que influiría en la tendencia a iniciar la medicación prescrita a pesar de que nuestros datos no permiten identificar todos los casos en los que las prescripciones han sido realizadas según el tipo de consulta (espontánea o programada). La percepción de urgencia del paciente influiría positivamente en su tendencia a iniciar la medicación prescrita. En el futuro, se deberá confirmar el rol que juegan estos factores en la no iniciación.

En insulinas, el tipo de prescriptor no es un factor predictor, lo que puede deberse al bajo tamaño muestral o al hecho que este tipo de prescripciones son realizadas principalmente por un prescriptor titular. Es difícil que un prescriptor sustituto o residente inicie una prescripción de insulinas sin un tutor (prescriptor titular) que lo acompañe.

1.3 Factores explicativos de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular

1.3.1 Factores explicativos de la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular: comparativa con otros contextos y situación en Catalunya

Dos estudios previos estimaron la prevalencia de no iniciación y dispensación única de antihipertensivos, anticolesterolémicos y antidiabéticos (194,203) pero no exploraron los factores que contribuían en cada caso. Si se identificaron tres estudios centrados en dispensación única que exploraron los factores explicativos de esta (197,199,202). Las comparaciones, como sucedía al analizar los factores explicativos de la no iniciación del tratamiento cardiovascular, deben hacerse con prudencia ya que los estudios han utilizado bases de datos diferentes y no han evaluado los mismos factores.

Igual que en estudios previos, la menor edad y ser mujer incrementó el riesgo de realizar una dispensación única (197,202). En este estudio, se detectó que ser hombre y tener el diagnóstico de hipertensión estando en tratamiento con antiagregantes y antihipertensivos disminuía el riesgo de dispensación única. Estos hallazgos concuerdan con los resultados del estudio Hertz et al. 2005 (202) aunque en este último únicamente estudiaron pacientes con diabetes tipo II. En nuestro caso en la población diabética no se observó ninguna asociación en este sentido, posiblemente por el limitado tamaño muestral.

Es destacable que el índice de masa corporal y el número de comorbilidades son factores explicativos de dispensación única que no se habían descrito en la literatura previa. En el caso de insulinas y antiagregantes, se observó que aquellos pacientes con una o más prescripciones durante el año previo tenían mayor riesgo de dispensación única. Esto se contradice con lo encontrado en el estudio de Hertz et al. 2005 en la población diabética tipo II donde no se encontró asociación (202). Este último, también analizó si la dislipemia, la enfermedad cardiovascular previa (tanto reciente como establecida) y los trastornos mentales eran factores explicativos de la dispensación única en diabéticos tipo II y tampoco encontró asociación (202).

No se ha identificado ningún estudio que evalúe el papel predictor del país de origen, el índice de masa corporal, el sexo del prescriptor, tipo de médico prescriptor ni el tipo de centro. Son factores que, en nuestro análisis de dispensación única, muestran ser importantes explicativos. En el futuro, se deberá confirmar el rol que juegan estos factores en la dispensación única.

1.3.2 Comparación entre los factores explicativos de la no iniciación y la dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular en Catalunya

Los factores explicativos de la dispensación única son similares, pero no iguales a los de la no iniciación, aunque la literatura publicada al respecto es menor, lo que limita nuestra capacidad para llegar a conclusiones fundamentadas. Esto soporta la hipótesis que la dispensación única representa un comportamiento distinto tal como se define por la taxonomía ABC: no iniciación y discontinuación temprana (110).

A diferencia de la no iniciación, el nivel socioeconómico y el número de visitas al médico y a la enfermera de familia, a excepción de los pacientes en tratamiento con estatinas, no explican la dispensación única.

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

Por el contrario, el sexo del paciente en antiagregantes y IECA, el número de prescripciones previas en insulinas y antiagregantes y el tipo de centro en estatinas sí que explican la dispensación única. El sentido del factor de la enfermedad cardiovascular previa, el número de prescripciones previas y el tipo de médico prescriptor se ve alterado en algunos casos respecto a la no iniciación.

Destaca el hecho que los pacientes con enfermedad cardiovascular previa, tanto reciente como establecida, tengan menor probabilidad de dispensación única en antiagregantes y IECA cuando en la no iniciación esto no era así. De la misma forma, el médico prescriptor sustituto es un factor de riesgo en el caso de los antiagregantes en la dispensación única mientras que era un factor protector en la no iniciación.

Parecería que existe un solapamiento entre los pacientes no iniciadores y los pacientes que retiran una única receta por lo que ambos comportamientos deberían considerarse cuando se evalúa la no iniciación (194). No obstante, parecen existir diferencias entre los dos grupos de población. En el futuro, se deberá confirmar esta asunción y observar los matices comentados.

1.4 Seguimiento clínico del paciente según Guías de Práctica Clínica

Para evaluar el seguimiento clínico de los pacientes según las Guías de Práctica Clínica en Atención Primaria se utilizó la cohorte de pacientes a los que se les había prescrito un nuevo fármaco cardiovascular entre el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013.

El impacto de la no iniciación del tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular en el seguimiento del paciente es muy elevado. El adecuado seguimiento clínico tras una primera prescripción en los cuatro subgrupos farmacológicos estudiados fue inferior al 74% tanto en los pacientes iniciadores como en los que retiran una única receta (dispensadores únicos) o los que retiraron dos o más recetas e inferior al 63% en los pacientes no iniciadores.

1.4.1 Seguimiento clínico del paciente según Guías de Práctica Clínica: comparativa con otros contextos

En la literatura se encontraron cuatro artículos que evaluaron el adecuado seguimiento clínico en el ámbito de nuevas prescripciones de antihipertensivos y estatinas. Los datos de adecuado seguimiento

aportados por la bibliografía son muy diferentes entre sí debido a los diferentes fármacos analizados, las variables de seguimiento, el periodo de seguimiento, las Guías de Práctica Clínica de cada país y su antigüedad, así como el grado de compromiso del clínico con las guías, entre otros (100–103). Los resultados obtenidos en este estudio indican tasas de adecuado seguimiento clínico más elevadas que las existentes en la bibliografía. Este elevado seguimiento respecto a la bibliografía puede deberse, en parte, a que la medida que se utilizó para definir el seguimiento era un proxy (ver el apartado de Fortalezas y Limitaciones). También podría deberse a la familiarización del clínico con las Guías de Práctica Clínica, ya que llevan tiempo establecidas.

1.4.2 Seguimiento clínico del paciente según Guías de Práctica Clínica en Catalunya

La proporción de pacientes a los que se les realiza un adecuado seguimiento clínico tras la prescripción de insulinas, antiagregantes plaquetarios y estatinas ronda o es inferior al 60% en pacientes iniciadores y pacientes que retiran dos o más recetas. Es inferior al 50% en pacientes no iniciadores y pacientes que retiran una única receta (dispensación única). En IECA, este valor es mayor, pero no supera el 74% en ningún caso.

El seguimiento de los pacientes que retiraron una única receta (dispensación única) fue ligeramente superior al seguimiento de los pacientes no iniciadores y ligeramente inferior al de los pacientes iniciadores. Esto podría indicar que los pacientes son diferentes y pasan por un proceso de toma de decisiones respecto a su medicación diferente.

El mayor seguimiento en los IECA, en comparación con los otros grupos farmacológicos, podría deberse a que es más sencillo realizar una visita médica de seguimiento que una analítica. La diferencia sustancial entre ambas comparaciones (iniciadores vs no iniciadores y pacientes que retiraron dos o más recetas vs dispensadores únicos) es que a los pacientes que retiran una única receta en el caso de los IECA se les sigue igual que a los pacientes iniciadores. La sencillez del seguimiento puede explicar este hecho. Por otro lado, podría estar reflejando una mayor percepción de gravedad del problema de salud o conciencia de enfermedad en el caso de los pacientes que retiran una única receta respecto a los pacientes que no inician la medicación. El paciente no iniciador parece desvincularse del sistema sanitario y de su problema de salud. En el caso de los antihipertensivos, y más en concreto de los pacientes que retiran una única

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

receta, tendrían una mayor conciencia del problema de salud y por ello realizaron igual seguimiento que los pacientes iniciadores.

Las diferencias entre estatinas (iniciadores 26,76% vs no iniciadores 20,98% y pacientes que retiraron dos o más recetas 27,57% vs pacientes que retiraron una única receta 19,44%) e insulinas (44,93% vs 32,66% y 46,61% vs 35,91%) y antiagregantes plaquetarios (59,72% vs 46,84% y 61,41% vs 49,32%) podrían deberse a que el paciente da menor importancia al seguimiento en el caso de las estatinas. Es razonable que el paciente con un antiagregante plaquetario, que probablemente haya sufrido un evento cardiovascular, dé mayor importancia a realizar un buen seguimiento clínico. En la misma línea, el control de la diabetes podría considerarse más importante que el de la hipercolesterolemia (241,278,300). Sin embargo, esta hipótesis se contradice con los resultados de Van Steenkiste et al. 2004, que sugieren que un motivo de consulta principal por parte del paciente es la petición de un test para controlar el colesterol por considerarse un factor de riesgo muy importante (275).

Aquella persona que no iniciadora o que hace una dispensación única de un tratamiento para la enfermedad cardiovascular o la diabetes es un paciente con riesgo cardiovascular no controlado. Estos datos evidencian un fallo del sistema que no garantiza un adecuado seguimiento clínico. Esto podría explicarse por una programación inadecuada por parte del equipo sanitario o porque no se consigue afianzar la relación médico-paciente como para conseguir que este último realice el seguimiento, especialmente cuando ha decidido no iniciar la medicación.

Si el paciente no iniciador y el que retira una única receta no realiza controles de seguimiento, las posibilidades de reorientar el caso, ya sea prescribiendo otro fármaco o haciendo un abordaje basado en modificación de estilos de vida, son limitadas. Esto podría estar provocando que algunos pacientes no controlen los factores de riesgo a largo plazo por lo que deberían estudiarse estrategias que permitan mejorar este seguimiento, independientemente de si el paciente inicia o no el tratamiento.

1.5 Limitaciones del estudio

La presente tesis se basa en el análisis secundario de una base de datos basada en registros clínicos y presenta una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta.

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

Se podría estar infraestimando la no iniciación ya que algunos pacientes podrían retirar la medicación y no iniciarla. Estos pacientes deberían quedar recogidos en el grupo de dispensación única. Sin embargo, nos es imposible discernir aquellos pacientes que toman la medicación y los que no cuando se retira una única receta.

A pesar de que los datos de esta tesis son altamente representativos de la población catalana, el bajo número de pacientes con prescripciones de insulinas (menos pacientes que del resto de prescripciones analizadas), puede haber impedido observar la asociación de ciertos factores a la no iniciación y dispensación única en el análisis multivariado.

Hubiese sido de interés poder estudiar la no iniciación y dispensación única en antidiabéticos orales. No se pudo recabar información sobre este subgrupo farmacológico ya que no se dispusieron de datos al no ser fármacos de los más prescritos ni más costosos en el año de análisis de los datos.

La calidad del registro en Real World Data es una limitación habitual dado que su objetivo en origen es el registro de la práctica clínica (301). Esta investigación evidencia resultados discordantes con la bibliografía existente como que algunos pacientes no tenían diagnósticos que justificasen la prescripción como en el caso de los pacientes con estatinas. El 45% de los pacientes que recibieron una nueva prescripción de estatinas tenía un diagnóstico activo de dislipemia. Si bien pueden ser una primera evidencia científica, se podría explicar en parte por la inapropiedad de la prescripción, aunque se atribuye más bien a un fallo en el registro que evidencian lagunas en la base de datos. Mejorarlas permitirá depurar la base de datos aumentando la calidad de los registros a la vez que mejoraría el estudio de la adherencia y la no iniciación.

Otra limitación del uso de información procedente de Real World Data es que pueden existir factores confusores que pueden no haberse tenido en cuenta. Existen determinantes importantes que no se han medido. Los resultados de estudios cualitativos sugieren que la adherencia inicial a la medicación se ve influenciada por las creencias, preferencias, conocimiento y reacciones emocionales de los pacientes (240,241,302,303). El coste del tratamiento y el nivel de copago también son factores importantes (243). De forma similar el contexto del paciente y la interacción con el médico de familia y el resto de proveedores del cuidado de la salud como los farmacéuticos podrían influenciar en la adherencia del paciente. La influencia de todos estos factores no se exploró.

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

Existían pacientes con prescripciones de insulinas, estatinas y antiagregantes plaquetarios que no tenían un diagnóstico de diabetes, dislipemia y enfermedad cardiovascular previa, respectivamente. Esto podría estar indicando un error en el registro de patologías en historia clínica que podría afectar a los resultados. En el caso de la enfermedad cardiovascular previa se ha detectado que una cantidad significativa de antiagregantes plaquetarios se prescriben para problemas oftalmológicos. Aun así, también se piensa que muchos diagnósticos antiguos no están siendo recogidos en la base de datos. En los últimos años la base de datos se ha ido depurando por parte de los clínicos al poder agrupar patologías, pero es un proceso lento que requiere tiempo.

El índice de masa corporal de la población de estudio es superior al general de la población de España. Estas diferencias pueden deberse al hecho que este estudio incluye pacientes que sufren de enfermedad cardiovascular y diabetes. Poblaciones similares en estudios anteriores con las mismas patologías en Catalunya presentaron valores similares de índice de masa corporal (251,304).

Los resultados del presente estudio se basan en datos de cinco años de antigüedad. Aun así, con los datos disponibles hasta el momento en nuestro conocimiento, esta es la información más reciente sobre iniciación y dispensación única en España y más reciente. No se espera que los factores explicativos de no iniciación y dispensación única ni las proporciones de adecuado seguimiento clínico hayan cambiado significativamente desde la fecha de obtención.

Otra limitación del estudio es la forma en como se ha elaborado el indicador de nivel socioeconómico y la información que presenta. Este estimador del nivel socioeconómico del paciente se elabora a partir del código postal de empadronamiento del paciente. Se ha visto que el indicador de nivel socioeconómico no refleja la realidad socioeconómica del paciente. La institución que gestiona la base de datos ha planteado enriquecer dicha base de datos con nuevas fuentes de información que permitan incluir y elaborar nuevos y mejores indicadores de nivel socioeconómico (246).

El cálculo del adecuado seguimiento clínico se ha aproximado a partir de la información disponible en la base de datos y podría estar sobreestimado. En el estudio, se ha asumido que se había realizado un adecuado seguimiento cuando al paciente se le había hecho una analítica con el importe mínimo de la prueba necesaria para el seguimiento. Se podrían estar dando por buenas pruebas con el mismo coste

que se han realizado con otro objetivo. Además, se ha asumido que si existía una visita tras la prescripción la tensión arterial se habrá controlado en esta visita. Por otro lado, el cálculo del adecuado seguimiento clínico no tiene en cuenta el registro de las consultas telefónicas que realiza el clínico. En estas consultas telefónicas se puede hacer un seguimiento de la presión arterial del paciente o dar un resultado de una prueba y por tanto se podría estar contando por debajo el cálculo del adecuado seguimiento clínico en el caso de los IECA.

Uno de los motivos por los que un paciente puede no acudir al seguimiento clínico (ya sea analítica o visita) podría ser su muerte. Por ello se llevó a cabo un estudio de la mortalidad en nuestra base de datos. Tras analizar los datos se concluyó que las muertes en nuestra población fueron insignificantes como para considerar esta hipótesis.

1.6 Implicaciones prácticas

Hay que mejorar la iniciación de los tratamientos cardiovasculares y el seguimiento que se les hace a estos pacientes. Un paciente que no inicia el tratamiento cardiovascular y/o al que no se le hace un adecuado seguimiento podría tener descontrolados los factores de riesgo.

- **Factores:** En este estudio se identifican una serie de factores conocidos por el médico que aumentan el riesgo de baja adherencia al inicio del tratamiento para la enfermedad cardiovascular y las insulinas. Estos factores deberían tenerse en cuenta como señales de alarma cuando se realicen nuevas prescripciones de estos fármacos en Atención Primaria.
- **Desarrollo de estrategias:** Sería recomendable desarrollar estrategias que disminuyan la falta de adherencia al inicio del tratamiento para la enfermedad cardiovascular y las insulinas y hacer un seguimiento estrecho de la dispensación para asegurar que los pacientes inician las nuevas prescripciones que reciben.
- **País de origen y nivel socioeconómico:** Como en otros estudios, quedan señaladas las deficiencias en la atención a poblaciones más vulnerables, con menores niveles de iniciación y dispensación única de pacientes de otros países extranjeros (212,221,229,240,282–284) y menores niveles de iniciación en niveles socioeconómicos más bajos. Es necesario concienciar al

profesional sanitario y al sistema de esta problemática y que se garantice la equidad de la atención, un pilar de la sanidad pública en España.

- **Rol de enfermería y farmacia comunitaria:** El rol de la enfermera de familia es clave en el manejo y control de la diabetes (305) como en la no iniciación del tratamiento con insulinas. La inclusión de la enfermera de familia en la enfermedad cardiovascular se ha recomendado desde varios ámbitos. Este colectivo es más eficaz en la educación de la autogestión del paciente (306). Actualmente, el seguimiento de enfermería de familia se utiliza con buenos resultados en el manejo de la hipertensión (307). Para abordar la no iniciación del tratamiento cardiovascular podría ser de gran utilidad incluir a la enfermera en el manejo, control y educación sanitaria de la enfermedad cardiovascular. Debería valorarse también el rol del farmacéutico comunitario, ya que juega un papel importante en la retirada de los tratamientos cardiovasculares, especialmente en las primeras prescripciones (308,309).
- **Sensibilizar a la población sobre la hipertensión arterial:** Parece necesario llevar a cabo una sensibilización poblacional y dirigida a grupos específicos sobre la hipertensión y su gran relación con la enfermedad cardiovascular. Desde la Atención Primaria en Catalunya se ha realizado mucho trabajo para la sensibilización sobre los problemas del alcohol y tabaco (310,311). Las campañas de marketing social tienen potencial para modificar los comportamientos de los pacientes. Uno de los siguientes objetivos a abordar desde la Atención Primaria debería ser la hipertensión ya sea desde la priorización en los programas comunitarios, el marketing social o a nivel profesional.
- **Percepción del médico sustituto:** Por otro lado, deberían desarrollarse estrategias para aumentar la confianza del paciente hacia el médico sustituto.

1.7 Investigaciones futuras

Esta tesis es un primer paso a la comprensión de la no iniciación y dispensación única del tratamiento para la enfermedad cardiovascular. Como estudio preliminar deja varias incógnitas pendientes que deberán evaluarse en un futuro próximo.

1.7.1 Estudio de variables clínicas y otros factores explicativos

En el futuro es necesario estudiar en más detalle la no iniciación cardiovascular seleccionando los distintos subgrupos farmacológicos cardiovasculares de interés además de otras variables clínicas más allá del índice de masa corporal. Disponer de información de todos los subgrupos farmacológicos, de los registros de hemoglobina glicada, de función hepática, de presión arterial o de colesterol en sangre del paciente además de las hospitalizaciones y defunciones permitiría observar la problemática al completo, establecer mejor los factores explicativos y determinar las consecuencias de la no iniciación del tratamiento cardiovascular.

Además, deberá estudiarse con mayor detalle la influencia de los factores relacionados con la relación médico-paciente y enfermero-paciente, evaluando el rol del médico titular, sustituto y residente en la no iniciación y la dispensación única.

Dado que el efecto protector de los fármacos para la prevención cardiovascular se produce a largo plazo, sería útil disponer de un horizonte temporal a medio y largo plazo. De esta forma, se podrán conocer las consecuencias clínicas y económicas a medio y largo plazo de la no iniciación y la dispensación única a estos tratamientos.

1.7.2 Diabetes y nivel socioeconómico

En un futuro, se propone estudiar la relación entre la prescripción de insulinas y la gravedad de la diabetes en el momento de la prescripción. En el caso de las insulinas, estas se prescriben en la Atención Primaria catalana cuando hay un mal control de la enfermedad. Además, en pacientes con nivel socioeconómico bajo puede suceder que el prescriptor retrase la prescripción de insulinas al ser una medicación de elevado coste. La prescripción podría producirse una vez apareciese una complicación grave como la retinopatía o el pie diabético. Si esto fuera así, se habría perdido un tiempo vital en la prevención de la enfermedad.

1.7.3 Enfermedad cardiovascular

En el futuro se deberá explorar la influencia de la enfermedad cardiovascular reciente o establecida para confirmar los resultados discordantes. A demás se deberán llevar a cabo estudios cualitativos con

pacientes para incrementar el conocimiento sobre la influencia de la enfermedad cardiovascular en la iniciación.

1.7.4 Trastornos mentales

Se deberá explorar la influencia de los trastornos mentales en la no iniciación y dispensación única para confirmar y explicar el efecto positivo de este grupo de enfermedades.

1.7.5 Farmacéutico

Resultados en estudios anteriores indican que el farmacéutico es una fuente de información para el paciente y juega un rol importante en la decisión de iniciar un tratamiento (241). En esta tesis no se ha podido evaluar la influencia del farmacéutico dispensador. En el futuro, el rol que ejercen estos factores en la no iniciación debe ser examinado con más detalle.

1.7.6 Adherencia farmacológica como un conjunto

Hasta el momento se ha estudiado la adherencia farmacológica de forma aislada, centrando el foco en la persistencia y nivel de adherencia en prescripciones iniciadas (194,203). El retraso en la iniciación se ha estudiado en menor medida. Sería enriquecedor estudiar todos estos comportamientos de forma agrupada para tener información del impacto total de todos los problemas de adherencia dando una imagen más real del problema.

1.7.7 Importancia dispensación única

El escaso estudio de la dispensación única como comportamiento no adherente evidencia lagunas en la investigación farmacoepidemiológica. Nuestro estudio indica que la prevalencia y el impacto de dispensación única en la enfermedad cardiovascular y la diabetes es elevada por lo que, en el futuro, deberían desarrollarse trabajos que estudien en detalle este comportamiento. Sería interesante explorar el alcance hasta donde la dispensación única pueda ser explicada por la no iniciación y la discontinuación temprana.

1.7.8 Consecuencias de la no iniciación y dispensación única y adecuado seguimiento clínico

En la bibliografía hay escasos estudios que evalúen las consecuencias de la no iniciación y de la dispensación única y menos aún que evalúen el impacto de la no iniciación en el seguimiento del paciente.

En el futuro, debería evaluarse el impacto clínico de la no iniciación en estos tratamientos y ampliar los datos de adecuado seguimiento clínico en pacientes que reciben un nuevo tratamiento farmacológico.

1.7.9 Desarrollo de intervenciones

La no iniciación es una problemática con una magnitud elevada a nivel poblacional de la que se sabe muy poco. Deberían desarrollarse estudios que evalúen la efectividad de distintas intervenciones en la mejora de la iniciación. En el desarrollo de estas intervenciones se debería incluir a todos los actores implicados, tanto pacientes como profesionales, para aumentar la viabilidad de la intervención y evitar sobrecargas de trabajo.

Se han desarrollado escasas intervenciones que aborden el problema de la no iniciación (312,313,322,314–321). Cinco de ellas se han realizado en el ámbito de la no iniciación del tratamiento cardiovascular (313,317,319,321,322). A partir de llamadas telefónicas y cartas enviadas de forma automática (319) y avisos electrónicos a través de plataformas digitales (321) se redujo la no iniciación de forma considerable. Intervenciones como el aporte de información y/o servicios de atención a la reducción de barreras en la recogida de la medicación (313), llamadas recordatorio realizadas por la enfermera de su equipo de Atención Primaria (322) o llamadas telefónicas guionizadas (317) no se asociaron a una mejora sustancial en la iniciación. La mayoría de intervenciones se basaron en realizar recordatorios para el paciente y pretendían evitar o reducir el olvido de la recogida de la medicación en el modelo de farmacia comunitaria estadounidense. Algunas de ellas se centraron en reducir o eliminar barreras en el coste o la logística de la recogida de la medicación (313) mientras que otras exploraron de forma superficial y no presencial las barreras para la no iniciación (317). Además de ser intervenciones realizadas en un sistema diferente del español, la no iniciación no es solo un problema de olvido o coste, sino que es un problema multifactorial que depende de forma importante de las percepciones del paciente. Es por ello que puede ser necesario una intervención más intensiva como un entrevista motivacional o una consulta cara a cara con un profesional sanitario (322). En estas intervenciones no existe una interacción paciente-médico donde se puedan abordar y resolver las dudas o problemas que tenga el paciente con la medicación. Se ha demostrado que el soporte presencial a través de una o varias consultas con un farmacéutico a pacientes que inician una nueva medicación cardiovascular aumenta la adherencia a esta medicación (309). El soporte profesional dedicado a la no iniciación y adherencia en

CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

pacientes con elevadas probabilidades de ser no iniciadores puede ayudar a iniciar el tratamiento cardiovascular.

A nivel pediátrico, se realizó una intervención farmacéutica telefónica para reducir la no iniciación (320). Esta consistió en un seguimiento telefónico de hasta 48h por parte del farmacéutico a las familias cuando una primera prescripción no era iniciada. Además del recordatorio, se informaba a la familia de la necesidad de iniciar la terapia y se abordaban las posibles barreras para no iniciar. En caso de que la prescripción siguiese en la farmacia pasadas las 48h desde la prescripción el farmacéutico debía informar al clínico para que este abordara el caso e hiciera un seguimiento adecuado. Esta intervención no solo consideró el factor olvido y las barreras del paciente, sino que también tuvo en cuenta la necesidad del abordaje multidisciplinar en la no iniciación. Esta intervención disminuyó de forma significativa las ratios de no iniciación a la vez que incrementó la colaboración y compartición de información construyendo una relación entre profesionales que acabó favoreciendo al paciente.

Para diseñar una intervención se debe considerar el problema multifactorial que se está abordando, la complejidad y estructura de los sistemas de salud (322), el abordaje multidisciplinar y la necesidad de una intervención intensiva, como por ejemplo con entrevistas motivacionales o consultas presenciales con un profesional de la salud, en este tipo de pacientes (322).

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

Marty:

Hey, Doc, we better back up, we don't have enough roads to get
up to 88.

Doc:

Roads? Where we're going we don't need roads.

BACK TO THE FUTURE (1985)

CAPÍTULO 5 CONCLUSIONES

1. La no iniciación del tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular e insulinas en el sistema público de atención primaria en Cataluña se mueve entre el 5,7% y el 7,8% a los tres meses y entre el 5,0% y 7,9% a los seis meses. La dispensación única se encuentra entre el 10,6% y 18,4%.
2. La probabilidad de no iniciar un tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular e insulinas es superior en personas jóvenes, de origen extranjero y con un menor nivel socioeconómico, aquellas con un menor índice de masa corporal, con un diagnóstico de enfermedad cardiovascular establecida o de urticaria y sin diagnóstico de dolor, hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular reciente o trastorno mental, así como en aquellas que reciben la prescripción de un médico sustituto
3. La probabilidad de dispensación única de un tratamiento farmacológico para la enfermedad cardiovascular e insulinas es superior en mujeres, en personas jóvenes y de origen extranjero, con un menor índice de masa corporal, sin diagnóstico de hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa y diabetes y en aquellas que reciben la prescripción de un médico sustituto.
4. El seguimiento clínico de los pacientes que reciben un nuevo tratamiento para la enfermedad cardiovascular o una insulina en atención primaria en Cataluña es insuficiente.
5. En general, los pacientes no iniciadores y los que retiraron una única receta tenían menos probabilidades de recibir un adecuado seguimiento clínico que los pacientes iniciadores y los que retiraban dos o más recetas.

CAPÍTULO 6

BIBLIOGRAFIA

SEAN:

"But you presume to know everything about me because you saw a painting of mine and ripped my fuckin' life apart. You're an orphan, right? Do you think I'd know the first thing about how hard your life has been, how you feel, who you are because I read Oliver Twist? Does that encapsulate you? Personally, I don't give a shit about that, because you know what? I can't learn anything from you I can't read in some fuckin' book. Unless you wanna talk about you, who you are. And I'm fascinated. I'm in. But you don't wanna do that, do you, sport? You're terrified of what you might say. Your move, chief."

GOOD WILL HUNTING (1997)

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

1. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison Principios de Medicina Interna. 19th ed. McGraw-Hill; 2016. 769 p.
2. World Health Organization. WHO Methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015. Global Health Estimates Technical Paper. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 1–81.
3. Mendis S; Puska P; Norrving B editors. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. Geneva; 2011. p. 166.
4. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization. Switzerland: World Health Organization; 2014. p. 302.
5. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, Ezzati M. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation*. 2016;133(23):2314–33.
6. World Health Organization. 65th World Health Assembly closes with new global health measures [Internet]. World Health Organization. 2012 [cited 2018 Aug 8]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/en/>
7. Sabán Ruiz J. Control Global del Riesgo Cardiometabólico. La disfunción endotelial como diana preferencial. Volumen 1. Bases fisiopatológicas, clínicas y diagnósticas de los factores de riesgo cardiovascular. Patogenia de las lesiones de los órganos diana. Sabán Ruiz J, editor. España: Diaz de Santos; 2009. 901 p.
8. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria. Conceptos, Organización y Práctica Clínica. 6a ed. Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editors. Barcelona: Elsevier; 2008. 1868 p.
9. Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. Farreras, Rozman. XVIII. Farreras Rozman-Medicina Interna. Barcelona: Elsevier; 2016. 2663 p.
10. Lopez Farré A, Macaya Miguel C. Libro de la Salud Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. Primera ed. Fundacion BBVA. Bilbao: Fundación BBVA; 2009. 18–696 p.
11. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017)

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Results. [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2018 [cited 2020 May 27]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
12. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Hear Network, Brussels. 2017;8.
 13. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Española Cardiol*. 2005;58(4):367–73.
 14. Institute of Medicine. Promoting cardiovascular health in the developing world: A critical challenge to achieve global health. Fuster V, Kelly BB, editors. The National Academies Press. Washington, DC, DC: National Academy of Sciences; 2010. 482 p.
 15. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte año 2018. Notas de prensa. Vol. 2018. Instituto Nacional de Estadística (INE); 2019. p. 1–8.
 16. Servei de Gestió i Anàlisi de la Informació per a la Planificació Estratègica. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2017. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2019.
 17. Servei de Gestió i Anàlisi de la Informació per a la Planificació Estratègica. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2016. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2016 Avanç de resultats;2016. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2018. p. 53.
 18. World Health Organization. Health statistics and information systems. Estimates for 2000–2016 [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 17]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
 19. European Commission. Eurostat Causes of death [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/causes-death/data/database>
 20. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 16]. Available from: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&me

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

nu=resultados&secc=1254736194710&idp=1254735573175

21. Guijarro C, Brotons Cuixart C, Camarelles F, Medrano MJ, Moreno JL, del Rio A, et al. I Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica de España. SEMFYC, editor. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. 38 p.
22. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2015 Annex de taules. Bulleteri Epidemiologic de Catalunya. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2017. p. 118.
23. Rigau Comas D, Álvarez Sabin J, Gil Núñez A, Abilleira Castells S, Borrás Pérez FX, Armario García P, et al. Guía de práctica clínica sobre prevención primaria y secundaria del ictus. Vol. 133, Medicina Clínica. 2009. 754–762 p.
24. Sociedad Española de Cardiología, Corazón FE del. Mortalidad Cardiovascular - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 4]. Available from: <https://secardiologia.es/multimedia/infografias/9335-la-mortalidad-cardiovascular-en-espana>
25. World Health Organization. Years of life lost (percentage of total). World Health Organization. 2006. p. 19–20.
26. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006;27(13):1610–9.
27. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, Circulation. 2016. 38–48 p.
28. Bernick S, Davis C. Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014 a 2020 en seis países europeos. Londres: AstraZeneca; 2014. p. 1–14.
29. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. Atención Primaria. 2011;43(12):668–77.
30. Howard G, O’Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin Sensitivity and

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1809–17.
31. Fontbonne A, Eschwège E. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care*. 1991;14(6):461–9.
 32. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*. 1998;98(5):398–404.
 33. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WMJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The strong heart study. *Diabetes Care*. 2003;26(1):16–23.
 34. Nicholls SJ, Grasso AW, Schoenhagen P, Wolski K, Crowe T, Desai MY. Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. *J Am Med Assoc*. 2007;297(5):499–508.
 35. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):598–608.
 36. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(9):494–500.
 37. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J. Review *Annals of Internal Medicine* Meta-analysis : Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832–45.
 38. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: Association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension*. 2005;46(1):33–7.
 39. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen T, Njølstad I, Solbu MD, et al. Estimated GFR Associates with Cardiovascular Risk Factors Independently of Measured GFR. *J Am Soc Nephrol*.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- 2011;22(5):927–37.
40. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, et al. Systolic and Diastolic Blood Pressure, Pulse Pressure, and Mean Arterial Pressure as Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Men. *Hypertension*. 2000;36(5):801–7.
 41. Joshi R, Joshi D, Gupta O, Khandelwal B. *Chlamydia pneumoniae* infection and cardiovascular disease. *N Am J Med Sci*. 2013;5(3):169.
 42. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004 Dec 11;116(6):9–16.
 43. Ballantyne CM, Hoogeveen RC. Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy. *Am Heart J*. 2003 Dec 11;146(2):227–33.
 44. Bainton D, Brien JRO, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen , Viscosity , and White Blood Cell Count Are Major Risk Factors for Ischemic Heart Disease. 1991;83(3):836–45.
 45. Andresdottir M, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*. 2003;159(9):844–51.
 46. Rana JS, Boekholdt SM, Ridker PM, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, et al. Differential leucocyte count and the risk of future coronary artery disease in healthy men and women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Intern Med*. 2007;262(6):678–89.
 47. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis*. 1993;100(1):1–12.
 48. Junker R, Heinrich J, Schulte H, Van de Loo J, Assmann G. Coagulation Factor VII and the Risk of Coronary Heart Disease in Healthy Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1539–44.
 49. Ortiz-Pereda V, López M, Arroita A, Aguilera L, Azkue J, Torre-Mollinedo F, et al. Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. *Gac Médica Bilbao*. 2007;104(4):148–55.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

50. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–71.
51. Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: A multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:489–501.
52. Liu ZM, Ho SC, Tang N, Chan R, Chen YM, Woo J. Urinary sodium excretion and dietary sources of sodium intake in Chinese postmenopausal women with prehypertension. *PLoS One.* 2014;9(8):1–9.
53. Kawasaki R, Tielsch JM, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Tano Y, et al. The metabolic syndrome and retinal microvascular signs in a Japanese population: the Funagata study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(2):161–6.
54. Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, Vink E, Robinson SD, Söderberg S, et al. Ischemic and Thrombotic Effects of Dilute Diesel-Exhaust Inhalation in Men with Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1075–82.
55. Srensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007;370(9601):1773–9.
56. Yoon AMC, Chiu V, Rana JS, Sheikh J. Association of allergic rhinitis, coronary heart disease, cerebrovascular disease, and all-cause mortality. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;117(4):359–64.
57. Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and estrogen progestin replacement study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1848–53.
58. Andrade J, Ignaszewski A. Exercise and the heart: A review of the early studies, in memory of Dr R.S. Paffenbarger. *B C Med J.* 2007;49(10):540–6.
59. Mozaffarian D, et al. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *Jama.* 2003;289(13):1659–66.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

60. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: Do they really work? *Eur Heart J.* 2012;33(4):436–43.
61. Ros E. Nuts and CVD. *Br J Nutr.* 2015;113(S2):S111–20.
62. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgr Heal J.* 2001;77:747–52.
63. Bøhn SK, Ward NC, Hodgson JM, Croft KD. Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk. *Food Funct.* 2012;3(6):575.
64. Galleano M, Oteiza PI, Fraga CG. Cocoa, Chocolate, and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(6):483–90.
65. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, Fitó M, Bulló M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* 2014;12(1):78.
66. Shibata R, Ouch N, Murohara T. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *Circ J Off J Japanese Circ Soc.* 2009;73(4):608–14.
67. Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casasnovas JA, Plaza I, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Española Cardiol.* 2000;53:1095–120.
68. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299–310.
69. Álvarez Cosmea a. Las tablas de riesgo cardiovascular: Una revisión crítica. *Medifam.* 2001;11(3):122–39.
70. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):1933–45.
71. Framingham Heart Study. History of the Framingham Heart Study. Research Milestones [Internet].

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- 2017 [cited 2017 Nov 24]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/research-milestones.php>
72. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1991;121(1):293–8.
73. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–47.
74. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation.* 2008;117(6):743–53.
75. D'agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study. *Am Heart J.* 2000;139(2):272–81.
76. Grundy SM, Pasternak R, Smith S, Fuster V. AHA / ACC Scientific Statement Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;1097(99):1348–59.
77. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J.* 2007;153(5).
78. Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease prediction score. *Jama.* 2001;286(2):180–7.
79. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003.
80. Perk J, Backer G De, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Española Cardiol.* 2012;65(10):937.e1-937.e66.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

81. Lobos Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008 TT - European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation. *Aten Primaria*. 2009;41(8):463e1–24.
82. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica Adaptación Española. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. p. 57.
83. Adamkiewicz K, Płatek AE, Szymański FM. Risk assessment according to the SCORE risk chart — from history, through present, to the future. *Kardiol Pol*. 2014;
84. European Society of Cardiology. ESC. European Society of Cardiology. SCORE Risk Charts [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>
85. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–701.
86. Bardají A. REGICOR: 35 Years of Excellence in Cardiovascular Research. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(12):923–5.
87. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev española Cardiol*. 2007;60(5):476–85.
88. Coll de Tuero G, Dalfó i Baqué A, de la Figuera Von Wichmann M, Gibert i Llorach E, Isnard Blanchar M, Martínez Alonso V, et al. Guies de pràctica clínica Hipertensió Arterial. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2012. p. 1–108.
89. Mata M, Cos FFX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2013. p. 1–153.
90. Baena JM, Barceló E, Ciurana R, Franzi A, García MR, Ríos MA, et al. Colesterol i risc coronari. Guia de pràctica clínica. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009. p. 1–111.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

91. González-Juanatey JR, Ramos PM. Prevención primaria farmacológica en hipertensión arterial y dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):861–79.
92. Altimiras J. Antiagregants Plaquetaris. Vol. 17, Butlletí d'informació terapèutica (BIT). Generalitat de Catalunya, Departament de Benestar Social i Família; 2005. p. 25–30.
93. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised , double-blind , placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–46.
94. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–39.
95. Seguí Díaz M, Escobar C, Divison JA. Primary cardiovascular prevention with aspirin. *Semergen*. 2015;41(5):279–81.
96. Brotons Cuixart C, Moral Peláez I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿que dicen las guías de práctica clínica? *Aten Primaria*. 2010;42(9):470–81.
97. División JA, Galgo A, Polo J, Durá R. Prevención primaria con aspirina. *Semergen*. 2012;38(6):366–76.
98. Costa J, Portabella E. Actualització en l'ús d'Antiagregants Plaquetaris. Vol. 22, Butlletí d'informació terapèutica (BIT). Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2010. p. 56–65.
99. Villán Villán YF, García Pérez S, Mispireta Loli S, Sarría Santamera A. Determinantes Asociados al Cumplimiento de los Procedimientos Clínicos Empleados en el Manejo de los Pacientes Crónicos en Atención Primaria. 2015;
100. Mathieson L, Severn A, Guthrie B. Monitoring and adverse events in relation to ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker initiation in people with diabetes in general practice: A population database study. *Scott Med J*. 2013;58(2):69–76.
101. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin-

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- angiotensin system blockade: A UK general practice-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(1):1–10.
102. Tjia J, Fischer SH, Raebel MA, Peterson D, Zhao Y, Gagne SJ, et al. Baseline and Follow-up Laboratory Monitoring of Cardiovascular Medications. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1077–84.
103. Ng C, Chung P, Toderika Y, Cheng-Lai A. Evaluation of Adherence to current guidelines for treatment of hyperlipidemia in adults in an outpatient setting. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(23):S133–40.
104. World Health Organization. Adherence to Long -Term Therapies. Evidence for action. Switzerland: World Health Organization; 2003. 1–198 p.
105. Farmaindustria. Plan de adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. Madrid: Farmaindustria; 2018. p. 116.
106. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal*. 2008;11(1):44–7.
107. Fajardo Diez V, Cruz Mulet JÁ, Leyva Rodríguez O. La adherencia terapéutica, un tema actual. *Correo Científico Médico*. 2013;17(1):2–4.
108. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). London: National Coordinating Centre for the Service Delivery and Organisation; 2005. p. 1–331.
109. Cardioalianza. Declaración de los pacientes cardiovasculares respecto a la adherencia terapéutica. Madrid; 2018. p. 13.
110. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
111. Thengilsdóttir G, Pottegard A, Linnet K, Halldórsson M, Almarsdóttir AB, Gardarsdóttir H. Do patients initiate therapy? Primary non-adherence to statins and antidepressants in Iceland. *Int J*

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Clin Pract. 2015;69(5):597–603.
112. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko YJ, et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization among Patients with Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension*. 2016;67(3):506–12.
 113. Dima AL, Dediu D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PLoS One*. 2017;12(4):1–14.
 114. Garcia Zaragoza E, Gil-Girbau M, Murillo Fernández M, Vázquez Valcuende J, Vergoñós Tomàs A. *Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento*. Barcelona: Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC); 2017. 63 p.
 115. Hutchins DSDS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM, et al. Initial Medication Adherence—Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Heal*. 2015;18:690–9.
 116. Rubio-Valera M. *Pharmacist interventions in depressed patients*. [PhD thesis]. University of Barcelona. Universitat de Barcelona; 2012.
 117. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40(9):794–811.
 118. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padawal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(15):1–6.
 119. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35–44.
 120. National Institute for Health and Care Excellence. *Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence*. National Institute for Health and Care Excellence; 2009. p. 1–31.
 121. González Juanatey JR, María Mostaza J, Abarca B, Luis Llisterri J, Barón-Esquivias G, Lidón RM, et

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- al. Nuevo enfoque terapéutico para la prevención secundaria del riesgo cardiovascular. Documento de consenso del uso clínico de la Polypill. Barcelona: Ferrer; 2016. p. 1–50.
122. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: Findings from the REACH registry. *Clin Cardiol.* 2013;36(12):721–7.
123. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882–7.
124. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940–8.
125. Pscherer S, Chou E, Dippel FW, Rathmann W, Kostev K. Treatment persistence after initiating basal insulin in type 2 diabetes patients: A primary care database analysis. *Prim Care Diabetes.* 2015;9(5):377–84.
126. Filippi A, Bianchi C, Parazzini F, Cricelli C, Sessa E, Mazzaglia G. A national survey on aspirin patterns of use and persistence in community outpatients in Italy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(5):695–703.
127. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *Cmaj.* 1999;160(1):31–7.
128. Esposti LD, Di Martino M, Saragoni S, Sgreccia A, Capone A, Buda S, et al. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6(2):76–84.
129. Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2002;16(8):569–75.
130. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Zomer E, Curtis AJ, Korhonen MJ, Nelson M, et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journals Gerontol Ser A.* 2017;00(00):1–7.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

131. Zhao Y, Wang B, Qi W, Yang A. Effect of medication adherence on blood pressure control and risk factors for antihypertensive medication adherence. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(1):166–72.
132. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet.* 1997;350:1505–10.
133. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957–67.
134. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: A systematic review. *Am J Med.* 2013;126:357.e7-357.e27.
135. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy.* 2005;25(8):1035–43.
136. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther.* 2010;32(2):300–10.
137. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335(8693):827–38.
138. Peart S, Brennan PJ, Broughton P, Dollery C, Hudson MF, Lever AF, et al. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ.* 1992;304(6824):405–12.
139. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):684–98.
140. Bouchard M-H, Dragomir A, Blais L, Bérard A, Pillon D, Perreault S, et al. Impact of adherence to

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- statins on chronic heart failure in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(6):698–708.
141. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care.* 2010;16(6):459–66.
142. Simpson RJ, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2010;4(6):462–71.
143. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Tan X, et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):1–9.
144. Kuo YF, Raji MA, Markides KS, Ray LA, Espino D V., Goodwin JS. Inconsistent Use of Diabetes Medications, Diabetes Complications, and Mortality in Older Mexican Americans Over a 7-Year Period: Data from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3054–60.
145. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: Medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J.* 2014;167(1):51-58.e5.
146. Gehi AK, Ali, Sadia Na B, Whooley M a. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1798–803.
147. Deshpande S, Quek RGW, Forbes CA, de Kock S, Kleijnen J, Gandra SR, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(4):769–78.
148. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Med Care.* 2005 Jun;43(6):521–30.
149. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ a, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):121–7.
150. Dragomir A, Côté R, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A, et al. Relationship between Adherence

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Level to Statins, Clinical Issues and Health-Care Costs in Real-Life Clinical Setting. *Value Heal.* 2010;13:87–94.
151. Beest FJAP, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJP, Herings RMC. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40 %: a cohort study. 2018;(January):154–9.
152. Shin S, Song H, Oh S-K, Choi KE, Kim H, Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2013;36(11):1000–5.
153. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract.* 2008 Feb;62(2):338–51.
154. Marks DF, Murray M, Evans B, Estacio EV. *Health Psychology: Theory, Research and Practice.* SAGE PUBLICATIONS; 2011. 616 p.
155. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf).* 2018;1–11.
156. Osterberg L, Blaschke T, Koop — C Everett. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5).
157. Alghurair SA, Hughes CA, Simpson SH, Guirguis LM. A systematic review of patient self-reported barriers of adherence to antihypertensive medications using the world health organization multidimensional adherence model. *J Clin Hypertens.* 2012;14(12):877–86.
158. Bowry ADK, Shrank WH, Lee JL, Stedman M, Choudhry NK. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med.* 2011;26(12):1479–91.
159. Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, Haynes RB, McKee M, Khan M, et al. Patient and healthcare provider barriers to hypertension awareness, treatment and follow up: A systematic review and meta-analysis of qualitative and quantitative studies. *PLoS One.* 2014;9(1):1–12.
160. Rashid MA, Edwards D, Walter FM, Mant J. Medication taking in coronary artery disease: a

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- systematic review and qualitative synthesis. *Ann Fam Med*. 2014;12:224–32.
161. McKenzie SJ, McLaughlin D, Clark J, Doi SAR. The Burden of Non-Adherence to Cardiovascular Medications Among the Aging Population in Australia: A Meta-Analysis. *Drugs and Aging*. 2015;32(3):217–25.
162. Marshall IJ, Wolfe CDA, McKeivitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: Systematic review of qualitative research. *BMJ*. 2012;345(7867).
163. Assawasuwannakit P, Braund R, Duffull SB. A model-based meta-analysis of the influence of factors that impact adherence to medications. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(1):24–31.
164. 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(9):1410–21.
165. Nielsen J, Shrestha AD, Neupane D, Kallestrup P. Non-adherence to anti-hypertensive medication in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. *J Hum Hypertens*. 2017;31(1):14–21.
166. Lemstra M, Alsabbagh MW. Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:211–8.
167. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165(5):665-678.e1.
168. Loke YK, Hinz I, Wang X, Salter C. Systematic Review of Consistency between Adherence to Cardiovascular or Diabetes Medication and Health Literacy in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2012;46(6):863–72.
169. Alsabbagh MHDW, Lemstra M, Eurich D, Lix LM, Wilson TW, Watson E, et al. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Value Heal*. 2014;17(2):288–96.
170. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and Risk Indicators of Nonadherence to Statin Therapy: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):574–80.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

171. Zullig L, Stechuchak K, Goldstein K, Olsen M, McCant F, Danus S, et al. Patient-reported medication adherence barriers among patients with cardiovascular risk factors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(6):479–85.
172. Grodensky CA, Golin CE, Ochtera RD, Turner, Al GET, Grodensky CA, et al. Systematic Review: Effect of Alcohol Intake on Adherence. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012;
173. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, Mcmanus RJ. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(10):1209–21.
174. Xu Y, Worden C. Adherence, Compliance, and Persistence with Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *Value Heal*. 2016;19(3):A50.
175. Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, Goldberg RJ. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2015;44(4):299–308.
176. Eze-Nliam CM, Thombs BD, Lima BB, Smith CG, Ziegelstein RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: A systematic review. *J Hypertens*. 2010;28(9):1785–95.
177. Hennein R, Hwang S-J, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, et al. Barriers to Medication Adherence and Links to Cardiovascular Disease Risk Factor Control: The Framingham Heart Study. *Intern Med J*. 2017;48(Cvd):414–21.
178. Dimatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment. 2010;160:2101–7.
179. Banerjee A, Khandelwal S, Nambiar L, Saxena M, Peck V, Moniruzzaman M, et al. Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Open Hear*. 2016;3(2):e000438.
180. Matchar D, McCrory D. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148:16–29.
181. Powers BJ, Coeytaux RR, Dolor RJ, Hasselblad V, Patel UD, Yancy WS, et al. Updated report on comparative effectiveness of ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors for patients with essential hypertension: Much more data, little new information. *J Gen Intern Med.* 2012;27(6):716–29.
182. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: Impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation.* 2011;123(15):1611–21.
183. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment - A review. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8(18):1–13.
184. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship Between Daily Dose Frequency and Adherence to Antihypertensive Pharmacotherapy: Evidence from a Meta-Analysis. *Clin Ther.* 2002;24(2):302–16.
185. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: A review of literature. *J Behav Med.* 2008;31(3):213–24.
186. Aznar Lou I. El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos cuantitativos. Universitat de Barcelona; 2017.
187. Maimaris W, Paty J, Perel P, Legido-Quigley H, Balabanova D, Nieuwlaat R, et al. The Influence of Health Systems on Hypertension Awareness, Treatment, and Control: A Systematic Literature Review. *PLoS Med.* 2013;10(7).
188. Magrin ME, D'Addario M, Greco A, Miglioretti M, Sarini M, Scignaro M, et al. Social Support and Adherence to Treatment in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *Ann Behav Med.* 2015;49(3):307–18.
189. Mann BS, Barnieh L, Tang K, Campbell DJT, Clement F, Hemmelgarn B, et al. Association between Drug Insurance Cost Sharing Strategies and Outcomes in Patients with Chronic Diseases: A

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Systematic Review. *PLoS One*. 2014;9(3):e89168.
190. Linnet K, Halldórsson M, Thengilsdóttir G, Einarsson ÓB, Jónsson K, Almarsdóttir AB. Primary non-adherence to prescribed medication in general practice: Lack of influence of moderate increases in patient copayment. *Fam Pract*. 2013;30(1):69–75.
191. Wamala S, Merlo J, Bostrom G, Hogstedt C, Agren G. Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden. *Int J Qual Heal Care*. 2007;19(3):134–40.
192. da Costa FA, Pedro AR, Teixeira I, Bragança F, da Silva JA, Cabrita J. Primary non-adherence in Portugal: findings and implications. *Int J Clin Pharm*. 2015;626–35.
193. Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:721–31.
194. Raebel MA, Carroll NM, Ellis JL, Schroeder EB, Bayliss EA. Importance of Including Early Nonadherence in Estimations of Medication Adherence. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1053–60.
195. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia, Moreno-Peral, Fernández, Bellón, et al. Motivations for initial medication non-adherence: a qualitative exploration of the patients' perspective. *Sant Boi de Llobregat*; 2018.
196. Pound P, Britten N, Morgan M, Yardley L, Pope C, Daker-White G, et al. Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Soc Sci Med*. 2005;61:133–55.
197. Evans CD, Eurich DT, Remillard AJ, Shevchuk YM, Blackburn D. First-fill medication discontinuations and nonadherence to antihypertensive therapy: An observational study. *Am J Hypertens*. 2012;25(2):195–203.
198. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Ahmed AT, Schmittdiel JA, Selby J V. New prescription medication gaps: A comprehensive measure of adherence to new prescriptions. *Health Serv Res*. 2009;44(5):1640–61.
199. Lemstra M, Blackburn D. Nonadherence to Statin Therapy: Discontinuation After a Single Fill. *Can J Cardiol*. 2012;28:567–73.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

200. Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, et al. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:603–9.
201. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006. *Med J Aust.* 2008;188:224–7.
202. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther.* 2005;27(7):1064–73.
203. Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Ph.* 2007;13(6):487–96.
204. Catalan VS, Leloir J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Heal.* 2000;3(6):417–26.
205. Ryskina KL, Goldberg E, Lott B, Hermann D, Barbieri JS, Lipoff JB. The role of the physician in patient perceptions of barriers to primary adherence with acne medications. *JAMA Dermatology.* 2018;154(4):456–9.
206. Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J. One in 3 prescriptions are never redeemed: Primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(1):27–33.
207. Kan HJ, Dyagilev K, Schulam P, Saria S, Molta C, Curtis J. Factors related to physicians' prescriptions for rheumatoid arthritis drugs never filled or subsequently discontinued by patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:4270–2.
208. Laius O, Pisarev H, Volmer D, Kõks S, Märtson A, Maasalu K. Use of a national database as a tool to identify primary medication non-adherence: The Estonian ePrescription system. *Res Soc Adm Pharm.* 2017;(August):1–8.
209. Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- nonadherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Real-world data from a population-based cohort. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(5):440–8.
210. Li X, Cole SR, Westreich D, Brookhart MA. Primary non-adherence and the new-user design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(4):361–4.
211. Cahir C. Primary nonadherence: The forgotten component of medication adherence? *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(1):1–3.
212. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-María MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1328–40.
213. Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:757–63.
214. Shin J, McCombs JS, Sanchez RJ, Udall M, Deminski MC, Cheetham C. Primary Nonadherence to Medications in an Integrated Healthcare Setting. *Am J Manag Care*. 2012;18(8):426–39.
215. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble Getting Started: Predictors of Primary Medication Nonadherence. *Am J Med*. 2011;124(11):1081.e9-1081.e22.
216. Tamblyn R, Egale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160:441–50.
217. Fallis BA, Dhalla IA, Klemensberg J, Bell CM. Primary Medication Non-Adherence after Discharge from a General Internal Medicine Service. *PLoS One*. 2013;8(5):3–9.
218. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):284–90.
219. Peper FE, Esteban S, Terrasa SA. Evaluación de la adherencia primaria a medicamentos en

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- pacientes con enfermedades crónicas afiliados al Seguro de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires: estudio de cohorte retrospectiva. *Aten Primaria*. 2018;50(2):88–95.
220. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Taylor S, Wood GC, Stewart WF, et al. Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: a cohort study. *J Gen Intern Med*. 2009;24(2):233–7.
221. Raebel MA, Ellis JL, Carroll NM, Bayliss EA, Mcginnis B, Schroeder EB, et al. Characteristics of Patients with Primary Non-adherence to Medications for Hypertension, Diabetes, and Lipid Disorders. *J Gen Intern Med*. 2011;27(1):57–64.
222. Flory J, Gerhard T, Stempniewicz N, Keating S, Rowan CG. Comparative adherence to diabetes drugs: An analysis of electronic health records and claims data. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(8):1184–7.
223. Jackson TH, Bentley JP, McCaffrey, III DJ, Pace P, Holmes E, West-Strum D. Store and Prescription Characteristics Associated with Primary Medication Nonadherence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(8):824–32.
224. Ho PM, Tsai TT, Maddox TM, Powers JD, Carroll NM, Jackevicius C, et al. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation. Implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):261–6.
225. Sheehy O, LeLorier J, Rinfret S. Restrictive access to clopidogrel and mortality following coronary stent implantation. *CMAJ*. 2008;178(4):413–20.
226. Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Marquis J-FF, Tu J V. Patterns of use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents. *Am Heart J*. 2009;158:592-598.e1.
227. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(4):392–6.
228. Cooke CE, Xing S, Lee HY, Belletti D a. You wrote the prescription, but will it get filled? *J Fam Pract*.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- 2011;60(6):321–7.
229. Cheetham TC, Niu F, Green K, Scott RD, Derose SF, Vansomphone SS, et al. Primary Nonadherence to Statin Medications in a Managed Care Organization. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(5):367–73.
230. Jackevicius CA, Li P, Tu J V. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Primary Nonadherence After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2008;117(8).
231. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract.* 2017;67(662):e614–22.
232. Cruden NL, Din JN, Janssen C, Smith R, Hilton JD, Klinke WP, et al. Delay in filling first clopidogrel prescription after coronary stenting is associated with an increased risk of death and myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):1–7.
233. Cheen MHH, Zhi Tan Y, Fen Oh L, Lin Wee H, Thumboo J. Prevalence of and factors associated with primary medication non - adherence in chronic disease : A systematic review and meta - analysis. *Int J Clin Pract.* 2019;73(6):1–18.
234. Lee S, Sesagiri Raamkumar A, Li J, Cao Y, Witedwittayanusat K, Chen L, et al. Reasons for Primary Medication Nonadherence: A Systematic Review and Metric Analysis. 2018;24(8).
235. McHorney C. Patient-Centered Reasons for Primary Non-Adherence as Derived from the Peer-Reviewed Literature. *Value Heal.* 2015;18(7):A737.
236. Seal F, Cave AJ, Atkinson LL. Primary Non-Adherence of Prescribed Pharmaceutical Treatments and Interventions: An Investigative Review to Improve Quality in Primary Care. *Qual Prim Care.* 2017;25(5):344–59.
237. Harrison T, Derose S, Cheetham T, Chiu V, Vansomphone S, Green K, et al. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care.* 2013;19(4):e133-9.
238. Wooldridge K, Schnipper JL, Goggins K, Dittus RS, Kripalani S. Refractory Primary Medication Non-Adherence: Prevalence and Predictors After Pharmacist Counseling at Hospital Discharge. *J Hosp*

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Med. 2016;11(1):48–51.
239. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to Insulin Initiation. *Diabetes Care*. 2010;33(4):733–5.
240. Polinski JM, Kesselheim AS, Frolkis JP, Wescott P, Allen-Coleman C, Fischer MA. A matter of trust: Patient barriers to primary medication adherence. *Health Educ Res*. 2014;29(5):755–63.
241. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-Maria MT, Moreno-Peral P, Fernández A, Bellón JÁ, et al. Reasons for medication non-initiation: A qualitative exploration of the patients' perspective. *Res Soc Adm Pharm*. 2019;Impress:10.
242. Bernal-delgado E, García-armesto S, Peña-longobardo LM, Ridaio-lópez M, Hernández-quevedo C, Editor CH, et al. Spain: Health system review. *Health Systems in Transition*. Vol. 20. 2018. p. 1–179.
243. Aznar-lou I, Pottegård A, Fernández A, Peñarrubia-maría MT, Serrano-blanco A, Sabés-figuera R, et al. Effect of copayment policies on initial medication non-adherence according to income: a population- based study. *BMJ Qual Saf*. 2018;27:878–91.
244. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin (Barc)*. 2012 May 19;138(14):617–21.
245. Institut Català de la Salut. Memòria d'activitats 2016 [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <http://ics.gencat.cat/ca/lics/memories-dactivitat/>
246. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Del Mar Garcia-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: La historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617–21.
247. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2011;65(1):29–37.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

248. Aznar-Lou I, Iglesias-González M, Gil-Girbau M, Serrano-Blanco A, Fernández A, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence to SSRIs on medical visits and sick leaves. *J Affect Disord*. 2018 Jan;226:282–6.
249. Dominguez-Berjon MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. [Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities(the MEDEA project)]. *Gac Sanit*. 2008;22(3):179–87.
250. Pagès-Castell A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): A population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13.
251. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35(4):774–9.
252. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):29–37.
253. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermsilla E, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):294–300.
254. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonego D, García Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Atención Primaria*. 2003;31(10):655–61.
255. Lester D. Theories of attempted suicide: Should they differ from theories of completed suicide? *Clin Neuropsychiatry*. 2009;6(5):188–91.
256. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet*. 1997;350(9084):1097–9.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

257. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Heal Med.* 1999;21(3):299–304.
258. Jick H, Terris BZ, Derby LE, Jick SS. Further validation of information recorded on a general practitioner based computerized data resource in the united kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1992;1(6):347–9.
259. van Herk-Sukel MPP, van de Poll-Franse L V., Lemmens VEPP, Vreugdenhil G, Pruijt JFM, Coebergh JWW, et al. New opportunities for drug outcomes research in cancer patients: The linkage of the Eindhoven Cancer Registry and the PHARMO Record Linkage System. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):395–404.
260. Leckie G, Charlton C. runmlwin: A Program to Run the MLwiN Multilevel Modeling Software from within Stata. *JSS J Stat Softw.* 2012;52(11).
261. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The Importance of the Normality Assumption in Large Public Health Data Sets. *Annu Rev Public Heal.* 2002;23:151–69.
262. Mickey RM, Greenland S. The Impact Of Confounder Selection Criteria On Effect Estimation. *Am J Epidemiol.* 1989;129(1):125–37.
263. Martin D, Miller AP, Quesnel-Vallée A, Caron NR, Vissandjée B, Marchildon GP. Canada’s universal health-care system: achieving its potential. *Lancet.* 2018;391(10131):1718–35.
264. Sigurgeirsdóttir S, Waagfjörð J, Maresso A. Iceland: Health system review. *Health Syst Transit.* 2014;16(6):1–182.
265. Rice T, Rosenau P, Unruh LY, J.Barnes A. United States of America: Health system review. *Health Syst Transit.* 2013;15(3):1–431.
266. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: A report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value Heal.* 2013;16(5):891–900.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

267. Karter AJ, Parker MM, Solomon MD, Lyles CR, Adams AS, Moffet HH, et al. Effect of Out-of-Pocket Cost on Medication Initiation, Adherence, and Persistence among Patients with Type 2 Diabetes: The Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *Health Serv Res.* 2018;53(2):1227–47.
268. Haskard-Zolnieriek KB, DiMatteo MR. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment: A Meta-analysis. *Med Care.* 2009;47(8):826–34.
269. Gil Girbau M, Aznar Lou I, Peñarrubia María M, Fernández Sánchez A, Jové Massó A, Moreno Peral P, et al. El problema de la no-iniciación del tratamiento farmacológico: resultados preliminares de un estudio cualitativo. *Farm Comunitarios.* 2016;8(1).
270. Ng CJ, Lai PSM, Lee YK, Azmi SA, Teo CH. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1050–70.
271. Patel N, Stone MA, Chauhan A, Davies MJ, Khunti K. Insulin initiation and management in people with Type2 diabetes in an ethnically diverse population: The healthcare provider perspective. *Diabet Med.* 2012;29(10):1311–6.
272. Jenkins N, Hallowell N, Farmer AJ, Holman R, Lawton J. Initiating Insulin as Part of the Treating To Target in Type 2 Diabetes (4-T) Trial. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2178–80.
273. Pagès-Puigdemont N, Mangués MA, Masip M, Gabriele G, Fernández-Maldonado L, Blancafort S, et al. Patients' Perspective of Medication Adherence in Chronic Conditions: A Qualitative Study. *Adv Ther.* 2016;33(10):1740–54.
274. Garavalia L, Ho PM, Garavalia B, M.Foody J, Kruse H, Spertus JA, et al. Clinician-Patient Discord: Exploring Differences in Perspectives for Discontinuing Clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2011;10(1):50–5.
275. Van Steenkiste B, Van Der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: Barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns.* 2004;55:301–7.
276. Calkins DR, Davis RB, Reiley P. Patient-Physician Communication at Hospital Discharge and

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Patients' Understanding of the Postdischarge Treatment Plan. *Diving Hyperb Med.* 1997;157(9):1026–30.
277. Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(8):991–4.
278. Jamison J, Graffy J, Mullis R, Mant J, Sutton S. Barriers to medication adherence for the secondary prevention of stroke: A qualitative interview study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016;66(649):e568–76.
279. Coleman EA, Berenson RA. Lost in Transition: Challenges and Opportunities for Improving the Quality of Transitional Care. *Ann Intern Med.* 2004;141(7):533–6.
280. Halava H, Korhonen MJ, Huupponen R, Setoguchi S, Pentti J, Kivimäki M, et al. Lifestyle factors as predictors of nonadherence to statin therapy among patients with and without cardiovascular comorbidities. *Can Med Assoc J.* 2014;186(12):E449–56.
281. Wroth TH, Pathman DE. Primary Medication Adherence in a Rural Population: The Role of the Patient-Physician Relationship and Satisfaction with Care. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:478–86.
282. Saurina C, Vall-Llosera L, Saez M. A qualitative analysis of immigrant population health practices in the Girona Healthcare Region. *BMC Public Health.* 2010;10.
283. Suurmond J, Uiters E, de Bruijne MC, Stronks K, Essink-Bot ML. Negative health care experiences of immigrant patients: a qualitative study. *BMC Heal Serv Res.* 2011;11:10.
284. Velasco C, Vinasco AM, Trilla A. Percepciones de un grupo de inmigrantes sobre el Sistema Nacional de Salud y sus servicios. *Aten Primaria.* 2016;48(3):149–58.
285. Intitut d'Estadística de Catalunya (idescat). Població estrangera per països [Internet]. 2017. Available from: <https://www.idescat.cat/poblacioestrangera/?b=12>
286. Agència de Salut Pública de Barcelona. La salut de la població immigrant a Barcelona. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2008. p. 1–107.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

287. Hussain S, Jamal SZ, Qadir F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018;30(4):552–7.
288. Huber CA, Meyer MR, Steffel J, Blozik E, Reich O, Rosemann T. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin Ther*. 2019;41(1):107–17.
289. Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: An ongoing prospective, observational study. *Am J Med*. 2004;117(2):73–81.
290. Generalitat de Catalunya. Hipertensió arterial. Canal Salut [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 31]. Available from: http://canalsalut.gencat.cat/ca/detalls/article/Hipertensio_arterial-00010#bloc5
291. Peterson LM, Helweg-Larsen M, Volpp KG, Kimmel SE. Heart attack risk perception biases among hypertension patients: The role of educational level and worry. *Psychol Heal*. 2012;27(6):737–51.
292. González-Moreno M, Saborido C, Teira D. Disease-mongering through clinical trials. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2015;51:11–8.
293. Laboratorio STADA SL. Prospecto: información para el paciente Clopidogrel STADA 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Barcelona: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018. p. 1–6.
294. Sanofi-Aventis S.A. PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO A.A.S. 100 mg comprimidos Ácido acetilsalicílico. Barcelona: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. p. 1–6.
295. Sandoz Farmacéutica S.A. Prospecto: información para el paciente: Simvastatina Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, Simvastatina Sandoz 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, Simvastatina Sandoz 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018. p. 1–11.
296. Sandoz Farmacéutica S.A. Prospecto: información para el usuario Enalapril Sandoz 20 mg

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- comprimidos EFG Enalapril (maleato). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014. p. 1–8.
297. Pérez-Manchón D, Álvarez-García GM, González-López E. Percepción de riesgo cardiovascular en una población ambulatoria de la Comunidad de Madrid. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2015;32(3):100–4.
298. Van Geffen ECG, Heerdink ER, Hugtenburg JG, Siero FW, Egberts ACG, Van Hulten R. Patients' perceptions and illness severity at start of antidepressant treatment in general practice. *Int J Pharm Pract.* 2010;18(4):217–25.
299. Luciano J V., Fernández A, Pinto-Meza A, Luján L, Bellón JA, Garcia-Campayo J, et al. Frequent attendance in primary care: Comparison and implications of different definitions. *Br J Gen Pract.* 2010;60(571):95–100.
300. Stack RJ, Elliott RA, Noyce PR, Bundy C. A qualitative exploration of multiple medicines beliefs in co-morbid diabetes and cardiovascular disease. *Diabet Med.* 2008;25(10):1204–10.
301. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293–7.
302. Swart KMA, van Vilsteren M, van Hout W, Draak E, van der Zwaard BC, van der Horst HE, et al. Factors related to intentional non-initiation of bisphosphonate treatment in patients with a high fracture risk in primary care: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):141.
303. Srimongkon P, Aslani P, Chen TF. Consumer-related factors influencing antidepressant adherence in unipolar depression: A qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1863–73.
304. Mengual L, Roura P, Serra M, Montasell M, Prieto G, Bonet S. Multifactorial control and treatment intensity of type-2 diabetes in primary care settings in Catalonia. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:1–7.
305. Jurado J, Ybarra J, Solanas P, Caula J, Gich I, Pou JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of the North Catalonia diabetes study. *J Am Acad*

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

- Nurse Pract. 2009;21:140–8.
306. Massimi A, De Vito C, Brufola I, Corsaro A, Marzuillo C, Migliara G, et al. Are community-based nurse-led selfmanagement support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):1–22.
307. Georgiopoulou G, Kollia Z, Katsi V, Oikonomou D, Tsioufis C, Tousoulis D. Nurse's Contribution to Alleviate Non-adherence to Hypertension Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(8):2–7.
308. Doggrell SA. A review of interventions \geq 6 months by pharmacists on adherence to medicines in cardiovascular disease; characteristics of what works and what doesn't. *Res Soc Adm Pharm*. 2018;15(2):119–29.
309. Elliott RA, Boyd MJ, Salema NE, Davies J, Barber N, Mehta RL, et al. Supporting adherence for people starting a new medication for a long-term condition through community pharmacies: A pragmatic randomised controlled trial of the New Medicine Service. *BMJ Qual Saf*. 2016;25:747–58.
310. Generalitat de Catalunya Agència de Salut Pública de Catalunya, Gual A, Contel M. Programa beveu menys. Veus el que Beus? [Internet]. 1a ed. Òrgan Tècnic de Drogodependències, editor. Barcelona: Generalitat de Catalunya; Departament de Salut; Direcció General de Salut Pública; 2001. p. 2. Available from: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home_Canal_Salut/Ciudadania/La_salut_de_la_A_a_la_Z/A/Alcohol/Documentacio/fulletbeus2006.pdf
311. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, Associació Catalana d'Infermeria, Associació d'Infermeria Familiar i Comunitària de Catalunya, Agència de Salut Pública de Catalunya. Programa Atenció Primària Sense Fum (PAPSF) [Internet]. 2002 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <http://www.papsf.cat/>
312. McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, et al. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):127–34.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

313. McCarthy ML, Ding R, Roderer NK, Steinwachs DM, Ortmann MJ, Pham JC, et al. Does providing prescription information or services improve medication adherence among patients discharged from the emergency department? A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2013;62(3):212-223.e1.
314. Fernando TJ, Nguyen DD, Baraff LJ. Effect of electronically delivered prescriptions on compliance and pharmacy wait time among emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2012;19(1):102–5.
315. Bergeron AR, Webb JR, Serper M, Federman AD, Shrank WH, Russell AL, et al. Impact of electronic prescribing on medication use in ambulatory care. *Am J Manag Care.* 2013;19(12):1012–7.
316. Cizmic AD, Heilmann RMF, Milchak JL, Riggs CS, Billups SJ. Impact of interactive voice response technology on primary adherence to bisphosphonate therapy: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2131–6.
317. O'Connor PJ, Schmittiel JA, Pathak RD, Harris RI, Newton KM, Ohnsorg KA, et al. Randomized trial of telephone outreach to improve medication adherence and metabolic control in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3317–24.
318. Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, Roux-Marson C, Arnaud F, Castelli C, et al. Improving Patient's Primary Medication Adherence The Value of Pharmaceutical Counseling.
319. Derosé SF, Green K, Marrett E, Tunceli K, Craig Cheetham T, Chiu VY, et al. Automated Outreach to Increase Primary Adherence to Cholesterol-Lowering Medications. *JAMA Intern Med.* 2013;173(1):38–43.
320. Hackerson ML, Luder HR, Beck AF, Wedig JM, Heaton PC, Frede SM. Addressing primary nonadherence: A collaboration between a community pharmacy and a large pediatric clinic. *J Am Pharm Assoc.* 2018;58(4):S101-S108.e1.
321. Kerner DE, Knezevich EL. Use of communication tool within electronic medical record to improve primary nonadherence. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(3):S270-S273.e2.

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA

322. Fischer MA, Jones JB, Wright E, Van Loan RP, Xie J, Gallagher L, et al. A Randomized Telephone Intervention Trial to Reduce Primary Medication Nonadherence. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(2):124–31.

CAPÍTULO 7

ANNEXO

WILLIE:

"The entire place is crawling with living things"

INDIANA:

"That's why they call it the jungle, sweetheart"

INDIANA JONES AND THE TEMPLE OF DOOM (1984)

1.1 Tablas

Tabla A. 1 Códigos CIE-10 de las enfermedades cardiovasculares más destacables a nivel clínico.

(I20-I25) Enfermedades cardíacas isquémicas

- (I20) Angina de pecho
- (I21) Infarto agudo de miocardio
- (I22) Infarto agudo de miocardio posterior
- (I23) Ciertas complicaciones actuales seguidas de un infarto agudo de miocardio
- (I24) Otras enfermedades cardíacas isquémicas agudas
- (I25) Enfermedad cardíaca isquémica crónica
- (I26) Enfermedad Cardíaca Mixta: Isquémica e Hipertensiva

(I60-I69) Enfermedades cerebrovasculares

- (I60) Hemorragia subaracnoidea
- (I61) Hemorragia intracerebral
- (I62) Otras hemorragias intracraneales no traumáticas
- (I63) Infarto cerebral
- (I64) Apoplejía, no especificada como hemorragia o infarto
- (I65) Oclusión y estenosis de arterias precerebrales, no resultando infarto cerebral
- (I66) Oclusión y estenosis de arterias cerebrales, no resultando un infarto cerebral
- (I67) Otras enfermedades cerebrovasculares
- (I68) Trastornos cerebrovasculares en enfermedades clasificadas en otra parte
- (I69) Secuela de enfermedad cerebrovascular

(I70-I79) Enfermedades de arterias, arteriolas y capilares

- (I70) Aterosclerosis
- (I71) Aneurisma y disección aórtica
- (I72) Otros aneurismas
- (I73) Otras enfermedades vasculares periféricas
- (I74) Embolia arterial y trombosis
- (I77) Otros trastornos de arterias y arteriolas
- (I78) Enfermedades de capilares

1.2 Publicaciones



International Journal of
Environmental Research
and Public Health



Article

Initiation and Single Dispensing in Cardiovascular and Insulin Medications: Prevalence and Explanatory Factors

Carles Vilaplana-Carnerero ^{1,2}, Ignacio Aznar-Lou ^{1,3}, María Teresa Peñarrubia-María ^{3,4,5}, Antoni Serrano-Blanco ^{3,6}, Rita Fernández-Vergel ^{4,5}, Dolors Petitbò-Antúnez ⁵, Montserrat Gil-Girbau ^{1,2,7}, Marian March-Pujol ^{2,3}, Juan Manuel Mendive ^{4,5,7}, Alba Sánchez-Viñas ¹, Cristina Carbonell-Duacastella ^{1,3} and María Rubio-Valera ^{3,6,*}

¹ Research and Development Unit, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, 08830 Barcelona, Catalonia, Spain; vilaplanacarles@gmail.com (C.V.-C.); i.aznar@pssjd.org (I.A.-L.); m.gil@pssjd.org (M.G.-G.); albasv10@gmail.com (A.S.-V.); c.carbonell@pssjd.org (C.C.-D.)

² School of Pharmacy, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Catalonia, Spain; marianmarch@ub.edu

³ Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública—CIBERESP), 28029 Madrid, Spain; maitepenarrubia@gmail.com (M.T.P.-M.); aserrano@pssjd.org (A.S.-B.)

⁴ Primary Care Research Institute (IDIAP Jordi Gol), 08007 Barcelona, Spain; rfernandez@ambitcp.catsalut.net (R.F.-V.); juanmmendive@gmail.com (J.M.M.)

⁵ Catalan Institute of Health, 08028 Barcelona, Spain; dolorspetitbo@gmail.com

⁶ Parc Sanitari Sant Joan de Déu, 08830 Sant Boi de Llobregat, Catalonia, Spain

⁷ Primary Care Prevention and Health Promotion Research Network, 08007 Barcelona, Catalonia, Spain

* Correspondence: mrubio@pssjd.org; Tel.: +936406350 (ext. 12965)

Received: 15 April 2020; Accepted: 10 May 2020; Published: 12 May 2020



Abstract: Background: Adherence problems have negative effects on health, but there is little information on the magnitude of non-initiation and single dispensing. Objective: The aim of this study was to estimate the prevalence of non-initiation and single dispensation and identify associated predictive factors for the main treatments prescribed in Primary Care (PC) for cardiovascular disease (CVD) and diabetes. Methods: Cohort study with real-world data. Patients who received a first prescription (2013–2014) for insulins, platelet aggregation inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or statins in Catalan PC were included. The prevalence of non-initiation and single dispensation was calculated. Factors that explained these behaviours were explored. Results: At three months, between 5.7% (ACEI) and 9.1% (antiplatelets) of patients did not initiate their treatment and between 10.6% (statins) and 18.4% (ACEI) filled a single prescription. Body mass index, previous CVD, place of origin and having a substitute prescriber, among others, influenced the risk of non-initiation and single dispensation. Conclusions: The prevalence of non-initiation and single dispensation of CVD medications and insulin prescribed in PC is high. Patient and health-system factors, such as place of origin and type of prescriber, should be taken into consideration when prescribing new medications for CVD and diabetes.

Keywords: cardiovascular diseases; insulin; adherence; primary care; real-world data; medication initiation

1. Introduction

Cardiovascular disease is highly prevalent and causes high mortality, disability and economic burden [1,2]. After 3.2 years (average follow-up), more than 30% of patients abandon their antidiabetic,

antiplatelet, antihypertensive, and lipid-lowering treatments [3]. Non-adherence worsens control of the disease [4] and clinical results in both primary and secondary prevention [5], thereby increasing cardiovascular morbidity and mortality [6] and direct and indirect health costs [7]. Accordingly, controlling cardiovascular medication adherence is important for improving patients' functional state and the overall sustainability of the system. Most non-adherence studies focus on implementation and discontinuation, yet non-initiation may add to the negative effects of non-adherence in cardiovascular disease and diabetes [8].

The ABC taxonomy defines initiation as the moment "when the patient takes the first dose of a prescribed medication" [9]. Non-adherence thus occurs where there is "late or non-initiation of the prescribed treatment", a definition that covers patients who do not fill a first prescription, fill it but do not actually take the medication or take it later than expected. This is a comprehensive definition, since it takes into account the patients' actual behavior vis-à-vis the first prescription. However, collecting patient-reported data in a large population is costly and not free of bias (such as patients' desirability bias). Taking into account the dispensing process, the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) defines initiation (or initial medication adherence) as "the patient obtaining, for the first time, a new prescription medication" [8]. This definition enables initiation to be ascertained by reference to prescription and dispensing records but has one important limitation: patients can fill the prescription but not take the medication. Hence, non-initiation could be underestimated when using the ISPOR definition. In this study, non-initiation was deemed to occur when a patient did not obtain, for the first time, a new prescription medication.

Single dispensing (or first-fill discontinuation), defined as obtaining only the first unit or container of a new prescription medication, may be capturing patients that fill the prescription but do not take the medication (non-initiation) and patients that try the medication and then discontinue it prematurely (early discontinuation, as defined by the ABC taxonomy) [9]. Although studies usually include patients who filled at least one prescription, few have examined single dispensing of cardiovascular and insulin medications in detail, and even fewer have focused on primary care (PC), the area where these diseases are generally controlled [10–13].

The literature indicates that 3.3% to 42.3% of PC patients do not initiate medications for prevention and treatment of cardiovascular disease and diabetes [14,15], and up to 28% fill only a single prescription of such medications [11]. In spite of the growing literature on the topic, little is known about the factors that promote and hinder the non-initiation and single dispensing of cardiovascular and insulin medications. A recent systematic review aimed at synthesizing factors that contribute to non-initiation [16] identified nine studies that focused on patients with cardiovascular disease and diabetes. These studies showed that in these patients non-initiation was influenced by factors related to the patient (age and gender), treatment (cost of medication, complexity of treatment and number of concomitant medications) and healthcare provider (lack of patient-doctor communication and distrust of the provider). The studies that focused on single dispensing of cardiovascular or diabetes medications reported that younger, female patients who visited the physician less frequently had a lower probability of filling a second prescription. Qualitative studies indicate that patients' beliefs and knowledge about the disease and the treatment, emotions, preferences for lifestyle interventions and mistrust of the diagnosis also contribute to non-initiation [17,18].

In a previous study in Catalonia, the prevalence of non-initiation one month after prescription of insulin and treatments for cardiovascular disease was estimated to range from 7.5% through 13.17% [14]. In this study, the prevalence of non-initiation of these treatments 3 months after prescription was between 5.7% and 9.1%, and the prevalence of single dispensing was over 10%. The study also explored the factors that account for non-initiation one month after prescription, and showed that age, country of origin, presence of certain diseases and the characteristics of the prescriber and primary care center influenced the probability of initiation. This analysis included patients who had received a new prescription of a medication contained in the 13 most prescribed and/or costly pharmacotherapeutic subgroups in the public health system, and drugs for acute conditions accounted for over 50% of

the prescriptions. Faced with the prescription of a new treatment for a chronic disease, patients may respond with fear or frustration and prefer to delay the start of treatment until they have explored non-pharmacological treatment options [17]. This may delay the start of treatment, which would explain the significant variation observed in the prevalence of non-initiation 1 and 3 months after prescription. Considering that these are chronic treatments, it is relevant to allow for a period of reflection when exploring the prevalence of non-initiation. It is likely that the factors that explain the probability of non-initiation in chronic medications differ from those applicable to acute medications. Furthermore, some factors that might influence non-initiation of treatments for cardiovascular disease and diabetes, such as body mass index (BMI) or existence of previous episodes of cardiovascular disease, were not explored in the previous paper. Since these are chronic treatments, it would be interesting to evaluate the factors underlying the single dispensing of insulin and treatments for cardiovascular disease.

Better knowledge of both, the prevalence and the explanatory factors of non-initiation and single dispensing of medications for the prevention of cardiovascular disease and diabetes, would help in developing strategies to address these problems. The aim of this study was thus to estimate the prevalence of non-initiation and single dispensing of treatments for cardiovascular disease and diabetes in PC, and to identify the factors accountable for these phenomena.

2. Methods

The European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence (ESPACOMP) Medication Adherence Reporting Guidelines (EMERGE) were followed for the reporting of results [19]. The study was approved by the Research Ethics Committees at Jordi Gol Primary Care Research Institute (P14/140) and Sant Joan de Déu Hospital (PIC-111-14).

2.1. Setting

The healthcare system in Spain is taxpayer-funded, free at point of delivery and covers both residents and foreign nationals. The system is decentralized, with each of Spain's 17 Autonomous Regions responsible for local public health, health planning and health-service management [20]. Patients pay a part of the cost of medication in line with the specific medication's and patient's characteristics. This co-payment applies to pensioners and non-pensioners alike, and ranges from 0% to 60%, with a 10%-reduced contribution for some medications (most chronic treatments) [21]. Patients in Spain can choose to fill their prescriptions at any pharmacy and are free to switch from one to another on successive visits. Pharmacies submit monthly registries of dispensed medications to the health authorities for reimbursement of the balance due. There are 371 publicly supported PC centers for the 7.5 million inhabitants of Catalonia. The Catalan Health Institute (*Institut Català de la Salut/ICS*) manages most of these centers, with other healthcare providers managing the remainder. The 294 PC centers managed by the Catalan Health Institute cover 80% of the region's population (5.8 million) [22].

PC is the first point of contact with the health system. Each person is allocated a general practitioner (GP) who generates all prescriptions, except when on leave or when a substitute or resident GP conducts the consultation.

2.2. Design

This was a secondary analysis of a previous study which focused on the population with cardiovascular diseases and diabetes [14]. A cohort study based on electronic records of routine clinical practice was conducted (Real-World Data). The data source used was the Information for the Development of Research in Primary Care Database (*Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària/SIDIAP* database) [22], which contains computerized PC clinical history information from the Catalan Health Institute (80% of the Catalan population) and information on pharmaceutical billing. The SIDIAP database is managed by public healthcare authorities, is anonymous, encoded and secure and meets all current legal requirements. All the information used

for analysis purposes was recorded between 2011 and 2014, and it was gathered from the database in 2015. This information contains patient, GP and PC center information, along with information on prescription and whether or not a given prescription has been dispensed. Comparison of the validity of SIDIAP data for the study of cardiovascular diseases to that of data from the REGICOR2000 study [23] showed a high level of validity of the data and good representativeness of the population in the SIDIAP database for use in epidemiological studies of cardiovascular disease [23].

This was a secondary analysis of a study on non-initiation in PC [14]. Patients that were newly prescribed a medication included in the list of the 10 most prescribed pharmacotherapeutic subgroups (based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) or the seven most costly pharmacotherapeutic subgroups in 2014 for the Catalan Healthcare Institute were included in the original study [14]. “Insulins and analogues for injection, long-acting” (ATC A10AE), “Platelet aggregation inhibitors excluding heparin” (ATC B01AC), “Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), plain” (ATC C09AA) and “HMG CoA reductase inhibitors” (ATC C10AA) were among the most prescribed and costly pharmacotherapeutic subgroups and were selected for the study of initiation and single dispensing in cardiovascular disease and diabetes.

Index prescriptions were defined as new prescriptions of one medication from the four pharmacotherapeutic subgroups under study. The study included all PC patients aged ≥ 15 years with prescriptions across the period June 2013–July 2014. In the Catalan health system, prescriptions have a start and end date which covers the entire treatment period, and medications are automatically made available to patients as they need them. In the case of medications for chronic conditions, prescriptions are usually activated for a 12-month period and renewed every year. Following the recommendations of GPs, prescriptions were considered new if there was no other active prescription from the same pharmacological subgroup recorded in the three months prior to the index prescription. There were no further inclusion criteria.

2.3. Variables

All the information used for the analysis was gathered from the database, which contains information on prescription and dispensing, as well as sociodemographic and biomedical data relating to the patients, GPs and PC centers. Data were collected for all patients over a period of 12 months preceding the index prescription. Prescriptions were followed-up 6 months after the index prescription. Prescriptions not filled at the pharmacy 3 and 6 months after prescription (sensitivity analysis) were deemed to be non-initiated (in the primary study non-initiation 1 and 3 months after prescription was reported). If a single container was picked up during the first three months (in the primary study, the first month was considered) and no other container was collected in a period of up to six months after the first prescription, this was regarded as single dispensing.

As in the primary study, the following factors were assessed as patient explanatory factors: age, gender, place of origin (continent of birth), socioeconomic status and pathologies at the date of prescription. In this study, the following factors were also assessed: previous cardiovascular disease (recent and established), body mass index (BMI), existence of previous new general prescriptions (of any of the 10 most prescribed or the seven most costly pharmacotherapeutic subgroups in 2014), existence of previous new cardiovascular prescriptions and medical and nursing visits in PC.

Information on socioeconomic status was based on the MEDEA index [24], which was estimated using the weighted sum of five census-based socioeconomic indicators (unemployment rate, manual workers, temporary workers, illiterate adults (or less than basic, compulsory education) and school drop-outs from among the population aged < 16 years). Through a link to the census data, SIDIAP allocates patients to one of the five urban levels of the MEDEA index (with 1 representing the lowest and 5 the highest socioeconomic status). There is no information on the socioeconomic status of patients living in rural areas since the MEDEA was only validated for urban populations.

To ensure anonymity, only the most prevalent diseases related to the treatments under study were obtained. Pathologies were grouped into the following categories: allergy, pain (including

arthritis, arthrosis, rheumatological diseases and back pain), respiratory (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease), physical disability (including blindness, urinary incontinuity and hypoacusia), cardiovascular conditions (arterial hypertension, dyslipidemia, use of substances like alcohol or tobacco (alcohol or tobacco use was based on the qualitative appreciation of GPs; alcohol or tobacco use, though not cardiovascular conditions, are included as cardiovascular risk factors) and cardiovascular diseases), mental (depression; schizophrenia and neurotic, stress and somatic symptom disorders), neurological (neuropathy, epilepsy and migraine), diabetes mellitus (types 1 and 2), digestive (cirrhosis, chronic constipation, hiatus hernia, peptic ulcer, dyspepsia and gastroesophageal reflux disease) and thyroid-related diseases.

Previous cardiovascular disease (myocardial infarction, cardiac insufficiency, peripheral arterial disease, stroke or ischemic cardiopathy) was classified as follows: no previous cardiovascular disease, recent cardiovascular disease (≤ 6 months before the prescription) and established cardiovascular disease (> 6 months before the prescription).

The existence of previous new general prescriptions took into account any new prescriptions issued in the 12 months preceding the index prescription for proton pump inhibitors, insulin, antiplatelets, ACEIs, HMG CoA reductase inhibitors, penicillin, propionic acid derivatives, anilides, antiepileptics, benzodiazepine, selective serotonin reuptake inhibitors, adrenergics in combination or anticholinergics. Similarly, the existence of previous new cardiovascular prescriptions took into account new prescriptions of the treatments under study issued in the 12 months preceding the index prescription.

With regard to the prescribing GP, the variables of age, gender and type of prescriber (allocated or substitute GP) were assessed. Health centers were classified according to whether or not they were teaching hospitals.

2.4. Analysis

The basic unit of analysis was the prescription. The prevalence of non-initiation and single dispensing was estimated for each pharmacological subgroup.

To manage missing data (BMI (30.8%), prescriber sex (9.7%), socioeconomic status (4.2%) and place of origin (41%)), simple imputation by chained equations was used with logistic regression and ordinal logistic models using all the available data (2011–2014) [14]. This imputation method has been previously used with satisfactory results [14,21,25,26]. For BMI, a truncated regression model with a lower limit of 10 was used.

In order to identify the explanatory factors of initiation and single dispensing, two multivariate multilevel logistic regressions were conducted (using initiation 3 months after prescription and single dispensing as dependent variables), overall and for each pharmacotherapeutic group. By way of a sensitivity analysis, the explanatory factors of initiation 6 months after prescription were assessed.

As recommended by Mickey and Greenland, the selection of variables for inclusion in the multivariate analysis was based on both the change-in estimate criterion and significance testing methods [27]. Results of the bivariate analysis are shown as Supplementary Material.

First, bivariate multilevel logistic regression models were applied to select the variables to be included in the multivariate model using statistical significance and effect size criteria. Variables that showed a statistically significant association (p -value < 0.05) (significance testing) [27] and had an odds ratio (OR) larger than set cut-off points (OR > 1.1 or < 0.9 , in categorical variables; and OR > 1.11 or < 0.99 in continuous variables) (change-in estimate criterion) [27] were included in the multivariate model. The results of the bivariate analysis are shown in Supplementary Tables S1, S2 and S3.

For the selection of interactions to be included in the multivariate model, a more conservative approach was adopted to avoid over-adjusting the model. Interactions considered clinically relevant were tested and included in the multivariate logistic regression model in any case where they reached a statistically significant association (p -value < 0.001) and the estimate was large enough to reverse the value of the OR when the interaction was present. None of the interactions tested fulfilled the criteria for inclusion in the final multivariate model.

As insulins and statins have a single indication (diabetes and dyslipidemia, respectively), the presence/absence of these diseases was excluded from their respective models.

All analyses were performed using Stata MP13.0 (StataCorp LLC, Lakeway Drive College Station, TX, USA).

2.5. Availability of Data

The data that support the findings of this study are available from the Information for the Development of Research in Primary Care Database (*Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària/SIDIAP* database), but restrictions apply to the availability of these data, since it contains patient information.

3. Results

Table 1 shows the sociodemographic characteristics of the sample, which included 8270 prescriptions for insulins, 34,139 for antiplatelets, 74,346 for ACEIs, and 69,602 for statins, issued to 169,143 patients at 287 PC centers.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the sample.

PATIENTS; n = 169,143	Insulin n = 8223	Antiplatelet n = 33,921	ACEI n = 73,741	Statin n = 69,043
Sex, Female, n (%)	3848 (46.80)	17,087 (50.37)	36,583 (49.61)	36,334 (52.63)
Age, mean ± SD	67.50 ± 15.04	70.47 ± 13.94	65.65 ± 14.28	62.84 ± 12.72
Socioeconomic status, n (%)				
Urban 1 (lowest SES)	1160 (14.11)	6101 (17.99)	11,717 (15.89)	11,945 (17.30)
Urban 2	1271 (15.46)	5552 (16.37)	12,019 (16.30)	11,415 (16.53)
Urban 3	1352 (16.44)	5459 (16.09)	12,360 (16.76)	11,378 (16.48)
Urban 4	1395 (16.96)	5491 (16.19)	12,231 (16.59)	11,041 (15.99)
Urban 5 (highest SES)	1509 (18.35)	4982 (14.69)	11,470 (15.55)	10,040 (14.54)
Rural	1536 (18.68)	6336 (18.68)	13,944 (18.91)	13,224 (19.15)
Place of origin, n (%)				
Spain	7446 (90.55)	31,555 (93.02)	66,075 (89.60)	62,315 (90.26)
Americas	281 (3.42)	995 (2.93)	3022 (4.10)	2915 (4.22)
Asia/Oceania	114 (1.39)	269 (0.79)	963 (1.31)	758 (1.10)
European outside Spain	117 (1.42)	561 (1.65)	1621 (2.20)	1555 (2.25)
Africa	265 (3.22)	541 (1.59)	2060 (2.79)	1500 (2.17)
Body mass index, mean ± SD	29.53 ± 5.56	28.68 ± 5.09	29.31 ± 5.11	28.70 ± 4.87
New prescriptions ^a , n (%)				
≥1 medications	1487 (18.08)	6251 (18.43)	14,225 (19.29)	13,218 (19.14)
≥1 cardiovascular/diabetes medications	289 (3.51)	1030 (3.04)	1606 (2.18)	2095 (3.03)
Number of visits ^a , mean ± SD				
Visits to GP	8.34 ± 6.68	7.05 ± 5.92	6.52 ± 5.54	5.96 ± 5.01
Visits to nurse	7.89 ± 9.31	4.62 ± 7.73	4.43 ± 6.84	3.43 ± 6.38
PRESCRIPTIONS; n = 186,357	Insulin n = 8270	Antiplatelet n = 34,139	ACEI n = 74,346	Statin n = 69,602
Illnesses at the moment of prescription, n (%)				
Pain	3658 (44.23)	16,919 (49.56)	34,696 (46.67)	31,389 (45.10)
Respiratory	1145 (13.85)	4530 (13.27)	8174 (10.99)	6331 (9.10)
Physical disability ^b	3015 (36.46)	12,261 (35.91)	21,526 (28.95)	16,410 (23.58)
Cardiovascular				
Hypertension	5477 (66.23)	20,996 (61.50)	55,916 (75.21)	32,799 (47.12)
Dyslipidemia	3206 (38.77)	10,922 (31.99)	21,998 (29.59)	31,451 (45.19)
Recent CVD (≤6 months)	196 (2.37)	2697 (7.90)	1949 (2.62)	1948 (2.80)
Established CVD (>6 months)	2098 (25.37)	6372 (18.66)	9333 (12.55)	6685 (9.60)
Alcohol and tobacco use ^c	2272 (27.47)	8456 (24.77)	18,912 (25.44)	19,613 (28.18)
Neurological	1057 (12.78)	3529 (10.34)	7317 (9.84)	7024 (10.09)
Mental disorders	2192 (26.51)	9456 (27.70)	19,589 (26.35)	19,724 (28.34)
Diabetes (1 and 2)	7698 (93.08)	8967 (26.27)	15,220 (20.47)	14,755 (21.20)

Table 1. Cont.

PRESCRIPTIONS; n = 186,357	Insulin n = 8270	Antiplatelet n = 34,139	ACEI n = 74,346	Statin n = 69,602
Digestive system disorder	1671 (20.21)	7638 (22.37)	14,329 (19.27)	12,498 (17.96)
Urticaria/allergy	145 (1.75)	786 (2.30)	1705 (2.29)	1652 (2.37)
Hyper/hypothyroidism	745 (9.01)	2970 (8.70)	6034 (8.12)	6392 (9.18)
Number of comorbidities ^d , mean ± SD	3.43 ± 1.47	2.79 ± 1.48	2.61 ± 1.43	2.47 ± 1.42
PRESCRIBER; n = 4995	Insulin n = 3125	Antiplatelet n = 4272	ACEI n = 4612	Statin n = 4541
Sex, female, n (%)	2025 (64.80)	2867 (67.11)	3118 (67.61)	3043 (67.01)
Age, mean ± SD	48.17 ± 9.98	47.06 ± 10.53	46.51 ± 10.68	46.64 ± 10.68
Type of prescriber, n (%)				
Assigned GP	2902 (92.86)	3716 (86.99)	3884 (84.22)	3858 (84.96)
Substitute/resident GP	223 (7.14)	556 (13.01)	728 (15.78)	683 (15.04)
CENTER; n = 287	Insulin n = 283	Antiplatelet n = 285	ACEI n = 285	Statin n = 286
Teaching centers, n (%)	72 (25.44)	72 (25.26)	72 (25.26)	72 (25.17)

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; CVD: Cardiovascular disease; GP: General practitioner; SES: Socioeconomic status. ^a In the 12 months preceding the index prescription. ^b Physical disabilities include blindness, urinary incontinence and hypoacusia. ^c Alcohol or tobacco use was based on the qualitative appreciation of GPs; alcohol or tobacco use, though not cardiovascular conditions, are included as cardiovascular risk factors. ^d Number of comorbidities includes all the active illnesses listed in the table.

3.1. Prevalence of Non-initiation and Single Dispensing

Table 2 shows the ratios for non-initiation and single dispensing for the four pharmacological subgroups. At three months, the non-initiation ratio ranged from 5.7% (ACEIs) to 9.1% (antiplatelets), while the single dispensing ratio ranged from 10.6% (statins) to 18.4% (ACEIs).

Table 2. Non-initiation and single dispensing rates, n (%).

Pharmacological Subgroup (ATC Code)	Non-Initiation after 3 Months	Non-Initiation after 6 Months	Single Dispensing
Insulin (A10AE)	643 (7.78)	507 (6.13)	1207 (14.59)
Antiplatelet (B01AC)	3111 (9.11)	2685 (7.86)	4639 (13.59)
ACEI (C09AA)	4210 (5.66)	3678 (4.95)	13,691 (18.42)
Statin (C10AA)	4693 (6.74)	4056 (5.83)	7362 (10.58)

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors.

3.2. Non-initiation Explanatory Factors

Figure 1 summarizes the explanatory factors of non-initiation at 3 and 6 months (sensitivity analysis) after the date of prescription and single dispensing. Table 3 and Supplementary Table S4 show the results of the multivariate multilevel logistic regression models for factors explaining non-initiation at 3 and 6 months after prescription, respectively, for each pharmacological subgroup.

The factors that accounted for non-initiation at 6 months after prescription were the same as those that accounted for non-initiation at 3 months after prescription with a few exceptions (Figure 1).

A higher BMI and presence of hypertension decreased the probability of non-initiation of insulins, antiplatelets, ACEIs, and statins. In specific pharmacological subgroups, the following factors lowered the risk of non-initiation: older age; higher socioeconomic status; having at least one new general prescription in the last 12 months; higher number of visits to the GP or nurse; pain; physical disability; dyslipidemia; mental disorders; diabetes; digestive disorders; and an established cardiovascular disease.

SOCIOECONOMIC FACTORS		INSULINS		ANTIPLATELETS		ACEI INHIBITORS		STATINS	
Sex			Female		Female		Female		Female
Age			Higher age	▼↓▽	Higher age	▼↓▽	Higher age	▼↓▽	Higher age
Socioeconomic status	Higher SES	↓					Higher SES	▼↓	Higher SES
Country of origin (vs. Spain)			Americas	▲↑△	Americas	▲↑△	Americas	▲↑△	Americas
	Asia/Oceania	▲↑	Asia/Oceania	△	Asia/Oceania	▲↑△	Asia/Oceania	▲↑△	Asia/Oceania
	Africa	△	Africa	△	Africa	▲↑	Africa	▲↑	Africa
	Other European		Other European	▲↑△	Other European	△	Other European	△	Other European
CLINICAL FACTORS									
BMI	Higher BMI	▼↓▽	Higher BMI	▼↓	Higher BMI	▼↓	Higher BMI	▼↓	Higher BMI
Active illnesses	Hypertension	▼	Hypertension	▼↓▽	Hypertension	▼↓▽	Hypertension	▼↓▽	Hypertension
	Dyslipidemia	▼↓▽	Dyslipidemia	▼↓▽	Dyslipidemia	▼↓▽	Dyslipidemia	▼↓▽	Dyslipidemia
			Recent CVD	▽	Recent CVD	▲↑▽	Recent CVD	▲↑▽	Recent CVD
			Established CVD	▲↑▽	Established CVD	▲↑	Established CVD	▲↑	Established CVD
			Diabetes (1 and 2)	▼↓▽	Diabetes (1 and 2)	▼↓▽	Diabetes (1 and 2)	▼↓▽	Diabetes (1 and 2)
			Mental disorders	▼↓	Mental disorder	▼↓▽	Pain	▼↓	Pain
			Urticaria/Allergy	▲↑	Physical disability	▼↓	Urticaria/Allergy	△	Physical disability
CARE FACTORS									
>1 new prescriptions*	Yes	▼ △	Yes	△			Yes	▼↓	
Number of visits to*	Nurse	▼	GP	▼↓			GP	▼↓▽	
Sex of prescriber						Female	↓	Female	▽
Type of prescriber			Substitute/resident	▼↓△	Substitute/resident	▲↑△	Substitute/resident	▲↑△	Substitute/resident
Type of PC centre			Teaching center	▽			Teaching center	▽	

Figure 1. Factors that increase/decrease the probability of non-initiation after 3 months (▲/▼) and 6 months (▲/▽) and of single dispensing within a 3-month period (△/▽).

Table 3. Explanatory factors of non-initiation after 3 months based on multivariate multilevel models.

	Insulin ^a n = 8223		Antiplatelet ^b n = 33,921		ACEI ^c n = 73,741		Statin ^d n = 69,043	
	OR	p-Value	OR	p-Value	OR	p-Value	OR	p-Value
Constant	0.458 (0.25;0.84)	0.012	0.531 (0.39;0.72)	0.001	0.145 (0.12;0.18)	0.001	0.326 (0.25;0.42)	0.001
Female patient (vs. male)	0.994 (0.84;1.18)	0.950	—	—	—	—	0.994 (0.93;1.06)	0.845
Patient's age (cont.)	0.998 (0.99;1.00)	0.492	0.987 (0.98;0.99)	0.001	—	—	0.988 (0.98;0.99)	0.001
Patient's SES ^e								
Urban 1 (lowest SES)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Urban 2	0.842 (0.63;1.13)	0.255	1.024 (0.89;1.17)	0.730	0.812 (0.73;0.91)	0.001	0.807 (0.73;0.89)	0.001
Urban 3	0.741 (0.55;1.00)	0.052	0.982 (0.85;1.13)	0.803	0.762 (0.68;0.85)	0.001	0.768 (0.69;0.85)	0.001
Urban 4	0.763 (0.56;1.03)	0.079	0.898 (0.78;1.04)	0.150	0.683 (0.61;0.77)	0.001	0.703 (0.63;0.78)	0.001
Urban 5 (highest SES)	0.830 (0.62;1.12)	0.216	0.931 (0.80;1.08)	0.361	0.698 (0.62;0.79)	0.001	0.696 (0.62;0.78)	0.001
Rural	0.887 (0.66;1.19)	0.422	1.151 (1.00;1.32)	0.049	0.798 (0.71;0.89)	0.001	0.798 (0.72;0.89)	0.001
Patient's place of origin								
Spain	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Americas	1.148 (0.76;1.74)	0.516	1.335 (1.10;1.63)	0.004	1.265 (1.09;1.47)	0.002	1.225 (1.07;1.40)	0.003
Asia/Oceania	1.864 (1.08;3.21)	0.024	1.173 (0.81;1.70)	0.398	1.354 (1.05;1.74)	0.019	1.180 (0.91;1.53)	0.209
Europe outside Spain	1.238 (0.68;2.26)	0.488	1.632 (1.30;2.06)	0.001	1.192 (0.97;1.46)	0.087	1.134 (0.94;1.36)	0.178
Africa	1.267 (0.84;1.91)	0.261	1.143 (0.87;1.51)	0.345	1.234 (1.04;1.48)	0.025	0.910 (0.74;1.12)	0.375

Table 3. Cont.

	Insulin ^a n = 8223		Antiplatelet ^b n = 33,921		ACEI ^c n = 73,741		Statin ^d n = 69,043	
	OR 95% CI	p-Value	OR 95% CI	p-Value	OR 95% CI	p-Value	OR 95% CI	p-Value
BMI (cont.)	0.971 (0.95;0.99)	0.001	0.979 (0.97;0.99)	0.001	0.981 (0.98;0.99)	0.001	0.991 (0.99;1.00)	0.009
≥1 New general prescriptions ^a (vs. none)	0.756 (0.60;0.96)	0.022	0.919 (0.83;1.02)	0.119	—	—	0.848 (0.78;0.93)	0.001
≥1 CV/diabetes new prescriptions ^a (vs. none)	—	—	—	—	—	—	1.028 (0.83;1.27)	0.794
Number of visits ^a (cont.)								
Visits to GP	0.995 (0.98;1.01)	0.580	0.978 (0.97;0.99)	0.001	—	—	0.982 (0.97;0.99)	0.001
Visits to nurse	0.985 (0.97;1.00)	0.030	0.993 (0.99;1.00)	0.052	—	—	0.998 (0.99;1.00)	0.543
Active illnesses								
Pain	0.909 (0.76;1.09)	0.305	1.000 (0.92;1.08)	0.993	0.850 (0.80;0.91)	0.001	0.919 (0.86;0.98)	0.011
Respiratory	—	—	0.950 (0.84;1.07)	0.401	—	—	0.963 (0.86;1.08)	0.510
Physical disability ^b	—	—	0.873 (0.80;0.96)	0.003	—	—	0.925 (0.85;1.00)	0.058
Cardiovascular conditions								
Hypertension	0.751 (0.62;0.91)	0.004	0.813 (0.75;0.88)	0.001	0.800 (0.75;0.86)	0.001	0.767 (0.72;0.82)	0.001
Dyslipidemia	0.723 (0.60;0.87)	0.001	0.856 (0.78;0.93)	0.001	0.859 (0.80;0.92)	0.001	—	—
Recent CVD (≤ 6 months)	—	—	0.909 (0.77;1.07)	0.256	1.268 (1.05;1.53)	0.014	0.625 (0.49;0.79)	0.001
Established CVD (> 6 months)	—	—	3.155 (2.90;3.44)	0.001	2.265 (2.09;2.45)	0.001	1.504 (1.36;1.66)	0.001
Mental disorders	0.801 (0.65;0.99)	0.041	0.839 (0.77;0.92)	0.001	0.969 (0.90;1.04)	0.400	—	—
Neurological	—	—	—	—	—	—	—	—
Diabetes (1 and 2)	—	—	0.817 (0.74;0.90)	0.001	0.871 (0.80;0.95)	0.001	1.000 (0.92;1.08)	0.994
Digestive system disorder	0.812 (0.64;1.02)	0.078	0.980 (0.89;1.08)	0.684	—	—	0.917 (0.84;1.00)	0.046
Urticaria/allergy	2.110 (1.27;3.5)	0.004	—	—	—	—	—	—
Hyper/hypothyroidism	—	—	0.939 (0.81;1.08)	0.389	—	—	0.927 (0.83;1.04)	0.182
Substitute/resident GP (vs. other)	—	—	0.805 (0.66;0.99)	0.036	1.212 (1.05;1.40)	0.009	1.204 (1.05;1.38)	0.006

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; cont.: continuous variable; CVD: Cardiovascular disease; GP: General practitioner; SES: Socioeconomic status. Bold numbers indicate statistically significant results. “—” indicates that the factor was not selected to be included in the multivariate analysis based on results from the bivariate analysis. ^a In the 12 months preceding the index prescription. ^b Physical disabilities include blindness, urinary incontinuity and hypoacusia.

A foreign place of origin and an established cardiovascular disease increased the risk of non-initiation in all four pharmacological subgroups.

A recent cardiovascular disease and receiving the prescription from a substitute or resident GP increased the risk of non-initiation of some medications and decreased the risk of others.

3.3. Single Dispensing Explanatory Factors

Figure 1 and Table 4 show the factors that affect the probability of filling a single prescription for each pharmacological subgroup.

Table 4. Explanatory factors of single dispensing within a 3-months period based on multivariate multilevel models.

	Insulin ^a n = 8223		Antiplatelet ^b n = 33,921		ACEI ^c n = 73,741		Statin ^d n = 69,043	
	OR 95% CI	p-Value	OR 95% CI	p-Value	OR 95% CI	p-Value	OR 95% CI	p-Value
Constant	0.378 (0.26;0.53)	0.001	1.048 (0.82;1.34)	0.714	0.512 (0.46;0.56)	0.001	0.502 (0.41;0.61)	0.001
Female patient (vs. male)	—	—	1.316 (1.23;1.41)	0.001	1.195 (1.15;1.24)	0.001	—	—
Patient's age (cont.)	—	—	0.979 (0.98;0.98)	0.001	0.991 (0.99;0.99)	0.001	0.985 (0.98;0.99)	0.001
Patient's place of origin	—	—	—	—	—	—	—	—
Spain	Ref.	—	Ref.	—	Ref.	—	Ref.	—
Americas	1.264 (0.92;1.75)	0.155	1.257 (1.06;1.49)	0.008	1.179 (1.08;1.29)	0.001	1.441 (1.30;1.60)	0.001
Asia/Oceania	1.570 (0.97;2.54)	0.066	1.562 (1.16;2.11)	0.004	1.398 (1.20;1.63)	0.001	1.258 (1.02;1.55)	0.032
Europe outside Spain	1.388 (0.86;2.24)	0.179	1.321 (1.05;1.66)	0.016	1.434 (1.28;1.61)	0.001	1.522 (1.32;1.75)	0.001
Africa	1.756 (1.30;2.38)	0.001	1.312 (1.05;1.63)	0.015	1.095 (0.98;1.22)	0.108	1.218 (1.05;1.42)	0.010
BMI (cont.)	0.980 (0.97;0.99)	0.001	0.997 (0.99;1.00)	0.286	—	—	0.993 (0.99;1.00)	0.011
≥1 new general prescriptions ^a (vs. none)	1.223 (1.05;1.43)	0.011	1.229 (1.14;1.33)	0.001	0.895 (0.78;1.03)	0.114	—	—
Number of visits ^a (cont.)	—	—	—	—	—	—	0.992 (0.99;1.00)	0.007
Visits to GP	—	—	—	—	—	—	0.997 (0.99;1.00)	0.218
Visits to nurse	—	—	—	—	—	—	—	—
Active illnesses	—	—	—	—	—	—	—	—
Pain	0.897 (0.79;1.02)	0.096	—	—	—	—	1.056 (1.00;1.11)	0.040
Respiratory	—	—	0.990 (0.90;1.09)	0.839	—	—	0.970 (0.89;1.06)	0.507
Physical disability ^b	—	—	1.002 (0.93;1.08)	0.955	1.042 (1.00;1.09)	0.077	0.956 (0.90;1.02)	0.175
Cardiovascular conditions	—	—	—	—	—	—	—	—
Hypertension	0.879 (0.77;1.01)	0.062	0.773 (0.72;0.83)	0.001	0.751 (0.72;0.78)	0.001	0.784 (0.74;0.83)	0.001
Dyslipidemia	0.825 (0.72;0.94)	0.004	0.869 (0.81;0.93)	0.001	0.895 (0.86;0.94)	0.001	—	—
Recent CVD (≤6 months)	—	—	0.558 (0.49;0.64)	0.001	0.861 (0.76;0.98)	0.022	0.709 (0.59;0.84)	0.001
Established CVD (>6 months)	—	—	0.680 (0.61;0.75)	0.001	1.058 (0.99;1.13)	0.081	1.050 (0.96;1.15)	0.310
Mental disorders	—	—	0.847 (0.79;0.91)	0.001	—	—	—	—
Diabetes (1 and 2)	—	—	0.658 (0.61;0.71)	0.001	0.735 (0.70;0.77)	0.001	0.826 (0.77;0.89)	0.001
Digestive system disorder	—	—	1.025 (0.95;1.11)	0.550	—	—	0.973 (0.91;1.04)	0.423
Urticaria/allergy	—	—	—	—	1.157 (1.03;1.30)	0.017	—	—
Female GP (vs. male)	—	—	—	—	—	—	0.876 (0.83;0.92)	0.001
Substitute/resident GP (vs. other)	—	—	1.282 (1.11;1.48)	0.001	1.320 (1.21;1.44)	0.001	1.312 (1.18;1.46)	0.001
Teaching PC center (vs. regular)	—	—	0.901 (0.83;0.98)	0.015	—	—	0.888 (0.83;0.95)	0.001

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; cont.: continuous variable; CVD: Cardiovascular disease; GP: General practitioner; SES: Socioeconomic status. Bold numbers indicate statistically significant results. "—" indicates that the factor was not selected to be included in the multivariate analysis based on results from the bivariate analysis. ^a In the 12 months preceding the index prescription. ^b Physical disabilities include blindness, urinary incontinence and hypoacusia.

The explanatory factors of single dispensing coincided with those of non-initiation, with the following exceptions: women had a higher risk of single dispensing of antiplatelets and ACEIs; recent and/or established cardiovascular diseases decreased the risk of single dispensing of antiplatelets, ACEIs and statins; having at least one new general prescription in the last 12 months and receiving the

prescription in a non-teaching PC center increased the risk of single dispensing; and lastly, receiving the prescription from a substitute or resident GP increased the risk of single dispensing of antiplatelets, ACEIs and statins.

4. Discussion

Non-initiation and single dispensing of treatments prescribed in PC in Catalonia for cardiovascular disease and diabetes are relatively common. Overall, non-initiation of these treatments was slightly higher than in other European countries [15,28] and lower than in Canada [29]. The magnitude of single dispensing of these treatments in Catalonia was in line with published data on similar populations [10–12], with the exception of some studies undertaken in the USA, where single dispensing rates of up to 23% and 26% can be observed for insulins [30] and antihypertensive drugs [31], respectively. Differences between settings could be due to the organization of the health system and clinical costs (which include the cost of diagnosis, prescription and medication assumed by the patient). They could also be explained by differences in the characteristics of the study population, which might not have been comparable in terms of severity and prognosis of the episode. Another possible explanation lies in methodological differences between studies in terms of pharmacological subgroups examined, previous period without medication, duration of follow-up and sources of information [8].

As expected, the factors that account for non-initiation of insulins and treatments for cardiovascular disease differ from those identified in the primary study [14], which explored factors that explained non-initiation of treatments for acute and chronic physical and mental disorders. In line with previous studies focusing on treatments for cardiovascular disease and/or diabetes, younger age, lower socioeconomic status, place of origin, number of concomitant prescriptions, and distrust in the provider (prescription held by a substitute/resident physician) increased the risk of non-initiation [17,18,28,32], while younger age and female gender increased the risk of single dispensing [10,30]. In contrast, this study also identified explanatory factors of non-initiation and single dispensing not described in the literature, such as BMI and concomitant diseases. Moreover, to the best of our knowledge, this is the first study to assess the explanatory factors of both non-initiation and single dispensing. The sensitivity analysis showed that explanatory factors of non-initiation 6 months after prescription are consistent with those of non-initiation 3 months after prescription. However, the factors associated with non-initiation and the direction of the association vary within medication groups. Hence, the results cannot be generalized to all types of medications for cardiovascular disease and diabetes.

Greater BMI was associated with a lower probability of non-initiation in all groups of medications and for single dispensing of insulins and statins. Patients with a diagnosis of hypertension, dyslipidemia, diabetes, pain, mental disorders or physical disabilities also had a lower risk of non-initiation and/or single dispensing. Although there is some evidence to show that a higher chronic disease score and previous cardiovascular diseases increase the likelihood of filling more than a single prescription [33], the only published study to assess BMI did not find that it affected initiation [13]. Patients with obesity and overweight have a keener perception of the need for pharmacotherapy [34] and disease awareness, and perception of severity has been shown to improve adherence [17,35]. This would explain why greater BMI and certain diagnoses (pain, physical disability, hypertension, dyslipidemia, diabetes and recent cardiovascular disease) increase the likelihood of initiating and/or filling more than one prescription for cardiovascular disease and diabetes.

Along these same lines, the fact of having a recent or established cardiovascular disease (including myocardial infarction, cardiac insufficiency, peripheral arterial disease, stroke or ischemic cardiopathy) decreased the risk of single dispensing of antiplatelets, ACEIs and statins. However, when the relationship between a recent or established cardiovascular disease and non-initiation was explored in depth, contradictory results were observed. Having an established cardiovascular disease increased the risk of non-initiation of antiplatelets, ACEIs and statins. This contradicts adherence models which suggest that perception of greater severity increases the likelihood of

adequate adherence [17,35], and also stands in contrast to the results observed for BMI, hypertension, dyslipidemia and diabetes. A possible explanation is that months after the event the patient may attach less importance to the diagnosis. Hussain et al. found that adherence in post myocardial infarction patients declined significantly over time [36]. This could also be due to polymedication and negative past experience with the treatment [17]. Another contradictory result is that, whereas having a recent cardiovascular disease increased the risk of non-initiation of ACEIs, it decreased the risk of non-initiation of statins. Previous studies have reported lower levels of adherence to ACEIs than to statins after a cardiovascular event [37]. The patient may underestimate the danger of hypertension and fail to link it to cardiovascular disease [38]. Another possible explanation is that the patient is aware that ACEIs are generally not recommended after a cardiovascular event [39]. To confirm this finding, future studies should explore the influence of a recently established cardiovascular disease, and qualitative studies with patients should be conducted in order to better understand the influence of cardiovascular disease on initiation.

Urticaria was an insulin non-initiation risk factor with a high effect size. This could be due to fear of pain and potential changes to the skin [32]. Health professionals should bear this in mind when prescribing insulins. Although they are related to poorer self-care [40], and no prior study has found such an association, mental disorders nonetheless increased the probability of initiating insulins and antiplatelets and the likelihood of filling more than a single prescription for antiplatelets. Major depression has been linked to frequent attendance in Spanish PC [41]. The higher probability of people with mental disorders initiating a treatment for cardiovascular disease and insulins can be related to the higher number of contacts with their GPs. This finding calls for further research in the future.

As previously described, lower socioeconomic status and foreign place of origin were risk factors for non-initiation [15]. The cost of treatment is a key factor in adherence, which would explain the influence of socioeconomic status. With respect to place of origin, coming from the Americas stands out as a non-initiation and single dispensing risk factor. The language barrier should be a minor problem, as in the study context the group in question is mainly composed of people of Central and South American origin. This could be due to differences in health systems in the countries of origin and to cultural issues [42]. The South American population in Catalonia usually demands a large number of medical procedures [43], which could indicate a lack of trust in the system or a lack of understanding between patients and health professionals for cultural reasons.

In line with previous studies [13] and with models that identify the GP-patient and nurse-patient relationship as vital factors in adherence [17,35], the number of previous medical and nursing visits and the type of prescriber influence the probability of initiating. A greater number of visits can lead to a strong patient-health professional-alliance, and this may in turn affect adherence. Similarly, receiving a prescription from a substitute GP reduces confidence in the prescription [44]. This is not the case with antiplatelets, for which the likelihood of initiating is greater when a resident or substitute GP generates the prescription. It may be that these prescriptions are issued as a matter of urgency or due to great severity, which would influence the tendency to initiate the medication prescribed, though the data do not allow for identification of all cases in which the prescription was made out by the assigned GP. Results from previous studies indicate that the pharmacist is an important source of information for the patient and plays an important role in the decision to initiate a treatment [17]. In this study, the influence of the dispensing pharmacist could not be assessed. In the future, the role played by these factors in non-initiation should be examined more closely.

The factors that explain single dispensing are similar to, but not the same as, those that explain non-initiation. This supports the hypothesis that single dispensing represents two different behaviors as defined by the ABC taxonomy, i.e., non-initiation and early discontinuation. While previous studies estimated both non-initiation and single dispensing of antihypertensive, lipid lowering and antidiabetic medications [12,31], they did not, however, explore the factors contributing to such non-initiation and single dispensing.

Given that the protective effect of medications for the prevention of cardiovascular disease occurs over the long term, it would be of value to conduct a medium- and long-term follow-up of non-initiating patients in order to better understand the clinical and economic consequences of non-initiation and single dispensing of these treatments. To date, with few exceptions, pharmacological adherence has been studied in a piecemeal way, focusing on the persistence and degree of adherence to initiated prescriptions [12,31]. Studying initiation, discontinuation and implementation jointly would yield a more realistic picture of the situation.

Three interventions have been implemented to address the problem of non-initiation of cardiovascular treatments [45–47], though they only deal with the question of forgetting to fill the prescription, thereby overlooking the fact that this is a multifactorial issue which strongly depends on patients' perceptions. More intense, multicomponent interventions, such as a motivational interview or a face-to-face consultation with a health professional, could be more effective [47]. In addition, the intervention should also consider the complexity and structure of health systems [47] and adopt a multidisciplinary approach to this type of patient [47].

4.1. Strengths and Limitations

The main strength of this study is its representativeness. Even so, non-initiation may have been underestimated, as some patients may have collected the medication but not initiated it. These patients should, in theory, be included in the single dispensing group, though it was impossible for us to determine which patients took the medication and which did not in cases where a single prescription was filled.

Although the data was analyzed retrospectively, all the factors explored (sociodemographic and clinical characteristics of patients and characteristics of the GPs and PC centers) preceded (non-)initiation. This means that both the temporality and direction of causality are clear, and there can be no doubt that what we are describing are indeed explanatory factors.

It would have been of interest to assess initiation and single dispensing in oral antidiabetic drugs. However, these were not among the most prescribed and costly pharmacotherapeutic subgroups, and information on these medications was not available.

As its aim is the registration of clinical practice, the quality of the Real-World Data register is a standard limitation. Only 45% of patients who received a new prescription for a statin had an active diagnosis of dyslipidemia. This may be explained in part by the inappropriateness of the prescription but is more likely to indicate a registry failure. Furthermore, socioeconomic status reflects the reality of the residential area rather than that of the patient [22].

Another limitation of using information from Real-World Data is that there could be confounding factors which have not been accounted for. Important determinants of adherence were not measured. The results of qualitative studies suggest that initial medication adherence is influenced by the patients' beliefs, preferences, knowledge and emotional reactions [17,18,35]. The cost of treatment and the level of co-payment are also important factors [21]. Similarly, the patients' context and interaction with their GPs and other healthcare providers, such as pharmacists, could also influence adherence. The influence of these factors was not explored.

The BMI of our study population was higher than that of the general population in Spain. These differences may be due to the fact that our study included patients suffering from diabetes and cardiovascular disease. Sample populations with cardiovascular disease and diabetes in previous studies in Catalonia presented similar BMI values [48].

The results of the present paper are based on data that is five years old. To the best of our knowledge, however, this study not only reflects the most up-to-date data available on initiation and single dispensing in Spain but is one of the most recent studies overall. Explanatory factors of non-initiation and single dispensing are not expected to have changed considerably since the data were obtained.

4.2. Practical Implications

This study identifies a series of factors known by GPs to increase the risk of low adherence in initiating treatment for cardiovascular disease and diabetes. These factors should be borne in mind as warning signs when new prescriptions are issued for these medications in PC.

It would be advisable to draw up strategies aimed at improving adherence to initiation of treatment with cardiovascular and diabetes medications and to monitor dispensing closely so as to ensure that patients initiate new prescriptions.

As in previous studies [13,14,18,42], deficiencies in care of the most vulnerable populations were identified, with lower rates of initiation and single dispensing among patients from other countries and poorer initiation rates among those with the lowest socioeconomic status. Ensuring equity in health care is a pillar of public health in Spain; specific, intensive strategies for these populations should thus be developed.

The role of PC nursing is fundamental in the management and control of diabetes and initiation of treatment with insulins. The results of this study support strategies that include nursing in the management of cardiovascular disease [49]. The role of community pharmacists should also be assessed, as they already play an important role in cardiovascular treatment dispensing and adherence, especially when it comes to initial prescriptions.

It would also be advisable to raise public awareness about these medications and their relationship with cardiovascular disease. Likewise, improving the approach to hypertension should be a priority in PC. Strategies that increase patient trust in substitute GPs would also be useful.

4.3. Future Research

Future studies should examine adherence to medication for cardiovascular disease as a whole, taking into account initiation, implementation and discontinuation. The influence of factors pertaining to the GP-patient and nurse-patient relationship should be studied in greater detail, assessing the role of substitute and resident GPs in non-initiation and single dispensing.

Few studies have explored single dispensing when exploring non-initiation. The prevalence of single dispensing in cardiovascular disease and insulin is high, and further studies are required to examine this in detail. It would be of interest to ascertain the extent to which single dispensing can be explained by non-initiation and early discontinuation.

Studies examining the effectiveness and efficiency of interventions directed at increasing initiation are needed, in order to guide future interventions targeting patients in PC and in other contexts.

5. Conclusions

The prevalence of non-initiation and single dispensing of cardiovascular and insulin medication treatments is high in Catalonia. The following factors increase the likelihood of initiating treatment: older age; higher BMI; higher socioeconomic status and diagnosis of pain, hypertension, dyslipidemia, diabetes, recent cardiovascular disease and mental disorders. Among factors that reduce the probability of initiating treatment, the following stand out: foreign place of origin, established cardiovascular disease, urticaria and substitute or resident prescriber. With some exceptions, the explanatory factors of single dispensing are similar to those of non-initiation, though more studies are needed for a proper understanding of single dispensing.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/1660-4601/17/10/3358/s1>, Supplementary Table S1, Supplementary Table S2, Supplementary Table S3, Supplementary Table S4.

Author Contributions: Conceptualization, M.T.P.-M., A.S.-B., R.F.-V., D.P.-A., M.G.-G., M.M.-P., J.M.M. and M.R.-V.; data curation, C.V.-C. and C.C.-D.; formal analysis, C.V.-C., I.A.-L. and M.R.-V.; funding acquisition, M.T.P.-M., A.S.-B., R.F.-V., J.M.M. and M.R.-V.; methodology, C.V.-C., I.A.-L., M.T.P.-M., R.F.-V., D.P.-A., M.G.-G., M.M.-P., J.M.M., A.S.-V., C.C.-D. and M.R.-V.; project administration, M.R.-V.; writing—original draft, C.V.-C. and M.R.-V.; writing—review and editing, I.A.-Z., M.T.P.-M., A.S.-B., R.F.-V., D.P.-A., M.G.-G., M.M.-P., J.M.M., A.S.-V. and C.C.-D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by the Carlos III Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III/ISCIII), the European Regional Development Fund, and the 2016–2020 Strategic Plan for Health Research and Innovation (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut/PERIS) of the Catalan Department of Health (SLT0002/16/00065; SLT006/17/68). MRV has a “Miguel Servet” research contract from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) of the Ministry of Economy and Competitiveness (Spain) (CP19/00029).

Acknowledgments: We thank the CIBERESP (CIBER in Epidemiology and Public Health, CB16/02/00322) and its Cohort Real World Data Subprogram and the European Regional Development Fund for its support in the development of this study. We would like to thank Michael Benedict for helping with the translation and drafting of the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Gheorghe, A.; Griffiths, U.; Murphy, A.; Legido-Quigley, H.; Lamptey, P.; Perel, P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low-and middle-income countries: A systematic review. *BMC Public Health* **2018**, *18*, 975. [CrossRef] [PubMed]
- World Health Organization Health Statistics and Information Systems. Estimates for 2000–2016. Available online: who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (accessed on 3 February 2020).
- Chowdhury, R.; Khan, H.; Heydon, E.; Shroufi, A.; Fahimi, S.; Moore, C.; Stricker, B.; Mendis, S.; Hofman, A.; Mant, J.; et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2940–2948. [CrossRef] [PubMed]
- Etehad, D.; Emdin, C.A.; Kiran, A.; Anderson, S.G.; Callender, T.; Emberson, J.; Chalmers, J.; Rodgers, A.; Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2016**, *387*, 957–967. [CrossRef]
- Xu, T.; Yu, X.; Ou, S.; Liu, X.; Yuan, J.; Tan, X.; Chen, Y. Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
- Bouchard, M.H.; Dragomir, A.; Blais, L.; Bérard, A.; Pilon, D.; Perreault, S. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *63*, 698–708. [CrossRef]
- Cutler, R.L.; Fernandez-Llimos, E.; Frommer, M.; Benrimoj, C.; Garcia-Cardenas, V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: A systematic review. *BMJ Open* **2018**, *8*, 16982. [CrossRef]
- Hutchins, D.S.D.S.; Zeber, J.E.; Roberts, C.S.; Williams, A.F.; Manias, E.; Peterson, A.M.; Raofi, S.; Schappert, S.M.; Blaschke, T.E.; Osterberg, L.; et al. Initial Medication Adherence—Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Health* **2015**, *18*, 690–699. [CrossRef]
- Vrijens, B.; De Geest, S.; Hughes, D.A.; Przemyslaw, K.; Démonceau, J.; Ruppert, T.; Dobbels, F.; Fargher, E.; Morrison, V.; Lewek, P.; et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *73*, 691–705. [CrossRef]
- Evans, C.D.; Eurich, D.T.; Remillard, A.J.; Shevchuk, Y.M.; Blackburn, D. First-fill medication discontinuations and nonadherence to antihypertensive therapy: An observational study. *Am. J. Hypertens.* **2012**, *25*, 195–203. [CrossRef]
- Lemstra, M.; Blackburn, D. Nonadherence to Statin Therapy: Discontinuation After a Single Fill. *Can. J. Cardiol.* **2012**, *28*, 567–573. [CrossRef]
- Pedan, A.; Varasteh, L.; Schneeweiss, S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J. Manag. Care Ph.* **2007**, *13*, 487–496. [CrossRef] [PubMed]
- Raebel, M.A.; Ellis, J.L.; Carroll, N.M.; Bayliss, E.A.; McGinnis, B.; Schroeder, E.B.; Shetterly, S.; Xu, S.; Steiner, J.E. Characteristics of Patients with Primary Non-adherence to Medications for Hypertension, Diabetes, and Lipid Disorders. *J. Gen. Intern. Med.* **2011**, *27*, 57–64. [CrossRef] [PubMed]
- Aznar-Lou, I.; Fernández, A.; Gil-Girbau, M.; Fajó-Pascual, M.; Moreno-Peral, P.; Peñarribia-María, M.T.; Serrano-Blanco, A.; Sánchez-Niubó, A.; March-Pujol, M.A.; Jové, A.M.; et al. Initial medication non-adherence: Prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83*, 1328–1340. [CrossRef] [PubMed]

15. Pottegård, A.; Christensen, R.P.; Houji, A.; Christiansen, C.B.; Paulsen, M.S.; Thomsen, J.L.; Hallas, J. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *70*, 757–763. [\[CrossRef\]](#)
16. Lee, S.-Q.; Raamkumar, A.S.; Li, J.; Cao, Y.; Witedwittayanusat, K.; Chen, L.; Theng, Y.-L. Reasons for Primary Medication Nonadherence: A Systematic Review and Metric Analysis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2018**, *24*, 778–794. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Gil-Girbau, M.; Aznar-Lou, I.; Peñarrubia-Maria, M.T.; Moreno-Peral, P.; Fernández, A.; Bellón, J.Á.; Jové, A.M.; Mendive, J.; Fernández-Vergel, R.; Figueiras, A.; et al. Reasons for medication non-initiation: A qualitative exploration of the patients' perspective. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **2020**, *16*, 663–672. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Polinski, J.M.; Kesselheim, A.S.; Frolkis, J.P.; Wescott, P.; Allen-Coleman, C.; Fischer, M.A. A matter of trust: Patient barriers to primary medication adherence. *Health Educ. Res.* **2014**, *29*, 755–763. [\[CrossRef\]](#)
19. De Groot, S.; Zullig, L.L.; Dunbar-Jacob, J.; Helmy, R.; Hughes, D.A.; Wilson, I.B.; Vrijens, B. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Ann. Intern. Med.* **2018**, *169*, 30–35. [\[CrossRef\]](#)
20. García-Armesto, S.; Abadía-Taira, M.; Durán, A.; Hernández-Quevedo, C.; Bernal-Delgado, E. Spain Health system review. *Health Syst. Transit.* **2010**, *12*, 1–295.
21. Aznar-Lou, I.; Pottegård, A.; Fernández, A.; Peñarrubia-Maria, M.T.; Serrano-Blanco, A.; Sabés-Figuera, R.; Fajó-Pascual, M. Effect of copayment policies on initial medication non-adherence according to income: A population-based study. *BMJ Qual. Saf.* **2018**, *27*, 878–891. [\[CrossRef\]](#)
22. Bolibar, B.; Avilés, F.; Morros, R.; Garcia-Gil, M.M.; Hermsilla, E.; Ramos, R.; Rosell, M.; Rodríguez, J.; Medina, M.; Calero, S.; et al. SIDIAP database: Electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med. Clin.* **2012**, *138*, 617–621. [\[CrossRef\]](#)
23. Ramos, R.; Balló, E.; Marrugat, J.; Elosua, R.; Sala, J.; Grau, M.; Vila, J.; Bolibar, B.; García-Gil, M.; Martí, R.; et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): The EMMA Study. *Revista Española de Cardiología* **2011**, *65*, 29–37. [\[CrossRef\]](#)
24. Domínguez-Berjón, M.F.; Borrell, C.; Cano-Serral, G.; Esnaola, S.; Nolasco, A.; Pasarín, M.I.; Ramis, R.; Saurina, C.; Escolar-Pujolar, A. Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project). *Gac. Sanit.* **2008**, *22*, 179–187.
25. Aznar-Lou, I.; Iglesias-González, M.; Gil-Girbau, M.; Serrano-Blanco, A.; Fernández, A.; Peñarrubia-Maria, M.T.; Sabés-Figuera, R.; Murrugarra-Centurión, A.G.; March-Pujol, M.; Bolívar-Prados, M.; et al. Impact of initial medication non-adherence to SSRIs on medical visits and sick leaves. *J. Affect. Disord.* **2018**, *226*, 282–286. [\[CrossRef\]](#)
26. Aznar-Lou, I.; Fernández, A.; Gil-Girbau, M.; Sabés-Figuera, R.; Fajó-Pascual, M.; Peñarrubia-Maria, M.T.; Serrano-Blanco, A.; Moreno-Peral, P.; Sánchez-Niubó, A.; March-Pujol, M.; et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: A longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br. J. Gen. Pract.* **2017**, *67*, e614–e622. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Mickey, R.M.; Greenland, S. The Impact Of Confounder Selection Criteria On Effect Estimation. *Am. J. Epidemiol.* **1989**, *129*, 125–137. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Thengilsdóttir, G.; Pottegård, A.; Linnet, K.; Halldórsson, M.; Almarsdóttir, A.B.; Gardarsdóttir, H. Do patients initiate therapy? Primary non-adherence to statins and antidepressants in Iceland. *Int. J. Clin. Pract.* **2015**, *69*, 597–603. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Tamblin, R.; Eguale, T.; Huang, A.; Winslade, N.; Doran, P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: A cohort study. *Ann. Intern. Med.* **2014**, *160*, 441–450. [\[CrossRef\]](#)
30. Hertz, R.P.; Unger, A.N.; Lustik, M.B. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: A retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 1064–1073. [\[CrossRef\]](#)
31. Raebel, M.A.; Carroll, N.M.; Ellis, J.L.; Schroeder, E.B.; Bayliss, E.A. Importance of Including Early Nonadherence in Estimations of Medication Adherence. *Ann. Pharmacother.* **2011**, *45*, 1053–1060. [\[CrossRef\]](#)
32. Karter, A.J.; Subramanian, U.; Saha, C.; Crosson, J.C.; Parker, M.M.; Swain, B.E.; Moffet, H.H.; Marrero, D.G. Barriers to Insulin Initiation. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 733–735. [\[CrossRef\]](#)
33. Catalan, V.S.; Leloir, J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Health* **2000**, *3*, 417–426. [\[CrossRef\]](#)

34. Halava, H.; Korhonen, M.J.; Huupponen, R.; Setoguchi, S.; Pentti, J.; Kivimäki, M.; Vahtera, J. Lifestyle factors as predictors of nonadherence to statin therapy among patients with and without cardiovascular comorbidities. *Can. Med. Assoc. J.* **2014**, *186*, E449–E456. [CrossRef]
35. Pound, P.; Britten, N.; Morgan, M.; Yardley, L.; Pope, C.; Daker-White, G.; Campbell, R. Resisting medicines: A synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Soc. Sci. Med.* **2005**, *61*, 133–155. [CrossRef] [PubMed]
36. Hussain, S.; Jamal, S.Z.; Qadir, F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* **2018**, *30*, 552–557. [PubMed]
37. Huber, C.A.; Meyer, M.R.; Steffel, J.; Blozik, E.; Reich, O.; Rosemann, T. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin. Ther.* **2019**, *41*, 107–117. [CrossRef] [PubMed]
38. Van Steenkiste, B.; Van Der Weijden, T.; Timmermans, D.; Vaes, J.; Stoffers, J.; Grol, R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: Barriers for primary prevention. *Patient Educ. Couns.* **2004**, *55*, 301–307. [CrossRef]
39. Ibanez, B.; James, S.; Agewall, S.; Antunes, M.J.; Bucciarelli-Ducci, C.; Bueno, H.; Caforio, A.L.P.; Crea, F.; Goudevenos, J.A.; Halvorsen, S.; et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 119–177. [CrossRef]
40. Van Geffen, E.C.G.; Heerdink, E.R.; Hugtenburg, J.G.; Siero, E.W.; Egberts, A.C.G.; Van Hulten, R. Patients' perceptions and illness severity at start of antidepressant treatment in general practice. *Int. J. Pharm. Pract.* **2010**, *18*, 217–225. [CrossRef]
41. Luciano, J.V.; Fernández, A.; Pinto-Meza, A.; Luján, L.; Bellón, J.A.; Garcia-Campayo, J.; Peñarrubia, M.T.; Fernández, R.; Sanavia, M.; Blanco, M.E.; et al. Frequent attendance in primary care: Comparison and implications of different definitions. *Br. J. Gen. Pract.* **2010**, *60*, 95–100. [CrossRef]
42. Velasco, C.; Vinasco, A.M.; Trilla, A. Immigrant perceptions of the Spanish National Healthcare System and its services. *Aten. Primaria* **2016**, *48*, 149–158. [CrossRef] [PubMed]
43. Agència de Salut Pública de Barcelona. *La Salut de la Població Immigrant a Barcelona (The Health of the Immigrant Population in Barcelona)*; Agència de Salut Pública de Barcelona: Barcelona, Spain, 2008.
44. Leslie, K.H.; McCowan, C.; Pell, J.P. Adherence to cardiovascular medication: A review of systematic reviews. *J. Public Health* **2019**, *41*, e84–e94. [CrossRef] [PubMed]
45. Derose, S.F.; Green, K.; Marrett, E.; Tunceli, K.; Craig Cheetham, T.; Chiu, V.Y.; Harrison, T.N.; Reynolds, K.; Vansomphone, S.S.; Scott, R.D. Automated Outreach to Increase Primary Adherence to Cholesterol-Lowering Medications. *JAMA Intern. Med.* **2013**, *173*, 38–43. [CrossRef] [PubMed]
46. Kerner, D.E.; Knezevich, E.L. Use of communication tool within electronic medical record to improve primary nonadherence. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2017**, *57*, S270–S273. [CrossRef]
47. Fischer, M.A.; Jones, J.B.; Wright, E.; Van Loan, R.P.; Xie, J.; Gallagher, L.; Wurst, A.M.; Shrank, W.H. A Randomized Telephone Intervention Trial to Reduce Primary Medication Nonadherence. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2015**, *21*, 124–131. [CrossRef]
48. Vinagre, I.; Mata-Cases, M.; Hermosilla, E.; Morros, R.; Fina, F.; Rosell, M.; Castell, C.; Franch-Nadal, J.; Bolibar, B.; Mauricio, D. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* **2012**, *35*, 774–779. [CrossRef]
49. Massimi, A.; De Vito, C.; Brufola, L.; Corsaro, A.; Marzuillo, C.; Migliara, G.; Rega, M.L.; Ricciardi, W.; Villari, P.; Damiani, G. Are community-based nurse-led selfmanagement support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0173617. [CrossRef] [PubMed]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).